

PÂNCREAS ENDÓCRINO

LUÍSA CORTESÃO, ANTÓNIO MACHADO SARAIVA, LILIANA GUERREIRO

Serviço de Endocrinologia Diabetes e Metabolismo do Hospital de Egas Moniz. Lisboa

R E S U M O

As principais funções dos ilhéus de Langerhans são, por um lado, regular o armazenamento/disponibilidade de energia, por outro, proteger o organismo das grandes variações glicémicas, sobretudo da hipoglicemia. A diabetes insulino-dependente (DMID) resulta da destruição auto-imune da célula B. A prevenção da diabetes tem sido conseguida em investigação animal; na espécie humana, o rastreio e tratamento dos indivíduos de risco foi já iniciado nalguns centros. A imunossupressão tem tido algum sucesso em doentes com DMID de curta duração. Em relação à terapêutica da DMID, verificou-se que os regimes de insulino-terapia intensiva atrasam o aparecimento e a progressão das complicações crónicas. A diabetes não insulino-dependente (DMNID) não decorre apenas da disfunção da célula B: associa-se ao síndrome X ou síndrome plurimetabólico. A base da sua prevenção e terapêutica está numa alimentação e actividade física adequadas. Os tumores endócrinos pancreáticos são raros. Produzem péptidos e hormonas normalmente segregados pelas células do ilhéus, ou outros que não são aí normalmente segregados. Frequentemente integram-se no quadro de neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (MEN 1) pelo que esta doença deverá ser sempre rastreada. Se o rastreio for positivo terá de ser estendido aos familiares. O insulínoma é a causa mais comum de hipoglicemia pós-absortiva não induzida por drogas. São estas as principais responsáveis pelas hipoglicemias, sendo as mais comuns a insulina, as sulfonilureias e o álcool. Alguns tumores não insulares podem causar hipoglicemia. O insulínoma é geralmente único, mas pode ser multicêntrico e acompanhado de hiperplasia celular e nesidioblastose. A sintomatologia de neuroglicopenia pode levar à confusão com doença neuropsiquiátrica. O diagnóstico baseia-se na comprovação de hipoglicemia pós-absortiva acompanhada de hiperinsulinismo. O gastrinoma produz o síndrome de Zollinger Ellison, caracterizado por úlceras pépticas de evolução fulminante. O tumor é frequentemente maligno, e pode também ser multicêntrico, acompanhado de hiperplasia e nesidioblastose. O diagnóstico é confirmado pela confirmação da hiperacidez e hipergastrinemia. Hoje em dia a gastrectomia foi praticamente substituída pela terapêutica médica com inibidores da secreção gástrica e tumoral. A cintigrafia com análogos da somatostatina e a ecografia pancreática endoscópica e intra-operatória são os métodos considerados mais sensíveis na localização de todos estes tumores.

S U M M A R Y

Endocrine pancreas

The islets of Langerhans provide energy storage and disposal, and protection from plasma glucose excursions, especially hypoglycemia. Insulin dependent diabetes mellitus (IDDM) results from autoimmune beta-cell damage. Prevention of IDDM has already been achieved in animal investigation and some centers are now screening and treating individuals at high risk for developing IDDM. Immunosuppressive drugs can induce transient remission of recent-onset IDDM. Intensive insulin treatment of IDDM delays the onset and slows the progression of long-term complications. Non insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) is the result of beta-cell malfunction and is strongly associated with X syndrome. Diet and exercise are of undoubted importance in NIDDM prevention and treatment. Functional endocrine tumors of the pancreas (FET) are rare hormone and peptide-secreting neoplasms. These peptides may or may not occur naturally in the islets. FETs often occur with multiple endocrine neoplasia 1 (MEN 1) so that MEN1 screening should always be performed, and extended to family members whenever diagnosed. Drugs - alcohol, insulin and sulfonilureas - are the main cause of hypoglycemia. Insulinoma is the main cause of post-absorptive organic hypoglycemia. Non islet-cell tumors seldom cause hypoglycemia. Insulinoma often is a solitary tumor, but it may be multicentric and may coexist with cell hyperplasia and nesidioblastosis. Symptoms of neuroglycopenia may be mistaken for neuropsychiatric disease. The diagnosis is based on confirmation of post absorptive hypoglycemia and hyperinsulinism. Gastrinoma causes Zollinger-Ellison syndrome (ZES) which

is characterized by fulminating peptic ulcer disease. The tumor is often malignant, and it may be multicentric and may occur with cell hyperplasia and nesidioblastosis. The diagnosis of ZES is confirmed by demonstrating hyperacidity and hypergastrinemia. Nowadays gastrectomy is usually replaced by medical treatment with inhibitors of gastric and tumor secretion. The best methods for localization of all these tumors are scintigraphy using radiolabelled somatostatin analogs, and intraoperative pancreatic sonography.

