

Volume 7 · Número 1 | Janeiro · Junho 2012

REVISTA PORTUGUESA
DE ENDOCRINOLOGIA,
DIABETES E METABOLISMO

PORTUGUESE JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY, DIABETES AND METABOLISM



SPEDM *Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*

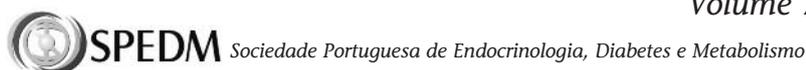
ISSN 1646-3439



REVISTA PORTUGUESA DE ENDOCRINOLOGIA, DIABETES E METABOLISMO

PORTUGUESE JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY, DIABETES AND METABOLISM

Volume 7 · Número 1 | Janeiro · Junho 2012



ISSN 1646-3439

Edição:

Sociedade Portuguesa de Endocrinologia,
Diabetes e Metabolismo

Directora:

Maria Helena Cardoso

Editor:

Edward Limbert

Editores Adjuntos:

João Jácome de Castro
João Sequeira Duarte

Conselho Editorial:

Ana Paula Santos
António Machado Saraiva
Elisabete Geraldês
Fernando Malheiro
Fernando Rodrigues
Francisco Carrilho
Isabel Paiva
Isabel Silva
Isabel Torres
José Boavida
Luis Raposo
Manuel Fontoura
Manuel Lemos
Maria Helena Ramos
Maria João Oliveira
Mariana Monteiro
Olinda Marques
Paula Freitas
Rui César
Teresa Dias
Teresa Borges
Valeriano Leite

Editores Eméritos:

Alberto Galvão-Teles
José Luis Medina
Manuela Carvalheiro

Indexação:

Index Revistas Médicas Portuguesas
Latindex

Paginação:

Next Color – Soluções Digitais, Lda.
Rua Damião de Góis, n.º 20 – 4050-225 Porto

Conselho Científico:

Artur Águas
Beatriz Campos
Celestino Neves
Daniel Braga
Davide Carvalho
Fátima Borges
Fernando Baptista
Henrique Barros
Isabel do Carmo
José Teixeira
Lídia Pereira Monteiro
Liliana Guerreiro
Luís Gardete Correia
Luis Sobrinho
M. Almeida Ruas
Manuel Cardoso de Oliveira
Manuel Sobrinho-Simões
Manuel Portocarrero
Margarida Bastos
Serafim Rosas
Silvestre Abreu

Conselho Editorial Internacional

Antonio Ceriello – Italy
Ezio Ghigo – Italy
Felipe F. Casanueva – Spain
Gareth Williams – UK
Hossein Gharib – USA
Javier Salvador – Spain
John Monson – UK
Jose Manuel Miralles Garcia – Spain
Martin Buysschaert – Belgium
Ricardo Garcia Mayor – Spain
Steve Bloom – UK

Propriedade e Administração:

Sociedade Portuguesa de Endocrinologia,
Diabetes e Metabolismo
Rua Fernando Vicente Mendes, n.º 1B - 1.º Dto
1600-892 Lisboa · Portugal
Telf: 217 210 548 · Fax: 217 210 566

Secretária (SPEDM):

Sónia Carapinha [e-mail: spedm@netcabo.pt]

Versão electrónica:

Disponível em: www.spedm.org (formato pdf)

Depósito Legal: 01020304/04

Tiragem: 5000 exemplares

Publicação Semestral

ASSEMBLEIA GERAL**Presidente**

Francisco Carrilho

Primeiro Secretário

Rui César

Segundo Secretário

Ema Nobre

Elemento Suplente

Leonor Gomes

DIRECÇÃO**Presidente**

Maria Helena Cardoso

Vice-Presidente

Margarida Bastos

Vice-Presidente

Silvestre Abreu

Secretário-Geral

Jácome de Castro

Tesoureiro

Celestino Neves

Secretária-Adjunta

Maria João Oliveira

Secretária-Adjunta

Paula Freitas

CONSELHO FISCAL**Presidente**

Valeriano Leite

Vogais

Rui Carvalho

Isabel Manita

Suplente

Teresa Martins

GRUPOS DE ESTUDOS DA SPEDM**Grupo de Estudos dos Tumores da Supra-Renal**

Coordenadora: Isabel Paiva

Grupo de Estudos de Cirurgia Endócrina

Coordenador: Luis Matos Lima

Grupo de Estudos da Diabetes Mellitus

Coordenador: José Silva Nunes

Grupo de Estudos das Dislipidemias

Coordenadora: Elizabete Rodrigues

Grupo de Estudos de Endocrinologia, Diabetes, Metabolismo e Gravidez

Coordenadora: Ângela Magalhães

Grupo de Estudos da Insulino-Resistência

Coordenadora: Paula Freitas

Grupo de Estudos da Osteoporose e Doenças Ósseas Metabólicas

Coordenador: Mário Mascarenhas

Grupo de Estudos da Tiróide

Coordenadora: Maria João Oliveira

Grupo de Estudos dos Tumores da Hipófise

Coordenadora: Isabel Torres

Grupo de Estudos dos Tumores Neuro-Endócrinos

Coordenadora: Ana Paula Santos

Grupo de Estudos do Laboratório

Coordenadora: Deolinda Madureira

PRESIDENTES DA SPEDM**1949/1955**

A. Celestino da Costa

1956/1960

Manuel João Xavier Morato

1961/1966

Manuel Joaquim Bruno da Costa

1967/1969

António Castro Caldas

1970/1976

Eduardo Girão de Amaral

1977/1981

Rodolfo Iriarte Peixoto

1982/1984

Manuel Pinheiro Hargreaves

1985/1990

Manuel Martins Almeida

Ruas

1991/1996

Emílio Fernando Peres

1997/2002

Alberto Galvão-Teles

2003/2008

José Luís Medina

2009/2011

Manuela Carvalheiro

2012/...

Maria Helena Cardoso

REVISTA PORTUGUESA DE ENDOCRINOLOGIA, DIABETES E METABOLISMO

Os manuscritos devem ser dirigidos A/C Editor para:

SPEDM • Rua Fernando Vicente Mendes, N° 1B, 1° Dto. • 1600-892 Lisboa • Portugal • Telf: 217 210 548 • Fax: 217 210 566 • E-mail: spedm@netcabo.pt

A publicidade deve ser enviada para:

Next Color – Soluções Digitais, Lda. • Rua Damião de Góis, N° 20 • 4050-225 Porto • Portugal • Telf: 220 167 634/5 • Fax: 220 167 636 • E-mail: geral@nextcolor.pt

A assinatura da Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo está incluída na quotização anual dos sócios da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo.

Condições de assinatura anual

Médicos:	25 Euros
Estudantes:	10 Euros
Enfermeiros/Técnicos:	20 Euros
Instituições:	60 Euros
Estrangeiro:	80 Euros

13

Volume 7
Número 01
Janeiro-Junho 2012

Índice

- 5 **Editorial**
Edward Limbert
- 7 **Agradecimentos**
- Artigos Originais**
- 8 **Prevalência de Fatores de Risco Cardiovascular e Lesões de Órgãos-Alvo em Doentes com Diabetes Mellitus tipo 2**
Prevalence of Cardiovascular Risk Factors and Target Organ Damage in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus
Ana Sofia Ribeiro, Ricardo Jorge Faria
- 15 **Diabetes Gestacional e Hemoglobina A1c**
Diabetes in pregnancy and Hemoglobin A1c
Ana Carocha, Cláudia Rijo, Njila Amaral, Francisca Aleixo, Tiago Rocha
- Casos Clínicos**
- 21 **Diagnosticar síndrome de Schmidt na Adolescência**
Diagnosing Schmidt Syndrome in Adolescence
Miguel Costa, Sofia Martins, Filipe Mota, Olinda Marques, Ana Antunes
- 26 **Hipotiroidismo Central Secundario a tratamento con octreótido**
Central hypothyroidism secondary to treatment with octreotide
Inés Seoane Cruz, Manuel Penín Alvarez, Reyes Luna Cano, Martín Lázaro Quintela
- 31 **Tumor Neuroendócrino bem diferenciado do pâncreas de comportamento maligno**
Well-differentiated neuroendocrine tumor with malignant behaviour
Joana Couto, Ana Paula Santos, Raquel Martins, Cristina Sanches, Diamantino Gomes, Hugo Duarte, Teresina Amaro, Isabel Torres
- 37 **Lipomatose simétrica benigna: revisão teórica e reflexões a propósito de um caso clínico**
Benign symmetric lipomatosis: a theoretical review and some considerations burst by a case report
Sofia Gouveia, Dírcea Rodrigues, Cristina Ribeiro, Manuela Carvalheiro

- 46 **Diabetes mellitus de difícil controlo na lipodistrofia congénita generalizada**
Diabetes mellitus of difficult control in congenital generalized lipodystrophy
Dora Fontes, Carla Pereira, Maria de Lurdes Sampaio
- 53 **Cetoacidose e insuficiência cardíaca congestiva em lactente com hiperinsulinismo hipoglicémico persistente**
Ketoacidosis and congestive heart failure in an infant with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia
Joana Rebelo, Cíntia Castro-Correia, Manuel Fontoura
- Artigos de Revisão**
- 58 **Causas genéticas de hipopituitarismo**
Genetic causes of hypopituitarism
Joana Saraiva, Leonor Gomes, Manuela Carvalheiro
- 68 **Factores genéticos de susceptibilidade para a retinopatia diabética em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2**
Genetic susceptibility factors for diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus
Fernanda Azancoth, Peter Pêgo, Manuel Bicho, Constança Coelho
- 85 **Notícias**
- 90 **Agenda**
- 91 **Normas de Publicação**

Editorial

A Revista Portuguesa de Endocrinologia Diabetes e Metabolismo inicia com o presente número o seu 7.º volume, correspondendo a 8 anos de existência.

A par com a Sociedade Portuguesa de Endocrinologia Diabetes e Metabolismo, de que é órgão oficial, a Revista tem tido, nos últimos anos, considerável progresso o que traduz, no fundo, o real progresso da Endocrinologia Portuguesa que se vai colocando a par da Endocrinologia Internacional.

O empenho entusiasmado, capacidades e trabalho da Editora Chefe cessante, Professora Maria Helena Cardoso, atual Presidente da Sociedade, na continuidade da atividade desenvolvida pelos anteriores editores, deram os seus frutos e é indubitavelmente nosso dever estarmos-lhes agradecidos. O apoio inestimável da secretária da Sociedade, Sónia Carapinha com a sua perspicácia e capacidade de organização muito tem contribuído para o êxito do trabalho desenvolvido.

Assim, assistimos, graças à metodologia adotada, semelhante à das melhores revistas internacionais e ao meritório trabalho dos revisores, a uma melhoria crescente da qualidade das publicações e a um acréscimo na procura da revista. Não são só os Sócios da Sociedade mas também autores pertencentes a outras prestigiadas Instituições nacionais e até estrangeiras que pretendem ver publicados na nossa Revista os seus trabalhos.

O passo seguinte para incrementar a qualidade e prestígio da Revista, é, sem margem de dúvida, realizar as diligências necessária à sua indexação. Trata-se duma necessidade já referida no último editorial. Confiamos que com o

apoio e empenhamento demonstrado pela Direção da Sociedade a indexação se venha a concretizar.

Neste contexto, estão em fase final as negociações para entregar a publicação da Revista à Elsevier, prestigiada editora internacional que pugnando pela boa qualidade da revista conduzirá o processo de indexação.

Foi para mim um prazer e uma honra ter sido indigitado para Editor Chefe da Revista quando já muito estava feito. A presença e apoio constante da Direção da Revista são estímulos muito importantes para o trabalho editorial.

Com o apoio de todos, levaremos a bom porto os nossos objectivos: melhorar a qualidade, prestígio e procura da Revista Portuguesa de Endocrinologia Diabetes e Metabolismo, conseguindo a sua indexação. A Revista será assim um verdadeiro fórum no qual os investigadores e clínicos, portugueses e estrangeiros, serão aliados a fazer a publicação dos seus trabalhos com a garantia de divulgação internacional.



Edward Limbert

Agradecimentos

A *Revista Portuguesa de Endocrinologia Diabetes e Metabolismo* agradece reconhecidamente a todos os revisores dos trabalhos apresentados para publicação, pelo esforço desenvolvido e tempo gasto nessa meritória tarefa, indispensável à publicação, qualidade e sucesso da Revista.

Alice Mirante
Ana Agapito
Ana Paula Santos
António Garrão
Carla Rego
Carlos Costa Almeida
Carlos Vasconcelos
Catarina Limbert
Celestino Neves
Cláudia Amaral
Cláudia Freitas
Clotilde Limbert
Conceição Bacelar
Davide Carvalho
Edward limbert
Elisabete Geraldès
Fátima Borges
Fernando Baptista
Fernando Malheiro
Fernando Rodrigues

Francisco Carrilho
Francisco Rosário
Helena Ramos
Isabel do Carmo
Isabel Meneses
Isabel Paiva
Isabel Silva
Isabel Torres
Jacinta Santos
João Jácome de Castro
João Raposo
João Sequeira Duarte
Jorge Dores
José Luis Medina
José Teixeira
Leonor Gomes
Lídia Monteiro
Liliana Guerreiro
Luis Gardete Correia
Luis Raposo

Luis Sobrinho
Manuel Almeida Ruas
Manuel Fontoura
Manuel Lemos
Margarida Bastos
Maria João Bugalho
Maria João Fagundes
Maria João Oliveira
Maria Lopes Pereira
Mariana Monteiro
Olinda Marques
Paula Freitas
Paulo Palma
Rui César
Serafim Rosas
Silvestre Abreu
Teresa Borges
Valeriano Leite

Prevalência de Fatores de Risco Cardiovascular e Lesões de Órgãos-Alvo em Doentes com Diabetes *Mellitus* tipo 2

Prevalence of Cardiovascular Risk Factors and Target Organ Damage in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Ana Sofia Ribeiro¹, Ricardo Jorge Faria²

¹ Interna de Formação Específica de Medicina Geral e Familiar da Unidade de Saúde Familiar Viver Mais – ACeS Maia

² Interno de Formação Específica de Medicina Geral e Familiar da Unidade de Saúde Familiar Renascer – ACeS Gondomar

Correspondência: Ana Sofia Ribeiro › Unidade de Saúde Familiar Viver Mais › Rua Professor Lafayette Rodrigues Vieira de Castro › 4475 – 646 SANTA MARIA DO AVIOSO - MAIA › ana.sofia.ribeiro@gmail.com

RESUMO

Objetivo: Caracterizar os utentes com diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) inscritos na Unidade de Saúde Familiar (USF) Renascer, Gondomar, e USF Viver Mais, Maia, com ênfase para fatores de risco cardiovascular (FRCV) e lesão de órgão-alvo (LOA).

Metodologia: Estudo observacional, analítico e transversal;

Local e data: USF Renascer e USF Viver Mais, durante Julho e Agosto de 2010;

População: dos 16 562 utentes inscritos selecionaram-se todos com DM2 (n = 996), com recurso aos *softwares* Módulo Estatístico® (ME) e Sistema de Apoio à Prática de Enfermagem® (SAPE);

Método: consulta do processo clínico eletrónico do Sistema de Apoio ao Médico® (SAM). As variáveis foram consideradas segundo a Classificação Internacional para Cuidados Primários, 2ª edição (ICPC-2), sendo a prevalência avaliada por sexo e grupo etário. Foi usado o Teste de Qui-quadrado (significativo se $p \leq 0,05$).

Resultados: Verificou-se uma prevalência de 6% de DM2 [53% sexo feminino ($p < 0,05$), idade $62 \pm 13,5$ anos]. Em relação aos FRCV, à exceção da hipertensão arterial, com prevalência de 69% e a maioria acima dos 65 anos ($p < 0,05$), os restantes predominavam abaixo dos 65 anos, com obesidade presente em 18% (60% sexo feminino, $p < 0,05$); dislipidémia presente em 49% (predomínio do sexo feminino, $p > 0,05$) e 12% eram fumadores (88% sexo masculino, $p < 0,05$).

As LOA foram mais frequentes acima dos 65 anos ($p < 0,05$ exceto a neuropatia). A doença cardíaca isquémica apresentou uma prevalência de 9% (59% sexo masculino, $p < 0,05$), 7% de doença cerebrovascular (65% sexo feminino, $p < 0,05$), 5% de nefropatia (67% sexo feminino, $p > 0,05$), 8% de retinopatia (64% sexo feminino, $p = 0,05$) e 3% de neuropatia (59% sexo feminino, $p > 0,05$).

Conclusões: Este estudo revelou uma prevalência de DM2 inferior à de estudos recentes em Portugal, o que alerta para o risco de sub-diagnóstico. Os resultados obtidos assinalam a importância da epidemiologia dos FRCV, em particular na população com DM2 abaixo dos 65 anos, para evitar LOA futuras.

PALAVRAS-CHAVE

(Termos *DeCS*): Prevalência; Fatores de Risco; Diabetes *Mellitus*; Cuidados Primários.

ABSTRACT

Aim: Characterize users with type 2 diabetes (T2D) registered in Family Health Unit (FHU) *Renascer, Gondomar, and FHU Viver Mais, Maia*, with emphasis on cardiovascular risk factors (CVRF) and target organ damage (TOD).

Methodology: observational, analytical and cross-sectional study; **Place:** FHU *Renascer* and FHU *Viver Mais*, during July and August of 2010; **Population:** of the 16 562 registered users, all with T2D were selected (n = 996), using the softwares ME[®] and SAPE[®];

Methods: The electronic clinical process SAM[®] was consulted. The variables were considered based on the ICPC-2, and its prevalence was evaluated by sex and age group. We used Chi-square Test (significant if $p \leq 0.05$).

Results: There was a 6% prevalence of T2D, 53% were females ($p < 0.05$), with an average age of 62 years ($SD \pm 13.5$). In relation to CVRF, with the exception of arterial hypertension, with a 69% prevalence and the majority above 65 years ($p < 0.05$), the other prevailed under 65 years, with 18% presenting obesity (60% female, $p < 0.05$), 49% dyslipidemia (female preponderance, $p > 0.05$) and 12% tobacco abuse (88% male, $p < 0.05$).

The TOD was more frequent above 65 years ($p < 0.05$ except for neuropathy). The ischemic heart disease showed a prevalence of 9% (59% male, $p < 0.05$), 7% of cerebrovascular disease (65% female, $p < 0.05$), 5% of nephropathy (67% female, $p > 0.05$), 8% of retinopathy (64% female, $p = 0.05$) and 3% of neuropathy (59% female, $p > 0.05$).

Conclusions: This study found a lower prevalence of T2D than recent studies in Portugal did, which warns for the risk of its under-diagnosis. The results highlights the importance of CVRF epidemiology, particularly in people with T2D under the age of 65 years to prevent future TOD.

KEYWORDS

(MeSH terms): Prevalence; Risk factors; Diabetes Mellitus; Primary Health Care.

INTRODUÇÃO

As doenças cardíacas e cerebrovasculares são as principais causas de morte em Portugal. Provocam cerca de 40 mil mortes por ano, principalmente por acidentes vasculares cerebrais (20 mil óbitos/ano) e por enfartes do miocárdio (10 mil óbitos/ano)¹.

A hipertensão arterial (HTA), a diabetes mellitus tipo 2 (DM2), a dislipidemia, a obesidade e o tabagismo são fatores de risco cardiovascular (FRCV) modificáveis e que podem ser controlados.

Segundo estudos recentes, em Portugal, a prevalência de HTA é de 17,2%¹ e de DM2 de 11,7%². Entre 12% a 30% da população com idade igual ou superior a 10 anos refere ser fumadora de mais de 20 cigarros por dia, mais de 50% apresenta excesso de peso e cerca de 31,7% tem dislipidemia³.

Nos Estados Unidos da América, a diabetes

e as suas complicações são responsáveis por cerca de 14% dos gastos totais em saúde. Estima-se em 16 milhões o número de pessoas, nesse país, que padecem de diabetes. Em 1985, em todo o mundo, estimava-se que existiam cerca de 30 milhões de diabéticos. Este número subiu para 135 milhões em dez anos e espera-se que atinja os 300 milhões em 2025.⁴

Em 2001, o Inquérito Nacional de Saúde estimou em 270,3/10⁵ a incidência anual da diabetes mellitus em Portugal no período de 1992-1999 e em 26 810 o número de novos casos anuais. Este valor tem vindo a aumentar em ambos os sexos, até ao grupo etário entre os 65-74 anos, com valores mais elevados no sexo feminino. Esta taxa de incidência é superior à dos acidentes vasculares cerebrais ou dos enfartes agudos do miocárdio.⁴ Desde 2000 que se verifica um crescimento do número de novos casos diagnosticados anualmente em Portugal. Em 2010 foram

detetados 623 novos casos de diabetes por cada 100 000 habitantes.⁵

Segundo o Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes de 2011, a prevalência da diabetes *mellitus* em Portugal em 2010 dos 20-79 anos é de 12,4%, dos quais 7,0% são os diagnosticados e 5,4% são não diagnosticados. Segundo o ECOS (*Em Casa Observamos Saúde*), um instrumento de observação criado em 1988 pelo então Observatório Nacional de Saúde (ONSA), a prevalência da DM2 diagnosticada e autodeclarada da população total nos anos 2009-2010 corresponde a 7,3%. Segundo a Administração Central dos Serviços de Saúde, a taxa de prevalência de diabetes diagnosticada em 2010 foi de 6,3% (fonte: SIARS – Sistema de Informação da Administração Regional de Saúde).⁵

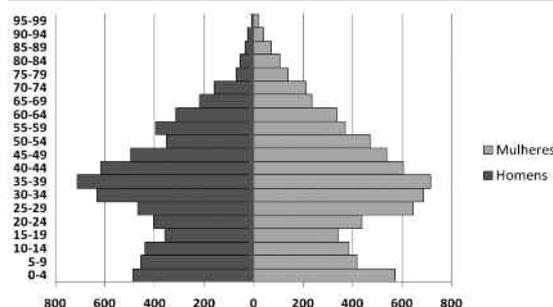
Este trabalho tem por objetivo caracterizar os utentes com DM2 inscritos na Unidade de Saúde Familiar (USF) Renascer, do Agrupamento de Centros de Saúde (ACeS) de Gondomar, e USF Viver Mais, do ACeS da Maia, com ênfase para os FRCV e lesões de órgãos-alvo (LOA).

METODOLOGIA

Estudo observacional, analítico e transversal, realizado nas USF Renascer e USF Viver Mais, durante Julho e Agosto de 2010.

Dos 16 562 utentes inscritos nas USF (Figura 1), foram selecionados todos os utentes com DM2 (n = 996), com recurso ao *software* Módulo Estatístico® (ME) na USF Renascer e

FIGURA 1: Pirâmide etária da população em estudo (43% ♂ : 57% ♀; Idade – 39 ± 20 anos)



Sistema de Apoio à Prática de Enfermagem® (SAPE) na USF Viver Mais, e consultado o processo clínico eletrónico do Sistema de Apoio ao Médico® (SAM). Foram garantidos o anonimato e confidencialidade dos dados.

Os FRCV e a LOA foram caracterizados com base na Classificação Internacional para Cuidados Primários, 2ª edição (*International Classification of Primary Care, 2nd edition – ICPC-2*; Tabela I), exceto a nefropatia (creatinina

TABELA I: Fatores de risco cardiovascular (1ª coluna) e lesões de órgãos-alvo (3ª coluna) com o respetivo código da ICPC-2

Variável	ICPC-2	Variável	ICPC-2
HTA com / sem complicações	K86 / K87	Doença cardíaca isquémica	K74, K75, K76
Tensão arterial elevada	K85	Insuficiência cardíaca	K77
Excesso peso / Obesidade	T83 / T82	Doença cerebrovascular	K89, K90, K91
Dislipidémia	T93	Retinopatia	F83
Abuso de Tabaco	P17	Neuropatia	N94

sérica: ♂ >1,4mg/dL, ♀ >1,3mg/dL) e a obesidade abdominal (perímetro abdominal: ♂ ≥102cm, ♀ ≥88cm) com base em dados registados no último ano. A sua prevalência foi avaliada por sexo e grupo etário (idade igual ou inferior a 65 anos e superior a 65 anos).

Os dados recolhidos foram informatizados e tratados com recurso ao Programa *Statistical Package for Social Sciences*® (SPSS), versão 17.0. Recorreu-se a uma análise estatística descritiva simples para caracterização geral da distribuição das variáveis. Para avaliação da relação entre variáveis foi usado o Teste de Qui-quadrado, considerando-se significativo se $p \leq 0,05$, para um intervalo de confiança de 95%.

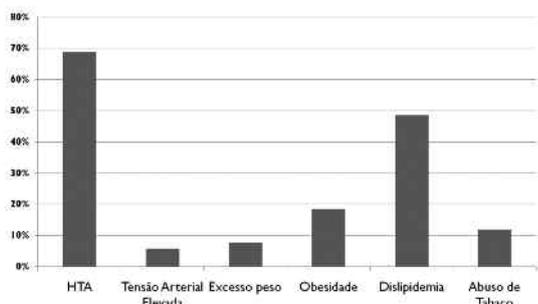
RESULTADOS

Nas USF avaliadas existe uma prevalência de 6% de DM2.

Dos 996 utentes com DM2, 53% (n = 529) eram do sexo feminino ($p < 0,05$), com uma idade média de 62 anos [Desvio Padrão (DP) ± 13,5].

Em relação aos FRCV (Gráfico 1), verificou-se que o fator mais prevalente foi a HTA, seguida da dislipidemia e da obesidade.

GRÁFICO 1: Prevalência de fatores de risco cardiovascular nos utentes com diabetes mellitus tipo 2



Particularizado (Tabela II), verificou-se uma prevalência de 69% de HTA, com predomínio no sexo feminino e acima dos 65 anos (55%, $p > 0,05$ e 52%, $p < 0,05$, respetivamente) e de 6% de tensão arterial elevada.

Relativamente aos dados biométricos, 18% apresentavam obesidade e 8% excesso de peso, com diferença estatisticamente significativa entre sexos (60% sexo feminino, $p < 0,05$ e 62% sexo masculino, $p < 0,05$ respetivamente) e maior prevalência abaixo

dos 65 anos (65% e 71%, respetivamente; $p < 0,05$). A obesidade abdominal atinge 59% dos utentes com DM2, em particular no sexo feminino (78%, $p < 0,05$) e acima dos 65 anos (54%, $p < 0,05$).

