



Universidade de Brasília - Hospital Universitário de Brasília  
Faculdade de Medicina  
Residência Médica em Endocrinologia e Metabologia

DÉBORA MARIA DE CARVALHO SARAIVA

**Hipoglicemia após bypass gástrico com achado de  
nesidioblastose e tumor neuroendócrino pancreático: relato  
de caso e revisão de literatura**

Brasília – DF  
2025

DÉBORA MARIA DE CARVALHO SARAIVA

**Hipoglicemia após bypass gástrico com achado de  
nesidioblastose e tumor neuroendócrino pancreático: relato  
de caso e revisão de literatura**

Trabalho de Conclusão da Residência  
Médica em Endocrinologia e Metabologia  
apresentado à Universidade de Brasília -  
Hospital Universitário de Brasília - UnB  
HUB/Ebsereh, como requisito parcial para  
obtenção de título de especialista em  
Endocrinologia e Metabologia

Orientadora: Me. Lucas Faria de Castro

Brasília – DF

2025

## FOLHA DE APROVAÇÃO

Débora Maria de Carvalho Saraiva

**Hipoglicemia após bypass gástrico com achado de nesidioblastose e tumor neuroendócrino pancreático: relato de caso e revisão de literatura**

Trabalho de Conclusão da Residência Médica em Endocrinologia e Metabologia apresentado à Universidade de Brasília - Hospital Universitário de Brasília - UnB HUB/Ebserh, como requisito parcial para obtenção de título de especialista em Endocrinologia e Metabologia

Comissão Examinadora

Nome completo:

Nome completo:

Nome completo:

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus, a meu esposo, a meus pais, assim como a meus professores, em especial ao Dr. Lucas, que foi meu orientador, e colegas de residência, pela parceria e amizade nesses dois anos de residência.

## **RESUMO**

A hipoglicemia é uma das complicações conhecidas da cirurgia bariátrica. Na maioria das vezes é atribuída à síndrome de dumping tardio, que tipicamente se manifesta mais de um ano após a cirurgia, com hipoglicemias pós-prandiais, ocorrendo de 1 a 4 horas após a alimentação. Embora essa seja a causa mais comum, os médicos devem estar atentos para outras causas possíveis de hipoglicemia, como nesidioblastose e insulinoma. Nessa monografia, é realizado um relato de caso de paciente de 54 anos que iniciou quadro de hipoglicemia 7 anos após bypass gástrico com reconstrução em Y de Roux. Inicialmente foi diagnosticada com síndrome de dumping, porém não obteve melhora dos sintomas com a modificação dietética, apresentando hipoglicemias sem clara relação com a alimentação. Um PET-DOTA identificou uma área de hipercaptação na cauda do pâncreas, porém sem identificação de tumor nos exames de imagem convencionais. Foi então submetida a pancreatectomia parcial, com hipótese inicial de insulinoma, porém o anatomo-patológico revelou a presença de nesidioblastose. Após a cirurgia, não houve melhora reportada dos sintomas. Alguns anos depois, foi identificado um tumor neuroendócrino pancreático, com remissão dos sintomas após nova pancreatectomia corpo-caudal.

**Palavras-chave:** Nesidioblastose, insulinoma, cirurgia bariátrica, bypass gástrico, hipoglicemia

## **ABSTRACT**

Hypoglycemia is one of the possible complications of bariatric surgery. It is most often attributed to late dumping syndrome, which typically manifests more than a year after surgery, with postprandial hypoglycemia occurring 1 to 4 hours after eating. Although this is the most well-known cause, doctors should be alert to other possible causes of hypoglycemia, such as nesidioblastosis and insulinoma. This monograph presents a case report of a 54-year-old patient who developed hypoglycemia 7 years after gastric bypass with Roux-en-Y reconstruction. Initially, she was diagnosed with dumping syndrome, but her symptoms did not improve with dietary modification, with hypoglycemia without a clear relationship to diet. A PET-DOTA identified an area of high uptake in the tail of the pancreas, but no tumor was identified on conventional imaging tests. She then underwent partial pancreatectomy, with an initial hypothesis of insulinoma, but pathology revealed the presence of nesidioblastosis. After surgery, there was no reported improvement in symptoms. A few years later, a pancreatic neuroendocrine tumor was identified, with remission of symptoms after a new corpus-caudal pancreatectomy.

**Keywords:** Nesidioblastosis, insulinoma, bariatric surgery, gastric bypass, hypoglycemia

## **SUMÁRIO**

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<hr/> <b>8</b>
<b>2. OBJETIVOS</b>	<hr/> <b>11</b>
<b>3. RELATO DE CASO</b>	<hr/> <b>12</b>
<b>4. DISCUSSÃO</b>	<hr/> <b>14</b>
<b>5. CONCLUSÃO</b>	<hr/> <b>21</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A cirurgia bariátrica é uma abordagem terapêutica amplamente utilizada no tratamento da obesidade, com boa eficácia na perda de peso e resultados duradouros. Apenas no Brasil, no ano de 2023, foram realizados cerca de 80.441 procedimentos, sendo 7.570 cirurgias pelo SUS, 3.830 cirurgias particulares e 69.041 cirurgias pelos planos de saúde [1].