OS ILHÉUS DE LANGERHANS

Os ilhéus de Langerhans foram descritos pela primeira vez por Paul Langerhans em 1869. Mas a atribuição da glicorregulação ao pâncreas foi estabelecida vinte anos depois, e o seu relacionamento com as células dos ilhéus foi ainda mais tardio¹.

Hoje distinguimos diversos tipos celulares com funções diferentes. As células B ou β produzem insulina; localizam-se na zona central (medula) do ilhéu. As células A ou α que produzem glucagon, as células D ou δ que produzem somatostatina, as células PP, produtoras de polipeptido pancreático e ainda as células D1 e P, localizam-se na sua periferia (córtex). Como veremos, esta localização não é ocasional, relacionando-se com a regulação hormonal dentro do próprio ilhéu.

A secreção de glucagon é inibida pela insulina. Por seu lado a secreção de insulina é estimulada pelo glucagon. A somatostatina inibe a secreção de insulina e de glucagon, mesmo em concentrações muito baixas. Um aumento da concentração de glucagon inibe a secreção de somatostatina.

A via principal de comunicação entre as diferentes células dos ilhéus parece ser a circulação local. O fluxo faz-se da medula para o córtex do ilhéu². Assim, as células A (e D), situadas no córtex, estão sujeitas às concentrações locais de insulina: a acção das variações desta hormona sobre a secreção de glucagon pela célula A é facilitada. Pelo contrário, a célula B está sujeita apenas aos níveis sistémicos de glucagon, pelo que a alteração da secreção deste tem um efeito mais atenuado sobre a secreção de insulina (figura 1).

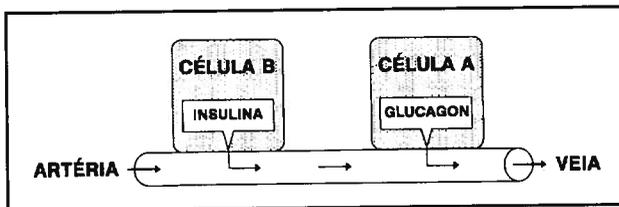


Fig. 1 - Representação esquemática do fluxo sanguíneo da célula B para a célula A (ver texto).

Vejam agora o efeito da concentração de glicose sobre as células A e B.

Pode considerar-se que a principal função dos ilhéus é proteger o organismo das grandes variações glicémicas, sobretudo das descidas de glicemia. Este facto é vital nomeadamente na preservação do sistema nervoso central: a hipoglicemia leva à morte da célula nervosa.

Numa situação de glicemia baixa, tal como pode acontecer no jejum ou com o exercício, a secreção de insulina é inibida; em consequência a utilização periférica de glicose diminui, e a libertação de ácidos gordos livres pelo adipoci-

to é estimulada, proporcionando uma fonte alternativa de energia (é esta a razão da *cetose de jejum*). Por outro lado, os níveis baixos de glicose e insulina levam ao aumento de secreção de glucagon: a produção hepática de glicose (gliconeogénese e glicogenólise) é estimulada.

Se a glicemia aumenta, por exemplo devido à ingestão de açúcar, a secreção de insulina aumenta, e a de glucagon diminui. Criam-se assim as condições para o armazenamento de energia: a insulina estimula a síntese hepática de glicogénio, a lipogénese hepática e do adipócito, e a acumulação, mas também a utilização de glicose noutros tecidos insulino-sensíveis, como por exemplo o músculo (figura 2).

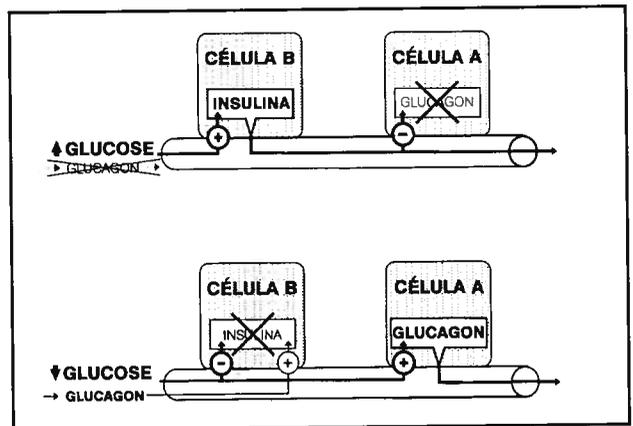


Fig. 2 - Representação esquemática das interações entre insulina e glucagon nas situações de hiperglicemia e hipoglicemia (ver texto).

Muitos outros factores intervêm na glicorregulação e contribuem para a disponibilidade e o armazenamento de energia. As catecolaminas desempenham um papel importante na regulação hormonal do ilhéu e no metabolismo extrapancreático da glicose. A adrenalina, que é libertada em resposta à hipoglicemia, inibe a insulino-secreção, estimula directamente a produção hepática de glicose e limita a sua utilização periférica. A hipoglicemia estimula igualmente a produção de cortisol e de hormona de crescimento (GH) que, em condições fisiológicas, contribuem marginalmente para a subida da glicemia. Algumas hormonas e péptidos intestinais são libertados na presença de glicose³ estimulando a secreção de insulina ainda antes da subida de glicemia.