A dislipidemia estava presente em 49% dos DM2, com predomínio no sexo feminino (53%, $p > 0,05$) e no grupo etário abaixo dos 65 anos (55%, $p > 0,05$). De todos os utentes com DM2, 12% eram fumadores (88% do sexo masculino e 76% com menos de 65 anos, $p < 0,05$).

Todas as LOA foram mais frequentes no grupo etário acima dos 65 anos ($p < 0,05$ exceto a neuropatia). A LOA (Gráfico 2) mais pre-

GRÁFICO 2: Prevalência de lesões de órgãos-alvo nos utentes com diabetes mellitus tipo 2

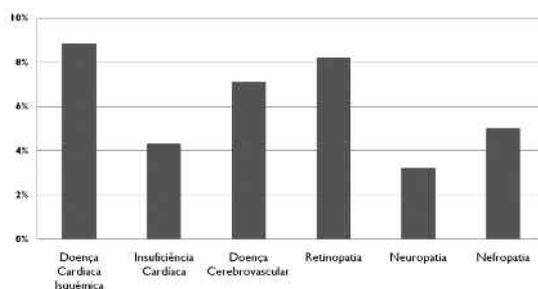


TABELA II: Prevalência dos fatores de risco cardiovascular, e sua distribuição por sexo e grupo etário, com respetivo nível de significância obtido (p)

FRCV	Prevalência	Idade (±DP)	Sexo			Grupo etário		
			Masculino	Feminino	p	≤65 anos	>65 anos	p
HTA	69%	66 (±11,4)	45%	55%	>0,05	48%	52%	<0,05
TA elevada	6%	62,5 (±12,6)	52%	48%	>0,05	58%	42%	>0,05
Excesso de peso	8%	59 (±11,3)	62%	38%	<0,05	65%	35%	<0,05
Obesidade	18%	61 (±11,2)	40%	60%	<0,05	71%	29%	<0,05
Dislipidemia	49%	64 (±11,9)	47%	53%	>0,05	55%	45%	>0,05
Abuso de tabaco	12%	56 (±12,0)	88%	12%	<0,05	76%	24%	<0,05

TABELA III: Prevalência de lesões de órgãos-alvo, e sua distribuição por sexo e grupo etário, com respetivo nível de significância obtido (p)

Lesão de órgão-alvo	Prevalência	Idade (±DP)	Sexo			Grupo etário		
			Masculino	Feminino	p	≤65 anos	>65 anos	p
Doença cardíaca isquémica	9%	67 (±10,3)	59%	41%	<0,05	43%	57%	<0,05
Insuficiência cardíaca	4%	75 (±10,0)	32%	68%	>0,05	21%	79%	<0,05
Doença cerebrovascular	7%	71 (±11,5)	35%	65%	<0,05	30%	70%	<0,05
Retinopatia	8%	67,5 (±11,9)	36%	64%	=0,05	39%	61%	<0,05
Neuropatia	3%	68 (±10,8)	41%	59%	>0,05	43%	57%	>0,05
Nefropatia	5%	69 (±10,5)	33%	67%	>0,05	44%	66%	<0,05

valente foi a doença cardíaca isquémica, seguida da retinopatia e da doença cerebrovascular. Particularizando (Tabela III), por prevalência de géneros, a doença cardíaca isquémica apresentou uma prevalência de 9% (59% sexo masculino, $p < 0,05$), a retinopatia de 8% (64% sexo feminino, $p = 0,05$), a doença cerebrovascular de 7% (65% sexo feminino, $p < 0,05$), a nefropatia de 5% (67% sexo feminino, $p > 0,05$), a insuficiência cardíaca de 4% (68% sexo feminino, $p > 0,05$) e a neuropatia de 3% (59% sexo feminino, $p > 0,05$).

DISCUSSÃO

Apesar da importância e atualidade do tema, existem poucos estudos sobre avaliação da prevalência de FRCV e LOA na população portuguesa, em particular naqueles que apresentam DM2.

Em 2009, realizou-se o «Estudo da Prevalência de Diabetes em Portugal»², que constatou uma prevalência de 11,7% ($n = 5167$), quase o dobro daquela encontrada no presente estudo, o que despoleta várias questões, entre as quais se não se estará a sub-diagnosticar a DM2, com ênfase para aqueles que não recorrem aos Cuidados de Saúde Primários periodicamente, e para os quais se carece de atitudes de rastreio desta patologia.

Do ano de 2012, surgem os dados do Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes de 2011, que refere uma prevalência da diabetes *mellitus* dos 20-79 anos diagnosticada de 7,0%, próxima aos 6% obtidos no presente estudo, mas com predomínio do sexo masculino, com uma diferença estatisticamente significativa.⁵

Segundo o ECOS a prevalência da DM2 diagnosticada e autodeclarada da população total nos anos 2009-2010 corresponde a 7,3%, superior à obtida neste estudo, o que reforça a hipótese de sub-diagnóstico e/ou sub-codificação dos casos de DM2.⁵

De acordo com os dados recolhidos no âmbito do Estudo da Prevalência da

Diabetes *Mellitus* em Portugal (PREVADIAB), confirma-se a existência de uma relação entre o índice de massa corporal e a diabetes, com perto de 90 % da população com diabetes a apresentar excesso de peso ou obesidade. Este ponto não foi objetivado no presente estudo, no qual 18% apresentam obesidade e 8% excesso de peso. A obesidade abdominal atinge 59% dos utentes com DM2, em particular no sexo feminino. Apesar de inferiores, são valores preocupantes e que alertam para a necessidade de um correto acompanhamento nutricional destes doentes.⁵

Braz e colaboradores⁶, num estudo que visou identificar os FRCV na população diabética de um local de colheitas de análises clínicas, obtiveram uma prevalência de DM2 de 13,3% ($n = 54$), dos quais avaliaram dois FRCV: a dislipidemia, presente em 88,9% (vs. 49% no presente estudo) e o abuso de tabaco encontrado em 11,1% (vs. 12% no presente estudo).

No Estudo “Tratamento Efetuado em Doentes com Diabetes *Mellitus*” (TEDDI)⁷, o mais completo ao nível da caracterização de fatores de risco na população com diabetes *mellitus* ($n = 1775$), encontraram valores em parte sobreponíveis aos do presente estudo, embora não possam ser comparados na totalidade, pois o estudo TEDDI engloba na sua amostra utentes com diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) e DM2. Assim, observaram uma prevalência de HTA de 62,5% e de dislipidemia de 51% (semelhantes à do presente estudo: 69% e 49%, respetivamente) e de 24% de abuso de tabaco (o dobro do valor encontrado neste estudo: 12%). Relativamente a LOA os valores foram igualmente sobreponíveis para as doenças cardíaca isquémica com 7,6% e cerebrovascular com 7,9% (para valores de 9% e 7% no atual estudo, respetivamente). No que respeita à retinopatia, o estudo TEDDI, encontrou uma prevalência de 21,2%, para apenas 8% daquela encontrada neste estudo, o que poderá dever-se ao facto de no primeiro estarem também contemplados indivíduos com DM1.

Neste estudo, a HTA e a dislipidemia foram os FRCV mais prevalentes, enquanto a doença cardíaca isquémica e a retinopatia constituíram as LOA mais prevalentes. Estes achados, alertam para a importância da medição da tensão arterial em todas as consultas de saúde de adultos, bem como para a avaliação do perfil lipídico pelo menos uma vez por ano, dos rastreios de doença cardiovascular e retinopatia anualmente e da aposta no incremento de estilos de vida saudáveis em todas as consultas, em particular nas de vigilância de diabéticos.

Analisando por género, observou-se que o sexo feminino apresentava maior prevalência de HTA, obesidade e dislipidemia, enquanto no sexo masculino predominava a tensão arterial elevada, excesso de peso e abuso de tabaco. As LOA foram mais prevalentes no sexo feminino à exceção da doença cardíaca isquémica, o que faz colocar a hipótese de que este facto poderá ser uma consequência da maior longevidade da população do sexo feminino.

Quando se analisa por grupo etário, destaca-se o facto de os FRCV serem quase todos mais prevalentes abaixo dos 65 anos (exceto a HTA), enquanto as LOA são mais prevalentes no grupo etário acima dos 65 anos. Estes factos realçam a importância dum controlo e atuação eficaz sobre os FRCV antes dos 65 anos, de forma a serem prevenidas as LOA numa fase avançada da vida, e da necessidade de adotar posturas “pro-cessação” tabágica, em particular junto dos indivíduos do sexo masculino.

Em relação ao presente estudo, este apresenta como principais limitações o facto de a amostra ter sido constituída com base em registos do ME® e SAPE®, havendo o risco de sub-avaliação da população com DM2; e a hipótese de desvio dos resultados obtidos por lapsos na codificação ICPC-2 dos FRCV e LOA. Como pontos positivos, realça-se o tamanho da amostra e o facto de se ter procedido à avaliação da prevalência dos FRCV e LOA, de forma a ser possível a aplicação de medidas preventivas e tera-

pêuticas dirigidas por sexo e grupo etário.

Em conclusão, este estudo revelou uma prevalência de DM2 inferior à de estudos recentes em Portugal, o que alerta para o risco de sub-diagnóstico desta patologia. Apesar das limitações, os resultados obtidos assinalam a importância da epidemiologia dos FRCV, em particular na população com DM2 de idade inferior a 65 anos, com vista a prevenir LOA futuras.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vaz D; Santos L; Carneiro AV. Factores de Risco: Conceitos e Implicações Práticas. *Rev Port Card*, 2005; 24(1):121-131
2. Estudo da Prevalência da Diabetes em Portugal – 2009, Programa Nacional de Prevenção e Controlo da Diabetes, Direcção Geral de Saúde
3. Carneiro AV; Costa J; Borges M; Oliveira E; Gouveia M. Incidência e Prevalência da Hipercolesterolemia em Portugal: Uma revisão sistemática da literatura. Parte II. *Rev Port Card* 2005; 22 (5):683-702
4. Ferreira PL, Neves C. Qualidade de vida e diabetes. *Rev Port Clin Geral* 2002; 18:402-8
5. Boavida JM; Fragoso de Almeida JP; Massano Cardoso S; Sequeira Duarte J; Duarte R; Ferreira H; Guerra F; Medina JL; Nunes JS; Pereira M; Raposo J. Diabetes: Factos e Números 2011 – Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes, de 02/2012
6. Braz C et al. Identificação de FRCV na População Diabética de um Posto de Colheitas de um Laboratório de Análises Clínicas. *Rev Lus C Tec Saud* 2008; 2(5):206-14
7. Cardoso M et al. Controlo dos FRCV nos diabéticos – Estudo TEDDI. *Rev Port Diab* 2008; 3(1): 5-12.

Nota dos autores

Os autores declaram a inexistência de conflito de interesses.

Diabetes Gestacional e Hemoglobina A1c

Diabetes in pregnancy and Hemoglobin A1c

Ana Carocha¹, Cláudia Rijo¹, Njila Amaral², Francisca Aleixo³, Tiago Rocha⁴

¹ Interna de Formação Específica de Ginecologia / Obstetrícia, Serviço de Obstetrícia, Maternidade Dr. Alfredo da Costa, Lisboa.

² Assistente Hospitalar de Ginecologia / Obstetrícia, Serviço de Medicina Materno-Fetal, Serviço de Obstetrícia, Maternidade Dr. Alfredo da Costa, Lisboa.

³ Assistente Hospitalar Graduada de Ginecologia / Obstetrícia, Serviço de Medicina Materno-Fetal, Serviço de Obstetrícia, Maternidade Dr. Alfredo da Costa, Lisboa.

⁴ Assistente Hospital Graduada de Endocrinologia, Serviço de Obstetrícia, Maternidade Dr. Alfredo da Costa, Lisboa.

Correspondência: Ana Isabel Carocha · Serviço de Obstetrícia · Maternidade Dr. Alfredo da Costa · Rua Viriato · 1069-089 LISBOA · ana-carocha@hotmail.com

RESUMO

Introdução: Há estudos que revelam que a Hemoglobina A1c (HbA1c) é um indicador confiável do controlo glicémico em grávidas com diabetes gestacional (DG).

Objetivo: Relacionar os níveis de HbA1c no terceiro trimestre e o prognóstico materno-fetal.

Tipo de estudo: Retrospetivo.

População: Quatrocentos e setenta e quatro mulheres vigiadas na consulta de diabetes e gravidez com o diagnóstico de DG.

Métodos: Dividiu-se a população em dois grupos: HbA1c <6% (grupo um) e HbA1c ≥6% (grupo dois). Foram avaliados: fatores de risco para diabetes gestacional, ganho de peso na gravidez, idade gestacional (IG) do diagnóstico, complicações na gravidez, administração de insulina, IG no parto, peso ao nascer e resultado do rastreio pós-parto.

Resultados: No grupo um obteve-se 420 mulheres e no grupo dois 54. O grupo dois havia mulheres com maior IMC (27 vs 29 kg / cm²; p-value 0,007), história pessoal de diabetes gestacional (14,3% vs 27,6%; p-value 0,004) e macrossomia prévia (7,6% vs 14,8%; p-value 0,039). Neste mesmo grupo uma maior percentagem de grávidas efetuou insulina (28,6% vs 48,1%; p-value 0,005) e apresentou maior ganho de peso durante a gravidez (24,8% vs 55,6%; p-value 0,000). Verificou-se um maior número de casos de recém-nascidos grandes para a IG (6,7% vs 20,4%; p-value = 0,002) e uma maior percentagem de mulheres apresentou alteração no rastreio pós-parto (15,8% vs 47,5%; p-value = 0,000).

Conclusões: As mulheres com valores de HbA1c ≥6% são mais pesadas, com história pessoal de DG e macrossomia prévia, mais frequentemente necessitaram de terapêutica com insulina e apresentam maior ganho de peso. Verificou-se um maior número de casos de recém-nascidos grandes para a IG e uma maior percentagem de mulheres apresentou alteração no rastreio pós-parto.

PALAVRAS-CHAVE

Gravidez; Diabetes gestacional; Hemoglobina glicada; HbA1c.

ABSTRACT

Introduction: There are studies that show that Hemoglobin A1c (HbA1c) is a reliable indicator of glycemic control in pregnant women with gestational diabetes mellitus.

Aim: To correlate the levels of HbA1c in the third trimester with the maternal-fetal outcome.

Design: Retrospective.

Population: Four hundred and seventy-four women with gestational diabetes.

Methods: We divided the population in two groups: HbA1c <6% (group one) and HbA1c ≥6% (group two).

For both groups we evaluated risk factors for gestational diabetes, weight gain during pregnancy, gestational age at diagnosis, pregnancy complications, need for insulin therapy, gestational age at delivery, newborn weight and result of postpartum screening.

Results: In group one we obtained 420 women and in group two 54. Group two had higher body mass index (27 vs 29 kg / cm²; p-value 0.007), more women with personal history of gestational diabetes (14.3% vs 27.6%; p-value 0.004) and prior personal history of macrosomia (7.6% vs 14.8%; p-value 0.039). In this group a higher percentage had insulin therapy (28.6% vs 48.1%; p-value 0.005) and had higher weight gain during pregnancy (24.8% vs 55.6 %; p-value 0.000). There was a larger number of cases of newborns large for gestational age (6.7% vs 20.4%; p-value = 0.002) and a higher percentage of women had abnormal postpartum screening (15.8% vs 47, 5%; p-value = 0.000).

Conclusions: Women with HbA1c ≥6% are heavier, with a prior personal history of gestational diabetes and macrosomia, more often need insulin therapy and had higher weight gain during pregnancy. They had also a higher number of newborns large for gestational age and a higher percentage of women had abnormal postpartum screening.

KEYWORDS

Pregnancy; Gestational diabetes mellitus; Glycated hemoglobin; HbA1c.

INTRODUÇÃO

A diabetes gestacional (DG) define-se como uma intolerância aos hidratos de carbono, que surge ou é diagnosticada pela primeira vez no decurso de uma gravidez¹. Estima-se que a sua prevalência varie de 1 a 14 % dependendo do tipo de população estudada^{2,3}.

A Hemoglobina glicada (HbA1c) mede a quantidade de glicose ligada à hemoglobina e reflete o controlo dos níveis de glicemia dos últimos 120 dias⁴. O controlo adequado dos níveis de glicemia numa grávida com diabetes gestacional é fundamental para minimizar a morbi-mortalidade materno-fetal^{5,6,7}.

No entanto na gravidez ocorrem alterações fisiológicas que podem condicionar a utilização da HbA1c no controlo metabólico de pessoas com diabetes. No início da gestação (sexta à décima semana) ocorre uma diminuição dos níveis de glicemia em jejum, que se mantém durante a restante

gravidez, diminuindo a consequente exposição dos eritrócitos à glicose. Por outro lado, a semi-vida dos eritrócitos no período gravídico é menor⁸. A hemodiluição que ocorre na gravidez também poderá contribuir para a diminuição da HbA1c⁹. Assim, postulou-se que a HbA1c poderia não ser um indicador confiável do controlo glicémico devido às alterações fisiológicas que ocorrem durante a gravidez, e que a diminuição aparente dos seus níveis em grávidas com DG poderia não significar uma melhoria do controle da glicemia¹⁰.

No entanto, um estudo publicado por Gandhi et al (2008) que relacionou os níveis de HbA1c com glicemias pós-prandiais e o peso ao nascer, concluiu que o valor da HbA1c se correlaciona com os valores da glicemia medidos durante a gravidez. Assim a HbA1c parece ser um indicador confiável do controlo glicémico em grávidas com diabetes gestacional⁹.

O objetivo do estudo foi relacionar os níveis de HbA1c no terceiro trimestre e o

prognóstico materno-fetal em mulheres com o diagnóstico de DG.

MÉTODOS

Estudo retrospectivo de 474 gravidezes, vigiadas na consulta de diabetes e gravidez com o diagnóstico de DG, no período compreendido entre Janeiro de 2005 e Dezembro de 2009.

O diagnóstico de DG foi feito com base na presença de dois ou mais valores alterados, após realização de prova de tolerância à glicose oral com sobrecarga de 100g de glicose (jejum ≥ 95 mg/dl, uma hora ≥ 180 mg/dl, duas horas ≥ 155 mg/dl, três horas ≥ 140 mg/dl)^{11,12}. Foram incluídas todas as mulheres com DG, independentemente da idade gestacional de diagnóstico, cuja vigilância, parto e reclassificação pós-parto ocorreu na nossa instituição (Hospital de apoio perinatal diferenciado).

Em todas as mulheres foi determinado o valor de HbA1C no terceiro trimestre da gravidez.

A todas as mulheres com o diagnóstico de DG foi recomendado 6 a 8 semanas pós parto a realização da prova de tolerância oral à glicose com 75 gr de glicose, com determinação da glicemia em jejum e duas horas depois.

Dividiu-se a população em dois grupos, de acordo com o resultado: HbA1c $<6\%$ (grupo um) e HbA1c $\geq 6\%$ (grupo dois).

Para ambos os grupos foram avaliados: fatores de risco para DG (idade materna, índice massa corporal prévio à gravidez, história familiar em primeiro grau de diabetes mellitus, história pessoal de diabetes gestacional e macrossomia anterior definido como peso ao nascer igual ou superior a 4000 g), ganho de peso na gravidez (segundo o Institute of Medicine, 2009), idade gestacional do diagnóstico, necessidade de administração de insulina, idade gestacional do início da insulina, complicações na gravidez, idade gestacional no parto, peso ao nascer (sendo os recém-nascidos grandes

para idade gestacional definidos quando o peso ao nascer era superior ao P90 para a idade gestacional) e rastreio pós-parto.

A significância da diferença entre a idade, índice massa corporal, idade gestacional do diagnóstico e idade gestacional do início da insulina entre os grupos foi avaliada com o teste t-Student para amostras independentes. Os pressupostos deste método estatístico, nomeadamente as normalidades das distribuições e a homogeneidade de variâncias nos dois grupos foram avaliadas, respetivamente com o teste de Kolmogorov-Smirnov e com o teste de Levene. Para avaliar se a história familiar em primeiro grau de diabetes mellitus, diabetes gestacional prévia, macrossomia prévia, administração de insulina, aumento de peso na gravidez, complicações na gravidez e peso do recém-nascido foi diferente entre os dois grupos recorreu-se ao teste do Qui-quadrado.

Recorreu-se ao Software SPSS (versão 16) para executar os testes, e consideraram-se estatisticamente significativas as diferenças entre as médias cujo p-value do teste foi inferior ou igual a 0,05.

RESULTADOS

No grupo um (HbA1c $<6\%$) obtiveram-se 420 mulheres (88,6%), sendo o valor médio da HbA1c de $4,73 \pm 0,73\%$. No grupo dois (HbA1c $\geq 6\%$) obtiveram-se 54 mulheres (11,4%), sendo o valor médio da HbA1c de $7,02 \pm 1,69\%$.

O Grupo dois apresentou mulheres com maior índice de massa corporal e uma maior percentagem de mulheres com história pessoal de diabetes gestacional e macrossomia prévia. Não houve uma diferença estatisticamente significativa na idade materna e na história familiar de diabetes mellitus (Quadro I).

A idade gestacional média do diagnóstico foi 27 semanas para ambos os grupos. No grupo dois recorreu-se mais frequentemente à insulino-terapia (48,1% vs. 28,6%,

p-value 0,005), sendo que o risco de necessitar de insulina foi duas vezes superior quando a HbA1c foi superior ou igual a 6%. No entanto não houve diferença estatisticamente significativa na idade gestacional de início da sua administração entre os grupos (Quadro II).

O aumento de peso excessivo (variável dependente do IMC pré-concepcional) correlacionou-se com os valores de HbA1c, tendo sido mais frequente no grupo dois (24,8% vs. 55,6%, p-value 0,00; OR 3,799) (Quadro III).

O grupo dois apresentou uma maior percentagem de casos com hipertensão gestacional, pré-eclampsia e hidrâmnios,

embora não estatisticamente significativo. No grupo um ocorreu um caso de morte fetal (Quadro IV).

Não houve uma diferença estatisticamente significativa na idade gestacional no parto entre os grupos (média = 38 semanas).

No grupo dois verificou-se um maior número de casos de recém-nascidos grandes para a idade gestacional (6,7%, vs. 20,4%, p-value 0,002; OR 3,581).

Os valores de HbA1c no terceiro trimestre correlacionaram-se com a intolerância aos hidratos de carbono no pós-parto (15,8% vs. 47,5%, p-value 0,000, OR 4,837) (Quadro V).

QUADRO I: Fatores de risco para a diabetes gestacional

	Grupo 1	Grupo 2	p-value	Odds Ratio (intervalo de confiança a 95%)
Idade Materna (média)	33	34	0,549	
Índice de Massa Corporal (kg / cm ²)	27	29	0,007	
História Familiar de Diabetes Mellitus	44,6%	52,2%	0,196	
História Pessoal de Diabetes Gestacional	14,3%	27,6%	0,004	2,279 (1,315-3,950)
História Pessoal de Macrossomia Prévia	7,6%	14,8%	0,039	2,116 (1,051-4,261)

QUADRO II: Idade gestacional de diagnóstico da diabetes, terapêutica com insulina e idade gestacional de início da administração de insulina

	Grupo 1	Grupo 2	p-value	Odds Ratio (intervalo de confiança a 95%)
Idade gestacional de diagnóstico (média)	27	27	0,664	
Fez insulina	28,6%	48,1%	0,005	2,321 (1,307-4,122)
Idade gestacional de início da administração de insulina (média)	29	29	0,847	

QUADRO III: Ganho ponderal na gravidez (segundo IOM; 2009)

	Grupo 1	Grupo 2	p-value	Odds Ratio (intervalo de confiança a 95%)
Reduzido ou Adequado	75,2%	44,4%		
Excessivo	24,8%	55,6%	0,000	3,799 (2,124-6,792)

QUADRO IV: Complicações na gravidez

	Grupo 1	Grupo 2	p-value
Hipertensão gestacional	3,6%	11,8%	0,151
Pré-eclampsia	1,5%	2,0%	0,567
Hidrâmnios	0,8%	3,4%	0,082
Morte fetal in útero	0,3%	0,0%	1,000

QUADRO V: Peso dos recém-nascidos e prova de reclassificação

	Grupo 1	Grupo 2	p-value	Odds Ratio (intervalo de confiança a 95%)
Peso adequado ou leve para a idade gestacional	93,3%	79,6%		
Grande para a idade gestacional	6,7%	20,4%	0,002	3,581 (1,666-7,698)
Prova de reclassificação normal	84,2%	52,5%		
Alteração da prova de reclassificação	15,8%	47,5%	0,000	4,837 (2,432-9,621)

DISCUSSÃO

O National Institute for Health and Clinical Excellence não recomenda a utilização da HbA1c para monitorização da glicemia no segundo e terceiro trimestre da gravidez, uma vez que considera que a hemoglobina glicada poderá não ser um indicador confiável do controle glicémico devido às alterações fisiológicas que ocorrem durante a gravidez¹⁰. No entanto há resultados contraditórios em estudos internacionais, que concluem que a HbA1c é um indicador confiável do controlo glicémico em grávidas com diabetes gestacional⁹. Atualmente está em curso uma revisão da Cochrane¹².

No nosso estudo as mulheres com valores de HbA1c superiores ou iguais a 6% são mais pesadas, apresentaram uma probabilidade 2,3 vezes superior de terem antecedentes de diabetes gestacional, 2,1 vezes superior de terem história de macrossomia prévia, 2,3 vezes superior de necessitarem de insulina para o adequado controlo metabólico e um risco 3,8 vezes superior de apresentarem um ganho de peso excessivo.

Neste mesmo grupo obteve-se uma maior percentagem de casos com hipertensão gestacional, pré-eclampsia e hidrâmnios, embora não estatisticamente significativo.

Concluiu-se também que as mulheres do grupo dois tiveram uma probabilidade 3,6 vezes superior de terem recém-nascidos grandes para a idade gestacional e uma probabilidade 4,8 vezes superior de apresentarem uma alteração da prova de reclassificação no pós-parto.

Apesar de estudos recentes¹³ sugerirem que a HbA1c não é uma alternativa à prova de tolerância à glicose oral, poderá ser um dos parâmetros metabólicos maternos que poderá contribuir para a avaliação do prognóstico materno e fetal.

