

DIAGNÓSTICO E EVOLUÇÃO IMAGIOLÓGICA DAS LESÕES CEREBRAIS DA ENCEFALOPATIA HIPOGLICÉMICA

DIAGNOSIS AND BRAIN IMAGING EVOLUTION IN HYPOGLYCEMIC ENCEPHALOPATHY

Marta Jonet¹, Raquel Maia¹, Mariana Santos²

RESUMO

A hipoglicémia, situação clínica comum e muitas vezes auto-limitada, é a emergência metabólica e endócrina mais frequente na prática clínica. O caso apresentado reporta-se a um homem de 31 anos, com hábitos alcoólicos acentuados, trazido ao serviço de urgência por crise convulsiva tónico-clónico generalizada após três dias de jejum alimentar, mantendo ingestão alcoólica abundante. À admissão pontuava 6 na escala de Glasgow, apresentava-se em estado pós-crítico e a glicémia capilar era 21mg/dL. A tomografia computadorizada crânio-encefálica mostrou edema cerebral difuso; iniciaram-se correcção da glicémia e medidas anti-edema. O estudo complementar (avaliação analítica completa, electro-encefalograma e ressonância magnética crânio-encefálica) confirmou o diagnóstico de encefalopatia hipoglicémica. Verificou-se melhoria clínica, registando-se apenas alteração da marcha à data da alta. Esta entidade amplamente reconhecida, com morbilidade e mortalidade significativas quando o tratamento não é iniciado atempadamente. A identificação precoce, baseada no reconhecimento de padrões clínicos, eletroencefalográficos e imagiológicos, é essencial para um tratamento eficaz.

Palavras-chave: hipoglicémia; encefalopatia hipoglicémica; ressonância magnética; caso clínico

ABSTRACT

Hypoglycemia, a very common and frequently self-limited condition, is the most frequent endocrine emergency in clinical practice. We present the case of a 31-year old alcoholic man presenting with a generalized tonic-clonic seizure after 3 days of fasting and heavy alcoholic ingestion. At admission, he had a Glasgow Coma Scale of 6, and severe hypoglycemia (21 mg/dL). The brain CT scan revealed diffuse brain edema. Intravenous correction of hypoglycaemia and anti-edema measures were started. The work-up included a full blood analysis, serial electroencephalograms and a brain MRI; they confirmed the diagnosis of hypoglycemic encephalopathy. A good recovery was achieved; on discharge, there was a residual gait disturbance. This clinical entity has significant morbidity and mortality if treatment is delayed. Early recognition of clinical patterns, in conjunction with electroencephalographic and brain imaging findings, is essential.

Keywords: hypoglycemia, hypoglycemic encephalopathy; magnetic resonance imaging; case report

INTRODUÇÃO

A hipoglicémia, ou diminuição da glucose plasmática, é uma situação muito comum, cuja prevalência é difícil de quantificar, já que na maioria dos casos é diagnosticada pelo doente e revertida no período pré-hospitalar. No entanto, é a emergência metabólica e endócrina mais frequente na prática clínica.¹

É definida pela concentração plasmática de glucose capaz de causar sinais ou sintomas, nomeadamente alterações das funções cerebrais. Não existe uma concentração plasmática de glucose abaixo da qual se considere hipoglicémia.² A glicémia é um parâmetro biológico com flutuações ao longo do dia, com valores mais altos após as refeições, estimulação hormonal (hormonas contra reguladores: glucagina, adrenalina e cortisol) ou determinados estímulos fisiológicos (stress, dor ou exercício físico), descendo progressivamente com a libertação de insulina até atingir o nadir ao fim da tarde e de madrugada.³ Os sintomas presenciados na hipoglicémia devem-se à libertação de epinefrina, uma das hormonas contra-reguladoras, tais como tremor, palidez, ansiedade, palpitações, hipertensão, podendo igualmente observar-se efeitos colinérgicos tais como sudorese. Quando a estimulação hor-

