

A propósito de um caso de hipoglicemia...

Maria Miguel Gomes¹; Ângela Pereira¹; Ariana Afonso¹; Helena Silva¹;
Sofia Martins^{II}; Olinda Marques^{II}; Ana Antunes^{II}

A CASE OF HYPOGLYCEMIA...

ABSTRACT

Introduction: Hypopituitarism is characterized by failure of the pituitary hormone secretion. Clinical presentation is variable and depends on the etiology, evolution and hormonal deficits.

Case: A 2 year-old male child was brought to the emergency room due to sudden change of consciousness. In the neonatal period, he presented with hypoglycemia, thrombocytopenia, jaundice and sepsis with no identified agent. The child showed regular growth (10-25 percentile), adequate psychomotor development and divergent strabismus. The patient was subfebrile with 10 Glasgow Coma Scale. Severe hypoglycemia (26mg/dL) was observed, and it endocrine and metabolic tests were immediately performed that showed low levels of cortisol, and ACTH, GH and TSH deficits. Replacement therapy with hydrocortisone and levothyroxine was started. Neuroimaging showed structural changes with adenohypophysis hypoplasia.

Conclusion: This rare diagnosis demands high degree of suspicion. The progressive development of hormonal deficits requires regular clinical and laboratory evaluations.

Keywords: Hypopituitarism; Hypoglycemia; Children.

RESUMO

Introdução: O hipopituitarismo é caracterizado por insuficiência da secreção hormonal hipofisária. A clínica é variável e depende da etiologia, evolução temporal e hormonas envolvidas.

Caso: Criança do sexo masculino com 2 anos, trazida à urgência por alteração súbita da consciência. No período neonatal apresentou quadro de hipoglicemia, trombocitopenia, icterícia e sépsis sem agente identificado. Objetivou-se crescimento regular no P10-25, desenvolvimento psicomotor adequado e estrabismo divergente. Ao exame objectivo apresentava-se subfebril e com Escala de Coma de Glasgow 10. Foi constatada hipoglicemia grave (26mg/dL) sendo realizado de imediato estudo endocrinológico e metabólico que mostrou cortisol baixo e défices de ACTH e GH; posteriormente foi confirmado défice de TSH. Iniciou terapêutica de substituição com hidrocortisona e levotiroxina. A neuroimagem mostrou alterações estruturais com hipoplasia da neuro-hipófise.

Conclusão: Este diagnóstico raro exige elevado grau de suspeição. A ocorrência progressiva dos défices hormonais obriga à avaliação clínica e laboratorial regular.

Palavras-chave: Hipopituitarismo; Hipoglicemia; Criança.

Nascer e Crescer 2016; 25(2): 108-12

^I S. de Pediatria, Hospital de Braga. 4710-243 Braga, Portugal.
mariamgomes@hotmail.com; chelacbr@hotmail.com;
ariana.afonso@gmail.com; tizleite@hotmail.com

^{II} Grupo Endocrinológico Pediátrico, Hospital de Braga.
4710-243 Braga, Portugal.
sofiacgam@gmail.com; opmarques@netcabo.pt;
ana.antunes.p@gmail.com

INTRODUÇÃO

A diáde hipotálamo-hipófise é dos componentes mais complexos do sistema endócrino.¹⁻³ É fundamental na coordenação da resposta endócrina, estabelecendo relações de controlo mútuo sobre a maioria das glândulas endócrinas.¹⁻³ As inter-relações estabelecidas entre hipotálamo-hipófise-glândulas endócrinas periféricas são exemplos de regulação por retrocontrolo.¹⁻³ A perda destes normais mecanismos de regulação desencadeiam sinais e sintomas que, associados a doseamentos hormonais oportunos, podem dar o diagnóstico de patologias raras.¹⁻³

A hipófise é composta por duas estruturas funcionalmente distintas que diferem na origem embriológica e anatómica: 1) adeno-hipófise/ pituitária anterior produtora de TSH (*thyroid-stimulating hormone*), FSH (*follicle-stimulating hormone*), LH (*luteinizing hormone*), GH (*growth hormone*), ACTH (*adrenocorticotropic hormone*), e prolactina; 2) neuro-hipófise/ pituitária posterior armazenadora de vasopressina e oxitocina.¹⁻³