Mais estudos deverão ser efetuados para esclarecimento do papel da HbA1c na diabetes gestacional e para estabelecer o valor de referência da HbA1c durante a gravidez.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Queirós J., Monteiro LP. Diabetes Mellitus e Gravidez. *Diabetes: Uma Abordagem Global*. Algés, Euromedice, Edições Médicas, Lda, 2010, p. 295-306.
2. Karcaaltincaba D, Kandemir O, Yalvac S, Gündag-Güven S, Haberal A. Prevalence of gestational diabetes mellitus and gestational impaired glucose tolerance in pregnant women evaluated by National Diabetes Data Group and Carpenter and Coustan criteria. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009 Sep; 106(3):246-9.
3. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2009 Jan; 32 suppl 1: S62-7
4. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Kirkman MS, et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2011 Jun; 34(6):e61-99.
5. Langer O, Mazze R. The relationship between large-for-gestational-age infants and glycemic control in women with gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 1988 Dec; 159(6):1478-83.
6. Veciana M, Major CA, Morgan MA, et al. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *N Engl J Med*. 1995 Nov 9; 333(19):1237-41.
7. Dodd JM, Crowther CA, Antoniou G, Baghurst P, Robinson JS. Screening for gestational diabetes: the effect of varying blood glucose definitions in the prediction of adverse maternal and infant health outcomes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2007 Aug; 47(4):307-12.
8. Nielsen LR, Ekblom P, Damm P, Glümer C, Frandsen MM, Jensen DM, et al. HbA1c levels are significantly lower in early and late pregnancy. *Diabetes Care*. 2004 May; 27(5):1200-1.
9. Gandhi RA, Brown J, Simm A, et al. HbA1c during pregnancy: its relationship to meal related glycaemia and neonatal birth weight in patients with diabetes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008 May; 138(1):45-8.
10. Walker JD. NICE guidance on diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period. *Diabet Med*. 2008 Sep; 25(9): 1025-7.
11. Metzger BE, Coustan DR. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. The Organizing Committee. *Diabetes Care*. 1998 Aug; 21 Suppl 2:B161-7.
12. Ma Cristina G Pelaez-Crisologo, Maria Geraldine Assumption Gavina N Castillo-Torralba, Mario R Festin. Different techniques of blood glucose monitoring in women with gestational diabetes for improving maternal and infant health. *Cochrane Pregnancy and Childbirth Group*, 15 Apr 2009.
13. Lowe LP, Metzger BE, Dyer AR, Lowe J, McCance DR, Lappin TR, Trimble ER, Coustan DR, Hadden DR, Hod M, Oats JJ, Persson B; HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. Associations of maternal A1C and glucose with pregnancy outcomes. *Diabetes Care*. 2012 March. 35(3):574-80.

Diagnosticar síndrome de Schmidt na Adolescência

Diagnosing Schmidt Syndrome in Adolescence

Miguel Costa^{1,5}, Sofia Martins^{2,5}, Filipe Mota^{3,5}, Olinda Marques^{4,5}, Ana Antunes^{2,5}

¹ Interno de Pediatria, Serviço de Pediatria, Hospital de Braga, Braga

² Assistentes Hospitalares de Pediatria, Serviço de Pediatria, Hospital de Braga, Braga

³ Interno de Endocrinologia, Serviço de Endocrinologia, Hospital de Braga, Braga

⁴ Assistente Hospitalar Graduada de Endocrinologia, Serviço de Endocrinologia, Hospital de Braga, Braga

⁵ Consulta de Grupo Endocrinológico Pediátrico, Hospital de Braga, Braga

Correspondência: Miguel Costa › Serviço de Pediatria do Hospital de Braga › Sete Fontes, S. Victor › Apartado 4710-243 BRAGA › Portugal › zmiguelcosta@gmail.com

RESUMO

A poliendocrinopatia autoimune tipo II divide-se em dois síndromes: o síndrome de Schmidt que se caracteriza pela associação entre doença de Addison (DA) e tiroidite autoimune e o síndrome de Carpenter em que há associação entre estas e diabetes tipo 1. É uma patologia rara, particularmente, em idade pediátrica.

Apresenta-se o caso de uma adolescente de 14 anos, do sexo feminino, orientada, para a Consulta de Grupo Endocrinológico Pediátrico, por hipotireoidismo primário, no contexto de tiroidite de Hashimoto, estando medicada há cerca de um mês com levotiroxina. Negava sintomatologia característica ou infeções recentes. Na observação apresentava cabelo fino e ralo, hiperpigmentação difusa e brilho cutâneo.

Perante este quadro clínico foi colocada a hipótese de DA que foi confirmada analiticamente. Iniciou tratamento com hidrocortisona e fludrocortisona com melhoria clínica.

PALAVRAS-CHAVE

Síndrome de Schmidt; Hipotireoidismo; Doença de Addison; Hiperpigmentação cutânea.

ABSTRACT

Polyglandular autoimmune syndrome type II is divided in two syndromes: Schmidt syndrome that is characterized by the association between Addison's disease (AD) and autoimmune thyroid disease and Carpenter syndrome characterized by the association between these two and type 1 diabetes. This is a very rare disease, particularly, in pediatric age.

The authors present the case of a 14 year old female, sent for evaluation, at our Pediatric Endocrinology Group Consultation, in the context of primary hypothyroidism caused by a Hashimoto's Thyroiditis, on levotyroxin therapy for a month. She had no characteristic symptoms or recent infections. On physical exam she presented scarce and thin hair, diffuse hyperpigmentation and shiny skin.

Facing this clinical picture, the hypothesis of AD was confirmed by laboratory analysis. Our patient began treatment with hydrocortisone and fludrocortisone with clinical improvement.

KEYWORDS

Schmidt Syndrome; Hypothyroidism; Addison's disease; cutaneous hyperpigmentation.

INTRODUÇÃO

A insuficiência primária do córtex suprarrenal foi descrita pela primeira vez por Thomas Addison em 1855. É uma doença rara, com clínica variável, em que habitualmente ocorre emagrecimento, astenia, fraqueza muscular, hipotensão arterial e hiperpigmentação cutânea. O seu diagnóstico é confirmado por alterações laboratoriais características. Se na primeira metade do século passado a tuberculose era a causa mais frequente desta doença nos países desenvolvidos, atualmente a etiologia autoimune é a predominante, responsável por cerca de 65 a 84% dos casos^{1,2,3}.

Existem associações entre várias doenças endócrinas de origem autoimune, os denominados Síndromes Poliglandulares Autoimunes. Foram identificados três tipos principais: tipo I, muito raro, que se manifesta na infância e se caracteriza por hipoparatiroidismo (79%), insuficiência do córtex suprarrenal (72%), hipogonadismo hipergonadotrófico, sobretudo feminino (60%) e candidíase mucocutânea crónica; tipo II, que ocorre tipicamente em adultos, com insuficiência do córtex suprarrenal e doença tiroideia, podendo também ocorrer diabetes mellitus tipo 1 e, entre outros, hipogonadismo primário e doença celíaca; tipo III, menos bem definida, que também ocorre em adultos, não envolve o córtex suprarrenal, em que ocorre doença tiroideia associada a outras duas doenças autoimunes, tais como, diabetes mellitus tipo 1, anemia perniciosa, alopecia e vitiligo⁴. No Síndrome Poliglandular Autoimune tipo I a transmissão é autossómica recessiva e este foi relacionado com mutações no gene denominado por regulador autoimune (AIRE), localizado no cromossoma 21q22.35. Em relação aos tipos II e III, a hereditariedade é poligénica, com transmissão, na maioria dos casos, autossómica dominante com penetrância variável. Foram relacionados com diferentes alelos dos genes HLA classe II^{6,7}.

A poliendocrinopatia autoimune de tipo II consiste na associação de DA e tiroidite autoimune, conhecida como síndrome de Schmidt ou destas duas patologias e diabetes tipo 1 (síndrome de Carpenter). Tem uma prevalência estimada de 1,4 -2 / 100 000⁴. É mais frequente no sexo feminino (3-4:1) e surge tipicamente na 3ª ou 4ª década de vida⁴.

DESCRIÇÃO DO CASO

Descreve-se o caso de uma adolescente de 14 anos, do sexo feminino, orientada para a consulta de Grupo Endocrinológico por hipotiroidismo no contexto de tiroidite de Hashimoto detetado em análises de “rotina”. Encontrava-se desde há um mês sob terapêutica com levotiroxina.

Não existiam antecedentes patológicos de relevo, nomeadamente, infeções recentes. O desenvolvimento psico-motor e estatura-ponderal (Peso P10-25; Estatura P10-25; IMC: P25) eram dentro da normalidade para a idade e sexo. A menarca havia ocorrido aos 13 anos e os ciclos menstruais eram irregulares.

Os antecedentes familiares eram irrelevantes, não existindo, nomeadamente, história familiar de doenças autoimunes ou consanguinidade parental.

Ao exame objetivo apresentava cabelo fino e ralo, hiperpigmentação difusa da pele e mucosas, mais acentuada nas pregas cutâneas, brilho cutâneo (mais notório ao nível dos membros) (Figs. 1 a 5), não existiam sinais de desidratação e a palpação da tiroide revelou bócio difuso de pequeno volume (grau 1 a). O estágio de Tanner era V.

Foi colocada a hipótese de DA que se confirmou analiticamente: nível sérico de cortisol baixo e de ACTH aumentado (Quadro 1). Esta foi corroborada pela falha de resposta da suprarrenal à estimulação com Tetracosatido (Synacthen®) (Quadro 2). De referir que a glicemia, a calcemia, a

FIGURAS 1,2,3,4 e 5: Hiperpigmentação e brilho cutâneo



QUADRO 1: Resultados analíticos

TSH (0,35 - 5) (μUI/ml)	T4 Livre (0,7 -1,48) (ng/dl)	Atc anti- TPO (0-60) (UI/ml)	Na ⁺ (136-145) (meq/l)	K ⁺ (3,5-5) (meq/l)	Cortisol (4,3-22,4) (μg/dl)	17-Hidroxi- progesterona (0,2-4) (ng/ml)	DHEA-SO4 (35-430) (μg/dl)	ACTH (<46) (pg/ml)	Ac. Anti- Supra-renal
10,2	0,79	1348,9	131	4,5	1,24	2,3	<15	>1250	Não reactiva

QUADRO 2: Prova de estimulação com Synacthen®

Cortisol (4,3-22,4) (μg/dl)	Cortisol 30' (4,3-22,4) (μg/dl)	Cortisol 60' (4,3-22,4) (μg/dl)
1,82	1,84	1,69

hemoglobina e doseamento de Vitamina B12 eram normais, a ecografia abdomino-pélvica não revelou alterações e que os anticorpos anti-tiroglobulina e anti-transglutaminase estavam negativos.

Foi iniciada terapêutica com hidrocortisona (14 mg/m²/d) e fludrocortisona (0,1 mg/d) com diminuição progressiva da hiperpigmentação.

COMENTÁRIOS

Nesta doente, apenas a presença de hiperpigmentação cutânea e mucosa, levantou a suspeita de DA, permitindo chegar ao diagnóstico de Síndrome de Schmidt. Trata-se

de uma patologia muito rara, principalmente, em idade pediátrica.

São dados favoráveis a este diagnóstico: doseamento de cortisol matinal normal ou baixo e um valor de ACTH muito elevado. A determinação isolada de cortisol não tem valor diagnóstico, uma vez que pode ser normal e não ocorrer a elevação esperada em situações de stress metabólico como, por exemplo, doença aguda^{3,8}. O diagnóstico pode ser confirmado com uma prova de estimulação com ACTH, em que se verifica ausência da normal elevação dos níveis de cortisol. Na doente apresentada, o valor elevado de ACTH perante doseamentos de cortisol diminuídos, inclusive na prova de estimulação com Tetracosatido, possibilitou a

confirmação diagnóstica definitiva³. A hiponatremia é um dado diagnóstico importante, permitindo inferir insuficiência mineralocorticóide. A utilização de fludrocortisona no tratamento desta adolescente possibilitou não só a compensação do referido déficit mineralocorticóide, mas também a utilização de menor dose de glicocorticóide reduzindo os efeitos secundários desta terapêutica. O doseamento da atividade plasmática de renina não foi efetuado, por dificuldades na sua determinação no nosso hospital.

Investigou-se causa autoimune visto ser esta a mais frequente em idade pediátrica. A ausência de causas infecciosas, alterações imagiológicas ou exposição a fármacos, tornaram menos prováveis outras etiologias. Como patologia autoimune, este síndrome caracteriza-se pela presença de auto-anticorpos (Ac), sendo os Ac anti-córtex suprarrenal positivos em 85% dos casos contra 70% nos casos de doença de Addison isolada⁹. A sua negatividade não exclui, no entanto, o diagnóstico desta patologia, como ocorreu neste caso. Os doentes com síndrome poliglandular necessitam de seguimento cuidadoso, no sentido de identificar precocemente outras doenças autoimunes que poderão surgir concomitantemente e evitar a progressão das mesmas. Estas podem surgir em qualquer idade e, como tal, a negatividade inicial dos auto-anticorpos, não permite excluí-las⁴.

O tratamento da insuficiência suprarrenal é um tratamento de substituição para toda a vida, com necessidade de ajustes terapêuticos durante o crescimento e em situações de stress metabólico. Foi efetuado, tal como é recomendado, plano terapêutico de emergência para situações de stress metabólico, de forma a prevenir a descompensação aguda.

Neste caso, o início da terapêutica com levotiroxina terá agravado os sinais clínicos de insuficiência suprarrenal. Dada a precocidade do diagnóstico, evitou-se a forma de apresentação mais grave de crise adrenal aguda e a adolescente não chegou a apresentar sintomatologia significativa.

Realça-se a importância da suspeição diagnóstica de DA perante um quadro clínico de hiperpigmentação cutânea progressiva, particularmente com hipotireoidismo ou outra doença autoimune concomitante.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stewart PM. The adrenal cortex, in Williams Textbook of Endocrinology, tenth Ed, Saunders 2003; 14:525-551.
2. Chen Q, Kukreja A, Maclaren NK. The autoimmune polyglandular syndromes. in DeGroot LJ, Jameson JL, eds. Endocrinology. Vol 1. 4th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders 2001: 587-599.
3. Oelkers W. Adrenal insufficiency. N Engl J Med 1996; 335: 1206-12.
4. Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. N Engl J Med 2004; 350: 2068-79.
5. Scott HS, Heino M, Peterson P, et al. Common mutations in autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy patients of different origins. Mol Endocrinol 1998; 12:1112.
6. Fourati H, Mahfoudh N, Abida O, Kammoun A, Mnif F, Haddouk S, et al. HLA-DRB1/DQB1 susceptibility for autoimmune polyglandular syndrome type II and III in south of Tunisia. Ann Endocrinol (Paris). Jun 2011;72(3):232-8.
7. Obermayer-Straub P, Manns MP. Autoimmune polyglandular syndromes. Baillieres Clin Gastroenterol. Jun 1998;12(2):293-315.
8. Forest MG. Hipofunção suprarrenal. In: Pombo M et al. Tratado de Endocrinologia Pediátrica. 3ªed. Madrid: Interamericana de Espanha; 2002; 945-69.
9. Seissler J, Schott M, Steinbrenner H, Peterson P, Scherbaum WA. Autoantibodies to adrenal cytochrome P450 antigens in isolated Addison's disease and in auto-immune polyendocrine syndrome Type II. Exp.Clin Endocrinol Diabetes 1999; 107: 208-213.

Hipotiroidismo Central Secundario a tratamiento con octreótido

Central hypothyroidism secondary to treatment with octreotide

Inés Seoane Cruz¹, Manuel Penín Álvarez¹, Reyes Luna Cano¹, Martín Lázaro Quintela²

¹ Department of Endocrinology and Nutrition. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. España.

² Department of Oncology. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. España.

Correspondência: Inés Seoane Cruz › Department of Endocrinology and Nutrition › Hospital Xeral-Cíes de Vigo › Complejo Hospitalario Universitario de Vigo › Calle Pizarro, nº 22 › 36204 VIGO - PONTEVEDRA › ineseoane@yahoo.es

RESUMEN

El hipotiroidismo central es una patología infrecuente. Suele ser parte de un déficit hormonal hipofisario múltiple de causa congénita o adquirida. El hipotiroidismo central aislado suele ser genético, y es excepcional su diagnóstico en pacientes adultos. La somatostatina disminuye la secreción de TSH, sin embargo el tratamiento prolongado mediante análogos de somatostatina (ASS) no suele causar un hipotiroidismo clínico y su efecto suele ser transitorio. Describimos el caso clínico de un paciente sometido a una lobectomía pulmonar por un tumor carcinoide, al que se le administran ASS ante la presencia de síndrome carcinoide y progresión de enfermedad metastásica (hepática y ósea). Meses más tarde, se determina la función tiroidea con hallazgo de TSH 0.106 (0.3-4.5 mcU/mL) y T4L 0.37 (0.93-1.71 ngr/100mL), sin otras alteraciones en el resto del estudio hormonal hipofisario. En ausencia de lesiones estructurales hipotalámico-hipofisarias y otros déficits hormonales hipofisarios, se diagnostica de hipotiroidismo hipofisario central aislado en probable relación con el tratamiento de ASS, confirmado en varios análisis realizados durante los 18 meses de seguimiento.

El uso de ASS es común en el tratamiento paliativo de tumores neuroendocrinos e hipofisarios. Nuestro caso clínico demuestra que la administración de este medicamento puede causar un hipotiroidismo central de mayor evolución que en lo descrito hasta la fecha en la literatura. Recomendamos la determinación de la concentración de T4L y TSH en aquellos pacientes que estén recibiendo tratamiento con análogos de somatostatina, ya que la determinación única de TSH sin T4L puede retrasar el diagnóstico de hipotiroidismo central.

PALABRAS CLAVE

Hipotiroidismo central; Análogos de Somatostatina; Déficit aislado de TSH; Tumores Neuroendocrinos.

ABSTRACT

Central hypothyroidism is an uncommon pathology, and often part of multiple pituitary hormone deficits of congenital or acquired origin. Isolated central hypothyroidism is usually genetic and of exceptional diagnosis in adults. Somatostatin decreases TSH secretion, but prolonged treatment with somatostatin analogs (SSA) doesn't usually cause clinical hypothyroidism and its effect is usually transient. We describe the case of a patient that previously underwent pulmonary lobec-

tomy for a carcinoid tumor, who was administered SSA for carcinoid syndrome and progression of metastatic disease (liver and bone). Months later, a blood test showed TSH 0.106 (0.3-4.5 mcU/mL) and FT4 0.37 (0.93-1.71 ngr/100mL), without any other pituitary hormone malfunction. In absence of structural hypothalamic-pituitary lesions and other hormones deficiency, this isolated central hypothyroidism is probably related to treatment with SSA, and confirmed in several analysis made over 18 months follow-up.

The use of SSA is common in palliative treatment of neuroendocrine and pituitary tumors. Our case shows that use of these drugs can cause permanent central hypothyroidism. We recommend evaluation of FT4 and TSH plasma concentration in all patients receiving such treatment, since an initial determination of TSH without FT4 may delay the diagnosis of central hypothyroidism.

KEYWORDS

Central Hypothyroidism; Somatostatin Analogues; Isolated TSH deficiency; Neuroendocrine tumors.

INTRODUCCIÓN

El hipotiroidismo es la hipoactividad del eje hormonal hipotálamo-hipófiso-tiroideo. Una patología muy prevalente cuando su origen es tiroideo, e infrecuente (0.005% de la población general) cuando es central (hipotalámico o hipofisario).

El hipotiroidismo central suele ser parte de un déficit hormonal hipofisario múltiple. El hipotiroidismo central aislado suele ser genético^{1,2}, y es excepcional su diagnóstico en pacientes adultos³.

CASO CLÍNICO

Un varón de 72 años lobectomizado por un tumor carcinoide pulmonar recibió tratamiento con un análogo de somatostatina (Octreótido LAR®, 60 mg cada 28 días) ante la evidencia de la progresión de su enfermedad (metástasis hepática y ósea). Unos meses más tarde, un análisis de sangre demostró una concentración de TSH 0.106 (0.3-4.5 µU/mL) y T4L 0.37 (0.93-1.71 ng/100 mL), compatible con un hipotiroidismo central. El paciente no tomaba en el momento del diagnóstico ningún otro fármaco que pudiese alterar la función tiroidea (glucocorticoides, interferón, LuDOTA PRRT...)⁴.

Un estudio hormonal demostró que la actividad del resto de hormonas hipofisarias era normal. Una resonancia magnética nuclear hipotálamo-hipofisaria descartó la presencia de alteración anatómica alguna que pudiese justificar el déficit descrito. El paciente tenía, por tanto, un hipotiroidismo central aislado, que se interpretó como secundario al tratamiento con octreótido. El tratamiento con tiroxina se inició de forma progresiva hasta dosis de 1.5 mcg/Kg que normalizó la concentración plasmática de T4L, sin embargo 18 meses más tarde presentaba todavía TSH baja, sin recuperación del eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo.

COMENTARIOS

El diagnóstico de un hipotiroidismo central no es fácil. Las guías clínicas sobre tiroidopatías aconsejan que la TSH sea la primera hormona analizada⁵ en cualquier estudio de la función tiroidea. Esta recomendación no es, sin embargo, útil en los casos de hipotiroidismo central, en los que la primera hormona que se altera es la T4L, y frecuentemente la concentración plasmática de TSH puede ser normal, excepto en las formas más graves de la enfermedad en las que ya se encuentra disminuída, lo que

puede originar un retraso en el diagnóstico.

Aunque se sabe que la administración de somatostatina produce una disminución de la producción hipofisaria de TSH, los casos publicados hasta la fecha muestran un efecto transitorio y sin repercusión clínica^{6,7}, algo bien distinto del caso de nuestro paciente, con una hipofunción de larga evolución y que produjo un descenso notable en la concentración de T4L y de TSH.

En la práctica clínica el hipotiroidismo secundario al tratamiento con octreótido no es tan común, sin embargo, en oncología parece diferente, ya que existen ensayos clínicos publicados en los que se describe hasta en un 39% de los casos⁸. No obstante, recientemente se ha descrito como efecto adverso del octreótido con una frecuencia de menos del 12 %, pero esto sucede con fórmulas no depot. Habitualmente, el tratamiento se inicia con dosis subcutáneas durante al menos dos semanas antes de cambiar a las fórmulas depot y, en ocasiones, es preciso utilizar octreótido subcutáneo de forma temporal para aliviar la exacerbación de los síntomas⁹. En el caso de nuestro paciente el tratamiento se inició con inyección depot de octreótido, con dosis de 30 mg cada 28 días aumentando en función de la sintomatología hasta 60 mg cada 28 días, sin necesidad de utilizar inyecciones subcutáneas de rescate.

El tratamiento del hipotiroidismo central también tiene una particularidad. Dado que lo más habitual es que sea parte de un déficit hipofisario múltiple, es imprescindible descartar la presencia de un hipocortisolismo antes de iniciar el tratamiento con tiroxina, debido a que en el caso de que el déficit de cortisol esté presente es obligatorio que el tratamiento glucocorticoide preceda al tratamiento con tiroxina. No hacerlo así podría desencadenar una crisis Addisoniana.

El seguimiento de un hipotiroidismo central ha de realizarse, a diferencia de lo que ocurre cuando es de origen tiroideo, utilizan-

do la concentración plasmática de T4L. Intentar normalizar la concentración plasmática de TSH es un error frecuente que conduce a una infradosificación de la tiroxina.

Ciertamente, la aparición de un hipotiroidismo central tras el establecimiento de un tratamiento con octreótido no demuestra que éste sea el causante de la hipofunción. Sin embargo que el déficit sea aislado, la ausencia de alteraciones anatómicas en el área hipotálamo-hipofisaria y el efecto inhibitor conocido de la somatostatina sobre la producción de TSH lo convierten en un candidato probable.

El uso de análogos de somatostatina es habitual en el tratamiento paliativo de los tumores de origen neuroendocrino e hipofisarios. El caso descrito muestra que el uso de este tipo de fármacos puede producir un hipotiroidismo central permanente. Recomendamos que se analice la concentración plasmática de T4L y TSH en todos aquellos pacientes que reciban un tratamiento de este tipo. Recordamos a los clínicos que la hormona clave en el diagnóstico y el seguimiento del hipotiroidismo central es la T4L, y no la TSH, y que antes de instaurar tratamiento alguno hay que descartar la presencia de otros déficits hormonales hipofisarios, especialmente el déficit de cortisol, ya que si éste existe el tratamiento con glucocorticoide debe preceder a la administración de tiroxina.

