

INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL  
PROF. FERNANDO FIGUEIRA

HIPOGLICEMIA HIPERINSULINÊMICA NA INFÂNCIA: RELATO  
DE CASO

RECIFE-PE

2016

INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL  
PROF. FERNANDO FIGUEIRA

HIPOGLICEMIA HIPERINSULINÊMICA NA INFÂNCIA: RELATO  
DE CASO

Projeto de pesquisa submetido à  
avaliação para apresentação como  
trabalho de conclusão de curso no  
Instituto de Medicina Integral Professor  
Fernando Figueira.

Alunos: Luiz Félix Figueiredo Filho  
Pedro Miranda Guerra  
Rodrigo Pereira de Araújo  
Orientador: Ana Carla Lins Neves

RECIFE-PE

2016

## AUTORES

Nome: Ana Carla Lins Neves

-Médica Endocrinologista Pediátrica;

-Mestrado em Saúde da Criança e do Adolescente pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE);

-Preceptora da residência médica em endocrinologia pediátrica do IMIP

Tel. (81) 3222-3280

E-mail: [aclinsneves@gmail.com](mailto:aclinsneves@gmail.com)

Nome: Luiz Félix de Figueiredo Filho

CPF: 036.102.313-86

Endereço: Rua Antônio Gomes De Freitas, Nº81/Ap101 Ilha Do Leite

Tel. (81) 99807-7460

E-mail: [felix\\_vip1@hotmail.com](mailto:felix_vip1@hotmail.com)

Estudante do 12º período do curso de Medicina da FPS

Nome: Rodrigo Pereira de Araújo

CPF: 084.550.474-61

Endereço: Rua Izabel Magalhães, Nº 34, Apto 401

Tel. (81) 98847-9034

E-mail: [rodrigopdearaujo@gmail.com](mailto:rodrigopdearaujo@gmail.com)

Estudante do 12º período do curso de Medicina da FPS

Nome: Pedro Miranda Guerra

CPF: 072.395.984-62

Endereço: Rua Barão De Itamaracá, N°430/Ap902 Espinheiro

Tel. (81) 998067061

E-mail: pedroguerra\_pe@hotmail.com

Estudante do 12º período do curso de Medicina da FPS

## RESUMO

**Introdução.** A Hipoglicemia Hiperinsulinêmica da Infância (HHI) é uma condição clínica marcada pelo aumento descontrolado da secreção de insulina pelas células B pancreáticas, provocando maior utilização da glicose e inibição de sua produção endógena, bloqueando a glicogenólise e a neoglicogênese<sup>1,2</sup>. É uma entidade clínica rara, com incidência de 1/30.000 na população norte-europeia, sendo maior em populações com altas taxas de consanguinidade, na população brasileira falta uma análise de boa casuística<sup>3,4</sup>. Caracterizada pelos sinais e sintomas da hipoglicemia, em que o reconhecimento, diagnóstico e tratamento precoces são necessários para prevenir ou minimizar os danos neurológicos decorrente de quadro hipoglicêmico persistente<sup>2,3</sup>. **Descrição do caso.** O trabalho em questão trata-se de um relato de 2 casos de hipoglicemia hiperinsulinêmica da infância, ocorridos no IMIP, onde realizaremos revisão literária e atualização sobre o tema, relatando a apresentação clínica e a dificuldade de se estabelecer o diagnóstico precoce e realizar o manejo adequado desta etiologia. **Conclusão.** Por ser uma doença rara, com poucos estudos e relatos, há dificuldade na realização de diagnóstico, manejo terapêutico e prognóstico, sendo de fundamental importância a descrição dos casos para ampliação e compartilhamento do conhecimento sobre a síndrome e o manejo adequado.

Palavras-Chave: Hipoglicemia hiperinsulinêmica da infância, hipoglicemia, hiperinsulinismo.

## ABSTRACT

**Introduction.** The hyperinsulinemic hypoglycemia of the infancy (HHI) is a clinical condition characterized by uncontrolled increase of insulin secretion by the pancreatic B cells, resulting in increased use of glucose and inhibition of endogenous production, blocking glycogenolysis and gluconeogenesis. It is a rare clinical entity, with an incidence of 1 / 30,000 in the North European population, higher in populations with high rates of inbreeding, the Brazilian population lack an analysis of good casuística. Characterized by signs and symptoms of hypoglycemia, where the recognition, early diagnosis and treatment are necessary to prevent or minimize neurological damage due to hypoglycemic framework persistent. **Case Report.** The work in question it is a report of 2 cases of hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy, occurring in IMIP, where we will make literature review and update on the topic, describing the clinical presentation and the difficulty in establishing early diagnosis and perform management appropriate this etiology. **Conclusion.** Being a rare disease, with few studies and reports, there is difficulty in performing diagnostic, therapeutic management and prognosis, which is paramount in the description of the cases to expand and share knowledge about the syndrome and proper management.