O hipopituitarismo é uma patologia rara, caracterizada por insuficiência parcial ou completa da secreção hormonal hipofisária.⁴ Pode ter origem em anomalias anatómicas (congénitas ou adquiridas) na hipófise, infundíbulo ou hipotálamo ou em mutações genéticas, assim como traumatismos, tumores ou doenças infiltrativas.^{4,5} A apresentação clínica é variável e depende de etiologia, evolução temporal e défices hormonais envolvidos.⁵

CASO CLÍNICO

Criança do sexo masculino com dois anos de idade. Antecedentes familiares irrelevantes e sem história de consanguinidade parental. Gestação de termo, com ecografias fetais descritas como normais e serologias maternas do terceiro trimestre sem evidência de infecção activa. Mãe sem hábitos tabágicos, etílicos ou consumo de outras drogas. Parto noutra instituição, por cesariana devido a apresentação pélvica, com índice de Apgar no 1º e 5º minuto de 7/9 e somatometria ao nascimento adequada à idade gestacional (peso 3145g no P25, comprimento 47,0cm no P25 e perímetro cefálico 36,0cm no P50). Rastreio de doenças endócrino-metabólicas normal em D5 e repetido em D20. Internamento no período neonatal por: hipoglicemias de D1 a D3, com resolução após aumento do aporte de glicose; trombocitopenia com necessidade de suporte transfusional em D2 (30000/uL plaquetas) e normalização em D14; icterícia com necessidade de fototerapia de D1 a D7 e D9 a D10 e icterícia colestatática em D10 tratada com ácido ursodesoxicólico e vitaminas A, D, E e K até D15; sépsis sem agente identificado, tendo cumprido 10 dias de vancomicina e amicacina.

Evolução do crescimento regular no P10-25. Desenvolvimento psicomotor adequado, apresentando estrabismo divergente.

Previamente já tinha realizado ecografia transfontanelar aos 3 meses cujo resultado mostrou “Cornos frontais dos ventrículos laterais com forma globosa e mais afastados que o comum”. Aos 19 meses realizou Ressonância Magnética Nuclear (RMN) cerebral que revelou: “Braquicefalia, incipiente hidrocefalia externa possível, heteropias nodulares periventriculares temporo-occipitais bilaterais e da coroa radiada esquerda”.

Recorreu à urgência do Hospital de Braga por alteração do estado de consciência de início súbito. Encontrava-se sub-febril desde o dia anterior à admissão com tosse irritativa e obstrução nasal. Negava história prévia de traumatismo ou acesso a fármacos/ tóxicos.

Frequentava infantário desde há 2 meses. Não tinha qualquer intercorrência infecciosa prévia.

Ao exame objectivo na admissão apresentava temperatura axilar de 37,5°C, frequência cardíaca 120 batimentos por minuto, tensão arterial 91/53 mmHg (sistólica P75 e diastólica P50). Prostrado e pouco reactivo, escala de coma de Glasgow 10 (O3 V2 M5), palidez cutânea e má perfusão periférica, sem sinais de dificuldade respiratória e sem sinais meníngeos. Auscultação cardíaca sem alterações. Auscultação pulmonar com murmúrio vesicular audível bilateralmente, com crepitações, tempo expiratório prolongado e raros sibilos. Abdómen mole e depressível, sem massas ou organomegalias palpáveis, sem sinais de irritação peritoneal. Testículos palpáveis e pénis de características normais para a idade.

Realizou inicialmente pesquisa de glicemia capilar que não foi doseável e gasimetria venosa: pH 7,389, pCO₂ 32,4 mmHg e HCO₃⁻ 19,1 mmol/L, lactatos 1,76 mmol/L, glicose 26 mg/dL.

Foi administrado bólus de soro glicosado a 10% e iniciou fluidoterapia endovenosa, tendo-se verificado correção da glicemia e normalização progressiva do estado de consciência.

Foi colhido estudo analítico (Quadro 1) onde se confirmou hipoglicemia severa, presença de linfócitos atípicos (10%) e trombocitopenia.

Perante hipoglicemia foi realizado de imediato estudo endocrinológico e metabólico que mostrou níveis de cortisol baixos para situação de stress. Os níveis de insulina estavam apropriadamente indoseáveis pelo que se pode excluir uma situação de hipoglicemia hiperinsulinémica.

A análise urinária, pesquisa de drogas de abuso, benzodiazepinas e etanol foi negativa.

A radiografia torácica, ecografia abdominal e tomografia computadorizada cerebral foram descritas como normais.

Ficou internado para vigilância e investigação.