BIBLIOGRAFIA

1. Dacou-Voutetakis C, Feltquate DM, Drakopoulou M, Kourides IA, Dracopili NC. Familial hypothyroidism caused by a nonsense mutation in the thyroid-stimulating hormone beta-subunit gene. *Am J Hum Genet* 1990; 46: 988-993.
2. Vuissoz J-M, Deladoëy J, Buyukgebiz A, Cemeroglu P, Gex G, Gallati S, et al. New autosomal recessive mutation of the TSH- β subunit gene causing central isolated hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:4468-71
3. Paja Fano M, Egaña Zunzunegui N, Lizarraga Zufiaurre A, Elorza Olabegoya R. Deficiencia aislada de tirotropina adquirida. Un hallazgo excepcional de incierta etiología. *Endocrinol Nutr.* 2010;57:395-7
4. Rönnblom LE, Alm GV, Oberg K. Autoimmune phenomena in patients with malignant carcinoma tumors during interferon-alpha treatment. *Acta Oncol.* 1991;30(4):537-40.
5. Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Reed Larsen P. *Williams Tratado de Endocrinología.* 11ª edición. Editorial Elsevier. Año 2009. Capítulo 12. Página 393, tabla 12-2.
6. Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Reed Larsen P. *Williams Tratado de Endocrinología.* 11ª edición. Editorial Elsevier. Año 2009. Capítulo 10. Página 319.
7. Bryan R. Haugen, MD. Drugs that suppress TSH or cause central hypothyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009 December ; 23(6): 793-800
8. Di Leo A, Bajetta E, Ferrari L, Biganzoli L, Mariani L, Carnaghi C, Camerini E, Buzzoni R, Ruiz JM. A dose-finding study of lanreotide (a somatostatin analog) in patients with colorectal carcinoma. *Cancer.* 1996 Jul 1;78(1):35-42.
9. Martin I Surks, MD. Drug interactions with thyroid hormones. [Monografía en Internet]. UpToDate; feb 2012. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>

Tumor Neuroendócrino bem diferenciado do pâncreas de comportamento maligno

Well-differentiated neuroendocrine tumor with malignant behaviour

Joana Couto¹, Ana Paula Santos¹, Raquel Martins¹, Cristina Sanches², Diamantino Gomes², Hugo Duarte³, Teresina Amaro⁴, Isabel Torres¹

¹ Serviço de Endocrinologia e Clínica de Tumores Endócrinos do IPO Porto FG, EPE

² Serviço de Cirurgia Oncológica e Clínica de Tumores Endócrinos do IPO Porto FG, EPE

³ Serviço de Medicina Nuclear e Clínica de Tumores Endócrinos do IPO Porto FG, EPE

⁴ Serviço de Anatomia Patológica e Clínica de Tumores Endócrinos do IPO Porto FG, EPE

Correspondência: Joana Couto · Serviço de Endocrinologia do Instituto Português de Oncologia FG do Porto · Rua Dr. António Bernardino de Almeida · 4200-072 PORTO · joanamcouthotmail.com

RESUMO

As neoplasias endócrinas do pâncreas (NEP) são raras, constituindo 1-10% de todas as neoplasias pancreáticas. Em 2010, a OMS, propôs uma classificação destas neoplasias com base no grau (determinado pelo índice de proliferação) e no estadiamento (*grading* e *staging*) que não inclui a categoria «tumor de potencial maligno incerto», presente na classificação de 2004. Os autores descrevem o caso de uma mulher de 59 anos, à qual foi incidentalmente descoberto uma NEP. Foi submetida a pancreatectomia total e o exame histopatológico mostrou Tumor neuroendócrino bem diferenciado de potencial maligno incerto (OMS 2004), G1, pT2NxMx, Estadio IB (TNM, AJCC/UICC). Sete anos após o diagnóstico inicial, perante uma elevação significativa da CgA, foi realizada ⁶⁸Ga-DOTA-NOC PET/CT que revelou a presença de metástase hepática única. Foi submetida a ressecção da lesão, cujo exame histológico confirmou tratar-se de metástase do tumor neuroendócrino previamente diagnosticado. Actualmente não apresenta evidência de recidiva. Este caso de uma doente com um tumor neuroendócrino pancreático não funcionante, G1 (OMS 2010), que desenvolveu metastização hepática após um longo período de follow-up, ilustra a importância de um relatório anatomo-patológico adequado. Para além do grau e do estadiamento TNM, características como a presença de invasão vascular, perineural e necrose devem ser valorizadas, já que terão importância na estratificação prognóstica e consequente *follow-up* dos doentes, uma vez que parecem determinar o comportamento biológico do tumor. Como se considera que todos os Tumores Endócrinos Pancreáticos (TEPs) têm potencial maligno (OMS 2010), o follow-up a longo prazo será recomendável.

PALAVRAS-CHAVE

Neuroendócrino; Tumor; Pâncreas; OMS.

ABSTRACT

Pancreatic endocrine neoplasms (PENs) are uncommon, representing 1-10% of all pancreatic neoplasms. In 2010, the WHO proposed a classification based on tumor grade (proliferation index) that does not include the category «tumor of uncertain behaviour» (WHO 2004). The authors

describe the case of a 59 year-old-woman with an incidentally discovered PEN. She was submitted to surgery and the histopathologic examination revealed a well-differentiated neuroendocrine tumor confined to the pancreas with uncertain behaviour (WHO 2004). Seven years after surgery facing a significant CgA elevation, a ⁶⁸Ga-DOTA-NOC PET/CT showed one liver metastasis (segment IV). The resection of the lesion was performed, and the histopathologic examination confirmed its neuroendocrine nature. At present time there is no evidence of recurrence. This case report of a nonfunctional pancreatic NET, G1 (WHO 2010) with liver metastatic disease after a long period of follow-up, shows the importance of an accurate pathology report. Besides grade and TNM staging, histopathological features, such as angioinvasion, perineural invasion and necrosis should be taken in account, since they seem to be related to tumors biological behaviour. This may allow a correct prognostic stratification driving patient's follow-up and therapeutic choices. Since all pancreatic NETs are regarded to have malignant potential (WHO 2010), it seems that long-term follow-up should be recommended.

KEYWORDS

Neuroendocrine; Tumor; Pancreas; WHO.

INTRODUÇÃO

As neoplasias endócrinas do pâncreas (NEPs) são raras, com uma incidência de <1 por 100 000 habitantes por ano, segundo estudos populacionais¹, constituindo 1-10%² de todas as neoplasias pancreáticas. São mais frequentes entre os 30 e 60 anos de idade, não revelando diferença significativa entre sexos². Podem localizar-se em qualquer região do pâncreas, à excepção dos gastrinomas que são mais comuns na cabeça e dos VIPomas que são mais frequentes na cauda³.

Podem encontrar-se associadas a quatro distúrbios genéticos: neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (MEN-1), doença de Von Hippel Lindau, neurofibromatose tipo 1 e esclerose tuberosa (1 e 2)².

As NEPs podem classificar-se, segundo o padrão de secreção, como tumores funcionantes (NEPFs), se são responsáveis por produção hormonal relacionada com uma síndrome ou como tumores não funcionantes (NEPNFs). AS NEPFs representam 28 a 85%⁴ de todas as NEPs e associam-se à secreção de insulina, gastrina, polipeptídeo intestinal vasoactivo (VIP), glucagon ou mais raramente corticotropina (ACTH) e somatotropi-

na (GH). Podem então determinar, respectivamente, o aparecimento de síndromas fenotipicamente distintas: Síndrome de Hipoglicemia, Síndrome de Zollinger-Ellison, Síndrome de Verner Morrison, Síndrome do Glucagonoma, Síndrome de Cushing e Acromegalia, sendo as duas primeiras as mais frequentes.^{5,6}

As NEPNFs correspondem a 15 a 72% de todas as NEPs, são geralmente de maiores dimensões que as funcionantes e tipicamente apresentam sintomas relacionados com o crescimento tumoral, como dor ou distensão abdominal e perda de peso, apesar de 16-88% serem assintomáticas⁴.

A OMS, em 2004, propôs uma classificação dos NEPs, tendo em conta critérios clínico-patológicos associados a malignidade, como a presença de metástases, invasão tumoral macroscópica, diâmetro tumoral, angioinvasão, número de mitoses e índice de proliferação (Ki67). Foram estabelecidos quatro grupos: Tumores endócrinos pancreáticos (TEPs) bem diferenciados (Grupo 1a, na ausência de critérios associados a malignidade e Grupo 1b, na presença de diâmetro tumoral > a 2cm, > 2 mitoses/10 campos de grande ampliação (CGA), angioinvasão, ou Ki67 >2%), Carcinoma

endócrino pancreático bem diferenciado (Grupo 2, na presença de invasão macroscópica ou metastização), e Carcinoma endócrino pancreático pouco diferenciado (Grupo 3, na presença de > 10 mitoses/ 10 CGA)⁷. Esses quatro grupos estariam associados a determinado comportamento biológico: Grupo 1a a comportamento «benigno»; grupo 1b a comportamento maligno incerto; grupo 2 a baixo grau de malignidade e grupo 3 a alto grau de malignidade (Quadro I).

A maioria dos NEPs não funcionantes (60–100%) seriam classificados (OMS 2004) como carcinomas endócrinos bem diferenciados^{3,8}.

Em 2006 a European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) propôs um sistema de estadiamento TNM, com base no tamanho, invasão e extensão do tumor^{9,10}. Introduziu também uma classificação segundo o Grau, com base no nº de mitoses e/ou no índice de proliferação (Ki67): G1, <2 mitoses (10 campos de grande ampliação

[CGA]) e/ou índice Ki-67 <2%; G2, 2–20 mitoses (10 CGA) e/ou índice Ki-67 entre 3 e 20%; G3 > 21 mitoses (10 CGA) e índice Ki-67 >20%¹⁰ (Quadro II).

Tanto a classificação da OMS 2004 como a proposta pela ENETS mostraram apresentar valor prognóstico^{11,12,13}.

Em 2009, a AJCC/UICC apresentou um sistema de estadiamento TNM¹⁴ que difere da classificação da ENETS, no que se refere aos NEPs, na definição da categoria T. A classificação da AJCC/UICC para os NEPs é a mesma utilizada para os tumores exócrinos do pâncreas. Para a distinção entre pT2 e pT3 este sistema requer o reconhecimento de invasão dos tecidos moles peripancreáticos, independentemente do tamanho tumoral, o que pode ser difícil de avaliar. Foram encontradas diferenças no prognóstico entre as categorias T estabelecidas pela ENETS o que não se verificou com as correspondentes, definidas pela AJCC/UICC¹⁵.

A mais recente classificação da OMS (2010) dos Tumores Gastrointestinais intro-

QUADRO I: Classificação dos Tumores Endócrinos Pancreáticos – OMS 2004 (adaptado de Verbeke *et al*¹³)

Classificação dos Tumores Endócrinos Pancreáticos – OMS 2004			
Tumor Neuroendócrino bem diferenciado	Carcinoma Neuroendócrino bem diferenciado		Carcinoma Neuroendócrino pouco diferenciado
Comportamento benigno	Comportamento maligno incerto	Baixo grau de malignidade	Alto Grau de malignidade
Confinados ao pâncreas <20mm <2 mitoses/10CGA <2% células Ki67+ Sem invasão vascular Sem invasão perineural Insulinoma ou não funcionante	Confinados ao pâncreas e uma ou mais das seguintes: ≥ 20mm 2-10 mitoses/10CGA >2% células Ki67+ invasão vascular Invasão perineural Funcionante ou não funcionante	Invasão macroscópica local e/ou Metástases Funcionante ou não Funcionante	>10 mitoses/10 CGA

QUADRO II: Classificação dos Tumores Neuroendócrinos segundo o Grau – ENETS (adaptado de Rindi *et al*⁹)

Classificação dos Tumores Neuroendócrinos segundo o Grau – ENETS		
Grau	Índice Mitótico/10 CGA	Ki67, %
G1	<2	<2
G2	2-20	3-20
G3	>20	>20

CGA – campo de grande ampliação.

duziu alterações significativas na classificação dos NEPs, substituindo um sistema de classificação híbrido, baseado no grau e estadio, por um baseado apenas no grau (determinado pelo índice de proliferação tumoral, esquema proposto pela ENETS). Relativamente a estas neoplasias, o termo «endócrino» foi substituído por «neuroendócrino» e o termo Carcinoma é agora reservado para neoplasias classificadas como G3. A categoria *potencial maligno incerto* deixou de ser incluída. Assim, as Neoplasias Neuroendócrinas do Pâncreas são classificadas como: Microadenoma neuroendócrino pancreático (tumor neuroendócrino [TNE] pancreático não funcionante < 0,5 cm); TNE G1 e TNE G2 (não funcionante ou se associado a síndrome de hipersecreção hormonal, classificados como Gastrinoma, Glucagonoma, Insulinoma, Somatostatina, VIPoma, *EC cell*, TNE de células enterocromafins produtor de serotonina [carcinóide]); Carcinoma Neuroendócrino (CNE) de pequenas células ou de grandes células (Quadro III). Para além desta categorização, também deverá ser designado separadamente o estadio da neoplasia (pelo sistema TNM proposto pela AJCC), já que este constitui um factor de prognóstico independente³.

QUADRO III: Classificação das Neoplasias Neuroendócrinas do Pâncreas – OMS 2010. (adaptado de Klimstra *et al*)³

Neoplasias Neuroendócrinas do Pâncreas – OMS 2010
Microadenoma neuroendócrino pancreático
Tumor Neuroendócrino (TNE)
NET G1
NET G2
Carcinoma Neuroendócrino (CNE)
CNE de pequenas células
CNE de grandes células
TNE de células enterocromafins produtor de serotonina (carcinóide)
Gastrinoma
Glucagonoma
Insulinoma
Somatostatina
VIPoma

É sugerido nesta nova classificação que, à excepção dos microadenomas neuroendócrinos

(em doentes sem MEN-1), todos os TNEs pancreáticos são potencialmente malignos. Apesar do grau e do estadio do tumor constituem os factores prognósticos mais significativos na estratificação dos doentes, salienta-se que outros parâmetros poderão ser utilizados com essa finalidade. Outras características associadas a comportamentos agressivos referidas são: presença de necrose, perda da expressão do receptor de progesterona, aneuploidia, perda fraccional alélica aumentada, *upregulation* da expressão de isoformas do CD44 e expressão imunohistoquímica da queratina 19³.

Os NEPs associam-se a um melhor prognóstico que os adenocarcinomas pancreáticos, com uma sobrevida média após ressecção de 58 a 97 meses, e de 15 a 21 meses em doentes não submetidos a cirurgia¹.

O facto de o tumor ser ou não funcional poder afectar o prognóstico é ainda controverso. Um *outcome* mais favorável das NEPFs encontrado em alguns estudos pode dever-se ao seu diagnóstico mais precoce no contexto dos sintomas de hipersecreção hormonal¹⁶. Por outro lado, outros estudos associam NEPFs como o glucagonoma e o somatostatina, a uma sobrevida inferior.

O único tratamento curativo é a ressecção cirúrgica, só possível em cerca de 40% dos casos. O follow-up destes doentes deverá ser individualizado em função do risco de recorrência/progressão³.

CASO CLÍNICO

Os autores descrevem o caso de uma mulher de 59 anos, com antecedentes de leiomioma vulvar de alto grau (ressecção em 2001), litíase biliar e Diabetes Mellitus tipo 2. Manteve seguimento da patologia oncológica no IPO do Porto durante o qual, em Outubro de 2002 foi incidentalmente diagnosticado um tumor pancreático em TC abdominal de seguimento. A lesão, com 2 cm de maior diâmetro, estava localizada na cabeça/transição

para o corpo pancreático, não tendo sido identificadas outras lesões na abordagem imagiológica. Por ter antecedentes de litíase biliar e Diabetes Mellitus colocou-se a hipótese clínica de se tratar de um somatostatina. A secreção hormonal revelou-se dentro dos valores normais: Glucagon 81pg/mL (nr:60-170); Gastrina 49pg/mL (nr<140); Somatostatina 55pg/mL (nr:17-80); 5-HIAA 4,6mg/24h (nr: 2.0-9.0); VIP<25ng/mL (nr:<100); ACTH 12,4pg/mL (nr: 0-46). Foi submetida a pancreatemia total em Março de 2003 e o exame histopatológico mostrou um nódulo pancreático com 3x2,3 cm, com limites expansivos, presença de necrose, com positividade para cromogranina A e sinaptofisina. Foi identificada invasão perineural, ausência de angioinvasão, índice mitótico inferior a 2/10 CGA e Ki67 inferior a 2%. Foi classificado como TEP de potencial maligno incerto, Grupo 1 (OMS 2004), pT2NxMx, Estadio IB (ENETS-TNM, AJCC/UICC). A doente manteve vigilância clínica, analítica e imagiológica, sem evidência de recorrência da doença. Em Junho de 2010, cerca de sete anos após o diagnóstico inicial, perante uma elevação significativa da CgA (345ng/mL;Nr:<134), a doente realizou ⁶⁸Ga-DOTA-NOC PET/CT que revelou a presença de metástase hepática única, no segmento IV. A TC abdominal realizada mostrou lesão com 1,5 cm, sem outras lesões identificáveis. A doente foi submetida a ressecção de metástase hepática, tendo o exame histopatológico revelado: metástase hepática de tumor neuroendócrino (positividade para cromogranina A e sinaptofisina), com 0,6x0,5cm, com Ki67 < 2%. A doente encontra-se actualmente sem evidência de doença.

DISCUSSÃO / CONCLUSÃO

É descrito o caso clínico de uma doente com um tumor neuroendócrino pancreático não funcionante, G1 (OMS 2010), que desenvolveu metastização hepática após

um longo periodo de follow-up (sete anos).

Na ausência de metástases ou invasão dos órgãos adjacentes, torna-se difícil prever o comportamento biológico dos TNE pancreáticos. Para além do já referido significativo valor prognóstico das variáveis implicadas no estadiamento e do grau, vários estudos mostram a importância e o valor prognóstico de aspectos cito-histológicos como angioinvasão, invasão perineural presença de necrose, atipia celular^{5,17,18,19,20}. Como tal, a presença ou ausência das mesmas devem ser referidas no relatório anatomico-patológico.

Foi sugerido que um tumor neuroendócrino seja considerado maligno, perante a evidência de invasão vascular⁵.

Um aspecto negativo apontado ao sistema de estadiamento TNM é que ele caracteriza o tumor na altura do diagnóstico, podendo não reflectir o seu potencial maligno²¹. Para estratificação prognóstica, o potencial maligno dos TNE G1 e G2 pode ser determinado aplicando o estadiamento TNM (específico para a localização tumoral)²² e avaliando a presença dos já referidos critérios anatomo-patológicos sugestivos de comportamento agressivo. Nestes tumores a invasão local e a metastização ganglionar ou à distância são os únicos critérios que definem potencial maligno²².

Uma vez que se considera que todos os TNE têm potencial maligno (OMS 2010), ou não podem ser considerados benignos *per se*, o seu follow-up a longo prazo será recomendável. Neste aspecto, consideramos que esta classificação pode tornar-se demasiado abrangente, já que engloba tumores geralmente benignos, como é o caso dos insulinosomas.

Este caso ilustra a importância de um relatório anatomico-patológico adequado, explicitando os requisitos mínimos indicados por vários autores e recentemente propostos pelo Grupo de Estudos de Tumores Neuroendócrinos da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo²³.

É então essencial a individualização na

abordagem destas neoplasias, permitindo uma estratificação prognóstica e definição da orientação terapêutica²⁰.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Halfdanarson TR, Rubin J, Farnell MB *et al*: Pancreatic endocrine neoplasms: epidemiology and prognosis of pancreatic endocrine tumors. *Endocrine-Related Cancer* 2008; 15: 409-427.
2. Öberg, K: Pancreatic Endocrine Tumours. *Seminars in Oncology* Dec 2010; 37 (6): 594-618.
3. Klimstra DS, Arnold R, Capella C *et al*: Neuroendocrine neoplasms of the pancreas; WHO Classification of Tumours of the Digestive System; 322-326, 2010. 16.
4. Morgan KA., Adams DB: Solid Tumours of the Body and Tail of the Pancreas. *Surg Clin N Am* 2010; 287-307.
5. Klöppel G, Perren A, Heitz PU. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. *Ann. NY Acad. Sci.* 2004; 1014: 13-27.
6. Abood GJ, Go A, Alhotra D *et al*: The surgical and systemic management of neuroendocrine tumours of the pancreas. *Surg Clin N Am* 2009; 89: 249-266.
7. Schmitt AM, Anlauf M, Rousson V, *et al*. WHO 2004 criteria and CK19 are reliable prognostic markers in pancreatic endocrine tumors. *Am J Surg Pathol.* 2007; 31:1677-1682.
8. Falconi M, Plockinger U, Kwekkeboom DJ, *et al*. Well-differentiated pancreatic nonfunctioning tumors/carcinoma. *Neuroendocrinology.* 2006;84:196-211.
9. Scarpa A, Mantovani W, Capelli P *et al*: Pancreatic endocrine tumors: improved TNM staging and histopathological grading permit a clinically efficient prognostic stratification of patients 2010; *Mod Pathol* 23(6):824-833.
10. Rindi G, Klöppel G, Alhman H, *et al*. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch.* 2006;449:395-401.
11. Ekeblad S, Skogseid B, Dunder K *et al*: Prognostic factors and survival in 324 patients with pancreatic endocrine tumor treated at a single institution. *Clin Cancer Res* 2008; 14(23):7798-7803.
12. Pape UF, Jann H, Muller-Nordhorn J *et al*: Prognostic relevance of a novel TNM classification system for upper gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer* 2008;113 (2):256-265.
13. Fischer L, Kleeff J, Esposito I, *et al*. Clinical outcome and long-term survival in 118 consecutive patients with neuroendocrine tumours of the pancreas. *Br J Surg.* 2008;95:627-635.
14. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C (2009) UICC: TNM classification of malignant tumours 2009, 7th edn. Wiley-Blackwell, Oxford.
15. Klöppel G, Rindi G, Perren A, Komminoth P, Klimstra DS. The ENETS and AJCC/UICC TNM classifications of the neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and the pancreas: a statement. *Virchows Arch* 2010; 456(6):595-597.
16. Verbeke CS: Endocrine tumours of the pancreas. *Histopathology* 2010; 56: 669-682.
17. Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D *et al*: The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas* 2010; 39 (6):707-712.
18. La Rosa S, Sessa F, Capella C, *et al*. Prognostic criteria in nonfunctioning pancreatic endocrine tumours. *Virchows Arch.* 1996; 429:323-333.
19. Hochwald SN, Zee S, Conlon KC, *et al*. Prognostic factors in pancreatic endocrine neoplasms: an analysis of 136 cases with a proposal for low-grade and intermediate-grade groups. *J Clin Oncol.* 2002;20:2633-2642.
20. Capelli P., Martignoni G. Pedica F *et al*: Endocrine Neoplasms of the Pancreas: Pathologic and Genetic Features. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 2009; 133: 350-364.
21. Öberg K, Castellano D: Current knowledge on diagnosis and staging of neuroendocrine tumors. *Cancer Metastasis Rev* 2011; 30 (Suppl 1):S3-S7.
22. Volante M, Righi L, Berruti A *et al*: The pathological diagnosis of neuroendocrine tumors: common questions and tentative answers. *Virchows Arch* 2011; 458:393-402.
23. Lopes JM, Bugalho MJ, Santos AP *et al*: Requisitos mínimos para um relatório de Anatomia Patológica de tumores neuroendócrinos. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo* Jul-Dez 2010; 2:7-8.

Lipomatose simétrica benigna: revisão teórica e reflexões a propósito de um caso clínico

Benign symmetric lipomatosis: a theoretical review and some considerations burst by a case report

Sofia Gouveia¹, Dírcea Rodrigues², Cristina Ribeiro³, Manuela Carvalheiro⁴

¹ Interna do Internato Complementar de Endocrinologia do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo dos Hospitais da Universidade de Coimbra, E.P.E.

² Assistente Graduada do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo dos Hospitais da Universidade de Coimbra, E.P.E.

³ Assistente Graduada do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo dos Hospitais da Universidade de Coimbra, E.P.E.

⁴ Directora do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo dos Hospitais da Universidade de Coimbra, E.P.E. e Professora da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

Correspondência: Sofia Gouveia › Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo › Hospitais da Universidade de Coimbra, E.P.E. › Praceta Prof. Mota Pinto › 3000-075 COIMBRA › sofiamgouveia@gmail.com

RESUMO

A Lipomatose simétrica benigna (LSB) é uma doença rara que afecta primordialmente homens de meia-idade, com hábitos etílicos conhecidos e ascendência mediterrânica.

Os doentes apresentam múltiplos lipomas não encapsulados indolores, distribuídos proximal e simetricamente. As manifestações clínicas podem englobar complicações inerentes aos hábitos etílicos, polineuropatia sensitivo-motora-autonómica e alterações do foro endocrinológico.

A LSB pode associar-se a tumores síncronos das vias aerodigestivas, mas a degenerescência maligna dos lipomas é rara.

Na medida em que estes indivíduos apresentam alto risco cirúrgico e uma elevada taxa de recidiva pós-operatória, esta abordagem terapêutica está indicada apenas na presença de compressão mediastínica ou deformidade estética que condicione queixas psicológicas.

A morbimortalidade associada a esta patologia é significativa, e decorre da presença de neuropatia autonómica, compressão mediastínica e/ou tumores das vias aerodigestivas.

PALAVRAS-CHAVE

Lipomatose simétrica benigna; Alcoolismo; Cancro das vias aerodigestivas; Polineuropatia; Endocrinopatia; Insulino-sensibilidade.

ABSTRACT

Benign symmetric lipomatosis (BSL) is a rare disease that mainly affects middle-aged Mediterranean men, with a known background of alcohol consumption.

Patients exhibit multiple painless non-encapsulated lipomas, with a proximal and symmetrical distribution. Clinical presentation might include complications related to chronic alcoholism, endocrine disorders and sensory, motor and autonomic polyneuropathy.

Although lipoma's malignant degeneration is rare, synchronous aerodigestive tract tumours may occur.

Taking into account that these patients present a high risk for post-surgical complications and recurrence, surgical approach is only advisable if mediastinal compression or psychological complaints due to aesthetic deformities are reported.

Its considerable morbidity and mortality is an outcome from autonomic neuropathy, mediastinal compression and aerodigestive tract tumours.

KEY-WORDS

Benign symmetric lipomatosis; Alcoholism; Aerodigestive tract tumours; Polyneuropathy; Endocrine disorders; Insulin sensitivity.