Keywords: hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy, hypoglycemia, hyperinsulinism.

## SUMÁRIO

I. INTRODUÇÃO .....	08
II. JUSTIFICATIVA .....	10
III. OBJETIVOS.....	11
IV. MÉTODOS.....	12
4.1. Desenho do estudo.....	12
4.2. Local do estudo.....	12
4.3. Período do estudo.....	12
4.4. População do estudo.....	12
4.5. Coleta de dados.....	12
4.6. Aspectos éticos.....	12
V. DESCRIÇÃO DOS CASOS.....	14
VI. DISCUSSÃO.....	17
IX. APÊNDICES.....	24
9.1. Solicitação de Dispensa do TCLE.....	24
X. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	25

## I. INTRODUÇÃO

Níveis adequados de glicose é um fator de inquestionável importância seja qual for a faixa etária analisada, sobretudo no período neonatal e lactância, períodos nos quais o tecido cerebral não se encontra desenvolvido sendo marcado por intensa atividade metabólica e é extremamente ávido por glicose, estando assim muito sensível a hipoglicemia<sup>1,2</sup>.

O valor de corte para o diagnóstico de hipoglicemia é bastante variável, tornando difícil sua confirmação, principalmente na ausência de sintomas. Algumas fontes definem como hipoglicemia valores de glicose plasmática abaixo de: 40 mg/dL na criança pré-púbere, 30 mg/dL no neonato a termo e 20 mg/dL no neonato prematuro e/ou pequeno para a idade gestacional. É importante ser comentado que a Sociedade Brasileira de Pediatria sugere que pacientes com níveis plasmáticos de glicose abaixo de 60 mg/dl devem ser monitorados e se abaixo de 50 mg/dl necessitam de investigação e intervenção terapêutica imediata, principalmente se forem persistentes<sup>3</sup>.

As manifestações clínicas da hipoglicemia tendem a ser inespecíficas, porém pacientes maiores podem apresentar a tríade de Whipple (sintomas adrenérgicos, colinérgicos e neuroglicopênicos, associados à glicemia diminuída, que revertem com administração de glicose)<sup>4</sup>. É importante a manutenção adequada dos níveis glicêmicos, pois a glicose é o principal substrato energético das células do sistema nervoso, sendo assim, o controle não adequado pode levar a danos cerebrais em graus variados e permanentes, tendo importante impacto sobre o futuro dessas crianças<sup>2</sup>.

Na investigação de hipoglicemia persistente, torna-se imprescindível a suspeita de Hipoglicemia Hiperinsulinêmica da Infância. Esta é uma doença que se caracteriza por secreção inapropriada de insulina e sem relação com os níveis de glicemia, ou seja, ocorre liberação de insulina mesmo em situações em que os níveis de glicose plasmática encontram-se baixos, o que caracteriza a hiperinsulinemia, principal causa de



hipoglicemia persistente e recorrente nessa fase da vida. Quando iniciada no período neonatal e mantida posteriormente é denominada forma congênita<sup>1,2</sup>.

Esta doença possui múltiplas causas, podendo ser congênitas, secundárias, associadas a síndromes genéticas ou a doenças metabólicas. As formas secundárias são normalmente transitórias e associadas ao diabetes materno, restrição de crescimento intrauterino, asfixia ou incompatibilidade Rh. Entre as síndromes genéticas podem ser citadas Beckwith-Widemann, Soto, Trissomia do 13 e Turner mosaico<sup>1,2</sup>.

Levando em consideração a ocorrência de hipoglicemia hiperinsulinêmica congênita (HHC) existe hoje descrito em literatura cerca de 8 genes diferentes (ABCC8, KCNJ11, GLUD1, CGK, HADH, SLC16A1, HNF4A, HNF1A) sendo estes responsáveis por cerca de 50% dos casos HHC, permanecendo o restante dos casos sem etiologia definida até o presente momento. As mutações inativadoras dos genes ABCC8 e KCNJ11 são responsáveis pelas formas mais graves de HHI, na maioria das vezes são mutações de transmissão recessiva e são eles os genes normalmente responsáveis pelos 50% dos casos de etiologia genética determinada de HHI<sup>5</sup>.

