

Hipoglicémia Neonatal Persistente Um Caso Clínico de Difícil Diagnóstico

H. PORFÍRIO ⁽¹⁾, E. CARDOSO ⁽²⁾, F. NEGRÃO ⁽³⁾, C. RAMOS ⁽³⁾

Maternidade Bissaya Barreto

Resumo

Os AA apresentam o caso de um recém-nascido (RN) de termo, filho de mãe heroínica que à 5.ª hora de vida iniciou tremores associados a teste rápido de glicemia (Dx) de 16 mg%. Até D18 sempre vigil e episódios de tremores, sudorese, irritabilidade e olhar vago nem sempre coincidentes com hipoglicemia. Após resolução do síndrome de privação persistiram episódios de hipoglicemia assintomática, com necessidade de glicose iv (10-15 mg/kg/min) para além de leite adaptado (LA) em refeições frequentes e volumosas. Foi demonstrada na urina a existência de drogas duras e benzodiazepinas e a restante investigação provou haver hiperinsulinismo. Ensaio de tratamento médico sem sucesso, fez 1.ª convulsão com hipoglicemia a D30. Foi submetido a pancreatectomia subtotal. A histologia mostrou um adenoma.

Trata-se de um caso de hiperinsulinismo de diagnóstico difícil pela sobreposição de sintomatologia de síndrome de abstinência (SA).

Palavras-chave: hipoglicemia neonatal; hiperinsulinismo; síndrome de privação.

Summary

An infant with persistent hyperinsulinemic neonatal hypoglycemia, born from an heroin addict mother, is described. He had tremors and a glycemia of 16 mg/dl by the 5th hour of life. He developed a deprivation syndrome till the 18th day. Hypoglycemic recurrent episodes persisted albeit iv glucose infusion (10-15 mg/kg/min) and frequent abundant meals. Conservative treatment was unsuccessful and he required a subtotal pancreatectomy after the 30th day when the first hypoglycemic seizure occurred. The histology showed as islet-cell adenoma. The deprivation symptoms mismatched those of the hyperinsulinism making difficult to establish the other diagnosis.

Key-words: neonatal hypoglycemia; hyperinsulinism; deprivation syndrome.

Introdução

O consumo de drogas é uma realidade à qual os neonatologistas e pediatras não podem estar alheios. Alguns estudos incidindo na problemática da mulher grávida e do RN mostram que o número de casos tem aumentado ⁽¹⁻⁴⁾.

Vários grupos de fármacos, actuando no sistema nervoso central, podem produzir o síndrome de abstinência (SA): opióides, benzodiazepinas, álcool, barbitúricos, cocaína e anfetaminas. As manifestações são inespecíficas e comuns às várias drogas sendo difícil identificá-las se, dirigidamente, não as procurarmos. Atingem vários departamentos: neurológico (irritabilidade, hiperactividade, alteração do padrão sono/vigília, tremores, hipertonia, clónus, nistagmus e convulsões, estas últimas são raras em todos os SA); autonómico (choro agudo, sudorese, rubor, febre, congestão e hipersecreção nasal, espirros, bocejo constante, sucção sôfrega do punho); gastrointestinal (dificuldades alimentares ou apetite voraz, sucção excessiva, vômitos, diarreia) e respiratório (taquipneia, tiragem).

As alterações do desenvolvimento destas crianças ^(5,6) e os problemas de ordem emocional, familiar e social inerentes ao consumo abusivo de droga condicionam o prognóstico desta situação.

A hipoglicemia da infância por hiperinsulinismo persistente, actualmente denominado síndrome de disregulação ou dismaturação endócrina pancreática, hiperinsulinismo congénito e outrora por nesidioblastose tem uma incidência de 1: 50 000 nados vivos ⁽⁷⁾. Caracteriza-se por hipoglicemia persistente de difícil controlo, com necessidade de glicose iv, >10-12 mg/kg/min para manter a glicemia > 2 mmol/l, ausência de glicosúria, associada a elevação inadequada de insulina, baixas concentrações de ácidos gordos livres e corpos cetónicos em hipoglicémia, com boa resposta glicemizante à glucagona. A sua resolução exige a maioria das vezes pancreatectomia. A anátomo-patologia é variada: hiperplasia difusa dos ilhéus, hiperplasia nodular das células dos ilhéus, em «clusters» e nódulos adenoma-like uni ou multifocais ⁽⁷⁾. O prognóstico pode ser ensombrado pela microcefalia e pelo atraso mental ^(8,9).