INTRODUÇÃO

As patologias que envolvem o tecido adiposo subdividem-se em lipodistrofias e lipomatoses consoante o doente presente, respectivamente, áreas com atrofia ou hiperplasia dos adipócitos.^{1,2,3}

A lipomatose pode ser classificada em cinco categorias distintas: lipomatose simétrica benigna (LSB), lipomatose mediastino-abdominal, lipomatose pélvica, lipomatose epidural e doença de Dercum.^{1,4}

A LSB é uma patologia rara caracterizada pela presença de múltiplos lipomas não encapsulados indolores, distribuídos simetricamente e preferencialmente localizados à região cervical, dorsal superior e proximal dos membros.^{1,5,6,7,8}

Esta síndrome, um distúrbio de mobilização dos lípidos armazenados nos adipócitos, é comumente referida por outras designações, nomeadamente: doença de Madelung, doença de Launois-Bensaude, adenolipomatose simétrica, lipomatose simétrica difusa, lipomatose simétrica múltipla ou lipomatose simples indolor.^{5,8,9}

EPIDEMIOLOGIA

A lipomatose simétrica benigna atinge mais frequentemente indivíduos do sexo masculino entre os 20 e os 60 anos (numa proporção de 15 a 30 homens por cada mulher afectada).^{2,5,7,8,10,11,12}

A doença é mais prevalente na raça

caucasiana, com a maioria dos casos relatados provenientes de países mediterrânicos, como a Itália, Espanha e França.^{2,5,8,9,11,12}

Cerca de 60 a 90% dos doentes com LSB apresentam antecedentes de etilismo crónico.^{1,5,7,10,11,12}

Sendo uma doença rara, a prevalência e incidência global são ainda desconhecidas; sabe-se contudo que a incidência em Itália é de 1 caso por cada 25000 indivíduos do sexo masculino.^{1,2,5,7,10}

Estão descritos casos familiares com transmissão autossómica dominante e penetrância variável. Cerca de 10% dos doentes com neoplasia endócrina múltipla tipo 1 apresentam LSB.^{1,3,6,9,11}

ETIOPATOGENIA

Os processos etiopatogénicos implicados na LSB ainda não estão bem esclarecidos. Contudo, existem várias hipóteses relativamente bem fundamentadas.^{4,5}

Estão descritos alguns casos familiares. As mutações e deleções do DNA mitocondrial (ex: transição A> G no nucleótido 8344, identificada em casos familiares e esporádicos da LSB) associam-se a redução da actividade das enzimas da cadeia respiratória mitocondrial (citocromo C oxidase, succinato desidrogenase, citrato sintetase), comprometendo a via lipolítica.^{4,5,6,7,8,9}

Constatou-se que o alcoolismo contribui para a diminuição da expressão dos receptores β -adrenérgicos da membrana adipoci-

tária de doentes com LSB, inibindo assim a lipólise mediada por catecolaminas e promovendo a neolipogénese.^{4,5,7,8}

Os lipomas da LSB apresentam-se localizados preferencialmente à região cervical e interescapular, o que coincide com as áreas de deposição fetal de tecido adiposo castanho. A histopatologia é característica e similar à dos pré-adipócitos castanhos: à microscopia electrónica visualizam-se pré-adipócitos contendo grandes mitocôndrias e depósitos lipídicos multivacuolares. A elevada taxa de proliferação dos adipócitos na LSB é estimulada pelo factor de crescimento de fibroblastos, mediador que também contribui para a proliferação dos adipócitos castanhos em situação de adaptação ao frio. Estes dados sustentam a hipótese que esta patologia resulta da hipertrofia do tecido adiposo castanho embrionário funcionalmente inactivo. Na LSB estas células apresentam um defeito na adenilatociclase e redução da síntese da AMPc intracelular, o que promove o crescimento das massas de tecido adiposo.^{4,5,6,8,11,12}

CLASSIFICAÇÃO

A distribuição anatómica dos lipomas permite diferenciar a LSB em três categorias, de acordo com a classificação de Donhauser:⁵

COLAR DE MADELUNG

Os doentes com esta forma de apresentação clínica (limitada à região cervical) podem referir restrição da mobilidade cervical e queixas atribuíveis à infiltração e compressão de estruturas mediastínicas por tecido adiposo, nomeadamente dispneia, disfonía, disfagia, dor, síndrome de apneia obstructiva do sono (SAOS) e síndrome da veia cava.^{1,5,6,8,9,13}

TIPO PSEUDO-ATLÉTICO

Atingimento dos ombros e região proximal dos membros superiores e inferiores.^{5,9,12}

TIPO GINÓIDE

A região abdominal, pélvica e ancas são as áreas mais afectadas.^{5,9,12}

A classificação de Enzi distingue dois tipos de LSB:

O **tipo 1** assemelha-se ao colar de Madelung e/ou à forma pseudo-atlética de Donhauser. Ocorre geralmente em indivíduos do sexo masculino, normoponderais. Caracteriza-se pela distribuição profunda dos lipomas, condicionando eventualmente sintomas compressivos. Os lipomas estão localizados à região cervical, supraclavicular e deltoideia; têm aspecto de massas bem delimitadas proeminentes e associam-se a atrofia da restante gordura subcutânea (não afectada), o que confere um aspecto pseudo-atlético ao doente.^{1,2,3,4,7,8,14}

No **tipo 2**, que afecta ambos os sexos, os lipomas apresentam uma distribuição mais superficial e difusa. O tórax, abdómen e raiz dos membros são as áreas mais atingidas, não se verificando compressão mediastínica associada. O excesso de peso concomitante contribui para mimetizar uma situação de obesidade simples.^{1,2,3,8,14}

Há casos descritos de atingimento da língua, pés e mãos, mas estas áreas são geralmente poupadas.^{1,9,10,14}

APRESENTAÇÃO CLÍNICA E COMPLICAÇÕES

Na maioria dos casos os doentes referem um período inicial, que pode durar anos, de crescimento acelerado dos lipomas, seguido por uma longa fase de quiescência ou progressão lenta. A fase de crescimento rápido pode ser subsequente a traumatismo ou excisão cirúrgica prévia. Não há regressão espontânea dos lipomas.^{1,2,5,9,11,13}

Os doentes permanecem geralmente assintomáticos, referindo apenas preocupações estéticas. Quando há envolvimento cervical, os indivíduos poderão apresentar limitação funcional ou queixas compressivas.^{1,4,5,8,11}

Podem surgir complicações justificadas pelos antecedentes de etilismo crónico: síndrome de abstinência, hepatopatia, pancreatite, hemorragia digestiva alta, miocardiopatia, HTA, hipertrigliceridemia, hiperuricemia, trombocitopenia, anemia megaloblástica, ferripriva ou sideroblástica.^{1,2,3,5,6}

Verificou-se um aumento da prevalência de carcinoma oral, faríngeo, laríngeo, esofágico, para-cecal e de células pequenas do pulmão em doentes com LSB, comparativamente à prevalência na população geral. Não foi ainda determinado se o aumento de risco para cancro das vias aerodigestivas constatado nestes doentes é intrínseco à LSB ou se deriva dos hábitos etílicos (e eventualmente tabágicos) frequentemente presentes.^{1,2,5}

A polineuropatia sensitivo-motora-autonómica intrínseca da LSB atinge cerca de 85% dos doentes, independentemente dos hábitos etílicos prévios. Pode surgir anos antes ou depois do aparecimento dos lipomas.^{1,2,5,8,9,10,11}

Os doentes podem manifestar polineuropatia motora e/ou sensitiva simétrica distal (afectando preferencialmente os membros inferiores) e/ou atingimento autonómico. A apresentação clínica pode incluir alterações motoras, nomeadamente fraqueza muscular, tremor, arreflexia ou diminuição da velocidade de condução motora na electromiografia (EMG). Alguns doentes podem referir queixas sensitivas, designadamente hiperestesia, perda de sensibilidade algica, térmica ou vibratória. Manifestações tróficas como a acrocianose, contractura de Dupuytren, atrofia muscular interóssea, neuroartropatia ou úlceras plantares crónicas são também englobadas na polineuropatia da LSB. O comprometimento autonómico pode traduzir-se por sialorreia, alterações gustativas, hiperidrose, taquicardia em repouso, variação da frequência cardíaca com a inspiração profunda, hipotensão postural, elevação da pressão diastólica após exercício de preensão prolongada e disfunção eréctil.^{2,3,6,7,11,14}

A polineuropatia é inexoravelmente progressiva e não existe tratamento específico. Histologicamente caracteriza-se por atrofia axonal, diferenciando-se portanto da degenerescência e desmielinização axonal típica da neuropatia alcoólica. Esta complicação pode manifestar-se anos após uma terapêutica cirúrgica esteticamente bem-sucedida, pelo que o seguimento destes doentes a longo prazo é imprescindível.^{2,5,8,10,11,14}

Do ponto de vista endocrinológico, os doentes podem apresentar hiperglicemia intermédia, *diabetes mellitus*, alterações da função tiroideia, supra-renal, hipofisária e testicular.^{2,7,8,10,12}

O perfil lipídico na LSB caracteriza-se por níveis elevados de CT-HDL e reduzidos de CT-LDL, sendo a trigliceridemia extraordinariamente variável (provavelmente por estar na dependência do consumo etílico individual). A actividade da lipoproteína lipase está aumentada no tecido lipomatoso, motivando um aumento da produção do CT-HDL e maior rapidez na *clearance* pós-prandial das lipoproteínas contendo triglicéridos.^{3,6,11,14}

Por oposição à obesidade simples, na LSB verifica-se um aumento de insulino-sensibilidade, dos níveis de adiponectina e de colesterol HDL, bem como redução do colesterol LDL e da quantidade de lípidos acumulada a nível hepático e muscular. A deposição de gordura a nível subcutâneo (e não a nível visceral) assemelha-se à acção das glitazonas, condicionando menor lipotoxicidade e podendo melhorar o perfil lipídico e a insulino-sensibilidade.^{8,15}

Alguns autores defendem a associação entre LSB e acidose tubular renal, síndrome nefrótica e púrpura trombocitopénica idiossincrática.^{2,3,6,7,9,10}

Lipomas de grande dimensão podem necrosar espontaneamente, exigindo intervenção cirúrgica urgente.¹

Nos doentes com LSB, a degenerescência maligna dos lipomas (em lipossarcoma mixóide) é rara, estando descrito apenas um caso comprovado histologicamente. A

paciente em questão apresentava lipomas simétricos a nível cervical, móveis e moles à palpação, tendo a biopsia confirmado o diagnóstico de lipomatose benigna. Contudo, posteriormente a massa passou a apresentar-se assimétrica (devido a retracção unilateral), com consistência dura e difícil mobilização. A doente referia dispneia, disartria e redução da mobilidade cervical. Durante a cirurgia verificou-se que o tumor infiltrava gânglios linfáticos, músculos adjacentes, glândula submandibular e parótida, traqueia, veias jugulares e coluna cervical. A anatomia patológica demonstrou tratar-se de um lipossarcoma mixóide.¹⁶

Foram relatados alguns casos de desenvolvimento de lipossarcoma a partir de um lipoma, pelo que esta transformação é teoricamente possível num doente com LSB, que apresenta uma predisposição intrínseca para o desenvolvimento de tumores do tecido adiposo. À excepção do caso supracitado, os lipossarcomas detectados na LSB são primários, originando-se “de novo” numa localização distinta dos lipomas pré-existentes.^{17,18}

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico desta patologia é clínico, sendo estabelecido com base no exame objectivo. O facto de um doente com antecedentes de etilismo apresentar lipomas de distribuição simétrica difusa de predomínio cervical deve sugerir esta hipótese.^{1,2,4,5,12}

O recurso a exames imagiológicos e a biopsia dos lipomas permite confirmar o diagnóstico.²

O diagnóstico é geralmente efectuado numa fase avançada da doença, quando surgem as complicações compressivas ou estéticas inerentes.⁴

ESTUDO COMPLEMENTAR

No sentido de averiguar a presença de complicações decorrentes da doença, é reco-

mendável a avaliação da glicemia em jejum, uricemia, perfil lipídico, função hepática, função renal, ionograma, hemograma e provas de coagulação. A função hipofisária, tiroideia, supra-renal e gonadal devem ser estudadas.^{1,3,5,6,14}

Em doentes com antecedentes de etilismo crónico justifica-se também a realização de ecografia abdominal.⁵

A TC ou a RM dirigida às áreas afectadas permitem delimitar a distribuição e extensão da infiltração do tecido adiposo, orientando a técnica cirúrgica a concretizar. Possibilita ainda a distinção entre um lipoma e lipossarcoma. O recurso a estas técnicas imagiológicas deve ser reservado para avaliação das situações de suspeita de envolvimento mediastínico ou de tumores das vias aerodigestivas superiores.^{1,5,10,13}

A EMG (por intermédio da avaliação da velocidade de condução motora e sensitiva) permite, conjuntamente com o exame neurológico, determinar a presença de neuropatia motora e/ou sensitiva.^{3,6,14}

DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO

A biopsia está indicada se existe suspeita de malignidade do tumor. Caso se confirme tratar-se de um lipossarcoma mixóide, a opção terapêutica indicada é a cirurgia convencional em detrimento da lipoaspiração.¹

NA LSB os adipócitos são de dimensões reduzidas, monovacuolados e com aumento da vascularização e espessura dos septos fibrosos delimitantes.^{1,2,3,5,9}

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Perante um doente com suspeita de LSB, é necessário excluir outras entidades que motivem um morfótipo similar, nomeadamente: obesidade simples, síndrome de Cushing e lipomatose associada à infecção por VIH.^{5,7,11,12}

Patologias que condicionem massas cer-

vicais (bócio, linfoma, patologia das glândulas salivares, higroma quístico, quisto da fenda branquial, angioliipoma, neurofibroma, hibernoma, lipossarcoma mixóide, síndrome de Fröhlich, doença de Dercum) podem mimetizar um colar de Madelung, devendo portanto ser excluídas.^{5,7,10,11,12}

TRATAMENTO

Recomenda-se a instituição de medidas higienodietéticas que visem a perda ponderal e subsequente melhoria dos distúrbios metabólicos associados, ainda que não induzam regressão dos lipomas.^{1,2,5,7,11,12}

A abstinência etílica parece evitar a progressão da doença na maioria dos casos, apesar de não promover a sua regressão. Contudo, há relatos de casos em que a apresentação clínica inicial se verificou após um período de abstinência etílica. O doente deve ser alertado para o risco de complicações inerentes ao etilismo e integrado num programa de desintoxicação. Idealmente a abordagem cirúrgica deverá ocorrer apenas após o paciente manifestar capacidade de se manter abstémio.^{1,2,5,7,10,11}

A cirurgia é um tratamento meramente paliativo, sendo a recidiva muito frequente. A exérese adequada é dificultada pelo facto dos lipomas serem múltiplos, não encapsulados, hipervascularizados, com estroma fibroso significativo e sem plano de clivagem com o tecido adiposo normal adjacente. Esta opção terapêutica impõe-se perante pacientes com queixas sugestivas de compressão mediastínica ou deformidade estética que motive problemas psicológicos.^{1,2,5,7,9,10}

A cirurgia compreende normalmente múltiplos tempos operatórios sendo abordadas prioritariamente as lesões mais graves, com a preocupação de manter a simetria corporal após cada intervenção.^{1,12}

LIPOASPIRAÇÃO

Esta intervenção associa-se a menor risco hemorrágico pós-operatório, recupera-

ção mais rápida e redução dos custos hospitalares. Obtém-se geralmente melhor resultado estético, com cicatrizes residuais.^{1,2,5,7}

Pelo facto de se poder realizar sob anestesia local, é uma hipótese a considerar em doentes cujo estado clínico (pela hepatopatia, neuropatia autonómica ou grau de obesidade) contra-indique a anestesia geral.^{2,5,7,8,10,12}

Em contrapartida, apresenta maior risco de recidiva comparativamente à cirurgia convencional. As complicações mais frequentemente associadas a esta técnica são locais, nomeadamente a ocorrência de hematoma, infecção ou parestesia temporária.^{1,2}

É normalmente a opção seleccionada se os lipomas estão localizados a nível abdominal, cervical posterior, supraclavicular e dos membros.¹

CIRURGIA CONVENCIONAL

A cirurgia convencional permite uma identificação “segura” dos grandes vasos e nervos, sendo portanto a cirurgia de eleição na abordagem da região cervical anterior e face, bem como em situações de reintervenção cirúrgica. Adicionalmente, permite uma ressecção mais completa dos lipomas existentes.^{5,7}

Esta técnica associa-se a maior risco de infecção, formação de hematomas, fístulas linfáticas ou cicatrizes patológicas.⁷

O colar de Madelung, ao provocar desvio traqueal, pode dificultar a entubação oro-traqueal, sendo por vezes necessário recorrer a broncofibroscópio pediátrico para assegurar a ventilação.^{1,5,14}

SEGUIMENTO

Mesmo após uma abordagem cirúrgica bem-sucedida, o paciente deve ser regularmente avaliado no sentido de identificar o aparecimento ou progressão de distúrbios metabólicos, neuropatia e tumores das vias aerodigestivas superiores.⁵

O tecido adiposo patológico não removi-

do pode manter-se estável por um longo período de tempo ou condicionar uma nova recidiva.⁷

PROGNÓSTICO

A doença associa-se a taxa de morbimortalidade significativa, decorrente de complicações do foro neurológico ou atribuíveis à compressão mediastínica.^{3,6}

A maioria dos doentes com LSB que sofreram morte súbita de causa indeterminada apresentava previamente neuropatia autonómica sem patologia cardíaca concomitante.⁶

Não parece existir um aumento da incidência de coronariopatia nestes doentes, o que pode ser justificado pela presença de um perfil lipídico protector (colesterol HDL elevado, CT LDL reduzido e rápida eliminação pós-prandial dos triglicéridos).⁶

CASO CLÍNICO

Mulher de raça caucasiana e 55 anos de idade, referenciada à Consulta de Endocrinologia por obesidade.

Negou hábitos medicamentosos ou tabágicos, mencionando encontrar-se em abstinência etílica há 4 anos. Negou ainda antecedentes familiares de obesidade.

Na 1ª consulta a doente referiu agravamento do aumento de peso no decorrer do ano anterior, sem aparente relação com alteração dos hábitos alimentares ou do grau de actividade física. Durante o exame objectivo determinou-se o perímetro abdominal (129 cm), altura (1,55 m), peso (131,8 Kg), I.M.C. (54,9 Kg/m²), tensão arterial (136/72mmHg) e frequência cardíaca (72 b.p.m.). Apresentava lipomas difusamente distribuídos, maioritariamente localizados à região cervical, braços, coxas e região glútea (Figuras 1-3).

Negou queixas de disfagia, dispneia ou disfonia.

FIGURA 1: Distribuição anómala do tecido adiposo, atingindo predominantemente a região proximal dos membros superiores e, em menor grau a região abdominal, supraclavicular e cervical.



FIGURA 2: Grande plano dos membros superiores, demonstrando que a região distal é poupada



FIGURA 3: Múltiplos lipomas localizados à raiz dos membros inferiores, sem atingimento das pernas e pés



As análises laboratoriais realizadas estão transcritas no quadro I. Foi detectada uma anomalia da glicemia em jejum, dislipidemia, trombocitopenia e elevação das provas hepáticas, tendo sido medicada com metformina 1000 mg id e sinvastatina 20 mg id. O rastreio bioquímico de MEN1 foi negativo.

O cariótipo foi 46, XX. A ecografia abdominal não revelou alterações, nomeadamente esteatose hepática. A ecografia dos tecidos moles demonstrou marcada

lipomatose difusa a nível dos braços e coxas, com uma espessura máxima de 5,6/6,1 cm no braço esquerdo e direito e de 5,2/8,8 cm na coxa esquerda e direita, respectivamente.

Foi-lhe instituído um plano alimentar adequado e incentivada a prática de exercício físico e manutenção de abstinência etílica. A doente encontra-se a aguardar a realização de lipoaspiração da face externa dos braços e braquioplastia bilateral.

QUADRO I: Resultados laboratoriais

	Resultado	Valores de referência
Hemoglobina	13,6	11,5-15,5 g/dL
Volume corpuscular médio	94,1	76-96 fL
Plaquetas	121	150-400 x 10 ³ /μL
Tempo protrombina	16,5/14,0 (controlo)	12,0-17,4 s
Protrombinemia	74	70-120%
Glicemia em jejum	110/120	60-109 mg/dL
HbA1c	5,7	4-6%
Creatinina	0,54	0,55-1,02 mg/dL
Ácido úrico	4,7	2,6-6,0 mg/dL
TGO/TGP	46/57	<31/<34 U/L
GGT	111	<38 U/L
FA	110	30-120 U/L
CT total	198	<190 mg/dL
CT HDL/LDL	41/137	>60/<130 mg/dL
TG	100	<150 mg/dL
TSH	2,6	0,4-4,0 μUI/mL
T4L	1,2	0,8-1,9ng/dL
PRL 0'/30'/60'	6,2/5,8/4,9	<20 ng/mL
GH 0'/30'/60'	0,4/0,1/0,05	<1 μg/L
IGF1	71	81-225 ng/mL
FSH	48	P.M. >34 mUI/mL
LH	22	P.M. >25 mUI/mL
Estradiol	<10	P.M. <14 pg/mL
Progesterona	<0,2	P.M. <0,2 ng/mL
ACTH	17	9-52 pg/mL
Cortisol	17	5-25 μg/dL
PTH	52	9-72 pg/mL
25-hidroxi-vitamina D	30	10-68 ng/mL
Insulina	<2,0	<30 μUI/mL
Peptídeo C	1,3	1,0-7,6 ng/mL
Gastrina	58	<90 pg/mL
Polipeptídeo Intestinal Vasoactivo	17	<170 pg/mL
Metanefrinas urinárias	82	25-312 μg/24 h
Ácido vanilmandélico urinário	3,25	<15 mg/24 h
CLU	44	10-80 μg/24 h
Leptina	23	2-25 ng/mL

CONCLUSÃO

Considerando que Portugal tem um património genético e padrão de hábitos etílicos semelhante aos restantes países mediterrânicos (área com maior prevalência da doença), é surpreendente verificar que o número de casos relatados de doentes portugueses com LSB é muito reduzido. Não será com certeza abusivo inferir que esta doença, para além de rara, estará provavelmente subdiagnosticada no nosso país.

Contudo, apesar da designação vigente, esta patologia não pode ser considerada “benigna”, atendendo ao risco de complicações (neurológicas, compressivas) e de tumores síncronos associados, com considerável morbimortalidade inerente.

Neste contexto, os autores pretenderam caracterizar a LSB e rever a abordagem e seguimento mais adequados, tendo como objectivo final a melhoria do prognóstico destes doentes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pauchot J, Golay A, Gumener R, Montandon D, Pittet B. La maladie de Launois-Bensaude: description, prise en charge. À propos de dix patients opérés. [About 10 cases of Launois-Bensaude disease]. *Ann Chir Plast Esthet.* 2009 Apr;54(2):135-45. French.
2. Parmar SC, Blackburn C. Madelung's disease: an uncommon disorder of unknown aetiology? *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1996 Oct;34(5):467-70.
3. Enzi G. Multiple symmetric lipomatosis: an updated clinical report. *Medicine.* 1984 Jan;63(1):56-64.
4. Iglesias L, Pérez-Llantada E, Saro G, Pino M, Hernández JL. Benign symmetric lipomatosis (Madelung's disease). *Eur J Intern Med.* 2000 Jun;11(3):171-3.
5. Meningaud JP, Pitak-Arnop P, Bertrand JC. Multiple symmetric lipomatosis: case report and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007 Jul;65(7):1365-9.
6. Enzi G, Busetto L, Ceschin E, Coin A, Digito M, Pigozzo S. Multiple symmetric lipomatosis: clinical aspects and outcome in a long-term longitudinal study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002 Feb;26(2):253-61.
7. Verna G, Kefalas N, Boriani F, Carlucci S, Choc I, Bocchiotti MA. Launois-Bensaude Syndrome: an unusual localization of obesity disease. *Obes Surg.* 2008 Oct;18(10):1313-7.
8. Bulum T, Duvnjak L, Nikica C, Metelko Z. Madelung's disease: case report and review of the literature. *Diabetol Croat.* 2007 Sep;36:25-30.
9. Debén Sánchez M, Veloso Rosendo M, Pérez Álvarez C, Pita Caaveiro L. Lipomatosis simétrica múltiple: presentación de dos formas clínicas diferentes y revisión de la literatura. [Multiple symmetrical lipomatosis: report of two different clinical types and review of the literature]. *An Med Interna.* 2003 May;20(5):243-6. Spanish.
10. González-García R, Rodríguez-Campo FJ, Sastre-Pérez J, Muñoz-Guerra MF. Benign symmetric lipomatosis (Madelung's disease): case reports and current management. *Aesthetic Plast Surg.* 2004 Mar-Apr;28(2):108-12.
11. Ross M, Goodman MM. Multiple symmetric lipomatosis (Launois-Bensaude syndrome). *Int J Dermatol.* 1992 Feb;31(2):80-2.
12. Ujpál M, Németh ZS, Reichwein A, Szabó GY. Long-term results following surgical treatment of benign symmetric lipomatosis (BSL). *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2001 Dec;30(6):479-83.
13. Farias TP, Dias FL, Freitas EQ, Soares JRN, Borba MAM, Oliveira ALF, Neto ASB. Tratamento cirúrgico da doença de Madelung: relato de caso. [Surgical treatment of Madelung's disease: case report]. *Rev Bras Cir Cabeça Pescoço.* 2003 Jul-Sep;32(3):23-6. Portuguese.
14. Busetto L, Sträter D, Enzi G, Coin A, Sergi G, Inelmen EM, Pigozzo S. Differential clinical expression of multiple symmetric lipomatosis in men and women. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003 Nov;27(11):1419-22.
15. Haap M, Siewecke C, Thamer C, Machann J, Schick F, Häring HU, Szeimies RM, Stumvoll M. Multiple symmetric lipomatosis: a paradigm of metabolically innocent obesity? *Diabetes Care.* 2004 Mar;27(3):794-5.
16. Tizian C, Berger A, Vykoupil KF. Malignant degeneration in Madelung's disease (benign lipomatosis of the neck): case report. *Br J Plast Surg.* 1983 Apr;36(2):187-9.
17. Durand JP, Thomine JM, Tayot J, Foucault J, Deshayes P. Liposarcome au cours d'une maladie de Launois-Bensaude. [Liposarcoma during Launois-Bensaude's disease]. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1973 Apr;40(4):287-9. French.
18. Sternberg SS. Liposarcoma arising within a subcutaneous lipoma. *Cancer.* 1952 Sep;5(5):975-8.

Diabetes mellitus de difícil controlo na lipodistrofia congénita generalizada

Diabetes mellitus of difficult control in congenital generalized lipodystrophy

Dora Fontes¹, Carla Pereira², Maria de Lurdes Sampaio³

¹ Interna de Pediatria, Serviço de Pediatria, Hospital do Espírito Santo de Évora, EPE.

² Assistente Hospitalar Graduada, Unidade de Endocrinologia Pediátrica, Serviço de Pediatria Médica, Departamento da Criança, Hospital de Santa Maria - Centro Hospitalar Lisboa Norte, EPE.

³ Assistente Hospitalar Graduada, Coordenadora da Unidade de Endocrinologia Pediátrica, Serviço de Pediatria Médica (Directora: Prof.ª Dra. Celeste Barreto). Departamento da Criança. Hospital de Santa Maria. Centro Hospitalar Lisboa Norte, EPE (Directora: Prof.ª Doutora Maria do Céu Machado).

Correspondência: Dora Fontes › Serviço de Pediatria › Hospital do Espírito Santo de Évora › Largo Senhor da Pobreza › 7000-811 ÉVORA › dorafontes@gmail.com

RESUMO

A lipodistrofia congénita generalizada (LCG) ou síndrome de Berardinelli-Seip é uma doença rara, caracterizada por ausência congénita de tecido adiposo e, secundariamente, defeito da síntese de leptina. Os indivíduos afectados apresentam atrofia generalizada do tecido adiposo subcutâneo, aparência musculada e traços acromegalóides. O défice de leptina cursa com hipertrigliceridemia marcada e consequentemente, esteatose hepática e resistência à insulina. As alterações microvasculares ocorrem precocemente no decurso da doença.