Este estudo tem por princípio aprofundar o conhecimento sobre esta patologia, a fim de aumentar a suspeita diagnóstica, para que a conduta seja tomada de forma correta e o mais rápido possível, pois hoje em dia temos muita dificuldade na investigação desses pacientes por sua alta complexidade e pelo tempo que se espera entre a investigação e o início do tratamento direcionado, tendo em vista a diminuição das sequelas neurológicas, pois essas, uma de suas principais complicações, levam a um grande impacto na vida do paciente, de sua família e nos custos econômicos para o sistema de saúde geradas em tal população.

## II. JUSTIFICATIVA

Sendo a Hipoglicemia Hiperinsulinêmica da Infância (HHI) uma entidade rara e que pouco se conhece sobre seus aspectos clínicos e terapêuticos, entende-se que este relato de caso possa vir a estimular a revisão de literatura e mais estudos sobre o assunto, principalmente em nosso meio, contribuindo assim com informações relevantes para o conhecimento científico. Diminuindo assim o grande impacto na vida do paciente, de sua família e nos elevados custos econômicos para o sistema de saúde gerados quando não são feitos o diagnóstico e tratamento precoce.

### III. OBJETIVOS

#### 2.1 Objetivo Geral

Descrever 02 casos de crianças diagnosticadas com Hipoglicemia Hiperinsulinêmica admitida no Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP) no ano de 2015.

#### 2.2 Objetivos Específicos

Relatar os casos de dois pacientes diagnosticados com Hipoglicemia Hiperinsulinêmica da Infância

Realizar revisão de literatura sobre Hipoglicemia Hiperinsulinêmica da Infância.

## IV. MÉTODOS

### 4.1 Desenho do Estudo

Trata-se de um estudo descritivo, tipo relato de caso e breve revisão de literatura sobre o tema.

### 4.2 Local do Estudo

O estudo foi desenvolvido no serviço de endocrinologia pediátrica do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP) na cidade do Recife, estado de Pernambuco, nordeste do Brasil.

O IMIP é um hospital escola de assistência terciária, centro de referência nacional do Ministério da Saúde para assistência materno-infantil. Tem 17 enfermarias clínicas de pediatria com 139 leitos e realiza cerca de 700 internamentos por mês.

### 4.3 Período do Estudo

O estudo foi realizado entre os meses de agosto e novembro de 2016. A coleta de dados foi iniciada apenas após a aprovação do projeto pelo Comitê de Ética do IMIP.

### 4.4 População do Estudo

A população do estudo é composta por 02 pacientes com diagnóstico de Hipoglicemia Hiperinsulinêmica na Infância acompanhados no serviço de endocrinologia pediátrica do IMIP.

### 4.5 Coleta de Dados

Os dados foram coletados após aprovação do projeto pelo Comitê de Ética do IMIP e dispensa do termo de Consentimento Livre e Esclarecido para os pais (TCLE). (vide APÊNDICE)

Não foi possível localizar os pais ou responsáveis pelos pacientes. Os mesmos não conseguiram ser contactados pelos pesquisadores por telefone para confirmação de endereço e marcação de visita, durante a qual receberiam os esclarecimentos e seriam convidados a participar do estudo.

Os dados da história clínica, evolução, e exames complementares (exames

laboratoriais e de imagem) foram coletados a partir dos arquivos de prontuários e sistemas de registros digitais disponíveis no IMIP.

#### 4.6 Aspectos Éticos

A pesquisa obedeceu às orientações da resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), sendo submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do IMIP (CEP/IMIP). Os responsáveis pelos participantes não foram informados sobre os objetivos e procedimentos do estudo já que não foram localizados, sendo obtida permissão através da dispensa do termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Os pesquisadores não identificam possíveis riscos e danos à integridade do paciente e seus familiares, assim como para a comunidade, além de contribuir para o melhor conhecimento sobre a doença em questão e, com isso, colaborar para um benefício para tratamento de pacientes no futuro.

## V. DESCRIÇÃO DOS CASOS

### CASO 1

A.B.S.A. sexo feminino, 6 meses de idade, natural e procedente de Petrolândia/PE deu entrada no serviço no dia 07/10/2015 com história de crises convulsivas diárias desde 1 mês e 15 dias de vida e atraso do desenvolvimento neuropsicomotor.