Entre as complicações associadas, destaca-se a hipoglicemia. A causa mais comum de hipoglicemia após cirurgia bariátrica é o dumping tardio, que ocorre geralmente anos após o procedimento, com episódios hipoglicêmicos pós-prandiais, surgindo entre 1 a 4 horas após a alimentação [2]. Acredita-se que o dumping tardio seja causado por uma resposta exagerada na produção de insulina e GLP-1, desencadeados pela alteração no trânsito intestinal. Embora a síndrome de dumping seja uma causa amplamente reconhecida de hipoglicemia após cirurgia bariátrica, é importante considerar outras causas possíveis, como nesidioblastose e insulinoma [2].

O alerta para a necessidade de avaliar outras etiologias veio a partir de relatos como o de Zagury et al., que descreveu um caso de insulinoma, inicialmente diagnosticado erroneamente como síndrome de dumping, em paciente submetida a bypass gástrico [3]. No ano seguinte, em 2005, Service et al. publicou uma série de casos de nesidioblastose em pacientes pós-bariátrica [4].

Tipicamente a hipoglicemia pós-bariátrica ocorre no período pós-prandial, sendo desencadeada por refeições ricas em carboidratos, com alívio sintomático após modificações dietéticas e alguns fármacos. Nesses casos característicos, o diagnóstico de síndrome de dumping geralmente é feito sem necessidade de grande avaliação adicional. Entretanto, apresentações atípicas, como a presença de hipoglicemia em jejum, de madrugada, ou com início em menos de 1 ano após a cirurgia, devem levantar a suspeita de outras causas, como secreção autônoma de insulina. A história clínica é essencial também para descartar outras etiologias como medicações, doença crítica, deficiências hormonais, tumores não-ilhota [5].

Clinicamente, a hipoglicemia manifesta-se por sintomas inespecíficos, incluindo sintomas autonômicos adrenérgicos e colinérgicos, como sudorese, taquicardia, tremores, fome, parestesia, e sintomas neuroglicopênicos, tais como visão embaçada, alteração comportamental, confusão mental, diminuição do nível de consciência, crises convulsivas. Na suspeita de hipoglicemia, a confirmação deve ser realizada mediante a documentação da tríade de Whipple (sintomas compatíveis, concentração plasmática reduzida de glicose e alívio dos sintomas após ingestão de carboidratos) [2]. Nesse caso, o ideal é coletar uma amostra de

sangue venoso durante episódio espontâneo de sintomatologia para dosagem da glicemia plasmática [5].

Na impossibilidade de determinar a glicemia sérica durante um episódio espontâneo, pode-se lançar mão de testes provocativos. A escolha do teste vai depender do padrão das hipoglicemias. No caso de hipoglicemias em jejum, a coleta da glicemia plasmática pode ser realizada após jejum noturno ou teste de jejum prolongado de 72 horas. Já no caso das hipoglicemias pós-prandiais, tenta-se mimetizar o estímulo medindo as glicemias após teste de refeição mista [5].

Confirmada a hipoglicemia, o passo seguinte é a investigação da sua etiologia, realizada por meio de avaliação hormonal durante o episódio hipoglicêmico, com dosagem de insulina, peptídeo C, pró-insulina, beta-hidroxibutirato e mensuração de sulfonilureia. É esperado que, durante a hipoglicemia, os níveis de insulina estejam maximamente suprimidos. Utiliza-se como ponto de corte para insulina o valor de 3 µU/mL quando a glicemia se encontra abaixo de 55 mg/dL. Valores acima de 3 µU/mL, mesmo quando dentro do intervalo de referência, encontram-se inapropriados para uma glicemia reduzida, indicando a presença de hiperinsulinismo. Valores elevados de peptídeo C ( $> 0,6$  ng/mL) e pró-insulina indicam que a fonte do hiperinsulinismo é endógena [2]. A presença de hiperinsulinismo endógeno deve levar à investigação de insulinoma com exames de imagem.

Na síndrome de dumping e na nesidioblastose, os sintomas de hipoglicemia são characteristicamente pós-prandiais, com avaliações em jejum normais. O teste de jejum prolongado nessas afecções é negativo. Já no insulinoma, a hipoglicemia hiperinsulinêmica ocorre em jejum, embora também possa ocorrer pós-prandial, e o teste do jejum prolongado é positivo na maioria dos casos [2].

Exames de imagem, como tomografia computadorizada, ressonância magnética e ultrassonografia abdominal, são utilizados para a localização de insulinoma. Nos casos de hipoglicemia hiperinsulinêmica sem achado de tumor nos exames não-invasivos, podem ser utilizados ultrassom endoscópico e teste de estimulação seletiva arterial com cálcio. Esse último teste é um exame invasivo no qual é injetado gluconato de cálcio (um secretagogo de insulina) nas artérias que irrigam o pâncreas, com posterior dosagem de insulina na veia hepática. O achado de aumento localizado na secreção de insulina é compatível com insulinoma, enquanto um aumento difuso é sugestivo de nesidioblastose [2].

Há poucos casos relatados de nesidioblastose ou insulinoma pós-RYGB. Há um número ainda menor de casos nos quais haja a coincidência de duas patologias pancreáticas causadoras de hipoglicemia em pacientes pós-cirurgia bariátrica.

