

# Síndrome de Mauriac na actualidade

## Caso clínico e revisão da literatura

Catarina Coelho<sup>1</sup>, Luísa Raimundo<sup>2</sup>, Andreia Velosa<sup>3</sup>, Ana Nunes<sup>4</sup>, Cristina Fonseca<sup>5</sup>,  
Maria Carlos Cordeiro<sup>6</sup>, Dolores Passos<sup>7</sup>, Jorge Portugal<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Interna do Internato Complementar de Endocrinologia do Serviço de Endocrinologia e Diabetes, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

<sup>2</sup> Assistente Graduada do Serviço de Endocrinologia e Diabetes, Hospital Garcia de Orta Almada, Portugal

<sup>3</sup> Interna do Internato Complementar de Endocrinologia do Serviço de Endocrinologia e Diabetes, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

<sup>4</sup> Interna do Internato Complementar de Gastroenterologia do Serviço de Gastroenterologia, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

<sup>5</sup> Assistente Graduada do Serviço de Gastroenterologia, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

<sup>6</sup> Assistente Graduada do Serviço de Endocrinologia e Diabetes, Hospital Garcia de Orta Almada, Portugal

<sup>7</sup> Assistente Graduada do Serviço de Endocrinologia e Diabetes, Hospital Garcia de Orta Almada, Portugal

<sup>8</sup> Director do Serviço de Endocrinologia e Diabetes, Hospital Garcia de Orta Almada, Portugal

### Correspondência:

Dr.ª Catarina Coelho › Serviço de Endocrinologia e Diabetes › Hospital Garcia de Orta › Almada › E-mail: c.coelho76@gmail.com

### RESUMO

A Síndrome de Mauriac é rara na actualidade. Caracteriza-se pelo aparecimento de hepatomegália, atraso do crescimento e da puberdade em crianças ou adolescentes com Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1) e mau controlo metabólico de longa duração. Embora a sua etiologia não se encontre totalmente esclarecida sabe-se que na sua génese se encontram as grandes variações glicémicas resultantes de uma insulinização inadequada. Os autores apresentam o caso de uma jovem com DM1 com mau controlo metabólico de longa data, cuja constelação de sinais e sintomas trazem o diagnóstico da Síndrome de Mauriac para actualidade.

### PALAVRAS – CHAVE

Síndrome de Mauriac; Diabetes Mellitus tipo 1; Hepatomegália; Atraso do crescimento e da puberdade.

### SUMMARY

*Mauriac syndrome is rare nowadays. It is characterized by hepatomegaly associated with growth and puberty delay in type 1 diabetic children with longstanding undesirable metabolic control. Although the syndrome's etiology is poorly understood, it has been related with wide glycaemic variations resulting from inadequate insulinization. The authors present a clinical case of a young girl with type 1 diabetes and enduring poor metabolic control. The clinical picture was that of Mauriac syndrome and it served to recall us that this rare diagnose can still be seen.*

### KEY-WORDS

*Mauriac Syndrome; Type 1 Diabetes Mellitus; Hepatomegaly; Children, Growth and Puberty Delay.*

## INTRODUÇÃO

Em 1920 Mauriac descreveu pela primeira vez a presença de baixa estatura, obesidade central e hepatomegalia em crianças com diabetes mellitus tipo 1 (DM1)<sup>1</sup>. Este quadro clínico ficou conhecido como Síndrome de Mauriac (SM). Trata-se de um quadro pouco comum que surge em crianças e adolescentes com DM1 e mau controlo glicémico de longa duração<sup>2</sup>. Os autores descrevem o caso de uma jovem com DM1 com mau controlo metabólico de longa data que apresenta os sinais e sintomas necessários ao diagnóstico clínico. Pretende-se alertar a classe médica para a existência dessa síndrome na actualidade e para a necessidade do seu reconhecimento precoce realizando-se uma revisão da literatura sobre o tema.