Paciente nascida de parto normal, a termo, peso do nascimento = 3,270 kg, pré-natal sem intercorrências segundo genitora, com aleitamento materno exclusivo até o 3º mês, quando iniciou dieta complementar com chás, água e leite integral acrescido de amido de milho e açúcar.

Criança havia iniciado investigação do quadro clínico no Hospital da Restauração de Recife onde realizou exames de imagem (TC e RNM) que não identificaram alterações anatômicas que justificassem o quadro. Durante internamento no referido hospital, foi identificado hipoglicemia (HGT 35 mg/dL) durante crise convulsiva. Foi iniciada hidrocortisona 5000 mg/m<sup>2</sup>/dia e encaminhado para o IMIP para investigação da hipoglicemia.

Na admissão apresentava-se com peso de 7,9kg (P/I 0/+1dp), estatura de 63 cm (E/I -2/-1 dp) ( P/E +1/+2 dp), dieta para idade por SNG e curva de HGT (125/79/82/52 mg/dL). No exame físico apresentava discreta hepatomegalia e certo grau de pilificação vaginal, sem outros achados clínicos importantes.

No IMIP equipe da endocrinopediatria orientou desmame de hidrocortisona para 100 mg/m<sup>2</sup>/dia com redução de 25 mg/m<sup>2</sup> a cada 5 dias. Após desmame completo foi solicitado amostra crítica que se mostrou sem alterações. Foi iniciada investigação para Erro Inato do Metabolismo e adicionado à dieta amido cru, no entanto sem muita resposta (mesmo com amido cru em alta concentração), após resultado laboratorial e avaliação do

CETREIM foi descartada a hipótese de EIM. Solicitada nova amostra crítica que novamente não se mostrou compatível com endocrinopatia. Foi discutido caso com equipe de endocrinopediatria de São Paulo que orientou, diante da ausência de causa subjacente, insulina detectada em momento de hipoglicemia, mesmo que o valor não foi muito característico de HHI (VIDE TABELA 1), porém, apresentava quadro clínico compatível, iniciar tratamento para Hipoglicemia Hiperinsulinêmica. Devido ausência de droga de primeira linha, foi iniciada terapia de segunda linha com octreotide 30 mg/kg/dia com resposta inicial, porém paciente voltou a apresentar hipoglicemias necessitando de VIG altas ( $> 10$  mg/kg/min), fechando assim o diagnóstico de HHI.

Após longo período de internamento foi adquirido o diazóxido por via judicial, sendo iniciado em associação com hidroclorotiazida, quando após diversos ajustes de dose conseguiu controle glicêmico adequado na dose de 9,6 mg/Kg/dia.

Paciente recebeu alta no 244º dia de internamento hospitalar no dia 27/07/2016, com bom controle dos níveis glicêmicos com o uso de diazóxido 125 mg /dia, dieta pastosa por SNG, pesando 14.300Kg e mantém seguimento ambulatorial.

Exames de imagem:

TC de crânio 09/09/2015: Atrofia difusa e simétrica cerebral

RNM de crânio: perda volumétrica do encéfalo supratentorial, com proeminência dos sulcos e diminuição difusa da espessura da substância branca do compartimento supratentorial e redução da espessura do corpo caloso.

Tabela 01	07/12/15
Ác Úrico	4,6
Peptídio C	1,2
Cortisol sérico	17,3
Insulina	3,9
Glicose	35
Lactato	2,8
GH	6,87

## CASO 2

G.M.S.B 2 anos e 9 meses, sexo masculino, natural e procedente de Camaragibe/PE foi admitido no dia 26/11/2015 no IMIP para investigação de crises convulsivas associadas à hipoglicemia, desde os 7 meses de idade e atraso do desenvolvimento neuropsicomotor.

Paciente nascido a termo, parto vaginal, peso do nascimento de 3,650 kg, mãe relata ter feito 6 consultas no pré-natal, que foi de baixo risco, sem intercorrências. Amamentação exclusiva até os 2 meses de idade quando então passou a fazer uso de leite integral acrescido de fórmula. Crescimento e desenvolvimento normais até o 7º mês quando iniciaram as crises convulsivas.

Na admissão pesava 17 kg, estatura 105 cm, não falava, não interagia, e não obedecia os chamados da mãe. Mãe relatava que criança apresentava crescimento e desenvolvimento normal até o início do quadro aos 7 meses de idade. Crises convulsivas refratárias ao uso de fenobarbital, medicação que fazia uso desde os 8 meses de idade. RNM de janeiro de 2014 que evidenciava leucomalácia periventricular.