Nessa monografia é apresentado um relato de caso de nesidioblastose e tumor neuroendócrino pancreático em paciente com quadro de hipoglicemia após bypass gástrico

com reconstrução em Y de Roux (RYGB). Também é realizada revisão de literatura acerca do achado de insulinoma e nesidioblastose como causas de hipoglicemia em pacientes submetidos a cirurgia bariátrica. Dessa forma, pretende-se acrescentar à literatura o relato de um novo caso dentre essas patologias incomuns.

## 2     OBJETIVOS

Realizar relato de caso de paciente com quadro de hipoglicemia após cirurgia bariátrica com achado compatível com nesidioblastose e anos depois identificação de tumor neuroendócrino pancreático.

Realizar revisão de literatura acerca da ocorrência de insulinoma e nesidioblastose em pacientes com hipoglicemia após cirurgia bariátrica.

### 3 RELATO DE CASO

Paciente de 54 anos, do sexo feminino, técnica de enfermagem, submetida a cirurgia bariátrica em 2010 (bypass gástrico com reconstrução em Y de Roux), devido a obesidade grau 2 (IMC de 38,97 kg/m<sup>2</sup> antes da cirurgia, com 39,5 Kg de excesso de peso). Apresentava histórico de ganho de peso desde a infância, com piora após a gestação. Apresentava como comorbidades doença do refluxo gastroesofágico, hérnia de disco e fibromialgia. Não tinha antecedente de diabetes nem hipoglicemia. A paciente teve uma perda de peso expressiva após a cirurgia, com perda de 33 kg no primeiro ano pós-operatório, equivalente a um percentual de 83% do excesso de peso, na última medida, seu peso estava 12% acima do peso ideal. Entretanto, sete anos após o procedimento, começou a apresentar episódios repetitivos de astenia, lipotímia e sudorese, ocorrendo de 2 a 3 vezes por dia, associados a glicemia abaixo de 50 mg/dL, aferida pelo glicosímetro, com alívio dos sintomas após ingestão de açúcar. Esses episódios ocorriam em horários diversos, incluindo em jejum e durante a madrugada, e não estavam relacionados à alimentação.

Durante a investigação, foi realizada curva glicêmica, que evidenciou hipoglicemia após 2 horas (TOTG simplificado: glicemia basal de 75 mg/dL e glicemia após 120 minutos de 45 mg/dL). Além disso, foi realizada curva glicêmica e insulinêmica, que novamente evidenciou hipoglicemia após 2 horas (48 mg/dL), associada a um nível de insulina de 25,9 µU/mL. Após a comprovação da hipoglicemia, foi realizado um PET-CT DOTATOC-Ga68 em fevereiro de 2019, que evidenciou um foco de hipercaptação na cauda pancreática, sugestivo de neoplasia neuroendócrina. Observou-se aumento dos receptores de somatostatina na cauda pancreática, com SUV de 14,4, porém sem lesão tomográfica evidente. A ressonância magnética nuclear do abdome com contraste também não identificou a lesão pancreática captante no PET-DOTA. Em seguida a paciente foi submetida a pancreatectomia parcial com esplenectomia em abril de 2019. O exame histopatológico não revelou nenhum tumor, mas sim o achado de ilhotas de Langerhans com proeminente variação de volume e forma, atipias citológicas leves (cariomegalia e nucléolos) e formações ductoinsulares focais, padrão sugestivo de nesidioblastose.

Após a cirurgia, a paciente continuou apresentando episódios de hipoglicemia, sendo prescritos acarbose e medidas dietéticas, com melhora dos sintomas durante alguns meses, porém com nova piora após quatro anos da pancreatectomia parcial. Foi realizada, então, nova curva glicêmica, na qual a glicemia basal foi de 98 mg/dL e a glicemia após 120 minutos de 53 mg/dL. Após foi realizada uma tomografia de abdome com contraste que revelou um nódulo

hipervascularizado no terço distal do corpo pancreático, medindo 0,6 x 0,5 cm, suspeito para tumor neuroendócrino. Realizou-se em seguida um PET-CT com 18F-NOTA, que evidenciou foco de hiperexpressão dos receptores da somatostatina na cauda pancreática remanescente, provavelmente relacionado à neoplasia primária.

A paciente foi submetida, então, a um novo procedimento, uma pancreatectomia corpo-caudal aberta, em fevereiro de 2024. Como complicações do procedimento, apresentou fistula pancreática e tromboembolismo pulmonar no pós-operatório. O exame histopatológico revelou uma lesão de 8 mm, limitada ao pâncreas, com infiltração neoplásica da mucosa e submucosa, e margens livres de lesão. A imunohistoquímica foi positiva para cromogranina, sinaptofisina e AE1AE3 (marcador de célula epitelial), sendo compatível com tumor neuroendócrino pancreático (PanNET). O Ki-67 foi de 1%. Após o segundo procedimento, a paciente apresentou melhora significativa.

---

#### 4 DISCUSSÃO

A hipoglicemia é uma complicaçāo conhecida da cirurgia bariátrica, podendo ocorrer após RYGB e sleeve gástrico [12]. Alguns poucos estudos de prevalência estimaram incidēcia de 0,2% e prevalēcia de 0,36%, entretanto, acredita-se que a frequēcia seja maior que a encontrada nesses estudos [2].