PATOLOGIA DO PÂNCREAS ENDÓCRINO

DIABETES

Diabetes insulino-dependente

Etiologia

A destruição da célula B que leva à diabetes insulino-dependente (DMID) é hoje atribuída a fenómenos de auto-

imunidade humoral e celular com uma importante determinante genética. Exemplos de argumentos nesse sentido são a presença nos diabéticos recém diagnosticados de anticorpos dirigidos contra as células do ilhéu (ICA), a associação de determinados antígenos de histocompatibilidade (HLA) a um risco aumentado - HLA DR3 e DR4 - ou reduzido - HLA DR2 - de DMID, e a associação frequente a outras patologias auto-imunes no contexto dos síndromas polien-dócrinos auto-imunes tipo I e II.

O desenvolvimento da DMID pode dividir-se em três fases:

- 1 - susceptibilidade genética.
- 2 - fase de *pré-diabetes*, que corresponde ao início da destruição da célula B e ao aparecimento da insulite.
- 3 - diabetes clínica.

O desenvolvimento de auto-imunidade activa contra a célula B tem sido atribuído a factores genéticos e ambientais.

Prevenção da DMID

A prevenção da DMID é, ainda hoje do domínio da investigação, não sendo portanto corrente na prática clínica. A actuação na fase 1 e 2 implica, por um lado, identificar os indivíduos com risco aumentado de DMID, por outro, dispor de armas eficazes na prevenção da passagem à fase seguinte. Compreende-se à partida as dificuldades desta abordagem dado que risco aumentado não significa doença obrigatória: mesmo os gémeos monozigóticos de doentes com DMID têm uma concordância estimada em 30 a 50%⁴; por outro lado, a presença de anticorpos anti-ilhéu e de insulite não significa obrigatoriamente progressão para diabetes clínica^{5,6,7,8}.

A prevenção da diabetes tem sido ensaiada exaustivamente em investigação animal, com alguns resultados promissores.^{9,10} Na espécie humana, o rastreio e tratamento dos indivíduos de risco foi iniciado nalguns centros; têm sido utilizados fármacos imuno-moduladores e também anti-oxidantes. Este tipo de abordagem tem ainda um carácter experimental: o rastreio, mesmo se feito apenas aos familiares directos de diabéticos e a doentes com síndrome poliendócrino auto-imune, é dispendioso; por outro lado, não são detectados todos os futuros casos esporádicos, que são a grande maioria.

Travar o processo no início da diabetes clínica tem também sido tentado, nomeadamente com recurso à imunossupressão^{11,12}. Este tipo de terapêutica tem tido algum sucesso em doentes com DMID de curta duração (menos de 6 semanas¹²), mas o período de remissão termina geralmente com a interrupção do tratamento. Tendo em conta os efeitos colaterais e o incómodo da própria imunossupressão, esta não parece por enquanto trazer vantagens reais ao diabético, mantendo-se uma terapêutica experimental.

Outra abordagem possível no período em que ainda existe secreção residual de insulina, é a insulino-terapia intensiva. É bem conhecido o período de *lua de mel* que se segue à instituição de insulino-terapia. Este fenómeno parece corresponder a alguma recuperação da célula B, induzida pela insulina exógena. A insulino-terapia intensiva coloca a célula B em repouso, o que, de algum modo, irá atrasar o processo de destruição auto-imune.

Os imuno-moduladores e os anti-oxidantes¹⁰, de que é exemplo a nicotinamida, têm sido ultimamente apontados como tendo ainda algum efeito benéfico na preservação da função residual, ou mesmo nalguma recuperação do ilhéu.

A identificação e o controlo dos factores ambientais (víroses¹³, antígenos de origem alimentar^{14,15} e outros) que contribuem para o processo que leva à destruição da célula B terão seguramente importância na prevenção da doença.

Terapêutica

A insulino-terapia e a educação constituem o núcleo da terapêutica da DMID. Tem sido ultimamente chamada a atenção para o papel de um regime de insulino-terapia intensiva, com obtenção de quase normoglicemia, na evolução mais favorável da diabetes: de acordo com o relatório do *The Diabetes Control and Complications Trial Research Group* (DCCT)¹⁶ os doentes assim tratados apresentam uma incidência notavelmente mais baixa de complicações crónicas, e uma evolução mais favorável destas complicações. O entusiasmo provocado pelas conclusões do DCCT não deve fazer perder de vista que nem todos os insulino-dependentes têm condições para este regime terapêutico. O risco aumentado de hipoglicemia grave dificulta a sua aplicação em várias situações: os diabéticos com contra-regulação hormonal e/ou sintomatologia de alarme diminuída - doentes com neuropatia autonómica ou sob medicação β -bloqueante -, os que não têm apoio familiar e acesso rápido a cuidados de saúde diferenciados, e os doentes com dificuldades de compreensão, comunicação ou desempenho. Um programa educativo adequado é indispensável. A injeção de insulina rápida antes das refeições e de insulina de acção intermédia ou prolongada para substituir a secreção basal exige uma adaptação de doses diária, de acordo com as necessidades ou prevendo os aportes/gastos energéticos. Evidentemente, só a monitorização da glicemia capilar, a par do conhecimento do valor dos alimentos e do efeito do exercício físico, permite manter um regime deste tipo.