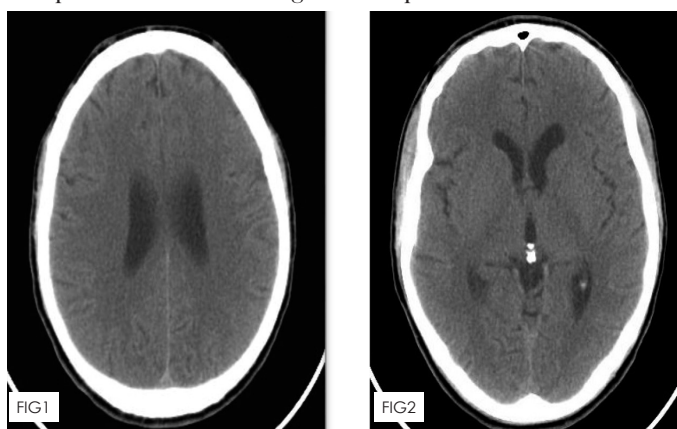
monal contra-reguladora é insuficiente para elevar a glicemia, manifestam-se sintomas de neuroglicopenia: desorientação, confusão, lentificação psicomotora, hiperactividade, discurso arrastado, alterações visuais (visão turva diplopia), hemi ou monoparesia, ataxia, crises convulsivas e coma, reflectindo o atingimento sequencial do córtex e tronco cerebral.⁴ A hipoglicémia surge como complicação de uma diversidade de situações clínicas, sendo mais frequente nos doentes diabéticos com sobredosagem de fármacos (insulina e antidiabéticos orais hipoglicemiantes, nomeadamente sulfonilureias). Pode também ser observada em doentes com insuficiência hepática aguda, insuficiência renal, insuficiência supra-renal, infecções graves como malária, hiperinsulinismo, nomeadamente insulínoma ou nesidioblastose, intoxicação alcoólica aguda ou crónica e secundário a outros fármacos (analgésicos, antivirais, antibióticos, antifúngicos, antiparasitários, antiarrítmicos, anti-hipertensores antiepilépticos e psicotrópicos).¹⁻⁵

CASO CLÍNICO

¹ Médica Interna de Medicina Interna, Serviço de Medicina IV, Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, Amadora, Portugal
✉ martajonet@gmail.com

² Médica Interna de Neurologia, Serviço de Neurologia, Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, Amadora, Portugal
Agradecimento pela colaboração prestada à Dra. Catarina Favas, à Dra. Cristina Costa e ao Dr. Fábio Carvalho.

Um homem de 31 anos, caucasiano, casado, trabalhador da construção civil, é trazido ao serviço de urgência por crise convulsiva tônico-clônica generalizada após três dias de jejum alimentar total, mantendo nesse período ingestão alcoólica habitual. Para além de hábitos alcoólicos importantes (quantificados em 100 grama de álcool/dia), não apresentava qualquer outro antecedente, nomeadamente diabetes mellitus, epilepsia, patologia com envolvimento neurológico ou toma de medicação. À admissão, o doente pontuava 6 na escala de coma de Glasgow (sem abertura do olhar, sem resposta verbal e resposta à dor em fuga), apresentando-se em estado pós-crítico, com pupilas mióticas, simétricas e pouco reactivas, hipotonia e hiporreflexia miotática generalizadas e resposta cutâneo-plantar em flexão bilateralmente. A glicémia capilar era de 21mg/dL, cetonémia e cetonúria negativas e as análises de rotina, além de confirmarem a hipoglicémia de 20mg/dL, não apresentaram alterações relevantes. O rastreio toxicológico (nomeadamente etanolémia) e o exame bacteriológico, de sangue e urina, foram negativos. Uma tomografia computadorizada crânio-encefálica (TC-CE) mostrou edema cerebral difuso, não se observando outras alterações nomeadamente lesões focais (Figs 1 e 2). Foi realizada punção lombar: o exame citoquímico e microbiológico do líquido foram inocentes.



Figuras 1 e 2 – imagens da TC-CE realizadas à admissão do doente - redução da diferenciação entre as substâncias branca e cinzenta associada a atenuação dos sulcos corticais, traduzindo edema cerebral difuso.

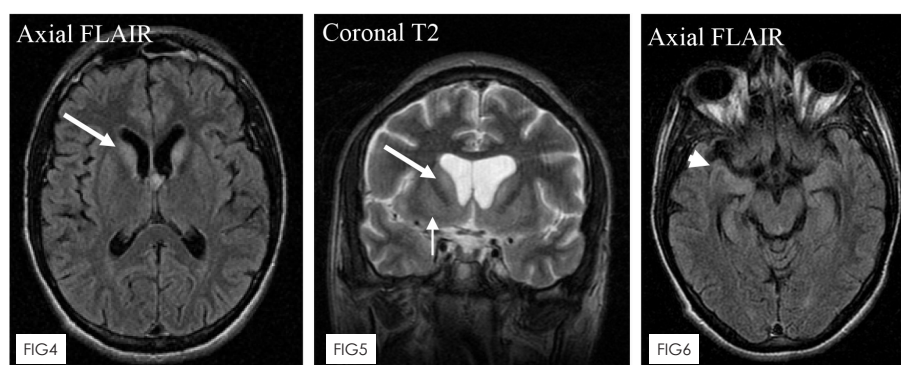
A hipoglicémia foi corrigida e foram iniciadas medidas anti-edema com manitol e furosemida endovenosas. Não foram registadas novas crises convulsivas. Ao 3º dia de internamento, um electroencefalograma (EEG – Fig. 3) revelou actividade teta-delta difusa com abundantes ondas trifásicas nas regiões anteriores e algumas ondas abruptas, sugestivas de encefalopatia metabólica.