Na maioria das vezes, a presēa de hipoglicemia apōs a cirurgia bariátrica é atribuída à síndrome de dumping tardia (ou síndrome de hipoglicemia pós-bariátrica). Entretanto, devemos estar atentos a outras causas relatadas como nesidioblastose e, em raros casos, insulinoma [2]. A seguir realizaremos uma revisão dessas patologias.

A síndrome de dumping é a causa mais relatada de hipoglicemia pós-cirurgia bariátrica. Pode ser dividida em dois tipos, síndrome de dumping precoce e tardia, a depender do tempo para a ocorrēcia dos sintomas apōs as refeições. Desses apenas a síndrome de dumping tardia de fato apresenta-se com hipoglicemia. No dumping precoce, os sintomas ocorrem tipicamente 30 a 60 minutos apōs as refeições e surgem de forma precoce apōs a cirurgia. Ocorre devido ao rápido esvaziamento do conteúdo gástrico hiperosmolar no intestino delgado, levando à translocação de fluidos do intravascular para o interior do intestino. Dessa forma, os pacientes podem apresentar tanto sintomas vasomotores, decorrentes da hipovolemia, como tontura, astenia, palpitação, sudorese, quanto sintomas gastrointestinais, como empachamento pós-prandial, náuseas, diarreia, borborigmos. No dumping tardio, por sua vez, os sintomas ocorrem cerca de 1 a 4 horas apōs a alimentação e surgem geralmente apōs o primeiro ano pós-operatório. Sua ocorrēcia é atribuída a uma liberação exagerada de insulina e GLP-1 pós-prandiais [2].

A nesidioblastose, por sua vez, é uma alteração patológica que cursa com hiperinsulinismo decorrente da proliferação das células beta. O termo nesidioblastose foi cunhado por Laidlaw em 1938, referindo-se ao achado histopatológico de células beta pancreáticas surgindo do epitélio ductal pancreático. Outros achados histológicos característicos são a presēa de hipertrofia e hiperplasia de células beta e ilhotas pancreáticas e alterações nucleares, como aumento do núcleo e hipercromasia. Inicialmente descrita em recém-nascidos e crianças, até pouco tempo, era tida apenas como distúrbio congênito. Entretanto, cada vez mais tem surgido descrições em adultos, especialmente em pacientes submetidos a bariátrica [2].

Em 1999, Service et al. intitulou de NIPHS a síndrome clínica de hipoglicemia pancreatogênica não insulinoma, cujo substrato histológico é a nesidioblastose [6]. Nela o

quadro clínico é de hipoglicemia hiperinsulinêmica, com imagens negativas para insulinoma, teste de estimulação arterial seletiva com cálcio com resposta positiva e achados histopatológicos compatíveis com nesidioblastose [2].

Em 2005, o mesmo autor descreveu, em uma série de casos, pela primeira vez, a ocorrência de nesidioblastose após bypass gástrico [4]. Nela, foram descritos 6 pacientes com hipoglicemia hiperinsulinêmica pós-RYGB, nos quais em 5 confirmou-se serem decorrentes de nesidioblastose e em 1 encontrou-se a combinação de nesidioblastose e múltiplos insulinomas. Segundo esse autor, após comparação com os casos diagnosticados de nesidioblastose em pacientes não bariátricos no mesmo período, a frequência de nesidioblastose após cirurgia bariátrica era maior que a encontrada na população geral.

A partir desses relatos, aventou-se a possibilidade de associação entre cirurgia bariátrica e hiperplasia das ilhotas pancreáticas. Diante disso, algumas hipóteses foram formuladas. Uma delas é a de que, nos pacientes obesos, o aumento da resistência insulínica levaria à hipertrofia das células beta, e, após a cirurgia, a melhora da sensibilidade à insulina facilitaria a ocorrência de hipoglicemia [7]. Entretanto essa explicação é contestada por Service et al., tendo em vista o achado de ilhotas pancreáticas normais em pacientes obesos controles [4]. Também a perda de peso por mudança no estilo de vida não apresenta associação com hipoglicemia.

Outra hipótese plausível é a de que a nesidioblastose se desenvolveria ocasionalmente em pacientes submetidos a bariátrica devido a uma estimulação crônica da proliferação das células beta por hormônios intestinais, tais como GLP-1 e GIP. A ação estimulatória do GLP-1 sob as células beta pancreáticas foi demonstrada em camundongos, sendo verificado neogênese e proliferação das células beta, associado à inibição de sua apoptose [4]. Também foi demonstrado que após cirurgias gástricas, incluindo as bariátricas, há um aumento de até 10 vezes nos níveis de GLP-1. Isso ocorre porque o trânsito acelerado dos nutrientes do estômago para o intestino estimula a secreção dos hormônios intestinais pelas células L, localizadas no íleo distal [4].