## CASO CLÍNICO

Apresenta-se o caso de uma doente do sexo feminino com 20 anos de idade, caucasóide. Nascida de parto eutócito às 40 semanas com 3400 g (P-50), comprimento - 47 cm (P- 25) e perímetro cefálico 48,6 cm (P-50). DM1 diagnosticada aos 16 meses. Registo de múltiplos internamentos por descompensações agudas no Hospital Garcia de Orta (HGO) nos últimos 12 anos com uma média de 3,9 internamentos/ano (SD±1,59), apesar de ser habitualmente seguida noutra instituição. Com base nas análises realizadas nesse contexto, foi possível verificar a existência de mau controlo metabólico crónico com hemoglobina glicada (A1c) média (soma de todas as A1c registadas/ n° de registos encontrados) de 12% (SD±1,7). Actualmente apresenta retinopatia diabética já submetida a panfotocoagulação e neuropatia periférica. Como patologia associada a referir HTA medicada com inibidor da enzima de conversão da angiotensina. Encontra-se medicada com insulina de mistura na proporção 30/70 (Mixtard 30®) em

duas administrações diárias – 20UI antes do pequeno-almoço e 16UI antes do jantar - e insulina de acção rápida uma vez dia (Humalog®), ao almoço, de acordo com valores da glicemia capilar pré- prandial.

A restante história pregressa revela desenvolvimento neuropsicomotor normal, sem registo de outras doenças relevantes que não a própria diabetes. Sem história familiar de doenças hereditárias ou de consanguinidade.

Aos 13 anos de idade, foi referenciada a consulta de endocrinologia pediátrica do HGO para investigação baixa estatura. O exame objectivo mostrava uma idade aparente inferior a real, altura de 140,5 cm (< 3 SD) para uma estatura alvo familiar de 155 cm (< 3 SD), Peso – 31 kg (< 3 SD), índice de massa corporal (IMC) – 15,8 (percentil < 5), Tanner – M2, P3. A análise da curva de crescimento, com base em registos anteriores, não revelava cruzamento de percentis ou paragens abruptas.

As análises laboratoriais evidenciaram Glicemia de jejum 137mg/dl (VR: 60-110), A1c – 10,7 % (VR: 4.8-6), Hormona de crescimento (GH) 2.8 ng/mL (VR < 10), Factor de crescimento semelhante a insulina tipo1 (IGF1) 106 ng/mL (VR: 183-850) TSH- 1.3 mU /L (VR: 0.1-4) T4L-1.34 (VR: 0.93-1.7), Anticorpo anti transglutaminase – negativo. Análise de cariótipo - 46 XX. Realizou estudos dinâmicos (prova LHRH e prova de exercício) cujos resultados se apresentam – Tabela 1, 2.

TABELA 1: Prova LHRH.

Tempo (Minutos)	0	30	60	90
FSH (UI/L)	6.45	15.7	17.6	16.2
LH (UI/L)	6.74	70.4	59.1	44.5

FSH- hormona foliculo estimulante; LH- hormona luteinica; UI/L – unidades internacionais por litro. Pode-se verificar uma resposta isolada de LH com pico superior a 3 vezes o valor basal – resposta pré-puberal.

TABELA 2: Prova de exercício.

Tempo (Minutos)	0	15
GH (ng/mL)	1.92	11.2

A idade óssea, estimada com base nas tabelas de Greulich & Pyle apresentou um atraso de 2 anos e 4 meses relativamente a idade real. Realizou também ressonância

magnética crânio encefálica (RM CE) a qual não mostrou alterações. A doente acabou por abandonar a consulta antes de lhe ser proposta qualquer intervenção terapêutica.