Foi solicitada amostra crítica no dia da admissão que não evidenciou alterações. Exames para avaliação neurológica RNM E EEG também foram solicitados. Nova amostra crítica foi solicitada no dia 02/12/2015, sendo positiva para endocrinopatia (VIDE TABELA 2). Diante disto, foi realizado o pedido de compra do diazóxido. No dia 11/12/2015 genitora recusou ficar mais tempo internada no hospital, desejando fazer seguimento ambulatorial.

Retornou no dia 12/09/2016 com 3 anos e 6 meses para consulta ambulatorial, trazendo resultado de RNM e EEG que foram normais. Ainda sem uso de diazóxido e em uso de Fenobarbital 36 gotas à noite.



Tabela 02	27/11/15	02/12/15
Glicemia	22	38
Peptídeo C	2,6	x
Cortisol sérico	24,3	x
Insulina	4,1	16,8
GH	4,87	x

## VI. DISCUSSÃO

Como referido no início deste estudo, hipoglicemia hiperinsulinêmica da infância resulta da secreção inapropriada de insulina ou hiperinsulinismo. Portadores dessa doença apresentam quadros de hipoglicemia desencadeada pelo jejum, mesmo não sendo prolongado, e este evento será acompanhado de aumento da concentração plasmática de insulina<sup>1</sup>.

Em estudos recentes, a explicação mais aceita para a ocorrência de HHI é a presença de disfunção dos canais de potássio (K<sub>atp</sub>) das células beta pancreáticas, que desempenham papel essencial na regulação da secreção de insulina<sup>3</sup>. Em células normais, os K<sub>atp</sub> respondem à variação dos níveis sanguíneos de glicose, mantendo-se abertos ou fechados, o que levará a mudanças no potencial de ação da membrana, permitindo influxo celular de cálcio. Esse é o gatilho para a secreção de insulina<sup>1,6</sup>. Nos pacientes portadores de HHI, a disfunção dos canais de potássio das células beta pancreáticas permite que, independentemente dos níveis de glicose, eles se fechem, resultando em despolarização da membrana celular, influxo secundário de cálcio e secreção inapropriada de insulina<sup>5,6</sup>.

O canal de potássio consiste em um complexo de duas proteínas – a SUR1 – um receptor com alta afinidade à sulfonilureia e a Kir 6.2, que se encontra na região interna do canal, mantendo seu alinhamento. De acordo com o tipo de mutação sofrido pelos genes reguladores dessas proteínas, a HHI pode manifestar-se com três fenótipos distintos. O primeiro, relacionado à forma familiar, com alteração da SUR1 e ausência de

Katp, onde os portadores geralmente apresentam a forma mais grave da HHI e, na maioria das vezes, não respondem ou respondem mal a tratamento clínico. No segundo tipo há perda da função dos Katp, porém com resposta parcial ao tratamento clínico, devido à neoformação de canais de íons potássio. E por último, casos de instalação tardia e de pouca gravidade, pois os pacientes possuem Katp e respondem a tratamento clínico<sup>1,5,6</sup>.

A apresentação clínica varia de acordo com a faixa etária observada, no período neonatal, os sinais e sintomas são mais inespecíficos e a possibilidade de hipoglicemia deve ser sempre considerada na vigência de palidez, letargia, falta de sucção ou convulsões<sup>1,3</sup>. Fato interessante é que existe uma paradoxal dificuldade de alimentação em situação de hipoglicemia, observada em grande número de pacientes que muitas vezes são atribuídas a lesões de sistema nervoso central secundárias aos episódios de hipoglicemias, porém, pode ser explicada pela saciedade induzida pela hiperinsulinemia e pela grelina, pois, como falado anteriormente, estão aumentadas mesmo em situações de hipoglicemia<sup>1</sup>. As crianças maiores e os adolescentes, irão se apresentar com os sinais e sintomas da neuroglicopenia, tais como sonolência, alterações de comportamento, cefaleia, torpor, tremor, convulsões e coma e normalmente estão associados a sinais e sintomas autonômicos, sendo estes sudorese fria, taquicardia e palidez. O quadro clínico costuma se instalar rapidamente após um período curto de jejum ou após atividade física em crianças maiores e a hipoglicemia habitualmente não é corrigida somente com alimentação por via oral, havendo a necessidade de infusão de grandes aportes de glicose endovenosa<sup>1,3</sup>. Como podemos ver, não foi possível observar sinais e sintomas inespecíficos ou um quadro mais leve nos nossos pacientes, pois já chegaram no serviço em vigência de um quadro clínico mais importante, ambos apresentavam convulsões de difícil controle já na admissão, e níveis de glicose adequados só eram alcançados após infusão contínua de glicose em altas doses, principalmente no Caso 1.