A sobreposição da sintomatologia do hiperinsulinismo e do SA, sendo algumas manifestações comuns a ambos, levou a uma dificuldade diagnóstica acrescida. A particularidade da associação destas duas entidades e ainda o intuito de chamar a atenção para o facto de o SA poder passar despercebido justificam a apresentação deste caso.

⁽¹⁾ Hospital Pediátrico de Coimbra (HP).

⁽²⁾ Hospital Distrital da Guarda.

⁽³⁾ Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais (UCIN) – Maternidade Bissaya Barreto – Coimbra.

Entregue para publicação em 96/01/23.

Accepte para publicação em 96/04/23.

Caso Clínico

Produto de III G vigiada, II P, eutócico, às 39 semanas, RN do sexo masculino, PN-3290g. Apgar 6-10-10. À 5.^a hora de vida iniciou tremores dos membros superiores. Apresentava Dx-16 mg/dl, iniciou suplemento de leite adaptado (LA) com boa tolerância, mantendo Dx entre 18 e 24 mg/dl. É internado na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais (UCIN) às 12 horas de vida pela persistência da hipoglicemia.

Antecedentes Familiares: Mãe de 32 anos, heroína-dependente, em desintoxicação. Durante o 1.^o trimestre, desconhecendo estar grávida, tomou para além de heroína («cortada» com piracetam e estricnina), dexfenfluramina e bromazepam. Manteve até ao 8.^o mês de gestação o consumo de heroína e benzodiazepinas. No último mês tomou metadona, benzodiazepinas e escopolamina. Apresentava serologia positiva de infecção antiga a hepatite A vírus B, C e D. HIV e VDRL eram negativos. Irmã, de 3 anos saudável, nasceu com 3090g, e teve alta da maternidade ao 3.^o dia, tendo feito no domicílio SA. Este durou 1 mês e manifestou-se por irritabilidade, sudorese abundante, sofreguidão a mamar e cheiro característico. Na linha materna é referida diabetes tipo II. O pai era toxicodependente. Negaram casos de hipoglicemia na família.

À observação era um RN sem dismorfismos, com boa vitalidade, tónus e reflexos normais, alimentando-se bem. Apresentava uma lesão cutânea de aspecto equimótico e linear (1x4 cm), a nível do hipocôndrio esquerdo. O restante exame era normal. Foram pedidos: glicemia - 54mg/dl, ionograma, calcemia, magnesiemia, fosforemia, TGO, TGP, hemograma e análise sumária de urina que foram normais e pesquisa de açúcares redutores urinários negativa. A toxicologia de urina evidenciou morfina, metadona, metabolitos das benzodiazepinas e cafeína. Iniciou vacinação contra a hepatite B. Score de Finnegan de 5.

Apesar de perfusão de glicose (8mg/kg/min) e LA (200-240 ml/kg/d), a euglicemia não foi atingida. A primeira determinação, a D5, da relação insulina/glicemia foi normal-1,3 (Insulina-1,6µU/ml, Glicemia-1,2mM) e a glucagemia-181pg/ml. Apresentou intermitentemente tremores, sudorese, irritabilidade, e episódios de olhar vago, sucção sôfrega do punho, e excesso de horas acordado para um RN, cujo agravamento correspondeu, em D14, a um Score de Finnegan de 11. Os paroxismos de tremor, sudorese, irritabilidade e olhar vago nem sempre coincidiram com Dx<40 e muito frequentemente apresentou hipoglicemia assintomática. A partir do 18.^o dia os sinais acima referidos desapareceram. A D19 a relação insulina/glicemia foi de 29,5 (insulina-56,1µU/ml, glicemia-1,9 mM), Peptídeo C-5,2ng/ml, a glucagemia-177,4pg/ml. Foram também doseados o cortisol, a hormona de crescimento, o ácido láctico, a TSH e a T4 cujos valores foram normais. A relação insulina/glicemia foi confirmada - 24 (insulina-28,5µU/ml, glicemia-1,1mM). A D30 fez a 1.^a convulsão, com Dx-0mg/dl, caracterizada por: olhar vago, movimentos distónicos das mãos, movimentos laterais da cabeça, seguidos de hipertonia, revolução ocular e desvio do olhar. Reiniciou perfusão de glicose (13-15 mg/kg/min) acrescido do LA e mesmo assim continuou a fazer Dx<40 assintomáticos. O tratamento médico foi ensaiado com prednisolona (3mg/kg/dia p.o.) e depois diazóxido (5-25mg/kg/dia) associado a hidroclorotiazida (2mg/kg/dia) sem sucesso.