Aos 20 anos de idade, foi novamente internada no serviço de endocrinologia por náuseas vómitos e dor abdominal. No exame objectivo apresentava: Altura 142,5 cm (< 3 SD), Peso 33,5 Kg (< 3 SD), IMC - 16, Tanner - M2P4, abdomen globoso com hepatomegália dolorosa à palpação profunda, sem defesa, bordo hepático palpável 5 cm abaixo do rebordo costal e eixo hepático 15 cm, lesão de necrobiose lipoica na perna esquerda com 10 cm de diâmetro máximo. Sem fenótipo cushingoide ou limitiação da mobilidade articular. Analiticamente: Hemoglobina- 119 g/L (VR: 115-180), A1c 12,1%, glicemia ocasional 357 mg/dl, PCR- 0.1mg/dl (VR < 0.2), Colesterol Total 207 mg/dl (VR < 200), LDL 79 mg/dl (VR: 0-135), HDL 54 mg/dl (VR > 42), Triglicéridos 370 mg/dl (VR < 150), Creatinina 0.8mg/dl (VR: 0.5 - 0.9), Microalbuminúria 4 mg/24h (VR- 0-30), Depuração de creatinina 102 ml/min, AST 168 UI/L (VR < 38), ALT 227 UI/L (VR < 40), gamaGT 310 UI/l (VR < 32), Bilirrubina total - 0.3 mg/dL (VR < 1.2), Proteínas totais 8.9 g/dl (VR: 6-8) e Tempo de Protrombina 110% (VR: 70-120). Da avaliação hormonal realça-se GH 1.24 ng/mL (VR < 10) IGF1 73.9 ng/mL (VR: 127-424), Cortisol livre urinário 21.8 ug/24h (VR: 10-60). Foram excluídas causas auto-imunes, infecciosas e metabólicas de doença hepática (Tabela 3).

TABELA 3: Exames para despiste de hepatopatia.

Exame	Resultado	Valor de referência
Ag Hbs	Negativo	S/R
Ac Hbe	Negativo	S/R
Ac VHC	Negativo	S/R
Ac anti-transglutaminase	Negativo	S/R
ANA	Negativo	S/R
ASMA	Negativo	S/R
AMA	Negativo	S/R
RPR	Negativo	S/R
Ceruloplasmina	43	20-60 mg/dL
Ferritina	194	13-150 ng/mL

Ag - antígeno; Ac - anti-corpo; ANA - anti-corpo anti-nuclear; ASMA - anti-corpo anti-musculo liso; AMA - anti-corpo anti-mitocondrial; RPR - pesquisa de reaginas; S/R - sem referencia; mg/dL - miligramas por decilitro; ng/mL - nanogramas por mililitro.

A ecografia hepática foi sugestiva de esteatose versus fibrose inicial. Realizou-se biopsia hepática a qual foi compatível com glicogenose secundária (Figuras 1, 2 e 3). Durante o internamento instituiu-se insulino-terapia intensiva tendo sido atingidos em poucos dias, valores glicéricos de acordo com os critérios da American Diabetes Association (ADA)<sup>3</sup>. Teve alta, ao décimo dia de internamento, sem queixas e com melhoria laboratorial, nomeadamente AST 120 UI/L (VR < 38), ALT 115 UI/L (VR < 40), gamaGT 280 UI/L (VR < 32). Dois meses após a alta o exame objectivo (realizado pelo mesmo observador) mostrou uma palpação não dolorosa com redução da hepatomegália (bordo hepático a 3 cm abaixo do rebordo costal). Laboratorialmente também se constatou uma melhoria global dos parâ-

FIGURA 1 e 2: Histologia hepática: hepatócitos com forte coloração PAS positivo compatível com glicogenose secundária.