Os autores apresentam o caso de um jovem do sexo masculino, actualmente com 18 anos de idade, seguido na Consulta de Endocrinologia Pediátrica desde o primeiro ano de vida por LCG Tipo 2, com mutação heterozigótica no gene BSCL2. Aos 7 anos e 8 meses de idade, desenvolveu diabetes mellitus, sendo inicialmente medicado com doses crescentes de metformina e posteriormente com insulina, sempre com difícil controlo metabólico. Aos 16 anos e 6 meses, por necessidade de doses crescentes de insulina foi-lhe colocada uma bomba infusora de insulina, com melhoria das glicemias, contudo a omissão de bólus tornou o controlo metabólico suboptimizado. Actualmente, mantém diabetes mellitus de difícil controlo, com microalbuminúria e esteatose hepática persistentes, estando medicado com antagonistas dos receptores da angiotensina II, metformina e doses elevadas de insulina.

A evolução da doença para diabetes mellitus é inevitável, com complicações microvasculares precoces. A metformina aliada à insulina e os antagonistas dos receptores da angiotensina II, permitem atrasar estas complicações, aumentando a esperança de vida dos doentes. A bomba infusora de insulina, usada correcta e adequadamente, constitui a forma mais cómoda e eficaz de controlar as glicemias.

PALAVRAS-CHAVE

Lipodistrofia congénita generalizada; Diabetes mellitus; Bomba infusora de insulina.

ABSTRACT

Congenital generalized lipodystrophy (CGL) or Berardinelli-Seip syndrome is a rare disease characterized by congenital absence of fatty tissue and secondarily, defective leptin synthesis. Affected individuals have generalized atrophy of subcutaneous adipose tissue, athletic appearance and

acromegaloïd features. The leptin deficit results in marked hypertriglyceridemia and consequently, steatosis and insulin resistance. Microvascular complications occur early in the course of the disease. The authors present the case of a young male, currently with 18 years of age, followed in Pediatric Endocrinology Consultation since the first year of life with CGL Type 2 with mutation in the BSCL2 gene. At 7 years and 8 months old, he developed diabetes mellitus, initially being treated with metformin and later with insulin, always with difficult metabolic control. At 16 years and 6 months, face of increased requirement of insulin, he was put on continuous subcutaneous insulin infusion, with improvement of glucose control, however the bolus omission makes metabolic control difficult. Diabetes mellitus remains of difficult control, with microalbuminuria and persistent liver steatosis, managed with antagonists of receptor of angiotensin II, metformin and great insulin needs. The evolution of the disease for diabetes mellitus is certain with early microvascular complications. The addition of metformin to insulin and antagonists of receptor of angiotensin II, allows delay of these complications, increasing the life expectancy of these patients. Insulin pump therapy, used adequately and appropriately, is a more convenient and efficient way to control glucose level.

KEY-WORDS

Congenital generalized lipodystrophy; Diabetes mellitus; Insulin pump therapy.

INTRODUÇÃO

As lipodistrofias congénitas representam um grupo de doenças metabólicas caracterizadas por ausência parcial ou total de tecido adiposo¹. As alterações mais frequentemente observadas são a insulinoresistência, diabetes mellitus, hipertrigliceridemia e a esteatose hepática. A gravidade destas comorbilidades relaciona-se tipicamente com o grau de perda de tecido adiposo. Outros achados incluem acantose nigricans, síndrome do ovário poliquístico, hipertensão arterial e proteinúria².

As lipodistrofias podem ser classificadas em congénitas ou adquiridas e, atendendo à distribuição corporal, em generalizadas ou parciais¹.

As lipodistrofias congénitas generalizadas (LCG) classificam-se ainda segundo a mutação genética e o fenótipo associado. A LCG Tipo 1 está associada a uma mutação no gene AGPAT2 localizado no cromossoma 9q31, sendo apenas o tecido adiposo metabolicamente activo afectado. Na LCG Tipo 2 a mutação ocorre no gene BSCL2 localizado no cromossoma 11q13, com afectação do

tecido adiposo metabólica e mecanicamente importante e consequentemente com alterações fenotípicas mais acentuadas³. Outras mutações descritas menos frequentemente localizam-se nos genes CAV1 e PTRF^{1,4}.

A LCG ou síndrome de Berardinelli-Seip foi descrita pela primeira vez em 1954 por Berardinelli e posteriormente por Seip^{5,6}. É uma doença rara, autossómica recessiva, que se caracteriza por ausência praticamente total de tecido adiposo desde o período neonatal. Como consequência, a síntese de leptina é deficitária condicionando resistência à insulina, desenvolvimento precoce de diabetes mellitus e, frequentemente, complicações microvasculares associadas. Os indivíduos afectados apresentam um fenótipo caracterizado por aparência musculada devida à atrofia generalizada do tecido adiposo subcutâneo, traços acromegalóides em consequência do crescimento somático e esquelético acelerado, acantose nigricans, hepatomegalia e abdómen proeminente. Menos frequentemente podem ocorrer alterações cardíacas, nomeadamente a hipertrofia ventricular, a miocardiopatia hipertrofica, e défice cognitivo ligeiro a modera-

do, achados estes mais sugestivos de LCG Tipo 2^{7,8}.

A diabetes mellitus nos doentes com LCG é geralmente de difícil controlo metabólico, sendo inicialmente tratada com antidiabéticos orais com o objectivo de diminuir a resistência periférica à insulina, mas com a evolução da doença a insulina torna-se uma terapêutica imprescindível^{1,2,9}.

A leptina recombinante parece ser uma aposta terapêutica promissora, contudo a sua aplicação apenas se encontra disponível para ensaios clínicos¹⁰.

Os autores apresentam o caso de um jovem de sexo masculino com diagnóstico de LCG Tipo 2 desde o primeiro ano de vida, com difícil controlo metabólico e complicações microvasculares precoces.

CASO CLÍNICO

Jovem de sexo masculino, 18 anos de idade, sem antecedentes familiares relevantes, filho de pais saudáveis, não consanguíneos, mas provenientes da mesma Ilha do Arquipélago dos Açores. A gestação foi vigiada e sem intercorrências. O parto foi no termo da gestação, em meio hospitalar, com somatometria ao nascer adequada à idade gestacional, Índice de Apgar de 8 aos cinco minutos e o período neonatal decorreu sem complicações.

Internado aos três meses de vida por infecção do tracto urinário com diagnóstico de dilatação pielocalicial esquerda e refluxo vesicoureteral grau II bilateral. Nesse internamento foi notado fenótipo musculado e hepatomegalia à palpação abdominal. O estudo analítico revelou hipertrigliceridemia marcada, alteração das provas de função hepática, com glucorregulação normal, motivo pelo que foi referenciado à Consulta de Endocrinologia Pediátrica do Hospital de Santa Maria com suspeita de LCG. Teve alta do internamento com indicação para fazer dieta com triglicerídeos de cadeia média. O estudo do

aparelho urinário realizado posteriormente ao internamento (cintigrafia renal e renograma) não mostrou alterações.

À observação na primeira Consulta de Endocrinologia Pediátrica, aos 9 meses de idade, foi constatado o aspecto musculado, tecido adiposo escasso e hepatomegalia. Analiticamente persistia hipertrigliceridemia marcada com triglicerídeos de 1360 mg/dL (normal < 150 mg/dL), transaminases ligeiramente aumentadas com aspartato aminotransferase de 91 U/L (normal entre 0 e 34 U/L) e alanina aminotransferase de 97 U/L (normal entre 10 e 49 U/L), com glicemia em jejum, pós-prandial e índice de insulino-resistência normais. Não foi realizado doseamento sérico da leptina. A ecografia abdominal mostrou hepatomegalia com esteatose. Os achados clínicos foram compatíveis com LCG pelo que manteve dieta com triglicerídeos de cadeia média e seguimento regular em consulta.

FIGURA 1: 6 meses de idade



FIGURA 2: 11 meses de idade



A diminuição da tolerância à glicose manifestou-se aos 5 anos e 7 meses, com valor de glicemia pós-prandial de 180 mg/dL (normal < 140 mg/dL) e anomalia da glicemia em jejum de 117 mg/dL (normal < 110 mg/dL), glicosúria e insulinoresistência (HOMA-IR de 30,9), com hemoglobina glicosilada (HbA1c) de 5,6% (normal entre 4 e 6%). O perfil lipídico, incluindo os triglicéridos, estava normal, pelo que manteve dieta com triglicéridos de cadeia média, mas com alguma liberalização de lípidos e redução do aporte de hidratos de carbono.

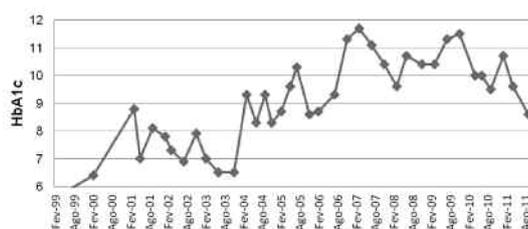
Dois anos após (7 anos e 8 meses), foi notada acantose nigricans nas zonas cervical e axilar. Analiticamente apresentava HbA1c de 8,8%, péptido C de 8,6 ng/mL (normal entre 0,8 e 3,9 ng/mL), glicosúria, microalbuminúria significativa (179,2 mg/g de creatinina; normal < 30 mg/g de creatinina), transaminases persistentemente aumentadas e lípidos normais. Foi feito o diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, iniciando antidiabéticos orais (metformina) e inibidor da enzima de conversão da angiotensina (ramipril) com o objectivo de melhorar o controlo metabólico e diminuir a proteinúria. A avaliação oftalmológica com fundoscopia realizada nessa altura foi normal. Na avaliação cardiológica, apresentava ligeira hipertrofia do ventrículo esquerdo sem outras alterações no ecocardiograma. Na ecografia abdominal persistia hepatomegalia esteatósica clinicamente estável.

Apesar do incremento gradual de metformina até dose máxima e da terapêutica com ramipril manteve mau controlo metabólico e microalbuminúria persistentemente elevada (máximo de 644 mg/g de creatinina). Foi iniciada insulina subcutânea aos 11 anos de idade. De salientar que iniciou nessa altura a puberdade que decorreu dentro da normalidade. A avaliação cardiológica anual por ecocardiograma mostrou miocardiopatia hipertrófica não obstrutiva. Com o início da adolescência e a maior aquisição de autonomia, a adesão terapêutica diminuiu, com omissão frequente da terapêutica oral e sub-

cutânea, constatando-se um aumento dos valores de Hb A1c até 11,7%.

Aos 16 anos e 6 meses, por necessidade de doses crescentes de insulina (máximo de 2 U/kg/dia), foi-lhe colocada bomba infusora de insulina subcutânea, com resultados suboptimizados devido à omissão dos bólus de insulina. Salienta-se melhoria do controlo metabólico, com descida da HbA1c de 11,5% para 10% aos 3 meses posteriores à colocação do dispositivo. Por manter microalbuminúria acentuada, com tensão arterial sistólica superior ao percentil 95 para a idade e o sexo, substituiu-se o ramipril pelo irbesartan (antagonista dos receptores da angiotensina), mas sem melhoria significativa por toma irregular.

FIGURA 3: Evolução laboratorial dos valores de HbA1c



Actualmente tem 18 anos de idade, está bem integrado na sociedade, com aproveitamento escolar razoável, frequentando o terceiro ano de um curso profissional com equivalência ao 12º ano. Mantém dificuldades de aceitação da doença, recusando o apoio psicológico proposto. A confirmação genética do diagnóstico apenas foi possível nesta altura, com identificação de duas mutações heterozigóticas no gene BSCL2.

Clinicamente mantém hipertensão arterial sistólica, fenótipo musculado com tecido adiposo praticamente ausente, hepatomegalia e miocardiopatia hipertrófica não obstrutiva, estando clinicamente estável. Do ponto de vista analítico o último valor de HbA1c é de 8,6%, persiste microalbuminúria importante, com relação microalbuminúria/creatinúria máxima de 260,4 mg/g de creatinina, função renal e hepática, taxa de filtrado glomerular e perfil lipídico normais. Apesar da bomba infusora de

insulina, mantém difícil controlo metabólico, com necessidades diárias de insulina superiores a 2,9 U/Kg/dia e dose máxima de metformina e de irbesartan.

COMENTÁRIOS

Foram descritos cerca de 250 casos de LCG ou síndrome de Berardinelli-Seip na literatura². Em Portugal estima-se que a prevalência seja de 1 por 500 000 nados vivos¹¹.

A LCG tipo 2 está associada a mutações no gene BSCL2 no cromossoma 11q13. Presume-se que este gene codifique a seipina, uma proteína responsável pela diferenciação do adipócito e formação da gotícula lipídica, pelo que estes doentes carecem de tecido adiposo metabólico e mecanicamente importante. Consequentemente surge hipertrigliceridemia e défice de leptina^{1,11}.

Os indivíduos com LCG desenvolvem resistência à insulina associada ao défice de leptina e aproximadamente 25-35% desenvolvem diabetes mellitus entre os 15 e 20 anos de idade, frequentemente com difícil controlo metabólico, requerendo doses elevadas de insulina¹¹. Tal como descrito, as complicações microvasculares ocorreram precocemente no caso reportado, contudo a diabetes manifestou-se numa idade mais prematura do que o habitualmente descrito.

Relativamente à abordagem da hipertrigliceridemia, recomenda-se a restrição da ingestão de gorduras para 20 a 30% do valor energético total diário, atitude que foi eficaz na situação reportada, sem que tenha sido necessário adicionar fibratos e ácidos gordos insaturados à dieta¹¹.

A cardiomiopatia hipertrófica está descrita em 20 a 25% dos doentes, sendo uma causa importante de morte prematura, mais frequentemente relatada na terceira década de vida. Contudo estão descritos casos em idades mais precoces, tal como acontece neste doente, pelo que a referência a uma consulta de cardiologia pediátrica deve ser precoce^{2,7}.

O défice cognitivo, descrito em 80% dos doentes com mutação no gene BSCL2, não parece estar presente neste jovem, que tem um aproveitamento escolar razoável e boa integração social⁹.

A evolução da doença para diabetes mellitus é inevitável, com complicações microvasculares precoces. A abordagem terapêutica da diabetes é semelhante aquela que é preconizada para as situações com início no adolescente e adulto. A metformina associada à insulina e à terapêutica nefroprotectora, tem como objectivo atrasar as complicações vasculares, aumentando a esperança de vida dos doentes.

A insulino-terapia intensiva com bomba infusora de insulina é o método mais fisiológico de administração de insulina. Todos os doentes em idade pediátrica com diabetes mellitus são potenciais candidatos a insulino-terapia com bomba infusora, sem limite inferior de idade para o seu início. Dentro das várias indicações para colocação de bomba infusora, este adolescente apresentava mau controlo metabólico e complicações microvasculares, assim como factores de risco para complicações macrovasculares. A escassez do tecido adiposo subcutâneo na lipodistrofia com consequente diminuição da absorção da insulina administrada por via subcutânea pode ser considerada outra indicação para apoiar o uso da insulino-terapia intensiva nesta patologia.

A bomba infusora de insulina, quando usada correcta e adequadamente, é a forma mais cómoda e eficaz de controlar as glicemias, contudo a omissão voluntária de bólus torna o controlo metabólico suboptimizado¹².

O tratamento com leptina recombinante parece promissor, mostrando benefícios no controlo da diabetes mellitus e na diminuição dos triglicerídeos. Actualmente, a sua utilização está restrita a ensaios clínicos, pelo que se aguarda que este tratamento seja em breve disponibilizado para a prática clínica. Contudo, na literatura já se encontram descrições de resistência imunológica à terapêutica de substituição com leptina^{10,13}.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fiorenza C, Chou S, Mantzoros C. Lipodystrophy: pathophysiology and advances in treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 137-50.
2. Cardona-Hernández R, Suárez-Ortega L, Torres M. Diabetes mellitus de difícil manejo asociada síndrome de lipodistrofia congénita generalizada. *An Pediatr (Barc)* 2011; 74(2): 126-30.
3. Gomes KB, Pardini VC, Fernandes AP. Clinical molecular aspects of Berardinelli-Seip Congenital Lipodystrophy. *Clin Chim Acta* 2009; 402: 1-6.
4. Magré J, Delépine M, Khallouf E, et al. Identification of the gene altered in berardinelli-Seip congenital lipodystrophy on chromosome 11q13. *Nat Genet* 2001; 28 (4): 365-70.
5. Berardinelli W. An undiagnosed endocrinometabolic syndrome: report of two cases. *J Clin Endocrinol Metab* 1954; 14: 193-204.
6. Seip M, Trygstad O. Generalized lipodystrophy, congenital and acquired (lipoatrophy). *Acta Paediatr Suppl.* 1996; 413: 2-28.
7. Rêgo A, Mesquita E, Faria C, et al. Cardiometabolic abnormalities in patients with Berardinelli-Seip Syndrome. *Arq Bras Cardiol* 2010; 94 (1): 102-10.
8. Agarwal AK, Simha V, Oral EA, et al. Phenotypic and genetic heterogeneity in congenital generalized lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88 (10): 4840-7.
9. Roth T, Nair S, Kumar A. Monogenic diabetes secondary to congenital lipodystrophy in a 14-year-old yemeni girl. *J Clin Res Ped Endo* 2010; 2(4): 176-9.
10. Oral EA, Simha V, Ruiz E, et al. Leptin-replacement therapy for lipodystrophy. *New Eng J Med* 2002; 346: 570-78.
11. Malgergem L. Berardinelli-Seip Congenital Lipodystrophy. *GeneReviews* (internet) 2010.
12. Phillip M, Battelino T, Rodriguez H, Danne T, Kauman F. Use of insulin pump therapy in the pediatric age-group. *Diabetes Care* 2007; vol 30, 6: 1653- 1662.
13. Beltrand J, Lahlou N, Charpentier T, et al. Resistance to leptin-replacement therapy in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy: an immunological origin. *European Journal of Endocrinology* 2010; 162: 1083-1091.

Cetoacidose e insuficiência cardíaca congestiva em lactente com hiperinsulinismo hipoglicémico persistente

Ketoacidosis and congestive heart failure in an infant with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia

Joana Rebelo¹, Cíntia Castro-Correia², Manuel Fontoura³

¹ Médica Interna Complementar de Pediatria, Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Serviço de Pediatria do Hospital de São João EPE, Porto, Portugal.

² Assistente Hospitalar de Pediatria, Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Serviço de Pediatria do Hospital de São João EPE, Porto, Portugal.

³ Chefe de Serviço de Pediatria, Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Serviço de Pediatria do Hospital de São João EPE, Porto, Portugal. Professor Associado da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

Correspondência: Joana Rebelo › Hospital de São João, EPE, Porto › Serviço de Pediatria › Alameda Professor Hermâni Monteiro › 4200-319 PORTO › joanarebelo@gmail.com

RESUMO

O hiperinsulinismo hipoglicémico persistente da infância (HHPI) é caracterizado pela secreção inapropriadamente elevada de insulina na presença de hipoglicemia grave. O diazóxido é frequentemente usado no seu tratamento, sendo habitualmente bem tolerado, embora estejam descritos alguns efeitos laterais raros e graves.

Apresenta-se o caso de um lactente internado aos seis meses de idade por convulsões em contexto de hipoglicemia grave, hipocetótica. Foi diagnosticado HHPI e iniciou diazóxido (5,1 mg/kg/dia), com boa tolerância e normalização da glicemia. Nos dois meses seguintes manteve, com esta terapêutica, bom controlo metabólico. Aos oito meses foi re-internado por febre, vômitos e hiperglicemia. Apresentava cetonúria, acidose metabólica compensada e neutropenia (500/uL). Nas 48 horas seguintes desenvolveu irritabilidade acentuada e sinais de insuficiência cardíaca congestiva; o ecocardiograma revelou hipertensão pulmonar.

Uma reavaliação da anamnese conduziu ao diagnóstico etiológico.

PALAVRAS-CHAVE

Hiperinsulinismo hipoglicémico persistente da infância; Cetoacidose; Insuficiência cardíaca; Diazóxido; Intoxicação.

ABSTRACT

Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy (PHHI) is characterized by inappropriate elevated secretion of insulin in the presence of serious hypoglycemia. Diazoxide is frequently used as a treatment and is usually well tolerated, although some rare and serious adverse effects have been reported.

We present the case of a six month-old infant admitted with seizures in the context of serious non-ketotic hypoglycemia. PHHI was diagnosed and he was started on diazoxide therapy (5,1

mg/kg/day), with subsequent normalization of glycemia, which he maintained for the next two months. At eight month-old he was readmitted with fever, vomit and hyperglycemia. Ketonuria, compensated ketoacetic acidosis and neutropenia (500/uL) were observed. Over the next 48h he developed irritability and congestive heart failure signs; pulmonary hypertension was diagnosed by echocardiography.

At this point, a more extensive anamnesis revealed the clinical picture's etiology.

KEY-WORDS

Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy; Ketoacidosis; Heart failure; Diazoxide; Intoxication.

INTRODUÇÃO

O hiperinsulinismo hipoglicémico persistente da infância (HHPI) é uma doença rara, heterogénea, caracterizada pela secreção inapropriadamente elevada de insulina na presença de hipoglicemia hipocetótica grave^{1,2}. O seu diagnóstico e tratamento precoces são fundamentais, com o principal objectivo de evitar sequelas neurológicas severas e permanentes em consequência da hipoglicemia^{1,2}.

O diazóxido é um vasodilatador benzotiazidínico não diurético que funciona como agonista de canais de K⁺ específicos nas células beta pancreáticas, modulando, em indivíduos susceptíveis, a hipersecreção de insulina, sendo frequentemente utilizado no tratamento desta patologia^{1,3}. É geralmente bem tolerado; o efeito lateral mais frequente é o hirsutismo, embora tenham sido descritos alguns efeitos adversos mais graves e raros^{1,3}.

Apresenta-se o caso clínico de um lactente com HHPI com intoxicação acidental grave por diazóxido.

DESCRIÇÃO DO CASO CLÍNICO

Lactente do sexo masculino, previamente saudável, internado aos seis meses de idade num hospital terciário por crises tónico-clónicas generalizadas em contexto de hipoglicemia grave (glicemia inferior a 30

mg/dl), hipocetótica, de difícil controlo, com necessidade de perfusão contínua de glicose a 12-13 mg/kg/min por acesso venoso central associada à dieta para manutenção de níveis séricos de glicemia adequados. Não apresentava outros sinais ou sintomas e o exame objectivo era normal, sem traços dismórficos. Na colheita da anamnese foi negada a presença de antecedentes patológicos familiares de relevo.

O hemoleucograma com plaquetas e a bioquímica com ionograma, ureia, creatinina e enzimas hepáticas não revelaram alterações para além da hipoglicemia. O rastreio séptico foi negativo e a gasometria venosa e o estudo metabólico (amónia, perfil de acilcarnitinas e ácidos orgânicos) foram normais, excluindo defeitos da beta-oxidação.

O estudo imagiológico (ecografia abdominal e transfontanelar) não revelou alterações, assim como o ecocardiograma transtorácico, o electroencefalograma e o exame oftalmológico.

O estudo endocrinológico realizado em hipoglicemia demonstrou níveis séricos basais de insulina no limite superior do normal (7,4 mU/ml), com níveis séricos elevados de peptídeo C (1,57 ng/ml); os valores de IGF-1, IGFBP-3, TSH, T4 livre e cortisol encontravam-se dentro da normalidade.

Neste contexto foi realizada prova de glucagon, que foi positiva, tendo sido colocado o diagnóstico de hiperinsulinismo hipoglicémico persistente da infância (HPPI).

Foi iniciada terapêutica com diazóxido, com boa tolerância e normalização do perfil glicémico ao fim de três dias de tratamento, após ajuste progressivo da dose até 5,1 mg/kg/dia.

Teve alta hospitalar clinicamente bem, orientado para Consulta de Endocrinologia Pediátrica e mantendo, nos dois meses seguintes, um bom controlo metabólico com a terapêutica instituída, preparada e fornecida sob a forma de pó manipulado por uma farmácia extra hospitalar.

Aos oito meses de idade foi novamente admitido no serviço de urgência por febre, vômitos e descontrolo do perfil glicémico (glicemias capilares de 200-300mg/dl), com dois dias de evolução.

Na admissão apresentava razoável estado geral, sem particularidades no exame objectivo à excepção de sinais de desidratação ligeira e presença de obstrução nasal e rinorreia serosa discretas. Analiticamente foi objectivada cetonúria na tira-teste de urina e neutropenia moderada (900/uL) no hemograma. A proteína C reactiva (PCR) era negativa. Foi decidido internamento para vigilância e fluidoterapia endovenosa, tendo sido colocadas como hipóteses de diagnóstico a presença de infecção vírica das vias áreas superiores ou de sépsis, tendo mantido terapêutica com diazóxido na dose habitual de 5,1 mg/kg/dia durante 24 horas, até suspensão da mesma.

Ao longo das primeiras 48 horas de internamento foi verificado agravamento progressivo do estado geral, com aparecimento de irritabilidade acentuada, edema facial e das extremidades, crepitações inspiratórias na auscultação pulmonar, S3 na auscultação cardíaca, e de hepatomegalia (fígado palpável a 5 cm do rebordo costal direito). Mantinha hiperglicemia (200 mg/dl), pelo que foi suspensa a terapêutica com diazóxido. Analiticamente foi verificado agravamento da neutropenia (500/uL), com PCR negativa. Apresentava cetonúria e a gasometria venosa demonstrou acidose metabólica compensada. Foi realizado eco-

cardiograma transtorácico, que revelou hipertensão pulmonar, e ecografia toraco-abdominal que demonstrou ascite ligeira, hepatomegalia e derrame pleural bilateral de pequeno volume, tendo sido iniciada terapêutica com furosemida. Colheu rastreio séptico, que foi negativo.

Foram nesta altura colocadas como hipóteses de diagnóstico, para além de síndrome viral e sépsis, a presença de miocardite e de intoxicação por diazóxido.

Foi efectuada uma revisão da história clínica com os pais, confirmando-se novamente o cumprimento da terapêutica por parte da mãe quanto à dose ministrada e intervalos de administração, o que afastava a hipótese de intoxicação pelo fármaco. No entanto, foi constatado que teria sido iniciado o consumo de uma nova embalagem de diazóxido cerca de dois dias antes da apresentação do quadro clínico, desta vez sob a forma de suspensão oral e não em pó, como habitualmente. Foi verificada a concentração e datas de preparação e validade do diazóxido no rótulo do frasco contendo a medicação, fornecido pela habitual farmácia extra-hospitalar, não apresentando inconformidades. Foi contactada a farmácia extra hospitalar onde a suspensão oral de diazóxido tinha sido preparada e foi confirmado erro accidental na última preparação do fármaco, apresentando uma concentração quatro vezes superior à prescrita (20,4 mg/kg/dia), o que terá provocado intoxicação accidental por este fármaco.