Figura 3 – EEG realizado ao 3º dia - actividade teta-delta difusa com abundantes ondas trifásicas nas regiões anteriores e algumas ondas abruptas, sugestiva de encefalopatia metabólica.

Durante a primeira semana de internamento, o doente permaneceu sem emissão de discurso, dirigindo o olhar mas não cumprindo ordens. Por disfagia, permaneceu entubado nasogastricamente para alimentação. Apresentava hipotonia generalizada mas mobilizava simetricamente os quatro membros. Gradualmente verificou-se melhoria do estado de consciência, com verbalização de algumas palavras, passando a cumprir algumas ordens simples. Houve recuperação progressiva do tônus e da força muscular, tornando possível iniciar programa de reabilitação motora. Apesar de evidente a melhoria ao exame neurológico, o doente manteve sempre uma marcha hesitante, de base alargada. No decorrer do internamento foi possível a alimentação oral e foi retirada a sonda nasogástrica, sem disfagia residual. Registaram-se ainda alguns períodos de hetero-agressividade.

Para avaliação de lesões decorrentes da hipoglicémia versus alcoolismo crónico, realizou-se ressonância magnética crânio-encefálica (RMN-CE, Figs 4, 5 e 6), apenas possível ao 20º dia de internamento, que revelou hipersinal nas ponderações T2 envolvendo a cabeça dos núcleos caudados e os putamina, de forma menos exuberante, hipersinal em T2 nas amígdalas e hipocampos, marcada atrofia encefálica córtico-subcortical difusa, bem como regressão completa do edema cerebral difuso previamente documentado por TC e ausência de alterações de sinal no estudo de difusão protónica, nomeadamente corticais e eventualmente correlacionáveis com um processo de necrose laminar; no seu conjunto, os achados foram sugestivos de encefalopatia metabólica enquadráveis em encefalopatia hipoglicêmica.



Figuras 4, 5 e 6 – RMN-CE do doente, realizado ao 20º dia de internamento: Hipersinal nas ponderações T2 envolvendo a cabeça de ambos os núcleos caudados (seta grande) e de forma mais discreta os putamina (seta pequena). Hipersinal menos evidente envolvendo as amígdalas e hipocampos (cabeça de seta). Atrofia córtico-subcortical difusa

Para investigação etiológica da hipoglicémia foram excluídas alterações da função hepática, renal e tiroideia; as serologias virais e o estudo de autoimunidade foram negativos; foi excluído insulinoma (doseamento de insulina e péptido C normais); os doseamentos de ACTH e do cortisol urinário e sérico foram normais. Não foram registados novos episódios de hipoglicémias. O doente teve alta ao 25º dia de internamento, mantendo apenas a alteração da marcha já descrita. Cerca de 12 meses depois, foi realizada nova ressonância magnética, tendo-se constatado resolução das lesões descritas no exame inicial; nessa altura, o doente foi submetido a avaliação neuropsicológica, em que se constatou existirem defeito de atenção, baixo raciocínio lógico-abstrato, baixa fluência verbal semântica e fonológica, defeito de compreensão de material complexo e de cálculo. O doente mantinha hábitos alcoólicos acentuados.

DISCUSSÃO

A encefalopatia hipoglicémica é uma entidade cada vez mais frequentemente identificada. No entanto, e por na maioria dos casos as manifestações clínicas serem transitórias, as alterações neuro-imagiológicas e fisiopatológicas não estão completamente esclarecidas. Acreditava-se que a substância cinzenta era mais vulnerável à hipoglicémia do que a substância branca, no entanto sabe-se actualmente que esta última pode também ser atingida. De acordo com o que tem sido descrito, a RMN-CE revela hipersinal em T2 preferencialmente no córtex cerebral, no hipocampo e nos gânglios da base, enquanto que o cerebelo e o tronco cerebral habitualmente são poupados.⁶ Na fase mais aguda da hipoglicémia, pode observar-se restrição à difusão protónica nas mesmas áreas. Mais recentemente têm sido reportados padrões associados a formas menos severas de hipoglicémia, com atingimento selectivo da substância branca limitado ao esplénio do corpo caloso, cápsula interna e coroa radiária.⁷ Parece haver uma relação entre o prognóstico desta entidade com a gravidade e duração da hipoglicémia. O envolvimento dos gânglios da base tem sido também associado a