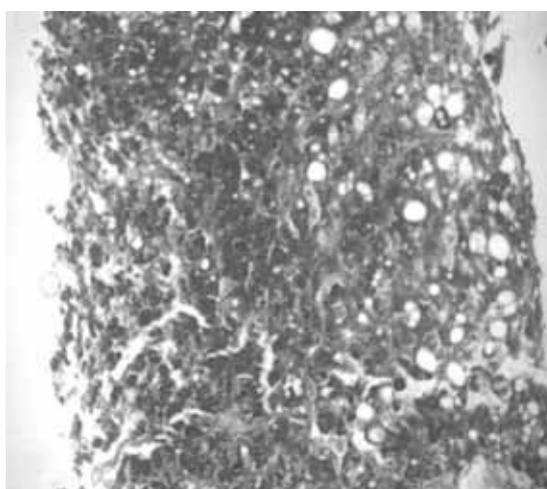
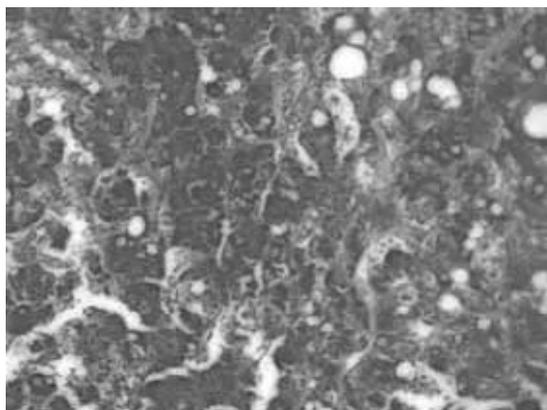


FIGURA 3: Morfotipo da doente aos 20 anos de idade: distensão abdominal e desenvolvimento mamário incompleto (M2).



metros com A1c- 9,2 %, AST 104 UI/L (VR < 38), ALT 80 UI/L (VR < 40), gamaGT 173 UI/L (VR < 32) (Gráficos 1 e 2).

GRÁFICO 1: Evolução da enzimologia hepática.

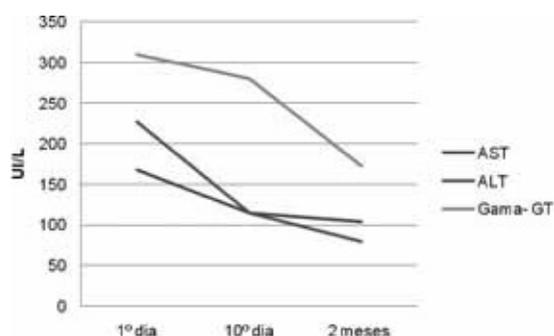
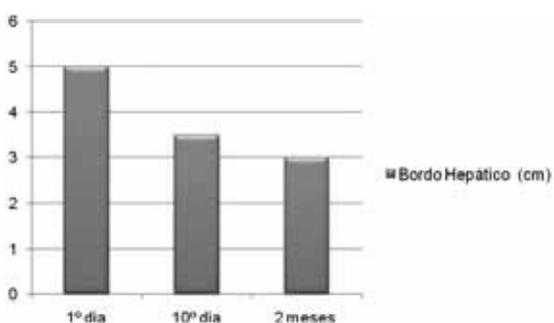


GRÁFICO 2: Evolução da palpação do bordo hepático.



## DISCUSSÃO

A DM1 é uma das doenças endócrino-metabólicas mais prevalentes em idade pediátrica. O aparecimento das suas complicações crónicas depende de vários factores. É sabido que a genética individual contribui de forma decisiva para o desenvolvimento ou não de nefropatia e que o tempo de evolução da doença é uma factor determinante para o aparecimento de algum grau de retinopatia. No entanto o controlo metabólico surge como denominador comum a todas estas situações, podendo mesmo ser o único responsável por algumas delas. A SM caracteriza-se por baixa estatura associado a atraso pubertário, em crianças com DM1 com mau controlo metabólico, em que outras causas de atraso do crescimento e da puberdade tenham sido excluídas. A estas características associam-se ainda a hepatomegália e a obesidade central. Não é raro encontrar nestas crianças a co-existência de limitação da mobilidade articular, acantose nigricans e osteopenia. Laboratorialmente, para além da elevação dos marcadores de mau controlo glicémico (A1C), encontram-se descritas alterações das transaminases, dislipidémia, GH normal com níveis normais/baixo de IGF1, hipogonadismo hipogonadotrófico e aumento do cortisol urinário<sup>1,4,5,6,7</sup>. O diagnóstico de SM é fundamentalmente clínico, pois não existem marcadores específicos para essa entidade clínico-patológica. A anamnese e o exame físico são essenciais para a avaliação do doente. O caso apresentado preenche os critérios necessários ao diagnóstico de SM, já que evolui com atraso do desenvolvimento estatura-ponderal e pubertário, hepatomegália e alterações laboratoriais sugestivas do quadro, nomeadamente, aumento crónico da A1c, elevação das transaminases, hipercolesterolemia e redução do IGF1.