Diabetes não insulino dependente

Etiologia

A diabetes não insulino dependente (DMNID) passa pela disfunção da célula B, mas esta poderá não ser a alteração primária que leva à doença. Aliás, a DMNID é uma doença heterogénea, e muito provavelmente existe mais do que um mecanismo fisiopatológico na origem dum quadro semelhante.

De um modo geral pode afirmar-se que na DMNID há por um lado insulino-resistência dos tecidos insulino-sensíveis, por outro hipoinsulinemia e hiperglicagonemia, quando não absolutas pelo menos relativas, se se tiver em conta o valor da glicemia. Um dos modelos etiopatogénicos possíveis parte da insulino-resistência. Esta desencadeia uma hiperinsulinemia, que numa primeira fase será suficiente para manter normais os níveis de glicemia. A célula B segrega, conjuntamente com a insulina, o chamado polipéptido amilóide do ilhéu¹⁷. A acumulação de amilóide no ilhéu irá provocar disfunção da célula B, com hipoinsulinemia relativa e conseqüente hiperglicemia. A diminuição da

concentração de insulina provoca aumento da secreção do glucagon, aumentando o débito hepático de glicose. Finalmente, a própria hiperglicemia tem um efeito tóxico sobre a célula B¹⁸, agravando a sua disfunção.

A DMNID e a intolerância à glicose associam-se ao chamado síndrome X ou síndrome plurimetabólica, de que fazem parte, a obesidade andróide (com aumento relativo de gordura visceral), a hipertensão arterial, a dislipidemia, a disfunção ovárica (síndrome de ovário poliquístico) e a hiperuricemia. Esta situação é fortemente marcada por factores genéticos, mas o desenvolvimento de doença é também dependente de factores ambientais como o sedentarismo e a alimentação hipercalórica, pobre em comantix e demasiado rica em proteínas e gorduras. A insulino-resistência poderá constituir, pelo menos nas populações de raça branca, o elo entre as diferentes manifestações do síndrome¹⁹.

Prevenção e terapêutica

A base da prevenção e da terapêutica da DMNID está na alteração dos factores ambientais que a propiciam, condicionam o seu mau controlo metabólico, e apressam o aparecimento e o agravamento das complicações crónicas. Desta forma, tal como para a DMID, a educação do diabético, mas também do indivíduo geneticamente predisposto, é fundamental. Um programa alimentar e de exercício correctos são muitas vezes suficientes. No entanto, deverá recorrer-se a terapêutica medicamentosa sempre que aquelas medidas não bastem para obter um controlo metabólico e tensional, e um perfil lipídico adequados.

TUMORES ENDÓCRINOS DO PÂNCREAS

A maior parte dos tumores endócrinos intestinais, se excluirmos os tumores carcinóides, têm origem pancreática. Mesmo assim os tumores endócrinos pancreáticos são raros. A sua incidência anual está estimada em 1/200.000²⁰. Os mais frequentes são o insulino e o gastrinoma.

Estes tumores podem produzir péptidos e hormonas normalmente segregados pelas células do ilhéu como a insulina, o glucagon ou a somatostatina, ou outros que não são aí normalmente segregados: gastrina, polipéptido intestinal vasoactivo (VIP), calcitonina, ACTH, CRH, GRH, HCG etc.. O mesmo tumor pode produzir mais do que uma hormona ou péptido. A sua clínica está relacionada com os efeitos previsíveis da secreção hormonal exagerada. Assim, um tumor produtor de ACTH ou CRH produz um síndrome de Cushing, um tumor produtor de GRH dará origem a um quadro de acromegalia. O somatostatina produz efeitos semelhantes aos da administração dos análogos da somatostatina: dispepsia, litíase biliar, intolerância à glicose ou diabetes e esteatorreia. O VIPoma origina um quadro de diarreia aquosa profusa, acompanhada de hipocaliémia, acidose metabólica e hipocloremia.

O quadro clínico do glucagonoma é caracterizado por uma dermatite necrolítica migratória, acompanhada de glossite e estomatite, a par de intolerância à glicose, hip aminoacidemia e perda de peso. Na altura do diagnóstico este tumor tem geralmente dimensões superiores

às dos outros tumores endócrinos do pâncreas (3 a 35cm²¹); é frequentemente maligno (82%), apresentando-se metastizado em 50% dos casos²². O diagnóstico é confirmado pela glucagonemia muito aumentada na presença de uma massa pancreática. É importante excluir outras situações em que há aumento de secreção do glucagon: diabetes, pancreatite, hepatopatia, ou situações de stress como queimaduras graves ou enfarte de miocárdio, embora os níveis plasmáticos de glucagon sejam habitualmente mais baixos nestas situações (< 500pg/ml)²².