Outro caso de nesidioblastose pós-RYGB foi reportado por Gottsponer em 2023 [8]. Nele, uma paciente de 56 anos vinha apresentando episódios repetitivos de hipoglicemia, associados a perda de consciência, com início três anos após bypass gástrico com reconstrução em Y de Roux. Ela havia sido encaminhada devido suspeita de insulinoma pelo achado de massa pancreática em tomografia. Porém, nas imagens realizadas subsequentemente e em USG endoscópico não se encontrou imagem sugestiva de tumor pancreático. A paciente foi também submetida a teste de jejum prolongado de 72 horas, que foi negativo para hipoglicemia, e teste seletivo arterial de

estimulação com cálcio, com resultado positivo. Após essa investigação, foi submetida a cirurgia de Whipple, devido à dilatação do ducto pancreático. O anatomo-patológico revelou achado de neoplasia intraepitelial de baixo grau. Os autores concluíram que os achados eram sugestivos de nesidioblastose. Os sintomas remitiram na avaliação 30 dias após a cirurgia.

O insulinoma foi descrito em raros casos como causa de hipoglicemia em pacientes pós-RYGB. Um dos relatos foi realizado no Brasil, por Zagury et al [3]. Neste relato, uma paciente pós bariátrica com episódios de hipoglicemia foi inicialmente diagnosticada com síndrome de dumping, porém não obteve melhora após mudança dietética, apresentando hipoglicemia hiperinsulinêmica em jejum, tendo a investigação demonstrado um insulinoma de 2 cm. Essa paciente apresentava um TOTG antes da cirurgia com achado de hipoglicemia após 180 minutos, indicando que provavelmente a secreção autônoma de insulina já estava presente antes do bypass.

Teke et al. apresentaram outro relato de caso de insulinoma diagnosticado após cirurgia bariátrica [9]. Nele, uma paciente de 62 anos submetida a bipartição do trânsito gástrico começou a apresentar hipoglicemias precocemente no pós-operatório, com predomínio em jejum, que não melhoraram após modificação dietética, persistindo mesmo após reversão da cirurgia. A análise bioquímica revelou a presença de hiperinsulinismo endógeno e a tomografia computadorizada mostrou lesão de 15 mm na cabeça do pâncreas, cujo anatomo-patológico após cirurgia de Whipple revelou tratar-se de tumor neuroendócrino pancreático. Na revisão das imagens dessa paciente, os autores reportaram que uma tomografia de abdome realizada um mês antes da cirurgia bariátrica já revelava a presença da lesão pancreática, e que na época havia se optado pelo seguimento da lesão.

Nesses dois casos, de Zagury e Teke et al., o insulinoma aparentemente já estava presente antes da cirurgia bariátrica, porém de forma oligossintomática. Zagury et al. discorre que o ganho de peso é uma manifestação do insulinoma, embora seja um tumor muito raro e dificilmente leve a obesidade mórbida [3]. De modo intrigante, nesses relatos, os sintomas de hipoglicemia tornaram-se mais evidentes após as cirurgias bariátricas. Com isso, podemos pensar que talvez o aumento nos níveis de GLP-1 após os procedimentos estimulem ainda mais a secreção autônoma de insulina nesses tumores.

O insulinoma é a causa mais comum de hipoglicemia hiperinsulinêmica endógena na população geral e se manifesta geralmente com hipoglicemias em jejum, podendo ocorrer também hipoglicemias pós-prandiais. Essa é uma diferença importante para a síndrome de dumping e NIPHS, que cursam apenas com hipoglicemias pós-prandiais. Os insulinomas geralmente são tumores pequenos e bem vascularizados, benignos em 80-

90% dos casos.

Em uma revisão de literatura foi observado que entre os pacientes com histórico de cirurgia bariátrica diagnosticados com insulinoma, 78% apresentavam hipoglicemia em jejum, ressaltando a diferença de padrão para o observado na síndrome de hipoglicemia pós-bariátrica. Entretanto em 22% dos casos de insulinoma, foram relatados apenas hipoglicemias pós-prandiais, nesse caso, a falha ao tratamento com modificação dietética e fármacos pode ser uma pista para o diagnóstico [12].

A diferenciação entre essas três causas de hipoglicemia hiperinsulinêmica é essencial, tendo em vista que o tratamento entre elas difere. Na síndrome de dumping, a terapêutica consiste em modificação dietética, com dieta pobre em carboidratos, aumento da frequência de refeições, com redução na quantidade ingerida por refeição. Alguns fármacos demonstraram benefício, como a acarbose, o diazoxido e o octreotide. Na nesidioblastose e insulinoma, o tratamento é cirúrgico, entretanto, geralmente as ressecções pancreáticas são maiores na nesidioblastose, já que tem apresentação mais difusa na maioria dos casos. Já no insulinoma, pode-se extirpar o tumor, quando possível, com enucleação, preservando mais tecido pancreático.

A fim de facilitar a investigação da hipoglicemia em paciente pós-bariátricos, Salehi et al. e Mulla et al. propuseram fluxogramas para a abordagem [5,12]. Em resumo, diante de sintomas compatíveis, o primeiro passo é documentar a presença da tríade de Whipple, confirmando o distúrbio hipoglicêmico. A seguir deve-se avaliar os padrões dos episódios. Se as hipoglicemias forem pós-prandiais e tiverem surgidos mais de 6 meses após a cirurgia, provavelmente trata-se de um quadro típico de síndrome hipoglicêmica pós-bariátrica, devendo ser manejada com mudanças dietéticas e fármacos. Entretanto, na presença de sintomas atípicos, como hipoglicemia em jejum, início dos sintomas com menos de 6 meses da cirurgia, ou diante de falha ao tratamento inicial, os autores recomendam a consideração de outras causas.