Manteve-se sempre apirético, hemodinamicamente estável e com perfil glicémico pré e pós-prandial normal.

Foi isolado vírus sincicial respiratório nas secreções.

A pesquisa de marcadores tumorais e substâncias reductoras na urina foram negativas.

Foi verificada normalização posterior do valor das plaquetas.

Realizou RMN-cerebral com pedido de visualização e descrição da hipófise, que mostrou ectopia da neuro-hipófise, hipoplasia da adeno-hipófise e do infundíbulo assim como corpo caloso curto (Figura 1).

Perante a hipótese de hipoglicemia em contexto de hipopituitarismo colheu doseamentos hormonais, onde se constatarem défices hipofisários (Quadro 2) de ACTH e GH o que confirmou o diagnóstico.

Iniciou terapêutica de substituição com hidrocortisona (10 mg/m²/dia). Após 3 semanas foi confirmado défice de TSH (TSH 1,275 uUI/mL - dentro do valor de referência, T4 livre 0,70 pg/mL

Quadro 1. Estudo analítico realizado à admissão na urgência.⁶

	Admissão	Referência
Hemoglobina	11,7 g/dL	11,5 – 12,5
VGM	75,4 fl	75,0 – 81,0
CHGM	33,7 g/dL	31,0 – 34,0
Leucócitos	9,6 x 10 ⁹ /L	4,0 – 10,5
Neutrófilos	45,0 %	53,8 – 69,8
Linfócitos	35,0 % (10% atípicos)	25,3 – 47,3
Plaquetas	16000 x 10 ⁶ /L	150 – 300
Glicose	30 mg/dL	74 – 106
Ureia	31 mg/dL	15 – 39
Creatinina	0,4 mg/dL	0,2 – 0,7
Na+	141 mmol/L	136 – 145
K+	4,3 mmol/L	3,5 – 5,1
Cálcio total	8,6 mg/dL	8,8 – 10,8
TGO/ AST	49 U/L	< 50
TGP/ ALT	22 U/L	12 – 78
Proteína C Reactiva	49,2 mg/L	< 3,0
Tempo de trombina	12,7 segundos	8,0 – 14,0
aPTT	33,0 segundos	25,0 – 35,0
Cortisol	12,70 ug/dL	4,3 – 22,4 Stress >20
ACTH	6,93 pg/mL	6 – 48
T4 livre	0,72 pg/mL	0,76 – 1,46
TSH	1,360 uUI/mL	0,358 – 3,74
Insulina	< 2,00 uUI/mL	6 – 27

– inferior ao valor de referência) tendo iniciado levotiroxina (2 µg/kg/dia) – dado que o déficit de ACTH pode mimetizar um falso hipotireoidismo.⁷

Após 6 meses, foi constatada diminuição da velocidade de crescimento (VC), inferior ao P3 (Figura 2) pelo que foi iniciado tratamento compartilhado com somatotropina (0,025 mg/kg/dia), após aprovação pela Comissão Nacional para a Normalização da Hormona do Crescimento.

Actualmente, com 4 anos de idade, mantém-se em seguimento trimestral em consulta de Endocrinologia Pediátrica, apresentando crescimento regular com recuperação de VC e desenvolvimento psicomotor adequado. Mantém terapêutica com hidrocortisona, levotiroxina e somatotropina.

DISCUSSÃO

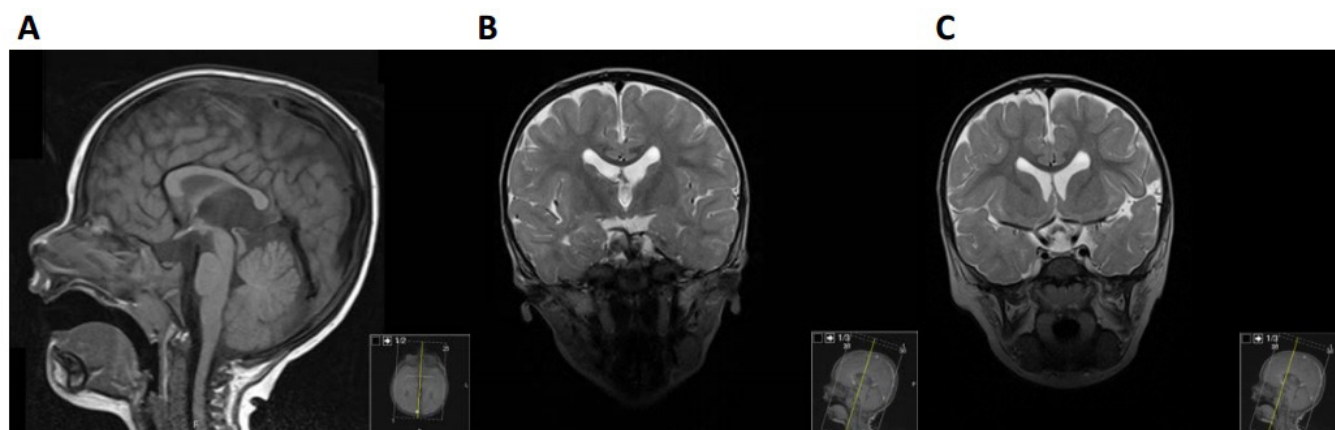
O diagnóstico de hipopituitarismo exige elevado grau de suspeição.