A verdadeira incidência da SM não está definida, devido ao reduzido número de

casos descritos na literatura mundial. Também a sua etiologia permanece algo obscura, sobretudo no que se refere ao atraso do crescimento. Há no entanto uma relação evidente com o controlo metabólico inadequado<sup>1,2,8,9</sup>. O grau de mau controlo glicémico a partir do qual a SM se desenvolve não se encontra quantificado e parece ser variável<sup>2</sup>.

O doseamento da A1c é um parâmetro importante na avaliação do diabético. Segundo a ADA (American Diabetes Association) o controlo glicémico ideal situa-se nos níveis de A1c inferiores a 7%<sup>3</sup>. No DCCT (Diabetes Controle and Complications Trial), valores de A1c superiores a 7,9% são indicativos de controlo metabólico inadequado<sup>9</sup>. No caso descrito, o mau controlo crónico da doente foi evidenciado pelos registos de A1c dos 12 anos de seguimento, os quais se apresentavam sempre na faixa do controlo inadequado.

A primeira avaliação em consulta, na nossa Instituição foi realizada para investigação de baixa estatura e atraso pubertário.

Apesar da baixa estatura e do atraso pubertário, o desenvolvimento neurológico e psíquico encontra-se preservado nestes doentes<sup>6</sup>. Laboratorialmente os níveis de GH são normais e a resposta de GH aos testes de estímulo encontra-se habitualmente mantida<sup>10,11</sup>. Desde que ficou disponível o doseamento do IGF1, níveis baixos têm sido descritos, mas não de forma constante<sup>2,7,10,13</sup>.

Tal como no caso apresentado, Simsek et al<sup>7</sup> e Winter et al<sup>10</sup> descrevem casos de SM que cursam com IGF1 baixo. Níveis baixos de IGF1 explicariam o crescimento inadequado destas crianças. Níveis sub-normais desta hormona parecem ter uma origem multifactorial. Sabe-se que a insulina e as hormonas sexuais estimulam a produção de IGF1. A insulinização insuficiente e inadequada inibe assim a produção desta proteína. Também a baixa ingestão calórica pode estar na origem desta situação já que inibe a secreção de IGF1 e está presente em muitos destes doentes<sup>12,13</sup>.

Mauras et cols<sup>14</sup> compararam dois doentes com SM com dois diabéticos tipo 1 com idêntico controlo metabólico mas padrão de crescimento adequado. Neste estudo não foram verificadas diferenças entre o padrão de pulsabilidade do GH nas 24 horas e todos os doentes apresentavam níveis normais de GHBP, IGF1, e IGF1BP3. Ambos os doentes com SM foram submetidos a terapêutica com GH exógeno, tendo apenas um deles obtido benefício com a terapêutica. Este estudo, (o único de carácter prospectivo comparativo até à presente data) mostrou que na SM pode haver níveis hormonais normais (GHBP, IGF1 e IGF1BP3). No entanto uma provável resistência no receptor de IGF1 impede o normal crescimento destes doentes.

Também a síntese por estes doentes de um IGF1 com bioactividade reduzida não pode ser excluída, mas todas estas hipóteses necessitam ainda de ser comprovadas.

A segunda avaliação desta doente, na nossa Instituição foi realizada para investigação de hepatomegália dolorosa com quadro laboratorial de lesão hepatocitária.

As principais causas de lesão hepática em doentes diabéticos são a esteatose hepática não alcoólica (NASH) e a glicogenose hepática secundária.

A primeira surge habitualmente nos diabéticos tipo 2, obesos, associado à insulinoresistência.