O diagnóstico de HHI será sugerido pelos achados clínicos e/ou um histórico familiar da doença e confirmado por testes laboratoriais. Esses pacientes normalmente apresentam níveis glicêmicos menores que 40mg/dL de maneira persistente e recorrente,

necessitando, em sua maioria, de infusão endovenosa contínua de glicose em concentrações maiores que 10 mg/kg/min para que ocorra manutenção da glicemia, achado esse fortemente sugestivo de HHI<sup>1,2,5</sup>. Em nosso estudo, foi possível observar esta afirmação, pois ambos os pacientes necessitaram de altas VIG's para manter o controle glicêmico adequado. No Caso 1, mesmo tendo iniciado o tratamento de segunda linha com octeotride e respondido inicialmente, a paciente voltou a necessitar de infusão contínua, com valores superiores a 10 mg/kg/min, para que seus níveis plasmáticos de glicose se mantivessem controlados.

A confirmação laboratorial será dada com coleta de exames durante o episódio de hipoglicemia, que pode ser espontâneo ou provocado por jejum. Para o diagnóstico será necessário a presença de níveis detectáveis de insulina na vigência de hipoglicemia, associado a cetonemia negativa e concentrações reduzidas de ácido graxos. Em vários relatos de casos de famílias com história de HHI, o diagnóstico pré-natal tem sido sugerido com base em elevadas concentrações de insulina e peptídeo C e baixas concentrações de glicose no líquido amniótico<sup>1,3</sup>. Nessa casuística, os pacientes foram investigados durante períodos hipoglicêmicos, e mesmo em baixos níveis de glicose foram observados valores razoáveis de insulina. No Caso 2 esse fato foi melhor percebido, pois durante coleta de amostra crítica, denominação dada à coleta realizada durante a hipoglicemia (38 mg/dl), foi observado um valor de 16,8 mg/dl de insulina. No Caso 1 foi observada grande dificuldade para coleta da amostra crítica, pois em muitas ocasiões a coleta laboratorial não era realizada no momento exato da hipoglicemia, o que acabava por gerar um maior tempo para diagnóstico, levando a um aumento da morbidade pelo atraso no estabelecimento do tratamento adequado e maior gasto para o serviço, pois aqueles exames não seriam utilizados e o período de internamento seria maior. O valor de insulina encontrado em período hipoglicêmico (35 mg/dl) foi de 3,9 mg/dl, apesar desse valor não ser o habitual em casos de HHI, foi fechado o diagnóstico, pois o quadro clínico, as altas VIG para controle glicêmicos, a investigação negativa para outras patologias, incluindo erro inato do metabolismo, e a resposta inicial ao tratamento de segunda linha para HHI, fizeram com que a hipótese deste fosse confirmada.

Em relação à histologia do tecido pancreático nos pacientes com HHI, podemos observar anormalidades focais (hiperplasia de células da ilhota adenomatosa focal) e difusa, em que todas as ilhotas são anormais e contém células B hipertrofiadas. As características clínicas da HHI focal e difusa são idênticas, e até agora nenhum teste clínico pode prever com certeza a histologia de células da ilhota em um portador de HHI. No entanto, os pacientes com a mutação do gene *ABCC8/KCNJ11* herdados do pai são mais propensos a terem uma lesão pancreática focal; e a forma histológica difusa normalmente se apresenta sem resposta ao tratamento medicamentoso<sup>1,5</sup>. Até o momento do relato nossos pacientes não foram submetidos a nenhum procedimento para realizar a análise histopatológica.