Repetiu mais 3 convulsões, a D40, 43 e 47 de características idênticas à 1.^a, e que foram tratadas com glucagina, im.

Apresentou continuamente taquipneia, taquicardia de 180-200/min, mesmo durante o sono, e hiperfagia. Aos 30 dias de vida apresentava fígado palpável a 3,5 cm abaixo do rebordo costal e aumento do tecido adiposo. Realizou ecografia abdominal que não mostrou alterações, nomeadamente pancreáticas. A ecografia cardíaca pedida por aparecimento de sopro sistólico II/VI mostrou hipertrofia concêntrica discreta do ventrículo esquerdo e septo intraventricular. A lesão cutânea evoluiu tornando-se acastanhada, dura, em placa infiltrada, apresentando alguns elementos nodulares amarelados, com cerca de 4 mm de diâmetro, na sua superfície.

Com 1 mês e 23 dias, sob um aporte de glicose (oral e iv) de cerca de 90gr/dia, foi submetido a pancreatectomia subtotal (95%). A ecografia intraoperatória não revelou nódulos. Simultaneamente a lesão cutânea foi biopsada – células anormais de citoplasma granuloso tendo sido excluídas mastocitose e neurofibromatose, mas sem diagnóstico histológico esclarecido.

A análise histológica da peça operatória revelou «um foco de ilhéus de Langerhans dispostos lado a lado de tamanhos irregulares – foco adenomatoso tipo insulínoma». No pós-operatório imediato fez episódios transitórios de hiper (máx 21mM) e hipoglicemia (mín 1,8mM) assintomáticos.

Em controlo clínico aos 4 meses encontramo-lo sem queixas, peso, estatura e perímetro craniano no P50-75. O desenvolvimento psicomotor e o exame físico eram normais, mantendo a lesão cutânea as mesmas características. A relação insulina/glicemia foi 1,01 (insulina-5,6µU/ml, glicemia-5,5mM) e os marcadores de hepatite bem como as transaminases eram negativos, à excepção do anticorpo anti-Hbs.

Comentários

As complicações resultantes do abuso de drogas durante a gravidez são maioritariamente neonatais e pediátricas^(5, 10). O início, a duração e a gravidade do SA são variáveis conforme o(s) tipo(s) de droga(s), a dose e a data da última toma relativamente ao parto, e da velocidade de eliminação na mãe e no RN. Excluindo a hipótese de nascer em intoxicação aguda, facto que põe problemas concretos de resolução imediata, o SA geralmente tem início por volta do 2.^o, 3.^o dias de vida podendo manifestar-se somente após a alta da maternidade, o que aconteceu com a irmã deste RN.

Este caso clínico foi de início assaz difícil de interpretar pelo emaranhado de sintomatologia inespecífica e comum às suas entidades clínicas – os tremores, a sudorese, a taquicardia, a taquipneia e a hiperfagia.

Era conhecido o consumo de diversas drogas e medicamentos, pela mãe, e toda a sintomatologia era compatível com um SA (tempo excessivo vigíl, os tremores, a irritabilidade, a taquipneia, a sudorese, a sucção sôfrega do punho, a hiperfagia). Houve exacerbação crescente dos sinais culminando no 14.^o dia de vida, com um Score de Finnegan de 11, o qual foi avaliado em 5 no 1.^o dia de vida. O diagnóstico de SA foi confirmado laboratorialmente pela presença na urina de morfina, metabólito da heroína, metadona e metabólitos das benzodiazepinas. Cada

uma destas drogas só por si originaria SA. O tratamento do SA é de suporte se os sinais são ligeiros, mas se graves, particularmente diarreia aquosa persistente, vômitos, má progressão ponderal, ou convulsões poderá ser farmacológico (fenobarbital, diazepam, clorpromazina, paregórico) ^(5, 11).