A segunda é mais frequente nos diabéticos tipo 1, sobretudo, nas idades pediátricas e adolescência. Os prognósticos destas situações são bem diferentes já que, os casos de NASH podem evoluir para fibrose e cirrose hepática enquanto, na glicogenose secundária tal evolução não se encontra descrita<sup>15</sup>.

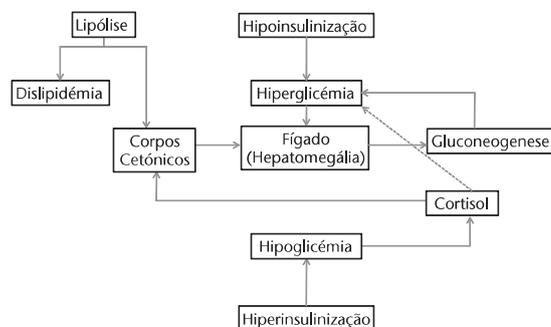
O aumento do fígado é um dos sinais mais importantes na SM sendo de grande relevância clínica. Yokoyama et cols<sup>16</sup> mostraram que a hepatomegália grave, associada ao mau controlo da diabetes, é apanágio da SM. Neste contexto, o fígado aumenta de volume tornando-se doloroso à palpação, de consistência firme e bordo liso, como des-

critico neste caso. A presença de hepatomegália pode surgir mesmo na ausência das restantes características da SM. Um estudo envolvendo diabéticos tipo 1 evidenciou a presença de hepatomegália em 9% dos doentes bem controlados, 60% dos indivíduos mal controlados e em 100% dos que se apresentavam com cetose<sup>20</sup>.

Na diabetes, o aumento do fígado é um sinal de controlo glicémico inadequado e aponta para a presença de infiltração gorda e de glicogénio com um predomínio do último<sup>22</sup>. A presença de glicogenose hepática na diabetes tipo 1 tem sido associada com outras entidades clínicas, como a desnutrição por Kwashiorkor em fase de recuperação<sup>23</sup>.

O mecanismo pelo qual ocorre esta infiltração tem por base a hiperglicémia crónica, a hiperinsulinização pontual que leva a hipoglicémias frequentes com consequente aumento do cortisol como hormona contra reguladora (Figura 4).

FIGURA 4: Representação esquemática da fisiopatologia das alterações hepáticas na SM.



Em situação de hiperglicémia a entrada de glicose nos hepatócitos é livre e forma-se glicogénio. Na falta de insulina dois outros processos são activados: A lipólise com consequente produção de corpos cetónicos e a gliconeogénese que é alimentada pela primeira. A insulinização pontual e muitas vezes excessiva que culmina em hipoglicémias de repetição eleva os níveis de cortisol sérico o qual, também é elevado pela presença de corpos cetónicos em circulação. Os

níveis altos de cortisol por sua vez estimulam ainda mais a libertação de ácidos gordos e fomentam a gliconeogénese<sup>18</sup>. Também o próprio atraso do crescimento e o hipogonadismo tem sido atribuído por alguns autores ao aumento da actividade do eixo adrenocorticotrófico.

Existem ainda alterações enzimáticas importantes nestes doentes. Um aumento na actividade da glicose-6-fosfato nos diabéticos tipo 1 associado a reduções das hexoquinases e glucoquinases foram também factores implicados na maior dificuldade de eliminação da glicose do fígado, culminando com a acumulação de glicogénio intra - hepatocitária<sup>22</sup>. O aumento das transaminases resulta da ocupação do citoplasma das células pelo glicogénio. A magnitude da elevação das enzimas hepáticas é variável sendo raramente acompanhada por alteração de outros parâmetros de função hepática como albumina ou tempo de protrombina.

Apesar de estar descrito o aparecimento de hepatomegália com elevação sérica das enzimas hepáticas em diabéticos mal controlados por acumulação de glicogénio hepático em múltiplas publicações<sup>15,17,18,19</sup> há que ter em mente que este diagnóstico será sempre de exclusão, já que existem diversas causas que podem provocar um aumento progressivo e doloroso do fígado.