No período neonatal a ocorrência de hipoglicemia persistente e icterícia colestática deveriam ter levantado esta hipótese.

Nesta criança a descompensação surgiu no decurso de uma primeira intercorrência infecciosa, o que se deve a insuficiência adrenal.

A ocorrência de défices hormonais habitualmente é progressiva, obrigando à avaliação clínica e/ou laboratorial regular de todos os eixos hipofisários.^{1,4} Neste caso será de esperar a necessidade de terapêutica de substituição com hormonas sexuais na adolescência, caso se venha a confirmar hipogonadismo central.

O tratamento do hipopituitarismo exige reposição hormonal durante toda a vida.¹⁻³ A adesão terapêutica deve ser consistente e minuciosa, uma vez que o prognóstico será favorável se o tratamento for adequado e precoce.¹⁻³



Legenda – Painel A (sequencia T1 sagital) – o corpo caloso é curto no sentido antero-posterior pelo que os cornos occipitais dos ventrículos laterais apresentam configuração paralela. Painel B e C (sequência T2 coronal) – O septo pelúcido está íntegro, a neuro-hipófise apresenta localização ectópica posicionada no pavimento do III ventrículo, o infundíbulo é hipoplásico e a adenohipófise apresenta pequenas dimensões.

Figura 1 – RMN-cerebral

Quadro 2. Resultados analíticos em hipoglicemia.⁶

	22 horas de jejum (glicemia mínima 46 mg/dL)	Referência
Cortisol	4,34 ug/dL	>20
ACTH	5,5 pg/mL	6 – 48
hGH	1,07 ng/mL	>7-10
IGF-1	<25,0 ng/mL	30 – 125
T4 livre	0,72 pg/mL	0,8 – 2,2
TSH	1,360 uUI/mL	0,6 – 5,5
Insulina	<2,00 uUI/mL	6 – 27

A neuroimagem é fulcral para a detecção de anomalias estruturais.⁸

São várias as moléculas de sinalização e factores de transcrição implicados na organogénese e diferenciação celular hipofisária.⁹ O fenótipo é determinado pela mutação genética, que pode causar múltiplos défices hormonais (exemplo: PIT1, POUF1, PROP1, LHX3, LHX4, HESX1) ou, menos comumente, um défice isolado.^{1-3,9}

Perante uma hipoglicemia grave, deve ser sempre investigada a etiologia. O estudo inicial deve incluir a avaliação da função hipofisária e deve ser realizado de preferência nas primeiras co-

lheitas (tal como foi realizado neste caso) após a hipoglicemia para não protelar o diagnóstico.

EM DESTAQUE

O diagnóstico de hipopituitarismo exige elevado grau de suspeição. No período neonatal a ocorrência de hipoglicemia persistente e icterícia colestática deveria ter levantado esta hipótese de diagnóstico. A ocorrência dos défices hormonais habitualmente é progressiva, obrigando à avaliação clínica e laboratorial regular de todos os eixos hormonais. A neuroimagem é fulcral para a detecção de anomalias estruturais associadas. Nesta criança a descompensação surgiu no decurso de uma infeção, como é espetável na insuficiência adrenal. Perante uma hipoglicemia, deve ser sempre investigada a etiologia, o que deve incluir estudo de função hipofisária.

HIGHLIGHTS

The diagnosis of hypopituitarism requires high degree of suspicion. In the neonatal period the occurrence of persistent hypoglycemia and cholestatic jaundice should have raised this diagnosis. The occurrence of hormonal deficits is progressive, which demands regular clinical and laboratory evaluation of all hormonal axes. Neuroimaging is important to detect structural anomalies. In this child decompensation arose during an infection, which is normal in adrenal insufficiency. Investigation of hypoglycemia’s etiology should always include study of pituitary function.