A hipoglicemia não faz parte da manifestação sindrômica da privação a drogas tendo imposto por isso *ab initio* um segundo diagnóstico, que durante alguns dias foi iludido por uma relação insulina/glicemia normal, esta não explicável senão por algum erro técnico ou de transporte da amostra.

No período neonatal, a hipoglicemia é em geral transitória e associada a diabetes materna, ACIU, Síndrome de Clifford, prematuridade, asfíxia, sépsis ⁽¹¹⁾.

O hiperinsulinismo constitui cerca de 1% de todos os casos de hipoglicemia, e é a causa mais frequente de hipoglicemia persistente no período neonatal ⁽¹²⁾. De aparecimento esporádico, há no entanto descrição de casos familiares que tornam consistente a hipótese da sua transmissibilidade autossômica recessiva ^(13, 14).

O diagnóstico apoiou-se numa relação insulina/glicemia muito elevada quando em hipoglicemia, associado a glucopenemia elevada, na ausência de acetona e de açúcares redutores urinários, e com valores normais de cortisol, hormona de crescimento, ácido láctico, TSH, T4 e Peptídeo C. Excluíram-se situações como alterações do glucagon, doença metabólica, défice hormonal e administração exógena de insulina. A elevação da glucagínia, existente no nosso caso, parece correlacionar-se com a duração e a gravidade da hipoglicemia por hiperinsulinismo segundo um estudo recente ⁽¹⁵⁾.

A hipertrofia cardíaca caracterizada ecocardiograficamente por espessamento concêntrico do ventrículo esquerdo, e septo intraventricular, é também descrita por outros autores associando-a ao hiperinsulinismo ⁽¹⁶⁾, enquanto outros a associaram à administração prolongada de diazóxido ⁽¹⁷⁾. Relativamente ao nosso caso consideramos que a duração do tratamento com diazóxido (17 dias) não foi prolongada e portanto a hipertrofia cardíaca e o aumento do pâncreas serão antes manifestações de elevada utilização de glicose à semelhança do que acontece com o filho de mãe diabética ⁽¹⁸⁾.

Os meios imagiológicos como a ecografia, a tomografia axial computadorizada, a ressonância magnética nuclear ou mesmo a angiografia cefálica selectiva constituem auxiliares diagnósticos pouco rentáveis ⁽⁹⁾. A ecografia intra-operatória aumentaria essa rentabilidade ⁽¹⁹⁾. Outros exames como a injeção intra-arterial de cálcio e colheita posterior de sangue a nível da veia hepática ou a colheita de sangue via transhepática percutânea são prometedores na localização do insulínoma ⁽²⁰⁾.

O tratamento médico do hiperinsulinismo é protagonizado por uma oferta em glicose apropriada e por fármacos hiperglicemizantes: o diazóxido, as tiazidas, o glucagon, a somatostatina ou o seu análogo de semi-vida mais longa o octreotida ^(13, 14, 21-23). Há casos, referidos na literatura que curaram com tratamento médico exclusivo ^(14, 23). No entanto a maioria das vezes há necessidade de proceder a pancreatectomia de 95% ⁽⁹⁾ e quando esta não é eficaz a pancreatectomia total ^(8, 24). Na crise de hipoglicemia o tratamento deve consistir na injeção de glucagon i.m.

O diagnóstico precoce e o tratamento eficaz do hiperinsulinismo tem como objectivo fundamental a prevenção do atraso mental, a sequelas mais frequente.