Numa primeira fase, as causas infecciosas, distúrbios metabólicos, doenças hematológicas e do armazenamento devem ser sempre excluídas.

A história clínica e os exames laboratoriais permitiram excluir um processo infeccioso neste caso (Tabela 3).

Nos casos em que após a avaliação laboratorial o diagnóstico permanece indefinido está indicado a avaliação através do método de imagem sendo a ecografia, pelo seu baixo custo e pela facilidade de execução o método de eleição. Na ecografia é possível obter imagens sugestivas de glicogenose<sup>15</sup>.

A biopsia hepática está sempre indicada

nos casos mais graves ou em que o diagnóstico ainda não esteja completamente esclarecido. A histologia mostra depósitos de glicogénio intra - plasmático e por vezes degeneração lipídica, necrose mínima sem fibrose, com arquitetura hepática mantida. Mesmo nos doentes com grandes elevações de transaminases não é encontrada necrose importante. No entanto e de acordo com o estudos de Lorez e cols.<sup>21</sup> o achado de glicogenose em biopsia, apesar de estar presente em todos os doentes com SM, isoladamente não pode ser considerado patognomónico desta síndrome.

O tratamento a ser instituído é o mesmo realizado para a DM tipo 1 em geral, ou seja um esquema de insulina adequado e intensivo que permita atingir os alvos metabólicos desejáveis. Isto apenas é possível com um seguimento apertado do doente, preferencialmente por uma equipa multidisciplinar, já que o acompanhamento psicológico pode ter um papel determinante na adesão á terapêutica.

Uma das soluções hoje disponíveis para atingir o controlo glicémico desejado na SM é o uso da bomba infusora de insulina. Diversos estudos mostram que este método, por ser mais fisiológico, reduz as hipoglicémias e é habitualmente bem aceite pelos doentes melhorando a qualidade de vida<sup>24</sup>.

Seja qual for o esquema de insulina ou a forma de administração escolhida o tratamento da SM deve ser instituído o mais precocemente possível pois, se diagnosticado e tratado precocemente, as suas manifestações são potencialmente reversíveis.

A recuperação do atraso de crescimento depende inteiramente da fase da vida da criança em que o problema é diagnosticado e do potencial de crescimento nessa data.

Mesmo que a estatura alvo já não possa ser recuperada, o desenvolvimento sexual completo pode ser obtido como demonstrado por Trainsman e cols.<sup>1</sup>.

No que refere a hepatomegália, tal como ilustrado no caso que apresentamos, esta reduz-se significativamente após 3 a 4

semanas de controlo intensivo embora a normalização das transaminases possa ser mais demorada<sup>15</sup>.

Apesar da necessidade de intervenção precoce, o início da terapêutica deve ser cauteloso caso exista retinopatia, pelo risco de agravamento da mesma.

## CONCLUSÃO

Apesar de rara nos dias de hoje, consideramos muito importante que o clínico esteja alertado e familiarizado com as alterações características da SM. É fundamental que se suspeite da SM em crianças com DM1 descompensada e hepatomegália grave associada ou não a outras características como atraso do crescimento e da puberdade ou fenótipo cushingoide. Uma intervenção atempada pode prevenir o aparecimento ou travar a evolução das manifestações da SM, reduzindo igualmente as complicações agudas e crónicas da doença e melhorando a qualidade de vida do doente.

## BIBLIOGRAFIA

1. Traisman HS, Trainsman ES. Mauriac's syndrome revisited. *Eur J Pediatr* 1984;142:296-97.
2. Maia FFR, Araújo LR. Síndrome de mauriac: forma rara do diabetes mellitus tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2002;46-3:310-15.
3. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31-1:S12-S54.
4. Tulzer W, Ploier R. Pathogenic Investigations on a case of Mauriac's syndrome. *J Pediatr* 1976; 11:356-63.
5. Chatila R, West AB. Hepatomegaly and abnormal liver tests due to glycogenosis in adults with diabetes. *Medicine (Baltimore)* 1996; 75:327-33.
6. Dorchy H, Van VG. Cause of dwarfism in Mauriac's syndrome. *J Pediatr* 1981; 21:857-8
7. Simsek E, Kocabay K. Insulin-like growth factor (IGF-1) in Mauriac syndrome or diabetic dwarfism. *Turk J Med Sci* 2002; 32:421-24.