Ao terceiro dia de internamento o lactente encontrava-se apirético e foi observado exantema maculopapular disperso, sugestivo de exantema súbito. Foi verificada, desde então, melhoria progressiva do estado geral, com diminuição e posterior desaparecimento dos edemas e resolução da hipertensão pulmonar.

A partir do oitavo dia de internamento foi observada normalização do perfil glicémico, tendo sido novamente instituída terapêutica com diazóxido, com boa tolerância.

O lactente teve alta hospitalar clínica-

mente bem, orientado para Consulta Externa de Endocrinologia Pediátrica, tendo retomado a dose habitual de diazóxido, com boa tolerância e bom controlo metabólico.

COMENTÁRIOS

O HHPI é uma patologia rara e heterogénea, existindo formas focais e difusas que diferem quanto ao mecanismo molecular envolvido, apesar de a apresentação clínica de ambas ser semelhante^{1,2}. O diagnóstico precoce e a instituição do tratamento adequado (inicialmente contemplando a perfusão endovenosa de glicose em alta dose, 10-13 mg/kg/min) são essenciais para evitar sequelas neurológicas graves e irreversíveis decorrentes da hipoglicemia persistente^{1,2}. A maioria das formas difusas responde adequadamente ao tratamento médico com diazóxido ou octreotido (análogo da somatostatina)¹⁻⁵. A abordagem cirúrgica electiva (pancreatectomia parcial ou total ou ressecção da lesão focal) é muitas vezes necessária e não deve ser protelada, principalmente nos casos refratários ao tratamento médico¹⁻⁵.

O diazóxido é um fármaco utilizado habitualmente como primeira linha de tratamento do HHPI¹⁻⁴. A dose inicial recomendada é de 5 a 15 mg/kg/dia, divididos em três tomas diárias, sendo desejável a utilização da menor dose eficaz¹⁻⁴. É geralmente bem tolerado, sendo os efeitos laterais mais frequentes o hirsutismo e a retenção de fluidos^{1-4, 9, 10}. Outros efeitos laterais mais graves e mais raros têm vindo a ser descritos na literatura, geralmente associados a doses mais elevadas de diazóxido (15 a 25 mg/kg/dia), sendo, tal como os previamente referidos, também dependentes da dose utilizada e geralmente reversíveis após a interrupção do tratamento¹⁻⁴. Estes efeitos compreendem, entre outros, a neutropenia imuno-alérgica, hipertensão pulmonar, insuficiência cardíaca, cardiomiopatia, e hipotensão^{1-6, 10}.

Neste caso, o facto de o lactente estar medicado com uma dose baixa de diazóxido (5,1mg/kg/dia) atrasou a colocação da hipótese de intoxicação medicamentosa por este fármaco. A revisão da história clínica com a mãe foi fundamental na colocação desta hipótese diagnóstica, realçando a importância da colheita de uma anamnese exaustiva na abordagem de um doente pediátrico. A apresentação inicial com febre, provavelmente no contexto de uma infecção vírica concomitante, também foi um fator de confusão na abordagem diagnóstica. A resolução do quadro clínico após a interrupção do tratamento com diazóxido corrobora o diagnóstico de intoxicação por este fármaco.

O facto de o fármaco ser manipulado e preparado numa farmácia extra hospitalar pode ter dificultado a monitorização do tratamento, realçando-se a importância e a necessidade de um elevado nível de vigilância, sobretudo em terapêuticas com efeitos laterais potencialmente graves, como se verificou neste caso, salientando-se também o risco associado à manipulação destes fármacos por estas farmácias.

De referir ainda que não foram encontrados na literatura outros casos de intoxicação accidental por diazóxido durante o tratamento do HHPI.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tyrrel VJ, Ambler GR et al. Ten years' experience of persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy. *J. Paediatr. Child Health* 2001;37:483-8.
2. Giurgea I, Ribeiro MJ, Boddaert N, et al. Congenital hyperinsulinism in newborn and infant. *Archives de pédiatrie* 2005;12:1628-35.
3. Touati G, Poggi-Travert F, Ogier de Baulny H et al. Long-term treatment of persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy with diazoxide: a retrospective review of 77 cases and analysis of efficacy-predicting criteria. *Eur J Pediatr* 1998; 157:628-33.
4. Ferraz D, Almeida M, Mello B. Uso de octreotida na hipoglicemia hipoglicêmica persistente infantil. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2005;49(3):460-7.
5. Kane C, Lindley K, Johnson P, James RFL, Milla P, Aynsley-Green A, Dunne M. Therapy for persistent hypoglycemic hypoglycemia of infancy. Understanding the responsiveness of beta cells to diazoxide and somatostatin. *J Clin Invest* 1997;100 (7):1888-93.
6. Silvani P, Camporesi A, et al. A case of severe diazoxide toxicity. *Pediatric Anesthesia* 2004;14:607-9.
7. Nebesio TD, Hoover WC, Caldwell RL, et al. Development of pulmonary hypertension in an infant treated with diazoxide. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007; 20(8):939-44.
8. Yildizdas D, Erdem S, et al. Pulmonary hypertension heart failure and neutropenia due to diazoxide therapy. *Adv Ther* 2008;25(5):515-9.
9. Abu-Osba YK, Manasra KB, Mathew PM. Complications of diazoxide treatment in persistent neonatal hyperinsulinism. *Arch Dis Child* 1989;64:1496-1500.
10. McGraw ME, Price DA. Complications of diazoxide in the treatment of nesidioblastosis. *Arch Dis Child* 1985;60:62-4.

Causas genéticas de hipopituitarismo

Genetic causes of hypopituitarism

Joana Saraiva¹, Leonor Gomes², Manuela Carvalheiro³

¹ Interna do Internato Complementar de Endocrinologia, Hospitais da Universidade de Coimbra, EPE.

² Assistente Hospitalar Graduada do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospitais da Universidade de Coimbra, EPE.

³ Directora do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospitais da Universidade de Coimbra, EPE.

Correspondência: Joana Saraiva › Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo dos Hospitais da Universidade de Coimbra, EPE › Praceta Professor Mota Pinto › 3700-175 COIMBRA › Portugal › joanasaraiva@aeiou.pt

RESUMO

O hipopituitarismo congénito é uma condição rara que se caracteriza pela deficiência de uma ou mais hormonas secretadas pela glândula hipofisária, como resultado de mutações em factores de transcrição envolvidos na embriogénese hipofisária. A hipófise é uma glândula reguladora central do crescimento, puberdade, metabolismo e resposta ao stress. O seu desenvolvimento depende da expressão sequencial, temporal e espacial, de moléculas de sinalização e factores de transcrição. Nos últimos anos, vários modelos, experimentais e que ocorrem naturalmente, permitiram descodificar a função de muitas dessas moléculas na etiologia do hipopituitarismo congénito. Mutações nos factores de transcrição HESX1, PROP1, POU1F1, LHX4, LHX3, PITX1, PITX2, OTX2, SOX2 e SOX3 manifestam-se com défice de uma ou mais hormonas hipofisárias, em alguns casos associado a síndromes dismórficas. As deficiências hormonais isoladas podem afectar os somatotrofos, gonadotrofos ou corticotrofos. Resultam de mutações dos genes que codificam as hormonas, de factores que regulam a sua síntese ou secreção ou dos seus receptores. As deficiências combinadas podem resultar de mutações em factores de transcrição envolvidos nas etapas mais precoces do desenvolvimento hipofisário. O fenótipo é muito variável e dinâmico, podendo desenvolver-se défices hormonais adicionais com o passar do tempo. Esta revisão pretende analisar os principais genes envolvidos no desenvolvimento hipofisário e o seu papel na patogénese do hipopituitarismo.

PALAVRAS-CHAVE

Hipopituitarismo congénito; Embriogénese hipofisária; Factores de transcrição; Deficiências hormonais hipofisárias combinadas; Síndrome dismórfica.

SUMMARY

Congenital hypopituitarism is a rare condition characterized by deficiency in one or more of the hormones of the pituitary gland as a result of mutations in transcription factors involved in pituitary embryogenesis. The pituitary gland is a central regulator of growth, puberty, metabolism and stress response. Its development depends on the sequential temporal and spatial expression of transcription factors and signaling molecules. In recent years, several models, experimental and naturally occurring, have demonstrated a role for many of these molecules in the etiology of congenital hypopituitarism. Mutations in transcription factors HESX1, PROP1, POU1F1, LHX4, LHX3, PITX1, PITX2, OTX2, SOX2 and SOX3 manifests as combined or isolated pituitary hormone deficiency, in some cases associated with dysmorphic syndromes. Isolated hormone deficiencies may affect somatotrophs, gonadotrophs or corticotrophs and result from mutations of the genes of hor-

mones, of a factor that regulates their synthesis or secretion, or of their receptors. Combined deficiencies can result from mutations in transcription factors involved in the earliest stages of pituitary development. The phenotype is highly variable and dynamic, and patients may develop additional hormonal deficits over time. This review aims to analyze the main genes involved in pituitary development and its role in the pathogenesis of hypopituitarism.

KEYWORDS

Congenital hypopituitarism; Pituitary development; Transcription factors; Combined pituitary hormonal deficiencies; Dysmorphic syndrome.

INTRODUÇÃO

A glândula hipofisária é constituída pela adenohipófise (lobos anterior e intermédio) e pela neurohipófise (lobo posterior)¹⁻³. O lobo anterior é povoado por cinco tipos celulares distintos que produzem seis hormonas: somatotrofos (somatotropina, GH), lactotrofos (prolactina, PRL), gonadotrofos (hormona luteinizante, LH e hormona folículo-estimulante, FSH), tirotrofos (tirotropina ou hormona estimuladora da tiróide, TSH), corticotrofos (corticotropina ou hormona adrenocorticotrópica, ACTH)¹⁻³. O lobo posterior segrega as hormonas ocitocina e vasopressina, produzidas nos neurónios magnocelulares dos núcleos hipotálâ-

micos supra-óptico e paraventricular, respectivamente. O lobo intermédio é uma estrutura residual que contém melanotrofos produtores de pró-opiomelanocortina (POMC), precursora da hormona melanocito-estimulante (MSH) e endorfinas¹⁻³. Várias hormonas, estimuladoras e inibidoras, secretadas e libertadas pelo hipotálamo vão actuar a nível hipofisário e regular o eixo hipotálamo-hipófise-glândula alvo⁴.

O termo hipopituitarismo descreve a deficiência de uma ou mais hormonas hipofisárias e foi inicialmente descrito por Simmonds em 1914⁵. Panhipopituitarismo indica o comprometimento de todas as linhagens hipofisárias, embora frequentemente seja usado quando a função da hipófise posterior per-

QUADRO I: Resumo das principais características do hipopituitarismo por mutações de alguns genes envolvidos no desenvolvimento hipofisário (adaptado de Alatzoglou K, 2009)

Factor de transcrição	Localização	Transmissão	Défices hormonais	RM	Outras características
POU1F1	3p11.2	AR, AD	GH, TSH, PRL	HHA	
PROP1	5q35.3	AR	GH, TSH, LH, FSH, PRL, défice ACTH com o tempo	HHA	Pode apresentar hiperplasia transitória da hipófise anterior
HESX1	3p14.3	AR, AD	DIGH, DHHC	HHA, HPE, ACC	Displasia septo-óptica
LHX3	9q34.3	AR	GH, TSH, LH, FSH, PRL, pode haver de ACTH	HHA, N, HA↑	Limitação rotação cervical, encurtamento cervical, surdez neurosensorial
LHX4	1q25.2	AD	CHHD (GH, TSH, ACTH, de gonadotrofinas variável)	HHA, HPE	Alterações cerebrales
SOX2	3q26.33	AD (<i>de novo</i>)	HH, Deficiência de GH variável	HHA	Anoftalmia/microftalmia, atresia esofágica, alterações genitourinárias, surdez neurosensorial, diplegia
SOX3	Xq27.1	Ligado ao X	DIGH ou DHHC	HHA, HPE	Atraso mental
OTX2	14q22.3	AD	DIGH ou DHHC (GH, TSH, PRL, FSH, LH)	N, HHA, HPE	Anoftalmia bilateral, microftalmia bilateral severa
TBX19 (TPIT)	1q24.2	AR	ACTH	N	Neonatal
DAX-1	Xp21.2	Ligado ao X	HH e hipoplasia adrenal congénita	N	

AR – autossómico recessivo; AD – autossómico dominante; DIGH – défice isolado de GH; DHHC – deficiência hormonal hipofisária combinada; HH – hipogonadismo hipogonadotrófico; N – normal; HHA – hipoplasia hipófise anterior; HPE – hipófise posterior ectópica; ACC – agenesia corpo caloso.

manece intacta⁶. É uma condição rara, com uma prevalência de 45,5 casos por 100.000 e uma incidência de 4,2 casos por 100.000 por ano⁷. Existem diversas causas identificadas de hipopituitarismo. As causas congénitas são raras, com uma incidência de 1:3.000 a 1:4.000 nascimentos⁸.

O hipopituitarismo congénito pode ser causado por mutações em qualquer um dos genes envolvidos no desenvolvimento hipofisário (quadro I)^{2,9,10}. Manifesta-se como défice hormonal isolado ou combinado, quando uma ou mais hormonas estão afectadas. Em alguns casos os défices hormonais podem apresentar-se como parte de uma síndrome genética. Os avanços recentes na biologia molecular têm permitido uma melhor compreensão da embriogénese hipofisária normal e das mutações envolvidas na etiologia do hipopituitarismo congénito^{4,11}.

EMBRIOGÉNESE HIPOFISÁRIA

O desenvolvimento hipofisário ocorre precocemente durante a embriogénese e é semelhante em todos os vertebrados^{3,4}. O conhecimento actual acerca da embriogénese hipofisária resulta de estudos experimentais em modelos animais (sobretudo no rato), que permitiram categorizar os genes necessários ao desenvolvimento e função hipofisárias¹⁰. A hipófise tem uma dupla origem embrionária na ectoderme oral (lobo anterior e lobo intermédio) e no diencéfalo ventral ou ectoderme neural (lobo posterior)^{2-4,11,12}. O seu desenvolvimento ocorre numa sequência de eventos bem definida que inclui:

- 1) Formação do placódio hipofisário, por volta das 4-6 semanas, no tecto da cavidade oral primitiva e que contacta com o pavimento do diencéfalo ventral;
- 2) Invaginação da ectoderme oral e formação da bolsa de Rathke rudimentar com evaginação do diencéfalo ventral, que forma a hipófise posterior;
- 3) Formação da bolsa de Rathke definitiva;

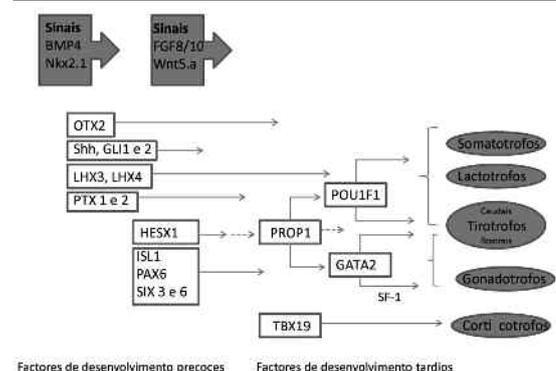
- 4) Diferenciação espacial e temporal das diferentes linhagens celulares que formam a hipófise anterior adulta.

Às sete semanas a vasculatura hipofisária anterior começa a desenvolver-se e por volta das vinte semanas o sistema porta-hipofisário está estabelecido¹. À excepção dos lactotrofos, a diferenciação celular major da glândula hipofisária ocorre durante as primeiras doze semanas¹. Os corticotrofos identificam-se às 6 semanas e a ACTH às 7 semanas, os somatotrofos às 8 semanas. Às 12 semanas, os tirotrofos expressam TSH e os gonadotrofos LH e FSH. Inicialmente a prolactina, em conjunto com a GH, é expressa nos mamossomatotrofos. A expressão de prolactina pelos lactotrofos bem diferenciados só é evidente depois das 24 semanas¹. A expressão espacial e temporal coordenada de moléculas sinalizadoras e de factores de transcrição é fundamental para a complexa cascata genética do comprometimento de órgão, diferenciação e proliferação celulares^{3,11,13}.

SINAIS MORFOGENÉTICOS E FACTORES DE TRANSCRIÇÃO

A indução e formação da bolsa de Rathke depende de sinais indutores sequenciais do diencéfalo². As moléculas sinalizadoras permitem a expressão de factores de transcrição que vão determinar a diferenciação das células hipofisárias (figura 1)². A expressão da BMP-4 (*bone morphogenetic pro-*

FIGURA 1: Expressão de moléculas sinalizadoras e factores de transcrição necessários para o desenvolvimento hipofisário (adaptado de Romero C] et al, 2011)



tein 4) e da TTF1 (*thyroid transcription factor 1*) ou Nkx2.1, no diencéfalo ventral, em conjunto com o Shh (*Sonic hedgehog homologue*) da ectoderme neural iniciam a formação do primórdio da bolsa de Rathke^{4,12}. A sinalização pelo FGF 8 (*fibroblast growth factor 8*), FGF10 (*fibroblast growth factor 10*) e Wnt5a (*Wingless 5a*) em conjunto com os factores de transcrição precoces GLI1 e GLI2, LHX3 (*LIM hoemobox protein 3*), PITX1 e PITX2 direccionam a progressão do desenvolvimento embrionário resultando no desenvolvimento das células hipofisárias progenitoras¹². Estes eventos são seguidos pela expressão de HESX1, SIX3, SIX 6, ISL1 e PAX6, importantes para o desenvolvimento, proliferação e migração celulares¹⁰. Os genes SOX são expressos por todo o sistema nervoso central e parecem ser importantes para a morfogénese apropriada da bolsa de Rathke³. HESX1 ou RPX (*Rathke pouch homeobox*) é também um marcador precoce, fundamental na determinação e diferenciação da glândula⁴. A sua expressão mantém-se exclusivamente na bolsa de Rathke até a sua atenuação permitir a expressão máxima do PROP1 (*prophet of Pit1*), fundamental para a diferenciação espacial e terminal dos tipos celulares hipofisários específicos¹². O PROP1 ajuda a induzir a expressão do POU1F1 (também conhecido como PIT1) que leva à diferenciação terminal dos somatotrofos, lactotrofos e tirotrofos caudais. Subsequentemente, a expressão de GATA2, a activação de SF1 (*steroidogenic factor 1*) e DAX-1 são importantes para a diferenciação dos tirotrofos rostrais e dos gonadotrofos. O comprometimento da linhagem corticotrófica, apesar de ocorrer mais precocemente, é independente das linhagens determinadas pelo POU1F1¹. A expressão do TBX19 (ou TPIT) nas células produtoras de POMC, regula a diferenciação dos corticotrofos¹².

As mutações de genes implicados nos estádios mais precoces do desenvolvimento hipofisário resultam em síndromes que combinam hipopituitarismo, defeitos extra-hipofisários e da linha média². No outro extremo

situam-se as mutações de genes necessários para a diferenciação de cada um dos tipos celulares, que resultam em défices hormonais isolados². Muitos dos factores codificados por estes genes para além de serem cruciais para o desenvolvimento hipofisário são também importantes para a sobrevivência celular, assim, o fenótipo clínico inicial pode progredir, em alguns doentes, para deficiências hormonais adicionais¹¹.

ETIOLOGIA DAS DEFICIÊNCIAS HORMONAIS HIPOFISÁRIAS COMBINADAS

DEFICIÊNCIAS HORMONAIS HIPOFISÁRIAS COMBINADAS ASSOCIADAS A SÍNDROMES DISMÓRFICAS

Displasia septo-óptica (DSO) e variantes

A DSO é uma condição rara, muito heterogénea, definida pela presença de pelo menos dois de três critérios: 1) hipoplasia do nervo óptico; 2) malformações cerebrais da linha média; 3) hipoplasia hipofisária com hipopituitarismo variável^{2,4,9}. Cerca de 30% dos afectados manifestam a tríade completa, 62% têm algum grau de hipopituitarismo e em 60% há ausência de septo pelúcido^{2,4,9}. As alterações endócrinas evoluem com o tempo, com perda progressiva de função^{2,3}. O mais comum é a deficiência de GH, seguida pelas deficiências de TSH e ACTH e, muito raramente, de vasopressina. A secreção de gonadotrofinas raramente está preservada². A etiologia desta síndrome é, provavelmente, multifactorial com uma combinação de factores genéticos e ambientais^{2,4}. Mutações nos genes HESX1, SOX2 e SOX3 poderão estar implicadas, embora na maior parte dos casos não se consiga identificar alguma mutação².

Mutações no gene HESX1

O factor de transcrição HESX1 é um dos marcadores mais precoces do desenvolvimento embrionário da hipófise primordial e desempenha um papel crucial na determi-

nação e diferenciação iniciais da glândula². A sua expressão começa a desaparecer a partir da décima segunda semana, o que é fundamental para a activação de outros genes, como o PROP1, e consequente diferenciação celular progressiva². Várias mutações autossómicas dominantes (AD) e recessivas (AR) foram identificadas, com manifestações clínicas variáveis, sem correlação genótipo-fenótipo bem estabelecida². As mutações heterozigóticas estão associadas a fenótipos menos severos, caracterizados, nas formas clássicas, por deficiência idiopática de GH com hipófise posterior ectópica ou não descida⁹. No geral a frequência de mutações HESX1 na DSO é baixa (<1%)^{2,4}. No entanto, estudos recentes, ao evidenciar a sua interacção com outros factores de desenvolvimento hipofisário (por exemplo, SIX3, PROP1, entre outros), salientam a complexidade da sua função no desenvolvimento hipofisário¹⁰.

Mutações nos genes SOX2 e SOX3

Os genes SOX2 e SOX3 são marcadores precoces das células germinativas embrionárias e a sua expressão diminui à medida que a diferenciação celular progride². As mutações heterozigóticas no SOX2 estão associadas a anofthalmia/microftalmia, atraso do desenvolvimento, dificuldades na aprendizagem, atresia esofágica e anomalias genitais^{2,9}. Os indivíduos afectados apresentam também hipoplasia da hipófise anterior e hipogonadismo hipogonadotrófico^{2,9}. Os indivíduos do sexo masculino com mutações no gene SOX3 apresentam graus variáveis de hipopituitarismo e hipoplasia infundibular, hipófise posterior ectópica ou não-descida, anomalias do corpo caloso com ou sem atraso mental^{2,9}.

Mutações no gene OTX2

OTX2 é um factor de transcrição expresso precocemente nas células da neuroectoderme anterior do prosencéfalo e mesencéfalo, que também desempenha uma função no desenvolvimento ocular¹². Apesar das

mutações neste gene estarem geralmente associadas a malformações oculares (anofthalmia, microftalmia), vários estudos descrevem a presença de alterações na estrutura e função hipofisárias em cerca de 30% dos doentes¹⁰. As várias mutações conhecidas estão associadas a um amplo espectro de fenótipos¹⁰. Estudos recentes parecem indicar um efeito negativo do gene OTX2 mutado na activação do HESX1 e o desenvolvimento subsequente de deficiências hormonais combinadas¹².

Hipopituitarismo com alterações na espinal medula (LHX3)

A expressão do LHX3 é detectada precocemente na bolsa de Rathke, na espinal medula e nos neurónios motores e persiste na hipófise adulta^{3,9,12}. É essencial para a formação dos gonadotrofos, tirotrofos, somatotrofos e lactotrofos³. As mutações homozigóticas do LHX3 são uma causa rara de hipopituitarismo, com uma incidência de 2,2% nos doentes com deficiências hormonais hipofisárias combinadas¹². Os indivíduos afectados apresentam um fenótipo endócrino semelhante ao que ocorre nas mutações do PROP1 (défice de GH, TSH, LH, FSH e PRL) associado a coluna cervical curta e rígida com limitação na rotação cervical e do tronco^{3,9}. Recentemente foi descrita a deficiência de ACTH². A morfologia hipofisária é variável, a hipófise anterior pode estar diminuída ou alargada, simulando a presença de um microadenoma^{2,3}.

Hipopituitarismo com alterações cerebelosas (LHX4)

O LHX4 pertence à mesma família do LHX3 e a sua expressão ocorre no córtex, na hipófise e na espinal medula¹². Enquanto o LHX4 é necessário para a proliferação das células precursoras de linhagem, o LHX3 é necessário para estabelecer o destino dessas células¹⁰. As mutações heterozigóticas LHX4 são raras e resultam em graus variáveis de hipopituitarismo com défices de GH, TSH,

ACTH e gonadotrofinas². Podem estar associadas a sela turca hipoplásica, malformação das amígdalas cerebelosas e malformação de Chiari^{2,4}. Recentemente, a descoberta de uma nova mutação sugere e possibilidade de uma relação funcional entre o LHX4 e o POU1F1^{10,12}.

Outras síndromes

Holoprosencefalia e genes GLI

Condição heterogénea que pode estar associada com defeitos nasais, oculares, do corpo caloso, hipotálamo e hipófise. A diabetes insípida é a endocrinopatia associada mais frequente, embora deficiências de hormonas da hipófise anterior também possam ocorrer². Foram identificadas mutações heterozigóticas no GLI2 em alguns doentes com holoprosencefalia⁴. Os genes GLI estão implicados na mediação do sinal SHH. Indivíduos com mutações GLI2 apresentam alteração na função hipofisária, defeitos craniofaciais variáveis, polidactilia, narina e incisivo central únicos, agenesia parcial do corpo caloso, entre outras^{2,4}.

Síndrome de Rieger (PITX2)

Síndrome heterogénea, de transmissão AD, que se caracteriza por malformação do compartimento anterior do olho, hipoplasia dentária, protuberância umbilical e alterações cerebrais. Resulta de mutações heterozigóticas no gene PITX2². Estes doentes podem apresentar hipoplasia da hipófise anterior mas ainda não está descrito nenhum caso com deficiência hormonal associada^{2,3}.