BIBLIOGRAFIA

- Dicker M, Leighton E A. Trends in the US prevalence of drug-using parturient women and drug-affected newborns, 1979 through 1990. *Am J Public Health*. 1994; 84: 1433-8.
- Funkhouser AW, Butz AM, Feng TI, McCaul ME, Rosenstein BJ. Prenatal care and drug use in pregnant women. *Drug Alcohol Depend*. 1993; 33: 1-9.
- Hepburn M. Drug use in pregnancy. *Br J Hosp Med*. 1993; 49: 51-5.
- Perez BL, Arrate ZJK, Fortea JE, Echaniz UI, Saitua IG, Delgado RA. Aspectos clínicos y epidemiológicos del síndrome de abstinencia neonatal. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 1993; 50: 843-8.
- Hoergerman G, Schnoll S. Narcotic Use in Pregnancy. Chemical Dependency and Pregnancy. *Clin Perinat*. 1991; 18: 51-76.
- Barlow SM. Drugs in pregnancy: effects on post-natal development and behaviour. *TIPS* June 1982.
- Bruining GJ. Recent advances in hiperinsulinism and the pathogenesis of diabetes mellitus. *Current Opinion in Pediatrics* 1990; 2: 758-65.
- Willberg B, Muller E. Surgery for nesidioblastosis – indications, treatment and results. *Prog Pediatr Surg*. 1991; 26: 76-83.
- Sptiz L, Bhargava RK, Grant DB, Leonard JV. Surgical treatment of hyperinsulinaemic hypoglycaemia in infancy and childhood. *Arch Dis Child*. 1992; 67: 201-5.
- Casado JF, Bano RA, Lirio CJ, Solero OR. Hijos de padres heroinomanos: un grupo de riesgo. Estudio de 119 casos. *An Esp Pediatr*. 1993; 39 (2): 125-31.
- Bean X. Maternal Substance Abuse. In: Schaffer and Avery's Diseases of the Newborn. 6 ed WB Saunders Philadelphia, 1991: 243-53.
- Thomas CG, Underwood MD, et al. Neonatal infantile hypoglycemia due to insulin excess. *Ann Surg* 1977; 185: 505-7.
- Thornton PS, Alter CA, Katz LE, Baker L, Stanley CA. Short and long-term use of octreotide in the treatment of congenital hiperinsulinism. *J Pediatr*. 1993; 123(4): 637-43.
- Horev Z, Ipp M, Levey P, Daneman D. Familial hiperinsulinism: Successful conservative management. *J Pediatr* 1991; 119: 717-20.
- Pronicka E, Grusczyńska B, Wozniwicz B, Cedro A, Kaminski W, Lesiewska A. Pancreatic glucagon levels in infants and children with hiperinsulinemia. *J Pediatr*. 1995; 126(6): 948-51.
- Harris JP, Ricker AT, Gray RS, Steed RD, Guttai JJ. Reversible hypertrophic cardiomyopathy associated with nesidioblastosis. *J Pediatr*. 1992; 120: 272-5.
- Parker JJ, Allen DB. Hypertrophic cardiomyopathy after prolonged diazóxido therapy for hiperinsulinemic hypoglycemia. *J Pediatr*. 1991; 118: 906-8.
- Cooper MJ, Enderlein MA, Tarnoff H, Rogé CL. Asymmetric Septal Hypertrophy in infants of diabetic mothers. *AJDC*. 1992; 146: 226-9.
- Norton JA, Shawkes TH, Doppmann JL. Localization and surgical treatment of occult insulínomas. *Ann Surg*. 1990; 212: 615-20.
- Vassilopoulou-Sellin R, Ajani J. Islet cell tumors of the pancreas. *Endoc and Metab Clin of North Am*. 1995; 23: 53-65.
- Tauber MT, Harris AG, Rochiccioli P. Clinical use of the long acting somatostatin analogue octreotide in pediatrics. *Eur J Pediatr*. 1994; 153(5): 304-10.
- Otonkoski T, Andersson S, Simell O. Somatostatin regulation of beta-cell function in the normal human fetuses and in neonates with persistent hiperinsulinemic hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993; 76(1): 184-8.
- Glaser B, Hirsh HJ, Landau H. Persistent hiperinsulinemic hypoglycemia of infancy: long-term octreotide treatment without pancreatectomy. *J Pediatr*. 1993; 123: 644-50.
- Dohrmann P, Mengel W, Splieth J. Total pancreatectomy in a case of nesidioblastosis due to persisting hiperinsulinism following subtotal pancreatectomy. *Prog Pediatr Surg*. 1991; 26: 92-5.

Correspondência: Dr.ª Conceição Ramos
Maternidade Bissaya Barreto
3000 Coimbra