O tratamento será dividido em medidas de suporte, abordagem na urgência e tratamento medicamentoso após urgência. O suporte será realizado através de punção de acesso venoso seguro, preferencialmente por uma linha venosa central, para o aporte glicêmico, e esse acesso seguro, prevenirá os eventos de hipoglicemia de rebote<sup>2</sup>. Este será feito com solução glicosada, de preferência com concentração tanto mais baixa quanto for a idade da criança. Poderá ser realizado também infusão endovenosa ou subcutânea contínua de glucagon a fim de reduzir ao máximo a concentração de glicose utilizada<sup>2</sup>. Atenção deve ser dada ao risco de desenvolver sobrecarga cardiovascular por excesso de volume em razão das altas infusões de solução glicosada, ocorrência de flebite por infusão em veias periféricas e cuidados com infecção, pelo alto teor de glicose no líquido infundido, facilitando a ocorrência da mesma<sup>1,2</sup>. Esta conduta foi necessária para o paciente 1 o nosso estudo, foi puncionado um acesso venoso central para infusão de glicose e os devidos cuidados referente à sobrecarga de volume e prevenção de infecção foram tomados. Em casos mais graves, muitas vezes não é possível realizar infusão de glicose por via endovenosa, nesses casos a infusão deverá ser feita por via intraóssea ou subcutânea.

Imediatamente após a infusão aguda de glicose, é de fundamental importância a manutenção do aporte de glicose para manutenção dos níveis glicêmicos. Outra opção quando a situação clínica impedir a rápida obtenção de uma via endovenosa, é a

utilização de Glucagon por via subcutânea, na dose de 0,5 a 1,0 mg. Essa medicação só apresenta resposta quando a criança tiver boa reserva de glicogênio, sendo assim a resposta será passageira e o período de normoglicemia deve ser utilizado para obtenção acesso venoso. Essa medicação também pode ser usada no controle pós-urgência na dose de 1 e 20 ug/kg/hora, com a finalidade de se utilizar menores concentrações de glicose, principalmente por veia periférica<sup>7,8</sup>.

O tratamento de escolha é feito com diazóxido, a dose varia de 5 a 20 mg/kg/dia, dividida em três tomadas diárias, por via oral. A medicação age se ligando aos canais K-ATP mantendo-os abertos, evitando assim a despolarização da membrana e consequente secreção de insulina. Como o diazóxido é um potente retentor hídrico é recomendado a utilização de tiazídicos, na dose de 7 a 10 mg/kg/dia, dividida em duas tomadas a cada 12 horas, por via oral, que agem de forma sinérgica com o mesmo, protegendo contra a sobrecarga de volume e tem efeito hiperglicemiante, por esse motivo são usados na condução do paciente com HHI. Nas crianças que não respondem ao diazóxido (portadoras de mutações inativadoras dos genes ABCC8 ou KCNJ11 e dos portadores das formas focais de HHI), pode ser tentada infusão contínua de octreotide, por via subcutânea na dose de 5 a 30 ug/kg/dia, 3-4 vezes ao dia, até que a melhor conduta seja estabelecida<sup>2,6</sup>. Infelizmente a obtenção do diazóxido em nosso meio é difícil de ser realizada, o mesmo só é liberado depois de muito tempo, levando um prejuízo imensurável para a vida dos nossos pacientes. Quando o diagnóstico do caso 1 foi realizado tentamos obter o medicamento, porém, não foi possível, então, após discussão com endocrinologia de um serviço de referência, foi levantado a possibilidade de iniciar drogas de segunda linha, como opção teríamos o glucagon e o octeotride, como o segundo é uma droga disponível em nosso serviço optamos por iniciá-lo. A dose inicial foi de 30mg/Kg/dia, sendo obtida boa resposta, porém o tratamento passou a ser refratário, nos restando esperar a liberação do Diazóxido, que durou aproximadamente seis meses. Após a liberação, conseguida por via judicial, foi iniciado na dose de 125mg/dia, resultando em melhora clínica evidente, dieta por SNE com boa aceitação, recebendo alta e mantendo acompanhamento ambulatorial com bons controles

glicêmicos. O paciente do Caso 2 ainda está sem o uso do diazóxido, porém com dieta rigorosa o mesmo consegue manter o controle um glicêmico aceitável, podendo aguardar o medicamento em domicílio.

Nos casos resistentes ao tratamento medicamentoso a terapia de escolha é a pancreatectomia subtotal. No intraoperatório, imediatamente após a interrupção do fluxo sanguíneo ao pâncreas, deve-se iniciar a redução da infusão das drogas hiperglicemiantes e do aporte de glicose. A utilização de métodos de imagem, mesmo no intraoperatório, não permite localizar lesões focais. É alta a incidência de insuficiência exócrina e diabetes melito no seguimento dessas crianças<sup>2,5</sup>. No Caso 1 foi pensado em realizar o procedimento cirúrgico devido à gravidade do caso, a demora para obtenção do diazóxido e parada de resposta ao octeotride, porém após várias discussões em reunião clínica com a cirurgia pediátrica, pediatria geral e endocrinologia pediátrica, foi optado por aguardar o medicamento, levando em conta os riscos da cirurgia, as consequências pós-cirúrgicas e a possibilidade de boa resposta ao medicamento de primeira linha, deixando o procedimento para a refratariedade do mesmo.