Os tumores endócrinos malignos do pâncreas têm frequentemente uma capacidade secretora multipotencial. De um modo geral são de crescimento lento. A morte pode resultar do efeito local do tumor ou das suas metástases, ou dos efeitos da produção hormonal excessiva. A cura é rara, mas a cirurgia e a quimioterapia, a par da terapêutica médica com substâncias que inibem os efeitos dos produtos bioactivos ou a sua secreção pelo tumor, de que são exemplo o diazóxido no insulino, os antagonistas dos receptores H₂ e mais recentemente os inibidores da H⁺K⁺ATPase no gastrinoma, e de um modo geral o análogo da somatostatina octreótido, permitem em muitos casos uma sobrevida longa e relativamente livre de sintomas²³.

Neoplasia endócrina múltipla tipo 1

A neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (MEN 1) é uma situação de causa genética, de transmissão autosómica dominante. Nesta doença associam-se o hiperparatiroidismo com hiperplasia ou adenoma das paratíroides, e neoplasias ou hiperplasia dos ilhéus de Langerhans e da hipófise. Assim, a presença de tumor endócrino do pâncreas obriga ao rastreio de MEN 1 no doente, e, se este for positivo, deverá ser feito o rastreio dos familiares. Os doseamentos de cálcio ionizado e paratormona permitem identificar os portadores do gene antes do aparecimento da morbilidade relacionada com as alterações dos ilhéus ou da hipófise²⁴. Alguns autores aconselham, além dos referidos, o doseamento da gastrina e da prolactina, esta apenas nas mulheres²⁴. Estes exames devem ser repetidos todos os 5 anos.

Hipoglicemia e insulino.

Hipoglicemia

Já foi referido anteriormente que o organismo dispõe de várias linhas de defesa contra a hipoglicemia. Em teoria, para que a glicose atinja níveis anormalmente baixos existirá ou uma diminuição do seu aporte à circulação, ou um aumento do gasto. Na realidade, e uma vez que o fígado tem a capacidade de aumentar várias vezes a produção de glicose, é raro a hipoglicemia de causa endógena resultar apenas de um aumento do gasto.

Hipoglicemia reactiva e hipoglicemia pós-absortiva

É muito importante distinguir a hipoglicemia reactiva ou pós-prandial da hipoglicemia pós-absortiva ou de jejum, uma vez que é esta última que pode ser resultado de doença orgânica. Valores de glicemia de jejum inferiores a 2.5mmol/l (45mg/dl) na presença dos restantes elementos da tríade de Whipple - sintomatologia caracte-

rística que melhora com a subida da glicemia - são indicadores seguros de hipoglicemia pós-absortiva.

Drogas e hipoglicemia

A maior parte dos episódios de hipoglicemia deve-se ao efeito de drogas: insulina, sulfonilureias e álcool. A hipoglicemia induzida pela insulina exógena é, de um modo geral, fácil de corrigir. Pelo contrário, a hipoglicemia induzida pelas sulfonilureias pode persistir ou recidivar nas primeiras 72 horas, pelo que obriga ao internamento do doente. Isto acontece não só com as drogas de semi-vida longa, como também com a glibenclamida: o seu efeito estimulante sobre a célula B mantém-se mesmo quando já não se detecta a droga em circulação. As alterações da contra-regulação por neuropatia autonómica, insuficiência hepática ou drogas simpaticolíticas potenciam o risco de hipoglicemia e dificultam a sua correcção. O mesmo acontece quando o doente se encontra sob a acção de outras drogas hipoglicemiantes ou que interferem com o metabolismo das sulfonilureias, como por exemplo álcool, salicilatos, cumarínicos, cloranfenicol, fenilbutazona, fibratos e sulfonamidas.

O álcool inibe a neoglicogénese hepática, atrasa a resposta adrenérgica e em menor medida a do glucagon à hipoglicemia, e inibe a produção de cortisol e GH²⁵. A hipoglicemia induzida pelo álcool é rara em adultos saudáveis. Os que sofrem de insuficiência hepática, insuficiência renal ou fazem medicação hipoglicemiante, e as crianças, têm, pelo contrário, um risco apreciável de hipoglicemia grave e prolongada.

Neoplasia e hipoglicemia

Algumas neoplasias não de células B podem igualmente causar hipoglicemia. São geralmente tumores mesenquimatosos de grandes dimensões como o leiomioma, o fibrosarcoma, o mesotelioma ou o linfossarcoma. Alguns carcinomas como o hepatoma e o carcinoma da supra-renal podem igualmente levar a hipoglicemia pós absorptiva. A causa é multifactorial, podendo atribuir-se ao aumento da utilização da glicose associada à produção inadequada de glicose pelo fígado, ou à alteração da secreção das hormonas contra-reguladoras. Nalguns casos tem sido possível demonstrar a produção pelo tumor de IGFII. Esta hormona, com alguns efeitos semelhantes à insulina, pode contribuir para o quadro de hipoglicemia.