um pior prognóstico.⁶⁻⁷ Fisiopatologicamente, a carência de energia provocada pela neuroglicopenia resulta em alcalose tecidual com consequente acumulação de aspartato e glutamato (aminoácidos neuroactivos) no espaço extracelular. Estes aminoácidos são responsáveis por um influxo de cálcio intracelular com consequente apoptose neuronal (necrose laminar) que ocorre de forma selectiva no córtex cerebral, gânglios da base e hipocampo.⁸ Acredita-se que a maioria das alterações imagiológicas são transitórias, nomeadamente a restrição à difusão protónica, podendo-se manter por um período maior as alterações em T2 atrás descritas. Como seria de esperar pelo tempo de evolução até à caracterização imagiológica, a RMN-CE realizada ao 20º dia no caso clínico descrito, após normalização da glicémia, não mostrou alterações nesta ponderação. Em 2010, Kang et al.⁹, publicou uma série que abordava alterações da RMN-CE nesta entidade e reavaliou imagiologicamente 6 doentes. À admissão todos os doentes apresentaram restrição à difusão protónica e cerca de 4 a 19 dias após correcção da hipoglicémia, e estabilização do doente, nenhum doente as mantinha.

O alcoolismo crónico tem também implicações funcionais e estruturais frequentes¹⁰, sendo as alterações estruturais mais frequentemente descritas a atrofia cortical difusa, a atrofia dos corpos mamilares, tálamo, ponte, hemisférios cerebelares e porção ântero-superior do vérmis cerebeloso. À excepção da atrofia córtico-subcortical, as alterações descritas na RMN-CE do doente aqui descrito, e a reversibilidade das lesões apesar do consumo alcoólico mantido após a alta hospitalar, favorecem mais a hipótese de insulto pela hipoglicémia do que do efeito tóxico crónico do álcool.

Por se tratar de uma situação muito frequente e por poder apresentar-se de inúmeras formas clínicas diversas, a hipoglicémia deve ser considerada no diagnóstico diferencial de quadros clínicos caracterizados por défices neurológicos agudos, sobretudo em doentes com factores de risco como diabetes, alcoolismo ou desnutrição, entre outros. Quanto mais precocemente for diagnosticada e corrigida, menor é a probabilidade de neuroglicopenia grave e de progressão para encefalopatia hipoglicémica.

BIBLIOGRAFIA

1. El.Mukherjee, R.Carroll; G.Matfin. Endocrine and metabolic emergencies: hypoglycaemia. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2011; 2: 81-93.
2. American Diabetes Association. Defining and reporting hypoglycaemia in diabetes. *Diabetes Care.* 2005; 28: 1245-1249.
3. H.Gin, V.Rigalleau, C.Gonzalez. Diagnostic des hypoglycémies de l'adulte; *Médecine des maladies Métaboliques*; Elsevier (2011) - Vol. 5; 4; 365-369.
4. B.Guerçi, J.Kuhn, É.Larger, Y.Reznik. Hypoglycaemia in adults: when should it be raised? How can hypoglycaemia be confirmed in non-diabetic adults? *Ann Endocrinol.* 2013; 74: 168-173.
5. L.Glasser, M.Alt-Tebacher, J.-L.Schlienger. Hypoglycémies iatrogènes; *Médecine des maladies Métaboliques* (2011) - Vol. 5; 4; 377-381.
6. Auer RN, Hugh J, Cosgrove E, Curry B. Neuropathologic findings in three cases of profound hypoglycemia. *Clin Neuropathol.* 1989; 8:63-68.
7. Ma JH, Kim YJ, Yoo WJ, Ihn YK, Kim JY, Song HH, et al. MR imaging of hypoglycemic encephalopathy. *Neuroradiology.* 2009; 51:641-649.
8. Yoneda Y, Yamamoto S. Cerebral cortical laminar necrosis on diffusion-weighted MRI in hypoglycaemic encephalopathy. *Diabet Med.* 2005;22: 1098-1100.
9. Kang EG, Jeon SJ, Choi SS, Song CJ, Yu IK. Diffusion MR imaging of hypoglycemic encephalopathy. *Am J Neuroradiol.* 2010; 31:559-64.
10. Sullivan EV, Harris RA, Pfefferbaum A. Alcohol's effects on brain and behavior. *Alcohol Res Health.* 2010; 33: 127-143.