8. Natham DM. Long term complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 328:1676-85.
9. Rodrigues TMB, Silva IN. Estatura final de pacientes com diabetes mellitus tipo 1. *Arq. Bras Endocrinol Metab* 2001; 45:108-14.
10. Winter JB, Phillips HG, Green OC, Traisman HS. Somatomedin activity in Mauriac syndrome. *J Pediatr* 1980; 97:598-600.
11. Roth DL, Butker AA. Insulin-like growth factors in pediatric health and disease. *J. Clin Endocrinol metab* 1999; 84:4355-61.
12. Underwood LE, Thissen Jp, Lemozy S, Ketelslegers JM, Clemmons Dr. Hormonal and nutritional regulation of IGF-1 and its binding proteins. *Horm Res* 1994; 42: 145-51.
13. Placio AC, Perez-Bravo F, Santos JL, Shlesinger L, Monckeberg F. Leptin levels and igf-binding proteins in malnourished children: effect of weight gain. *Nutrition* 2002; 18: 17-9.
14. Mauras N, Mmerimee T, Rogol AD. Function of growth hormone- insulin-like growth factor 1 axis in the profoundly growth retarded diabetic child: evidence for defective target organ responsiveness in Mauriac's Syndrome. *Metabolism* 1991; 40: 1106-11.
15. Bastardas MF, Barba MM, Cumeras AR, Leon MC, Canadell MG, Fernández DY et al. Hepatomegalia por depósito de glucógeno hepático y diabetes mellitus tipo 1. *Na Pediatr (Barc)* 2007; 67 (2): 157-60.
16. Yokoyama M, Noto Y, Kida H. Hypothermia with acute renal failure in a patient suffering from diabetic nephropathy and malnutrition. *Diabet Metab* 2000;26: 145-7.
17. Sherlock S. O fígado nos distúrbios metabólicos. In: Sherlock S, editor. *Doenças do fígado e do sistema biliar*. Guanabara-Koogan: Rio de Janeiro, 5ª ed, 1978, 375-84.
18. Harber Ep, Curi R, Carvalho CRO, Carpinelli AR. Secreção de insulina: efeito autócrino da insulina e modulação por ácidos graxos. *Arq Brás endocrinol Metab* 2001: 45:219-27.
19. Polak Fp, transue Dj, Belknap WM. Transient elevation of Sweat chloride concentration in a malnourished girl with the Mauriac's Syndrome. *J Peadiatr* 1995; 126: 261-3.
20. Pigui A, Montembault s, Bonte E, Hardin JM, Ink o. Voluminous Hrpathomegaly in young diabetic patient. *Garstroenterol Clin Biol* 2003; 27: 1038-40.
21. Torbenson M, Chen YY, Brut E, Cimmings OW, Gottfried M, Jakate s, et al. Glycogenic hepatopathy: An Underrecognized hepatic complication of diabetes mellitus. *Am J Surg Pathol* 2006: 30: 508-13.
22. Munns CF, McCrossin RB, Thomsett Mj, Batch J. Hepatic glycogenosis: Reversible hepatomegaly in type 1 diabetes. *J Paediatr Child Health* 2000; 36: 449-52.
23. Lorenz G. Bioptical liver changes in Mauriac's syndrome. *Zentralbl Allg Pathol* 1981; 125: 364-8.
24. Boland EA, Grey M, Oesterie L. Continuous subcutaneous insulin infusion: a new way to lower risk of severe hypoglycemia, improve metabolic control and enhance coping in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22:1779-84.