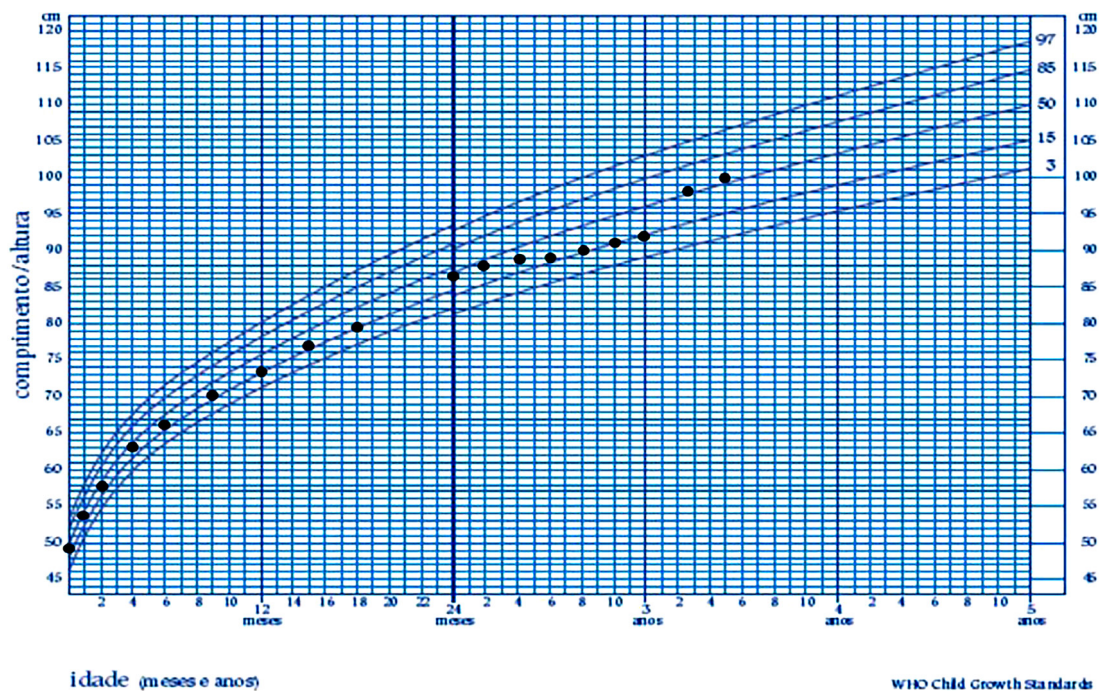


Figura 2 – Evolução da curva de estatura

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brook C, Clayton P, Brown R. Brook's Clinical Pediatric Endocrinology. Quinta Edição. Oxford. Blackwell Publishing. 2005.
2. Ascoli P, Cavagnini F. Hypopituitarism. Pituitary. 2006; 9:335-42.
3. De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, et al. Hypopituitarism. Endotext – Publicação Online. South Dartmouth (MA): MDTText.com, Inc.; 2000-15.
4. Cavarzere P, Biban P, Gaudino R, Perlini S, Sartore L, Chini L, et al. Diagnostic pitfalls in the assessment of congenital hypopituitarism. Journal of Endocrinological Investigation. 2014; 37:1201-9.
5. Toogood A, Stewart P. Hypopituitarism: clinical features, diagnosis, and management. Endocrinology & Metabolism Clinics of North America. 2008; 37:235-61.
6. Esoterix - Endocrinology Expected Values and S.I. Unit Conversion Tables. Laboratory Corporation of America (2011).
7. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. Williams Textbook of Endocrinology. 12^a Ed. Saunders. 2012.
8. Tsai S, Laffan E, Lawrence S. A retrospective review of pituitary MRI findings in children on growth hormone therapy. Pediatric Radiology. 2012; 42:799-804.
9. Larson A, Nokoff NJ, Meeks NJ. Genetic causes of pituitary hormone deficiencies. Discov Med. 2015; 19:175-83.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Maria Miguel Gomes
Serviço de Pediatria
Hospital de Braga
Sete Fontes
4710-243 São Victor, Braga
Email: mariamgomes@hotmail.com

Recebido a 05.01.2015 | Aceite a 29.12.2015