No presente relato de caso, nossa paciente começou a manifestar sintomas de hipoglicemia muitos anos após a cirurgia bariátrica. Entretanto, ao contrário do que ocorre na síndrome de hipoglicemia pós-bariátrica, ela não correlacionava os sintomas com a alimentação, referindo episódios que ocorriam em múltiplos horários, incluindo em jejum e de madrugada. Quando a paciente foi encaminhada ao nosso serviço, já havia realizado a primeira pancreatectomia parcial, devido a uma suspeita de insulinoma, corroborada pelo achado de hiperexpressão localizada de receptores de somatostatina no PET-CT. Entretanto, o exame histopatológico não encontrou nenhum tumor, mas alterações nas ilhotas pancreáticas sugestivas de nesidioblastose. Antes do procedimento, haviam sido dosados glicemia, insulina e peptídeo C em jejum, porém no momento da coleta a

paciente não apresentava sintomas e o resultado da glicemia foi normal. O teste do jejum prolongado não foi realizado. A detecção da hipoglicemia se deu em medidas de glicemia capilar e durante realização do teste oral de tolerância à glicose.

Após a primeira pancreatectomia parcial, a paciente reportou que não obteve alívio dos sintomas, apesar do achado de nesidioblastose no espécime retirado. Foi iniciado então tratamento farmacológico com acarbose, com boa resposta inicialmente, porém três anos após, houve piora dos episódios de hipoglicemia, que se tornaram mais frequentes e graves, a despeito do uso correto da medicação e da modificação na dieta. A falha na resposta ao tratamento de primeira linha é outro indicador de necessidade de investigação de outras causas. Nesse momento, diferente do cenário da primeira cirurgia, no qual não havia sido identificado tumor na tomografia nem na ressonância magnética de abdome, houve finalmente a identificação de uma lesão pancreática na tomografia de abdome com contraste, associado a hiperexpressão de receptores de somatostatina no exame funcional PET-CT com Ga68 (PET-NOTA). A paciente foi então submetida à segunda pancreatectomia parcial, tendo o histopatológico revelado a presença de tumor neuroendócrino pancreático. A remissão dos sintomas após a retirada da lesão sugere o diagnóstico de insulinoma ao invés de tumor neuroendócrino não funcionante. Não foi possível, entretanto, a realização de imunohistoquímica para insulina na peça.

Neste caso, acreditamos que o insulinoma estaria presente desde o início dos sintomas, não tendo sido identificado na investigação inicial por ser uma lesão muito pequena, sendo possível sua identificação no exame de imagem realizado 4 anos após.

De modo semelhante, Duff et al. publicaram um relato de caso, no qual houve o aparecimento da lesão pancreática após uma investigação inicial negativa. Nele, um paciente de 67 anos começou a apresentar hipoglicemia 7 anos após ter sido submetido a RYGB. A tomografia computadorizada e o Octreoscan não revelaram inicialmente o tumor. Devido às comorbidades, foi optado pelo tratamento conservador, com melhora dos sintomas após início de octreotide. Um ano após a primeira imagem, uma nova TC revelou o aparecimento da lesão pancreática, que após cirurgia, constatou-se tratar-se de tumor neuroendócrino pancreático, com remissão completa dos sintomas [10].

De fato, a localização de insulinomas pode ser desafiadora, tendo em vista que geralmente são tumores pequenos, entre 1 e 2 cm. Em 25-35% dos casos, a localização não é obtida pelos métodos de imagem tradicionais (TC e RMN) [11]. Nesses casos, quando os exames iniciais não localizam a lesão, pode-se utilizar a ultrassonografia endoscópica ou o teste de estimulação seletiva arterial com cálcio, embora sejam testes invasivos.

Na medicina nuclear, contribuem para a localização dos insulinomas os métodos

que detectam os receptores de somatostatina (SSTRs) e os que utilizam a molécula DOPA. Os tumores neuroendócrinos geralmente expressam receptores de somatostatina em altos níveis, especialmente o subtipo 2 (SSTR2). São exemplos de exames cujo alvo são os receptores de somatostatina: a cintilografia com o análogo octreotide (Octreoscan) e o PET/CT com 68Ga (68Ga-DOTATOC/DOTATATE/DOTANOC). O Octreoscan tem sido cada vez mais substituído pelo PET/CT com 68Ga, que apresenta maior sensibilidade [11].

Já o PET-18FDOPA, utiliza um precursor da dopamina, que é captado pelas células dos tumores neuroendócrinos. O PET-18FDOPA tem maior sensibilidade que a cintilografia de receptores de somatostatina, mas apresenta resultados inferiores que o PET/CT de SSTR com 68Ga. Embora os tumores neuroendócrinos no geral sejam bem localizados pelos métodos que utilizam os receptores de somatostatina como alvo, os insulinomas apresentam uma menor expressão de SSTR e por isso, podem apresentar imagem negativa [11].