Insulinoma

Se excluirmos os doentes sob sulfonilureias, a grande maioria dos casos de hipoglicemia por produção excessiva de insulina pela célula B deve-se à presença de um insulinoma. A hipoglicemia por hiperinsulinismo de causa auto-imune é muito rara e é atribuída, pelo menos nalguns casos, à presença de anticorpos dirigidos contra a célula B com acção agonista sobre o receptor da insulina²⁶. A produção aumentada de insulina nos vários síndromas genéticos de insulino-resistência extrema, nos quais existe uma diminuição da sensibilidade à insulina dos tecidos insulino-sensíveis, não conduz, como facilmente se compreende, a hipoglicemia.

O insulinoma é raro, embora seja o mais frequente dos tumores endócrinos do pâncreas. A sua incidência anual

está estimada em 1/milhão²⁰. Trata-se geralmente de uma lesão única e benigna (66 a 85% dos casos²⁷). Por vezes encontra-se mais do que um tumor, ou mesmo hiperplasia celular, frequentemente segundo um padrão em que grupos de células se dispõem junto aos ductos pancreáticos - nesidioblastose (figura 3). As formas multicêntricas e com hiperplasia são mais comuns na criança e quando associadas a MEN 1. Neste último caso a malignidade das lesões é frequente²⁷.

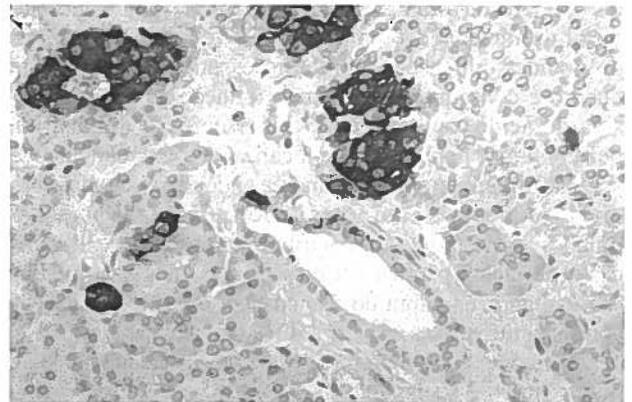


Fig. 3 – Nesidioblastose: hiperplasia celular segundo um padrão em que grupos de células se dispõem junto aos ductos pancreáticos. Trata-se de um caso de insulinoma com recidiva do quadro clínico pós cirurgia. (Cortesia da Dra. Margarida Ferreira - Centro Hospitalar do Funchal).

Se o tumor único benigno tem um prognóstico favorável, a presença de mais do que uma lesão, sobretudo se associada a nesidioblastose, torna provável a recidiva pós cirurgia, mesmo se as lesões são histologicamente benignas.

A sintomatologia do insulinoma é variável, e resulta por um lado da contra-regulação adrenérgica - sudção, tremor, palpitações - por outro da neuroglicopénia - confusão, amnésia, alterações do comportamento, convulsões e coma, o que leva por vezes à confusão com doença neuro-psiquiátrica. Frequentemente manifesta-se de manhã, antes do pequeno almoço, devido ao período mais longo de jejum nocturno

Para se fazer o diagnóstico hiperinsulinismo endógeno terá de documentar-se a presença de hipoglicemia pós-absortiva. Uma única glicemia de jejum, obtida durante uma hipoglicemia sintomática, inferior a 2,5mmol/l (45mg/dl), com insulinemia superior a 72pmol/l (10U/ml) e peptídeo C superior a 0,50nmol/l (1,5ng/ml), na presença da tríade de Whipple, é suficiente. É no entanto preferível obter pelo menos três amostras nestas condições. Excluída a ingestão de sulfonilureias, o diagnóstico de insulinoma é quase certo. No caso de não se obter valores basais diagnósticos, a investigação deverá ser realizada em centro especializado. Os dois exames actualmente mais recomendados são a prova de jejum prolongado e o clamp euglicémico. A prova de jejum prolongado (até 72h) é interrompida com a obtenção de valores de glicemia que permitam o diagnóstico: 2,2mmol/l (40mg/dl). Valores de insulinemia e peptídeo C superiores aos indicados anteriormente são considera-

dos diagnósticos. As técnicas de clamp euglicêmico baseiam-se no conhecimento de que quando existe um insulínoma a administração de insulina exógena não suprime a secreção de insulina, ao contrário do que acontece normalmente^{28,29,30}.

Gastrinoma e síndrome de Zollinger-Ellison

O síndrome de Zollinger-Ellison caracteriza-se pela presença de uma ou várias úlceras pépticas recorrentes, que podem ter uma localização atípica (jejuno, porção distal do duodeno), e uma evolução fulminante, atingindo grandes dimensões num curto espaço de tempo. Este quadro é consequência de uma produção gástrica excessiva de ácido, em resposta à hipersecreção de gastrina por um tumor geralmente de localização pancreática.