O prognóstico dessa doença depende essencialmente da detecção precoce, do diagnóstico correto e da imediata instalação de terapêutica para correção da hipoglicemia. Apesar de rara, a grande frequência de dano cerebral e retardo mental, em consequência de hipoglicemias graves, justifica a necessidade de diagnóstico etiológico precoce e tratamento imediato das crianças com hipoglicemia de difícil controle<sup>1,2</sup>. Esta afirmação pode ser vista nessa casuística, onde nos dois casos os pacientes foram admitidos para investigação de crises convulsivas, associados ao atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, consequência mais temida nesses pacientes. Resultado este que poderia ter sido diferente, caso a colaboração entre os setores fosse melhor e as burocracias inerentes a liberação de medicamentos não fossem tantas, pois os custos de longos internamentos acaba por ser maior do que o gasto com os medicamentos necessários.

Em conclusão, deixamos aos pediatras e médicos generalistas, a suspeita diagnóstica aos casos de HHI como causa de hipoglicemia persistente de difícil controle

no período neonatal e mesmo num período mais tardio da vida, apesar de incomum. Nosso relato chama a atenção para dificuldade do diagnóstico precoce e a ocorrência de complicações neurológicas desse grupo, fato de grande importância, que deve ser tentado evitado a todo custo, porém necessita-se de uma boa colaboração entre os setores envolvidos, para que o diagnóstico precoce e conduta adequada sejam estabelecidos o quanto antes.

## IX. APÊNDICE

9.1. Solicitação de Dispensa do Termo De Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS  
SOLICITAÇÃO DE DISPENSA DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E  
ESCLARECIDO (TCLE)

Solicito a dispensa da aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do projeto de pesquisa intitulado Hipoglicemia Hiperinsulinêmica: Relato de Caso, com a seguinte justificativa:

- Trata-se de pesquisa retrospectiva com uso de prontuários e laudos de exames laboratoriais.
- Difícil localização de familiares, pois os mesmos não frequentam regularmente o hospital e os consultórios dos médicos responsáveis.
- Os pacientes foram atendidos há muito tempo e o endereço e telefone já não são os mesmos. Nestes termos, me comprometo a cumprir todas as diretrizes e normas regulamentadoras descritas nas Resoluções 466 de 2012, e suas complementares no que diz respeito ao sigilo e confidencialidade dos dados utilizados.

Recife, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_.

Nome Completo

\_\_\_\_\_

Pesquisador responsável

\_\_\_\_\_



## X. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Liberatore Junior RDR, Negri AA, Martinelli Junior CE, Kochi C, Silva IN, Collett-Solberg PF. Hipoglicemia hiperinsulinêmica da infância: Análise de dados clínicos de uma amostra brasileira. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2012;56(9):666-671. [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&npid=S0004-27302012000900011](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&npid=S0004-27302012000900011).
2. Junior RDRL, Junior CEM. Hipoglicemia hiperinsulinêmica da infância. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2011;55(3):177-183. doi:10.1590/S0004-27302011000300001.
3. DIRETRIZES SBP – HIPOGLICEMIA NO PERÍODO NEONATAL.
4. Gonçalves AP, Baptista F, Nobre E, Carmo I do. Hiperinsulinismo endógeno: dois desafios diagnósticos. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014;58(1):71-75.
5. Arnoux J-B, Verkarre V, Saint-Martin C, et al. Congenital hyperinsulinism: current trends in diagnosis and therapy. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6(1):63. doi:10.1186/1750-1172-6-63.
6. Sunehag A, Haymond MW, Wolfsdorf JI, Hoppin AG. Pathogenesis, clinical features, and diagnosis of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Most.* 2010:1-14.
7. Lazarine DF, Pahl MMC, Damiani D, Dichtchekian V, Setian N, Okay Y. RELATO DE CASO *Jornal de Pediatria* Resumo Objetivo: Relatar a ocorrência de Hipoglicemia Hiperinsulinêmica Persistente da Infância em gêmeos. *J Pediatr (Rio J).* 2000;76(2):162-168.
8. Felício JS, Martins CP, Semer M, et al. Hiperinsulinismo endógeno: revisão e seguimento de 24 casos. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2012;56(2):83-95.