Recentemente, tem-se uma nova molécula empregada na medicina nuclear, que se liga aos receptores de GLP-1. Esse novo alvo mostrou resultados promissores na localização do insulinoma, já que virtualmente todos os insulinomas benignos expressam receptores para GLP-1 com alta densidade. Acredita-se que esse novo exame tenha o potencial de substituir os exames invasivos na localização do insulinoma [11].

Nesse relato de caso, destaca-se a coincidência de duas patologias pancreáticas incomuns. A ocorrência de duas patologias pancreáticas causadoras de hipoglicemia é um evento muito raro. Não obstante, outros casos semelhantes já foram relatados. Oruov et al. publicou uma revisão de literatura, segundo a qual, até aquela publicação, havia 19 casos descritos de concomitância de tumor neuroendócrino pancreático e nesidioblastose ocorrendo no mesmo paciente. Dentre esses casos, 58% dos tumores eram não funcionantes, com ausência de expressão de insulina na imunohistoquímica. Em 4 desses casos, os pacientes tinham o antecedente de derivação gástrica com reconstrução em Y de Roux, como é o caso da nossa paciente [13].

Alguns autores advogam que nesidioblastose e tumor neuroendócrino pancreático podem fazer parte de um espectro de proliferação de células beta, tendo em vista que a progressão de nesidioblastose para tumor pancreático já foi descrita em modelos animais [14]. Outro ponto a se questionar é o diagnóstico inicial de nesidioblastose, já que as alterações patológicas podem ser mínimas e a distinção de um padrão normal pode ser quase impossível [15]. Nesses casos, a correlação histopatológica é essencial, ressaltando a importância da comprovação bioquímica e investigação detalhada antes da cirurgia.

Neste relato, podemos fazer a crítica sobre o modo como foi feito o diagnóstico, com omissão de alguns passos antes da realização da cirurgia. Segundo a diretriz da Endocrine Society de 2009, a hipoglicemia deve ser documentada com a tríade de Whipple, sendo orientado dosagem plasmática da glicemia [16]. Quando não é possível a coleta dos exames no momento de um episódio espontâneo, orienta-se a realização de testes provocativos. Nesse caso, o objetivo pode ser de documentar a tríade de Whipple quando ainda não tiver sido possível e já coletar amostras para investigação etiológica. No nosso caso, nossa paciente teve a documentação da hipoglicemia em um TOTG, além da auto-monitorização com glicosímetro. A diretriz da Endocrine Society não recomenda a utilização de TOTG como teste provocativo para hipoglicemias pós-prandiais. Entretanto, o consenso internacional de diagnóstico e manejo da síndrome de dumping recomenda a utilização do TOTG modificado para o diagnóstico da síndrome de dumping precoce e tardia. Segundo esse consenso, o TOTG modificado é considerado positivo para síndrome de dumping tardia quando houver o desenvolvimento de hipoglicemia (valores < 50 mg/dL) após 60-180 minutos da ingestão [17]. O mais recomendado no caso da nossa paciente teria sido realizar um teste de jejum prolongado, tendo em vista o relato de hipoglicemias em jejum, com avaliação hormonal durante a hipoglicemia.

Por fim, esse caso clínico está alinhado com a descrição da literatura de que o diagnóstico etiológico da hipoglicemia pode ser bastante desafiador. No caso de pacientes submetidos a cirurgia bariátrica, a hipoglicemia hiperinsulinêmica pode decorrer de síndrome de dumping tardia, nesidioblastose e insulinoma, excluído hipoglicemia factícia. A diferenciação entre nesidioblastose e insulinoma pode ser bastante complexa, já que ambos podem ter o mesmo quadro clínico e apresentarem investigação inicial com exames de imagem negativos (no caso de insulinoma oculto). Esse caso trouxe a peculiaridade do diagnóstico de nesidioblastose e tumor pancreático neuroendócrino, muito provavelmente insulinoma, em uma mesma paciente, anos após a realização de bypass gástrico. Embora bastante raro, a presença de outros relatos na literatura corrobora a hipótese de que esse achado pode não ser uma simples coincidência, podendo haver uma base fisiopatológica comum.

## 5 CONCLUSÃO

O diagnóstico de hipoglicemia em pacientes submetidos a cirurgia bariátrica pode ser bastante desafiador. Enquanto normalmente esses casos são atribuídos à síndrome de dumping tardia, evidências crescentes têm apontado outras causas possíveis como nesidioblastose e insulinoma.

Nessa monografia foi apresentado um relato de caso de nesidioblastose e tumor neuroendócrino pancreático em paciente com quadro de hipoglicemia após derivação gástrica com reconstrução em Y de Roux. Esse relato traz a ocorrência dessas duas patologias pancreáticas em uma mesma paciente, o que é um evento bastante raro.

