

A TRIÁDE DE WHIPPLE

WHIPPLE'S TRIAD

Debora Cristina Besen¹, Caio Cesar Cervi Lagana¹, Marcela Robl¹, Sthefanie Giovanna Pallone¹, Karina Zanlorenzi Basso Manosso¹, Felipe Wolff Schwambach¹, Cesar Luiz Boguszewski²

Caso Clínico: Paciente feminina de 59 anos de idade, apresentou-se ao ambulatório com história de episódios paroxísticos de sudorese, tremores, fraqueza, mal-estar geral, sonolência e taquicardia, com exame físico normal. Foi internada para investigação etiológica. Durante as primeiras horas do internamento, apresentou a tríade de whipple durante o teste de jejum prolongado, com amostra de sangue coletada, que evidenciou glicemia de 37 mg/dL e insulina sérica de 19,50 mUI/ml. Realizou tomografia computadorizada (TC) de abdome que revelou os seguintes achados (Figura 1). Se a paciente estivesse em idade fértil, com história pregressa de menstruações regulares, mas subsequentemente evoluindo com amenorreia e diminuição da acuidade visual, qual diagnóstico deveria ser considerado?

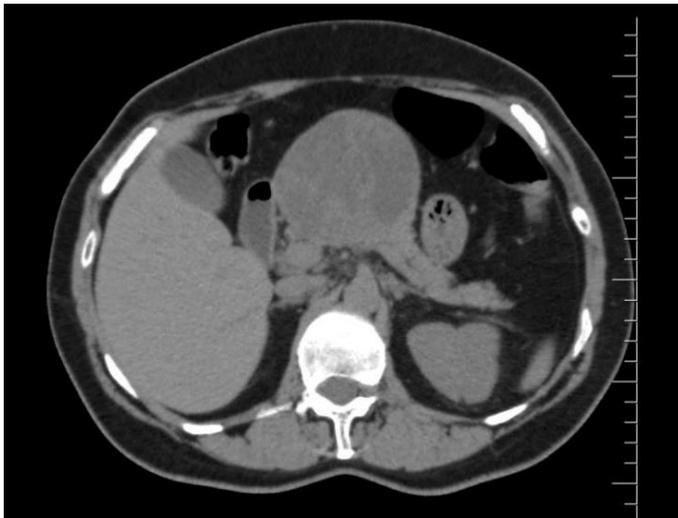


Figura 1

Qual doença de base justifica o quadro clínico-radiológico?

- A. Síndrome Poliglandular autoimune tipo 1
- B. Síndrome Poliglandular autoimune tipo 2
- C. NEM1
- D. NEM2A

1 – Médico(a) Residente em Endocrinologia e Metabologia, Hospital de Clínicas - Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR).

2 – Professor de Endocrinologia e Metabologia, Departamento de Clínica Médica, Hospital de Clínicas - Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR).

Contato do Autor / Mail to:

Debora Cristina Besen - deborabesen@gmail.com

Rua General Carneiro 181, CEP 80060 - 900, Curitiba - PR

RESPOSTA C – NEM 1

A paciente apresenta como diagnóstico definitivo insulinoma, tumor de origem neuroendócrina produtor de insulina. A investigação inicial se dá através da comprovação da tríade de whipple, que constitui-se em sintomas de hipoglicemia (glicemia <55mg/dL), hipoglicemia constatada através de exame sérico na presença de sintomas e alívio dos sintomas após resolução do quadro/consumo de carboidratos. Posteriormente, segue-se a investigação laboratorial, com níveis de insulina e peptídeo C coletados em vigência do episódio de hipoglicemia. Qualquer valor de insulina mensurável com valores de glicose $\leq 45\text{mg/d}$, pode ser considerado anormal, porém alguns autores preconizam como ponto de corte glicose $\leq 55\text{mg/dL}$ e insulina $\geq 3\mu\text{U/ml}$ ou através da equação:

$$\text{Razão alterada} = \frac{\left[\text{insulina} \left(\frac{\text{mU}}{\text{mL}} \right) \times 100 \right]}{\left[\text{glicemia} \left(\frac{\text{mg}}{\text{dL}} \right) - 30 \right]}$$

Tendo como resultado positivo: >50. O peptídeo C ≥ 0.2 nmol/L ou ng/mL denota hiperinsulinemia endógena, e se houver dúvida quanto a transtorno factício ou hipoglicemia autoimune, deve-se complementar a investigação com dosagem sérica de sulfoniluréias e anticorpo anti-insulina.

Considerando a hipótese aventada na pergunta do quadro clínico, em mulher em idade fértil com o diagnóstico acima a apresentar-se com galactorréia, amenorreia e distúrbio visual, a principal hipótese neste caso seria a presença de prolactinoma, tumor da região anterior da hipófise produtor de prolactina. Níveis elevados de prolactina suprimem o eixo gonadotrófico, evoluindo com amenorreia, e galactorréia por sua ação em tecido mamário. O distúrbio visual, habitualmente hemianopsia bitemporal, justifica-se por compressão do quiasma óptico.

Em uma paciente jovem com os dois diagnósticos acima, a suspeita principal recai sobre a Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 1, doença genética de caráter autossômico dominante por mutação no gene MEN1, que codifica uma proteína nomeada *menin*, com prevalência estimada em 1/30.000. Classicamente, é definida pela presença de neoplasias envolvendo pelo menos dois de três sítios: paratireoides, hipófise anterior e tecido enteropancreático. Dos tumores enteropancreáticos, o mais comum é o gastrinoma (40%), seguido do insulinoma (10%) que, quando associado à síndrome, apresenta maior tendência de recorrer e metastatizar. O prolactinoma é o principal tumor da hipófise anterior (25%), e o adenoma de paratireoide está presente em até 95% dos casos.

A Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 2, caracterizada por mutações no proto-oncogene *RET*, de herança autossômica dominante, apresenta-se com carcinoma medular de tireóide em praticamente 100% dos casos, feocromocitoma em cerca de 50% dos casos e, posteriormente, subdivida em NEM2A com 10-35% de hiperparatireoidismo e NEM2B com neuromas mucosos/ganglioneuromatose intestinal e hábito marfanóide em >95% dos casos. A Síndrome Poliglandular Autoimune tipo 1, também conhecida como poliendocrinopatia autoimune-candidíase-distrofia ectodérmica (APECED) ocorre por defeito genético no gene regulador autoimune *AIRE*, apresentando como manifestações clínicas dois de três componentes principais: doença de Addison, hipoparatiroidismo e candidíase mucocutânea crônica; geralmente manifesta-se na infância. Já a síndrome poliglandular autoimune tipo 2 é uma doença poligenética, que tem a Doença de Addison como principal componente, associado com doença autoimune tireoidiana e/ou diabetes melito tipo 1; geralmente manifesta-se no adulto.

REFERÊNCIAS

1. Vilar, L. et al. Endocrinologia Clínica, 6ed, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016; 806-819, 979-1000
2. Melmed, S et al. Williams Textbook of Endocrinology, 13th, Elsevier 2016, 1596-1602, 1724-1773.
3. McDermott, M. T. Endocrine Secrets 6th, Elsevier 2013; 421-432.
4. Uptodate - Hypoglycemia in adults without diabetes mellitus: Diagnostic approach - acesso em 01/06/2017
5. Uptodate - Insulinoma - acesso em 01/06/2017
6. Uptodate - Multiple endocrine neoplasia type 1: Clinical manifestations and diagnosis - acesso em 01/06/2017
7. Uptodate - Clinical manifestations and diagnosis of multiple endocrine neoplasia type 2 - acesso em 01/06/2017