O gastrinoma é um dos tumores endócrinos do pâncreas mais frequentes, com uma incidência anual de 1/2,5 milhões²⁰. Mesmo assim contribui para menos de 1% dos casos de úlcera péptica²¹. Cerca de 60% dos gastrinomas são malignos na altura do diagnóstico, e destes, 50 a 80% apresentam metástases²⁰. 20 a 40% dos doentes têm MEN 1²¹. Tal como o insulínoma, é nestes casos frequentemente multicêntrico e acompanhado de hiperplasia celular e nesidioblastose³¹, mas, ao contrário do insulínoma, é menos vezes maligno (30%)²¹.

Perante a suspeita de gastrinoma e na presença de hiperacidez gástrica, um doseamento basal de gastrina de jejum com valor superior 300pg/ml é fortemente sugestivo, e se superior a 500pg/ml é diagnóstico²¹. As provas de estimulação com gluconato de cálcio ou com pentagastrina podem ser utilizadas para confirmação, ou se os valores basais não são claros.

Hoje em dia já não é corrente fazer-se gastrectomia total como terapêutica do síndrome de Zollinger-Ellison. Embora a cirurgia mais ou menos radical do pâncreas frequentemente não seja curativa, os antagonistas dos receptores H₂ e mais recentemente os inibidores da H⁺K⁺ATPase induzem uma *gastrectomia farmacológica*. O octreótido, que inibe a secreção de gastrina e também a secreção gástrica tem permitido reduzir as doses daquelas drogas³².

Localização dos tumores endócrinos do pâncreas

O recurso a métodos de imagem para a localização destes tumores foi considerado desnecessário por vários autores, uma vez que se verificava que a palpação intra-operatória tinha maior sensibilidade³³. Recentemente, com a introdução da ecografia pancreática intra-operatória ou endoscópica, e da cintigrafia com análogos da somatostatina marcados, essa opinião tem vindo a mudar³⁴. Este último método permite também localizar os tumores extra-pancreáticos e as metástases, uma vez que estas possuem habitualmente receptores da somatostatina.

BIBLIOGRAFIA

- BISHOP AE, POLAK JM: The anatomy, organization and ultrastructure of the islets of Langerhans. In: Pickup JC, Williams G, eds. Textbook of Diabetes. Oxford: Blackwell. 1991: 57-71
- UNGER GH, FOSTER DW: Diabetes mellitus. In: Wilson JD, Fos-

ter DW, eds. Williams' Textbook of Endocrinology. Philadelphia: WB Saunders. 1992: 1255-333