## REFERÊNCIAS

1. Cirurgia bariátrica foi disponibilizada no ano de 2023 para 0,097% dos brasileiros com obesidade grave. Sbcbm.org.br. Disponível em
2. Malik S, Mitchell JE, Steffen K, Engel S, Wiisanen R, Garcia L, Malik SA. Recognition and management of hyperinsulinemic hypoglycemia after bariatric surgery. *Obes Res Clin Pract.* 2016 Jan-Feb;10(1):1-14. doi: 10.1016/j.orcp.2015.07.003. Epub 2015 Oct 27. PMID: 26522879; PMCID: PMC5688875.
3. Zagury L, Moreira RO, Guedes EP, Coutinho WF, Appolinario JC. Insulinoma misdiagnosed as dumping syndrome after bariatric surgery. *Obes Surg.* 2004 Jan;14(1):120-3. doi: 10.1381/096089204772787419. PMID: 14980046.
4. Service GJ, Thompson GB, Service FJ, Andrews JC, Collazo-Clavell ML, Lloyd RV. Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis after gastric-bypass surgery. *N Engl J Med.* 2005 Jul 21;353(3):249-54. doi: 10.1056/NEJMoa043690. PMID: 16034010.
5. Salehi M, Vella A, McLaughlin T, Patti ME. Hypoglycemia After Gastric Bypass Surgery: Current Concepts and Controversies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Aug 1;103(8):2815-2826. doi: 10.1210/jc.2018-00528. PMID: 30101281; PMCID: PMC6692713.
6. Service FJ, Natt N, Thompson GB, Grant CS, van Heerden JA, Andrews JC, Lorenz E, Terzic A, Lloyd RV. Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia: a novel syndrome of hyperinsulinemic hypoglycemia in adults independent of mutations in Kir6.2 and SUR1 genes. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 May;84(5):1582-9. doi: 10.1210/jcem.84.5.5645. PMID: 10323384.
7. Cummings DE. Gastric bypass and nesidioblastosis--too much of a good thing for islets? *N Engl J Med.* 2005 Jul 21;353(3):300-2. doi: 10.1056/NEJMe058170. PMID: 16034017.
8. Gottsponer JA, Baker DL, Osborn T, Estrada MM, Giorgakis E, Burdine LJ, Patel RB. Non-insulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome due to nesidioblastosis following bariatric Roux-en-Y gastric bypass. *J Surg Case Rep.* 2023 Feb 17;2023(2):rjad050. doi: 10.1093/jscr/rjad050. PMID: 36811071; PMCID: PMC9939044.
9. Teke E, Güneş Y, Aydin MT, Cagiltay E, Sancak S. Insulinoma Misdiagnosed as Post-bariatric Hypoglycemia: A Case Report and Review of the Literature. *Cureus.* 2023 Apr 27;15(4):e38197. doi: 10.7759/cureus.38197. PMID: 37252561; PMCID:

- PMC10224636.
10. Duff JM, Ghayee HK, Weber M, Thomas RM. Delayed Imaging Presentation of a Symptomatic Insulinoma After Bariatric Surgery. *J Gastrointest Surg.* 2017 Feb;21(2):412-414. doi: 10.1007/s11605-016-3219-7. Epub 2016 Aug 25. PMID: 27561632.
  11. Christ E, Antwi K, Fani M, Wild D. Innovative imaging of insulinoma: the end of sampling? A review. *Endocr Relat Cancer.* 2020 Apr;27(4):R79-R92. doi: 10.1530/ERC-19-0476. PMID: 31951592; PMCID: PMC7040495.
  12. Mulla CM, Storino A, Yee EU, Lautz D, Sawnhey MS, Moser AJ, Patti ME. Insulinoma After Bariatric Surgery: Diagnostic Dilemma and Therapeutic Approaches. *Obes Surg.* 2016 Apr;26(4):874-81. doi: 10.1007/s11695-016-2092-5. PMID: 26846121; PMCID: PMC4814298.
  13. Orujov M, Lai KK, Forse CL. Concurrent Adult-Onset Diffuse  $\beta$ -Cell Nesidioblastosis and Pancreatic Neuroendocrine Tumor: A Case Report and Review of the Literature. *Int J Surg Pathol.* 2019 Dec;27(8):912-918. doi: 10.1177/1066896919858129. Epub 2019 Jun 27. PMID: 31244364.
  14. Dardano A, Daniele G, Lupi R, Napoli N, Campani D, Boggi U, Del Prato S, Miccoli R. Nesidioblastosis and Insulinoma: A Rare Coexistence and a Therapeutic Challenge. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 Jan 24;11:10. doi: 10.3389/fendo.2020.00010. PMID: 32047477; PMCID: PMC6996476.
  15. Klöppel G, Anlauf M, Raffel A, Perren A, Knoefel WT. Adult diffuse nesidioblastosis: genetically or environmentally induced? *Hum Pathol.* 2008 Jan;39(1):3-8. doi: 10.1016/j.humpath.2007.09.010. PMID: 18070631.
  16. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Sequist ER, Service FJ; Endocrine Society. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Mar;94(3):709-28. doi: 10.1210/jc.2008-1410. Epub 2008 Dec 16. PMID: 19088155.
  17. Scarpellini E, Arts J, Karamanolis G, Laurenius A, Siquini W, Suzuki H, Ukleja A, Van Beek A, Vanuytsel T, Bor S, Ceppa E, Di Lorenzo C, Emous M, Hammer H, Hellström P, Laville M, Lundell L, Mascllee A, Ritz P, Tack J. International consensus on the diagnosis and management of dumping syndrome. *Nat Rev Endocrinol.* 2020 Aug;16(8):448-466. doi: 10.1038/s41574-020-0357-5. Epub 2020 May 26. PMID: 32457534; PMCID: PMC7351708.