- HABENER JF: The incretin notion and its relevance to diabetes. In: Vink AI, ed. Gastrointestinal hormones in medicine. Endocrinol Metab Clin North Am 1993; 22 (4): 775-94
- TATERSALL RB, PYKE DA: Diabetes in identical twins. Lancet. 1972; 2:1120-25
- BARNET AH, EF C, LESLIE EDG, PYKE DA: Diabetes in identical twins: a study in 200 pairs. Diabetologia 1981; 20: 87-93
- MILLWARD BA, ALVIGGI L, HOSKINS PJ, JONHSTON C, HEATON D, BOTAZZO GF, VERGANI D, LESLIE RD, PYKE DA: Immune changes associated with insulin dependent diabetes may remit without causing the disease: a study in identical twins. Br Med J Clin Res Ed. 1986; 292: 793-6
- HEATON DA, MILLWARD BA GRAY P, TUN Y, HALES CN, PYKE DA, LESLIE RDG: Evidence of B cell dysfunction which does not lead on to diabetes: a study of identical twins of insulin dependent diabetics. Br Med J. 1987; 294:145-6
- EIZIRIK DL, SANDLER S, PALMER JP: Repair of pancreatic beta-cells. A relevant phenomenon in early IDDM. Diabetes 1993; 42(10): 1383-91
- GERLING IC, SERREZE DV, CHRISTIANSON SW, LEITER EHAD: Intrathymic islet cell transplantation reduces beta-cell autoimmunity and prevents diabetes in NOD/Lt mice. Diabetes 1992; 41(12): 1672-6
- RABINOVITCH A, SUAREZ WL, POWER RFTI: Lazaroid antioxidant reduces incidence of diabetes and insulinitis in nonobese diabetic mice. J Lab Clin Med 1993; 121(4): 603-7
- HARRISON LC, COLMAN PG, DEAN B, BAXTER R, MARTIN FIR: A double-blind controlled trial of azathioprine in children with newly diagnosed type I diabetes. Diabetes 1989; 38: 779-83
- Canadian-European Diabetes Study Group. Cyclosporin-induced remission of IDDM after early intervention: association of 1 year of cyclosporin treatment with enhanced insulin secretion. Diabetes 1988; 37: 1574-82
- KAROUNOS DG, WOLINSKY JS, THOMAS JW: Monoclonal antibody to rubella virus capsid protein recognizes a beta-cell antigen. J Immunol 1993; 150(7): 3080-5
- KARJALAINEN J, MARTIN JM, KNIP M, ILOINEN J, ROBINSON BH, SAVILAHTI E, AKERBLOM HK, DOSCH HM: A bovine albumin peptide as a possible trigger of insulin-dependent diabetes mellitus. N Eng J Med 1992; 327(5): 302-7
- VIRTANEN SM, SAUKKONEN T, SAVILAHTI E, YIONEN K, RASANEN L, ARO A, KNIP M, TUOMILEHTO J, AKERBLOM HK: Childhood Diabetes in Finland Study Group. Diet, cow's milk protein antibodies and the risk of IDDM in Finnish children. Diabetologia 1994; 37(4):381-7
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993; 329(14): 977-86
- NOVIALS A, SARRI Y, CASAMITJANA R, RIVERA F, GOMIS R: Regulation of islet amyloid polypeptide in human pancreatic islets. Diabetes 1993; 42(10): 1514-9
- MALAISSSE WJ, MAGGETTO C, LECLERCQ-MEYER V, SENER A: Interference of glycogenolysis with glycolysis in pancreatic islets from glucose-infused rats. J Clin Invest 1993; 91(2): 432-6
- IZZO JL, SWISLOCKY ALM: Insulin resistance: is it truly the link? In: Shoenberger JA, Kaplan NM., Gotto AM, DeFronzo RA (eds). Hypertension, lipids, and cardiovascular disease: is insulin the missing link? Proceedings of a symposium. Am J Med 1991; 90 (2A): 26-31
- BUCHNAM KD, JOHNSTON CF, O'HARE MMT et al: Neuroendocrine tumors: A European view. Am J Med. 1986; 81 (6B): 14-22
- MOZELL E, STENZEL P, ROSCH J, WOLTERING EA, O'DORISIO TM: Functional endocrine tumors of the pancreas: clinical presentation, diagnosis and treatment. In: Wells SA (ed). Current problems in surgery. 1990; 27 (6):300-79
- LEICHTER S: Clinical and metabolic aspects of glucagonoma. Medicine. 1980; 89: 100-9
- MODLIN IM, LEWIS JJ, AHLMAN H, BILCHIK AJ, KUMAR RR: Management of unresectable malignant endocrine tumors of the pancreas. Surg Gynecol Obstet. 1993; 176(5): 507-18
- MARX SJ, VINIK AI, SANTEN RJ, SANTEN RJ, FLOYD JC JR, MILLS JL, GREEN J 3D: Multiple endocrine neoplasia type 1: assessment of laboratory tests to screen for the gene in a large kindred. Medicine Baltimore. 1986; 65 (4): 226-41
- KOLACZINSKY JW, YLIKAHRI R, HARKONEN M, KOIVISTO VA: The acute effect of ethanol on contraregulatory response and

- recovery from insulin-induced hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988; 67 (2): 384-8
26. KIYOKAWA H, KONO N, HAMAGUSHI T et al: Hyperinsulinemia due to impaired insulin clearance associated with fasting hypoglycemia and postprandial hyperglycemia: an analysis of a patient with antiinsulin receptor antibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989; 69 (3): 616-21
27. CRYER PE: Glucose homeostasis and hypoglycemia. In: Wilson JD, Foster DW, eds. *Williams' Textbook of Endocrinology.* Philadelphia: WB Saunders 1992: 1224-53
28. GIN H, BROTTIER E, DUPUY B, GUILLAUME D, PONZO J, AUBERTIN J: Use of the glucose clamp technique for confirmation of insulinoma autonomous hyperinsulinism. *Arch Intern Med* 1987; 147: 985-7
29. COHEN P, BARZILAI N, BAR-ILAN R, YASSIN K, KARNIELI E: Lack of suppression of insulin secretion by hyperinsulinemia in a patient with an insulinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 1411-13
30. CLARK PMS, HALES CN: Assay of insulin. In: Pickup JC, Williams G, eds. *Textbook of Diabetes.* Oxford: Blackwell. 1991: 335-47
31. MIGNON M, RUSZNIEWSKI P, PODEVIN P, SABBAGH L, CADIOT G, RIGAUD D, BONFILS S: Current approach to the management of gastrinoma and insulinoma in adults with multiple endocrine neoplasia type I. *World J Surg* 1993; 17(4): 489-97
32. GAGEL RF: Multiple Endocrine Neoplasia. In: Wilson JD, Foster DW, eds. *Williams' Textbook of Endocrinology.* Philadelphia: WB Saunders. 1992: 1537-53
33. BOTTGER TC, JUNGINGER T: Is preoperative radiographic localization of islet cell tumors in patients with insulinoma necessary? *World J Surg* 1993; 17(4): 427-32
34. UR E, BOMANJI J, MATHER SJ, BRITTON E, WASS JA, GROSSMAN AB, BESSER GM: Localization of neuroendocrine tumours and insulinomas using radiolabelled somatostatin analogues, ¹²³I-Tyr3-octreotide and ¹¹¹In-pentatreotide. *Clin Endocrinol Oxf* 1993; 38(5): 501-6