DEFICIÊNCIAS HORMONAIS HIPOFISÁRIAS COMBINADAS NÃO-SINDRÓMICAS

Mutações PROP1

A expressão de PROP1 inicia-se na bolsa de Rathke na décima semana, exhibe um pico na décima segunda e desaparece por volta da décima quinta semana². Actua como repressor transcricional da expressão de

HESX1 e como activador da expressão de POU1F1. A correcta repressão temporal do PROP1 é fundamental para a determinação do POU1F1, mas também está envolvida no estabelecimento de outras linhagens. A sobre-expressão deste gene resulta no atraso da diferenciação dos gonadotrofos, défice transitório de gonadotrofinas e atraso pubertário². O papel do PROP1 no desenvolvimento embrionário foi demonstrado em ratos anões Ames portadores de mutação PROP1. Nestes animais verificou-se ausência de desenvolvimento das linhagens celulares determinadas por este factor (somatotrofos, lactotrofos e tirotrofos) manifestando-se por défices de GH, PRL e TSH, bem como diminuição da expressão de gonadotrofinas e níveis reduzidos de LH e FSH². Mutações recessivas no gene PROP1 são a causa mais comum de deficiências hormonais hipofisárias combinadas no ser humano, especialmente nos casos familiares (até 50%)^{2,3,9}. A mutação mais frequente, identificada em 50 a 72% dos casos, é uma deleção 2-pb no exão 2 que origina uma proteína truncada (s109X), mas várias outras mutações já foram descritas^{2,3,9,14}. O espectro de deficiências hormonais e a sua evolução é muito variável. A maioria dos doentes apresenta deficiência de GH precocemente, embora Arroyo A et al tenha descrito um caso de crescimento normal e estatura final normal num portador de mutação PROP1 não tratado^{2,9,15}. O défice de TSH é muito variável, podendo não se manifestar à nascença. O défice de gonadotrofinas pode manifestar-se ao nascimento com micropénis e criptorquidia, ausência de puberdade ou desenvolvimento pubertário normal com infertilidade^{2,3,9}. Apesar de não ser expresso nos corticotrofos, o PROP1 parece ser necessário para a manutenção desta população^{2,4}. Os níveis de ACTH e cortisol são normais no nascimento, mas parecem diminuir com a idade, o que implica a necessidade de uma vigilância periódica destes doentes³. A hipófise anterior pode ter dimensões variáveis. Em alguns doentes

observa-se aumento do seu tamanho, sugestivo da presença de tumor mas que acaba por regredir com o tempo originando uma sela turca parcialmente vazia^{2,9}.

Mutações POU1F1

POU1F1 é um factor de transcrição específico da hipófise, com expressão relativamente tardia mas que persiste durante toda a vida^{2,3}. A sua expressão está restrita à hipófise anterior e é essencial para a diferenciação dos somatotrofos, lactotrofos e tirotrofos e subsequente expressão dos genes GH1, prolactina e β -TSH^{2,12}. Foram já descritas 27 mutações, 22 recessivas e 5 dominantes³. O espectro de deficiências hormonais é variável e geralmente mais severo comparativamente com as mutações PROP1³. O défice de GH e PRL ocorre precocemente, o de TSH pode manifestar-se posteriormente na infância. A ressonância magnética demonstra uma hipófise anterior normal ou de reduzidas dimensões, hipófise posterior e infundíbulo normais^{2,3,9}. Recentemente foi descoberto um novo factor regulador hipofisário, denominado Atbf1, que poderá estar envolvido na expressão e regulação do POU1F1. Ratinhos com mutações Atbf1 apresentam expressão diminuída de POU1F1, GH e β -TSH¹⁰.

DEFICIÊNCIAS HORMONAIS ISOLADAS

Para além dos genes envolvidos na deficiência hormonal hipofisária combinada, foram já caracterizadas mutações em vários genes responsáveis pela produção de determinadas hormonas isoladamente. Apesar da maioria dos indivíduos portadores destas

mutações apresentar deficiência de uma única linhagem, vários estudos demonstram a presença simultânea de outros défices hormonais, a presença de defeitos anatómicos ou o desenvolvimento posterior de outros défices¹². O défice de somatotropina é o mais frequente. O défice isolado de TSH é muito raro e pode ser consequência de mutações nos genes do receptor TRH ou β -TSH⁴. Estão descritos apenas cinco casos de défice isolado de ACTH associados a mutações no gene POMC, PC1 ou TBX19/TPIT⁴.

DEFICIÊNCIA DE SOMATOTROPINA

A deficiência de somatotropina tem uma incidência de 1:4000-1:10000 nascimentos e 5 a 30% dos casos são familiares⁴. Cerca de 12,5% dos doentes apresentam mutação no gene GH1². Mutações nos genes do receptor da hormona libertadora de GH (GHRHR) e dos factores de transcrição SOX 3 e HESX1 são também conhecidas². Existem quatro formas descritas de deficiência congénita isolada de somatotropina (quadro II).

HIPOGONADISMO

HIPOGONADOTRÓFICO ISOLADO

O hipogonadismo hipogonadotrófico isolado é quatro vezes mais frequente no sexo masculino, com uma incidência variável entre 1:10000-1:86000 nascimentos⁴. Vários genes foram já identificados (quadro III) e cerca de 30% dos casos são explicados por mutações em onze genes¹⁶. No entanto, a base genética da maioria dos casos permanece por esclarecer e, provavelmente envolve mais do que um gene e a interacção com factores ambientais^{16,17}. O défice parcial ou total de olfacto (anosmia) está presente em cerca de 60% destes doentes, constituindo a síndrome

QUADRO II: Formas genéticas de deficiência congénita isolada de somatotropina (adaptado de Alatzoglou K, 2009)

Tipo	Transmissão	Fenótipo	Gene
IA	AR	GH indoseável, anticorpos anti-GH após tratamento	GH1
IB	AR	GH diminuída, sem anticorpos	GH1, GHRH
II	AD	Baixa estatura menos severa, fenótipo variável	GH1
III	Ligada ao X	Agamaglobulinemia/hipogamaglobulinemia	Desconhecido (SOX3?)

AD – autossómica dominante; AR – autossómica recessiva.

QUADRO III: Bases genéticas do hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático (adaptado de Bianco and Kaiser, 2009)

Gene	Produto do gene	Transmissão	% de casos total
<i>Síndrome de Kallman (~60% do total)</i>			
KAL1	Anosmina 1	Ligada ao X	3-6
FGFR1	Receptor do factor de crescimento dos fibroblastos 1	AD	6
FGF8	Factor de crescimento dos fibroblastos 8	AD	<2
PROK2, PROKR2	Procinetina 2, receptor procinetina 2	AR	3-6
CHD7	Chromodomain-helicase-DNA-binding protein 7	Não identificado	6
<i>Hipogonadismo hipogonadotrófico isolado sem anosmia (~40% do total)</i>			
GNRHR	Receptor GnRH	AR	6,5-16
KISS, KISS1R	Kisspeptin 1, receptor KISS 1	AR	2
TAC3, TACR3	Neurocinina B, receptor neurocinina B	AR	Desconhecida
LEP, LEPR	Leptina, receptor leptina	AR	<2
PCSK1	Convertase neuroendócrina 1	AR	<2

AD – autossómica dominante; AR – autossómica recessiva.

me de Kallman^{4,17}. As mutações associadas com esta síndrome codificam proteínas envolvidas na regulação da migração dos neurónios olfactivos e produtores de GnRH, como é o caso da anosmina, codificada pelo gene KAL1¹⁷. Nos indivíduos sem alterações olfactivas, os mecanismos moleculares são múltiplos e podem envolver genes que regulam o desenvolvimento e a secreção ou acção da GnRH¹⁷. Clinicamente caracteriza-se por atraso ou ausência do desenvolvimento sexual associado a níveis inapropriadamente reduzidos de gonadotrofinas e esteróides sexuais.

O factor de transcrição DAX1 é expresso em vários tecidos, nomeadamente no hipotálamo e hipófise e interage com o SF-1, fundamental para o desenvolvimento gonadal e adrenal⁴. Mutações no DAX-1 causam hipogonadismo hipogonadotrófico e hipoplasia adrenal congénita que pode originar crise adrenal severa no período neonatal⁴.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS, INVESTIGAÇÃO DIAGNÓSTICA E SEGUIMENTO

As manifestações clínicas resultam do somatório dos défices hormonais presentes. No período neonatal precoce são, em geral, inespecíficas incluindo hipoglicemia, icterí-

cia prolongada e má evolução ponderal³. O quadro clínico pode ser grave nos casos em que ocorre défice de ACTH. Os recém-nascidos do sexo masculino podem apresentar micropénis e criptorquidia. Após este período as manifestações clínicas só se tornam mais evidentes a partir do primeiro ano de vida, no caso de défice de GH ou na puberdade, face ao atraso de desenvolvimento pubertário. Na ausência de um elevado nível de suspeição clínica, o diagnóstico é frequentemente adiado: apesar de até 52% dos doentes com hipopituitarismo apresentarem complicações pós-natais, o diagnóstico neonatal precoce só é feito em 23% dos casos².

Actualmente e apesar dos grandes avanços no esclarecimento dos mecanismos de desenvolvimento hipofisário, no contexto de deficiência hormonal hipofisária, o diagnóstico de mutações é ainda raro⁴. Reynaud et al testou cinco das mutações mais frequentes (POU1F1, PROP1, LHX3, LHX4 e HESX1) em 195 doentes. Apenas 13,5% dos doentes apresentava mutação. Quando considerava os casos familiares a prevalência aumentava para 52,4%¹⁸. O diagnóstico do hipopituitarismo, independentemente da sua etiologia, baseia-se em doseamentos hormonais basais, provas de estimulação e exames imagiológicos (principalmente a ressonância magnética). A

realização do estudo genético deve ser considerada quando a suspeita clínica, analítica e imagiológica da presença de mutações é elevada. O amplo espectro de fenótipos possível dificulta a criação de um algoritmo de diagnóstico genético linear⁴. Apesar da importância do estudo genético na abordagem do hipopituitarismo congénito permanecer por estabelecer a sua utilização pode conduzir a um diagnóstico precoce e reduzir a morbi-mortalidade³. Por exemplo, a detecção de mutações PROP1 ou HESX1 pode alertar para a possível evolução de deficiência de cortisol e no caso da presença de uma glândula hipofisária aumentada a detecção de mutações PROP1 ou LHX3 permite fazer o diagnóstico diferencial com lesões tumorais e evitar assim a realização de uma intervenção cirúrgica desnecessária³. Para além disso, a documentação de uma mutação coloca o doente, teoricamente, em maior risco de progredir para outras deficiências hormonais e, como tal a vigilância e rastreio de défices hormonais adicionais pode potencialmente reduzir a morbilidade⁴. O diagnóstico antenatal não é considerado pertinente uma vez que é uma condição com tratamento disponível³.

por identificar. Um dos grandes desafios colocados na compreensão da genética do hipopituitarismo resulta da grande variabilidade de fenótipos e da sua evolução com o tempo. É necessário um elevado nível de suspeição com base em parâmetros clínicos, analíticos e imagiológicos mas o diagnóstico e tratamento precoces podem evitar a morbilidade associada aos défices hormonais hipofisários. No futuro, os avanços na terapia génica poderão eliminar a necessidade de terapêutica hormonal de substituição crónica e fornecer uma potencial oportunidade de cura¹⁰.

CONCLUSÃO

O hipopituitarismo congénito é uma condição rara. Nas últimas décadas a investigação nesta área, principalmente com o auxílio de modelos animais, tem permitido uma maior compreensão dos mecanismos de desenvolvimento hipofisário. A elucidação de várias mutações em genes de moléculas sinalizadoras e factores de transcrição permitiu a identificação de vários fenótipos que combinam uma ou mais deficiências hormonais hipofisárias ou estão associados a síndromes dismórficas. A reduzida prevalência das mutações já conhecidas, especialmente nos casos esporádicos, faz suspeitar da existência de vários outros factores ainda

BIBLIOGRAFIA

1. Melmed S, Kleinberg D. Anterior Pituitary. In: Kronenberg H, Melmed S, Polonsky K et al. *Williams Textbook of Endocrinology*. 11ª edição. Saunders Elsevier. 2008, 177-261
2. Alatzoglou K, Dattani M. Genetic forms of hypopituitarism and their manifestations in the neonatal period. *Early Hum Dev* 2009; 85(11): 705-12
3. Mehta A, Dattani MT. Development disorders of the hypothalamus and pituitary gland associated with congenital hypopituitarism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22(1): 191-206
4. Dattani M. Novel insights into the aetiology and pathogenesis of hypopituitarism. *Horm Res* 2004; 62 (suppl 3): 1-13
5. Schneider H, Aimaretti G, Kreitschamm-Andermahr I, Stalla GK, Ghigo E. Hypopituitarism. *Lancet* 2007; 369: 1461-70
6. Toogood A, Stewart P. Hypopituitarism: clinical features, diagnosis and management. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2008; 37: 235-261
7. Regal M, Paramo C, Sierra SM, Garcia-Mayor RV. Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult caucasian population in north-western Spain. *Clin Endocrinol (Oxford)* 2001; 55: 735-40
8. Castinetti F, Reynaud R, Saveanu A et al. Clinical and genetic aspects of combined pituitary hormone deficiencies.
9. Kelberman D, Dattani M. Hypopituitarism oddities: congenital causes. *Horm Res* 2007; 68(suppl 5): 138-144
10. Romero C, Pine-Tadwell E, Radovick S. Novel mutations associated with combined pituitary hormone deficiency. *J Mol Endocrinol* 2011; 46 (3): R93-R102
11. Radovick S, Romero C. States of pituitary hypofunction. *Genetic Diagnosis of Endocrine Disorders*. Roy Weiss, Samuel Refetoff. Academic Press. First edition 2010
12. Romero C, Nesi-França S, Radovick S. The molecular basis of hypopituitarism. *Trends Endocrinol Metab* 2009; 20(10): 506-516
13. Kelberman D, Rizzoti L, Lovell-Badge R, Robinson IC, Dattani MT. Genetic regulation of pituitary gland development in human and mouse. *Endocr Rev* 2009; 30(7): 790-829
14. Lemos M et al. PROP1 gene analysis in Portuguese patients with combined pituitary hormone deficiency. *Clin Endocrinol* 2006; 65: 479-485
15. Arroyo A, Pernasetti F, Vasilyev VV, Amato P, Yen SS, Mellon PL. A unique case of combined pituitary hormone deficiency caused by a PROP1 gene mutation (R120C) associated with normal height and absent puberty. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 57: 283-91
16. Pitteloud N, Durrani S, Raivio T, Sykiotis GP. Complex genetics in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Front Horm Res* 2010; 39: 142-153
17. Bianco S, Kaiser U. The genetic and molecular basis of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Nat Rev Endocrinol* 2009; 5(19): 569-576
18. Reynaud R et al. Genetic screening of combined pituitary hormone deficiency: experience in 195 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(9): 3329-3336

Factores genéticos de susceptibilidade para a retinopatia diabética em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2

Genetic susceptibility factors for diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus

Fernanda Azancoth¹, Peter Pêgo^{1,2}, Manuel Bicho¹, Constança Coelho¹

¹ Laboratório de Genética, Centro de Cardiologia, Faculdade de Medicina de Lisboa.

² Serviço de Oftalmologia, Hospital Prof. Dr. Fernando da Fonseca, Amadora, Portugal.

Correspondência: Constança Coelho › Laboratório de Genética › Faculdade de Medicina de Lisboa › Edifício Egas Moniz, Piso 1C › Av. Prof. Egas Moniz › 1649-028 LISBOA › constancacoelho@fm.ul.pt

RESUMO

A diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é responsável por uma elevada morbilidade e mortalidade em todo o Mundo, afectando significativamente a qualidade de vida, essencialmente devido às suas complicações. Dentre essas, a retinopatia diabética (RD) é considerada uma das mais graves, calculando-se que seja responsável por 4,8% dos indivíduos cegos em todo o mundo. Vários estudos sugerem uma componente genética como um dos principais factores para o aparecimento e desenvolvimento da RD, e algumas variantes genéticas têm sido associadas ao risco de ocorrência de RD em diferentes populações. Dos vários genes candidatos, o gene do VEGF (*vascular endothelial growth factor*) é um dos mais estudados pois, por promover a angiogénese e a neo-vascularização, desempenha um papel fundamental nas complicações microvasculares da retina na RD. Outro importante gene candidato é o RAGE (*receptor for advanced glycation end products*), activado pelos AGEs (*advanced glycation end products*), e, mais recentemente, os genes da paraoxonase, PON1 e PON2, associada ao controlo glicémico. No entanto, permanecem desconhecidos os mecanismos genéticos responsáveis por essa susceptibilidade. O objectivo deste artigo é rever a literatura existente sobre este assunto, por forma a tentar esclarecer a contribuição desses genes para o aparecimento e agravamento da RD.

PALAVRAS-CHAVE

Diabetes mellitus tipo 2; Retinopatia diabética; Predisposição genética; VEGF; RAGE; PON.

ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus (DM2) is responsible for a high morbidity and mortality worldwide, significantly affecting quality of life, mainly due to its complications. Among these, diabetic retinopathy (DR) is considered one of the most serious, estimated to be responsible for 4,8% of blind people around the world. Several studies suggest a genetic component as a major factor for the onset and progression of DR, and some genetic variants have been associated with the risk of occurrence of DR in different populations. Of the several candidates genes, VEGF (vascular endothelial factor) is one of the most studied since, due to promoting angiogenesis and neo-vascularization, plays a key role in the retinal microvascular complications of DR. Another important candidate gene is RAGE (receptor for advanced glycation end products), activated by AGEs (advanced glycation end

products) and, more recently, the paraoxonase genes, PON1 and PON2, and associated with glycemic control. However, the genetic mechanisms responsible for this susceptibility still remain unknown. The goal of this paper is to review the existing literature on this subject in order to try to clarify the contribution of these genes to the onset and progression of DR.

KEYWORDS

Diabetes mellitus type 2; Diabetic retinopathy; Genetic predisposition; VEGF; RAGE; PON.

INTRODUÇÃO

A diabetes mellitus (DM) é hoje considerada um dos mais graves problemas de saúde pública em todo o mundo¹. O número de pessoas afectadas com diabetes no mundo ocidental tem vindo a aumentar nos últimos anos, tendo sido de 135 milhões em 2005², 170 milhões em 2008 e 285 milhões em 2010³. De acordo com o estudo "The Global Prevalence of Diabetes", a Índia, a China e os Estados Unidos são os países com maior prevalência de DM⁴. Em Portugal estima-se que a prevalência total seja de 12,4% da população, sendo mais prevalente no sexo masculino (14,7%) e na faixa etária entre os 60 e os 79 anos, independentemente do género (27,1%)⁵. Com base nas alterações demográficas, prevê-se que em 2030 o total de pessoas afectadas seja de 366 milhões, sendo que os maiores aumentos relativos deverão ocorrer no Médio-Oriente, na África subsaariana, e na Índia⁶. Considera-se que 90% a 95% dos casos de DM seja de diabetes mellitus tipo 2 (DM2)^{2,7}.

A DM2 é uma das doenças que mais tem apresentado alterações epidemiológicas, verificando-se não só um aumento da incidência mas também uma diminuição da idade de diagnóstico⁸. É considerada uma doença crónica, multi-sistémica, que resulta de alterações no mecanismo de secreção e acção da insulina⁹, como consequência da resistência a essa hormona por parte dos tecidos periféricos e da sua secreção deficiente pelas células β do pâncreas². Os prin-

cipais factores de risco para a DM2 são a obesidade⁹ e o excesso de peso, agravados pelo estilo de vida sedentário, o consumo calórico excessivo, o abuso do álcool e o uso do tabaco¹⁰, todos factores de risco modificáveis e, portanto, passíveis de prevenção¹¹. No entanto, as diferenças observadas entre populações quanto ao grau de susceptibilidade para a DM2 levam a supor que factores genéticos tenham um papel importante na manifestação desta patologia. Estudos em gémeos monozigóticos mostram que a DM2 apresenta uma concordância entre 50-92%, maior do que a concordância de 37% encontrada em gémeos dizigóticos^{12,13}. No entanto, e apesar de serem vários os genes candidatos como eventuais responsáveis para o desenvolvimento da DM2, os genes definitivos não estão identificados^{14,15}.

A DM2 está associada a um conjunto de complicações macrovasculares e microvasculares, como enfarte agudo do miocárdio e doença arterial periférica, responsáveis pelo grande aumento de mortalidade e morbidade, e pela considerável diminuição da qualidade de vida destes pacientes^{2,16,17}.

Ao nível microvascular, as co-morbilidades como a retinopatia, a nefropatia e a neuropatia diabéticas apresentam-se como as principais causas de cegueira, doença renal grave e amputação não traumática dos membros inferiores, respectivamente¹⁸. No que respeita à RD, estima-se que ocorra após cerca de 15 anos de diagnóstico da DM2¹⁹, sendo considerada a principal causa de cegueira no mundo ocidental, responsável por 4,8% dos indivíduos cegos em todo o mundo^{20,21}.

A duração da DM2, o controlo glicémico, a insulino-resistência e a hipertensão arterial têm sido apontados como os maiores factores de risco tanto para o aparecimento como para a progressão da RD^{20,22}.

A patogénese e os mecanismos exactos para o desenvolvimento da RD são complexos e ainda não totalmente conhecidos. Alguns dos factores que têm sido apontados como decisivos são a isquémia, as alterações na permeabilidade vascular e a libertação de factores de crescimento com consequente angiogénese e neovascularização, sendo que tanto a hiperglicémia como a insulino-resistência parecem desempenhar um papel importante nas complicações microvasculares. A hiperglicémia será responsável pela activação de várias vias bioquímicas a ela secundárias, que podem influenciar diversos factores vasoactivos provavelmente fundamentais no aparecimento de alterações funcionais e morfológicas na retina de pacientes com diabetes²³.

O objectivo deste artigo é rever os estudos que investigaram a associação entre os principais factores de risco e a sua contribuição para o aparecimento e desenvolvimento da RD, dando especial relevância aos de carácter genético.

MÉTODOS

Foi realizada uma procura sistemática da literatura, utilizando a base de dados electrónica PubMed. Os critérios de procura incluíram estudos publicados até Dezembro de 2010 e utilizaram as palavras-chave *Diabetes type 2, Diabetic retinopathy, Pathogenesis, Genetic predisposition, Polymorphism, Vascular Endothelial Growth Factor, Advanced Glycation End Products, Receptor of Advanced Glycation End Products, Paraoxonase, Treatment*. Foram seleccionados todos os artigos cujo acesso tenha sido na íntegra, excluindo abstracts e reports com dados inconclusivos. As publicações não

relacionadas foram descartadas dos resultados da procura.

FACTORES DE RISCO PARA A RETINOPATIA DIABÉTICA

O aumento da incidência e prevalência de quadros clínicos derivados de complicações microvasculares em indivíduos diabéticos é em grande parte influenciado pela hiperglicémia, característica desses pacientes, e vários são os estudos que apontam a hiperglicémia e os mecanismos a ela subsequentes como um dos principais ou mesmo o principal factor de risco para o aparecimento e desenvolvimento da RD^{2,23,24}. Também a duração da DM tem sido reportada como outro factor de risco *major* para o seu desencadeamento²⁵. No grupo de indivíduos com DM2, diagnosticados há menos de cinco anos, 24% apresentam RD, e esta incidência aumenta para 40% nos que não apresentam controlo glicémico. Ao fim de 20 anos de diagnóstico, estas incidências aumentam para 53% e 84%, respectivamente²⁶. Com o agravamento do quadro clínico, a perda visual afecta 5-10% desses indivíduos²⁷. Neste sentido, a incidência da RD vê o seu maior aumento com o aumento do tempo de diagnóstico. A RD proliferativa, que é a forma mais grave da doença, desenvolve-se em 2% dos doentes com o diagnóstico da doença até os cinco anos, sendo a sua prevalência de aproximadamente 25% após 25 anos²⁶.

Pode-se afirmar que o controlo glicémico é o principal factor de risco modificável para a RD^{24,25,28}. Segundo o estudo UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*), que avaliou os factores de risco para a incidência e progressão da RD na DM2, existe uma forte associação entre a glicémia e as complicações vasculares. Os indivíduos com DM2 sujeitos a um controlo glicémico intensivo apresentaram uma diminuição significativa de 25% no risco de desenvolvimento de complicações microvasculares quando comparados com indivíduos sujeitos a tera-

pêuticas convencionais, a maioria devido a menos casos de fotocoagulação²⁹. Resultados semelhantes foram encontrados pelo grupo ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*), que verificou uma menor progressão da RD (7,3%) em indivíduos com controlo glicémico intensivo face a indivíduos com controlo glicémico convencional (10,4%)³⁰. Por outro lado, os dados destes dois estudos demonstraram a dificuldade em manter os níveis de glicémia adequados em indivíduos com DM2, principalmente por longos períodos. Por essa razão, a intervenção a nível de outros factores de risco, como a hipertensão, tem sido alvo de interesse, num esforço para diminuir a perda da visão devida à RD³¹. A hipótese de que o aumento da pressão sanguínea, através do seu efeito no aumento do fluxo sanguíneo, pode provocar lesões nas células endoteliais da retina em indivíduos diabéticos³¹ é sustentada por estudos clínicos em que se observou uma associação entre a hipertensão e a gravidade da RD^{32,33}. Sabe-se que indivíduos com DM2 possuem um risco 2,5 vezes superior de apresentar hipertensão do que indivíduos sem DM2, e que a hipertensão é mais prevalente nesses indivíduos do que naqueles que não apresentam a doença²⁸.

O grupo de estudo ACCORD³⁰ sublinha ainda a importância dos benefícios de um controlo glicémico adequado na redução da progressão da RD, bem como a aposta no tratamento rigoroso da dislipidémia, já que os níveis elevados de colesterol e triglicéridos parecem ter uma importância significativa como factores de risco adicionais para o desenvolvimento da RD e perda da visão³⁴.

Assim, e no que diz respeito aos factores de risco para a RD, existem fortes evidências de que a longa duração da DM, o deficiente controlo glicémico, a dislipidémia e a pressão arterial elevada são os mais relevantes factores de risco modificáveis responsáveis pelo aparecimento e progressão da RD²⁰.

PATOFISIOLOGIA DA RETINOPATIA DIABÉTICA

A RD resulta de alterações celulares e bioquímicas que à partida não são clinicamente evidentes³⁵. Inicia-se com o aparecimento de lesões microvasculares da retina, decorrentes de uma sucessão de acontecimentos que incluem microaneurismas, hemorragias, exsudados duros, manchas algodinosas e alterações microvasculares intraretinianas³⁶. A RD é uma doença que pode conduzir à cegueira por duas vias principais: angiogénese e neovascularização excessivas e desorganizadas, que conduzem a hemorragias intra-oculares e possível descolamento de retina com consequente grave perda visual, e lesão localizada na mácula com perda significativa da visão central^{24,37}. Historicamente a classificação da RD baseia-se em evidências oftalmoscópicas de gravidade crescente, que levam a uma classificação que abrange desde a ausência de retinopatia, a vários estadios de retinopatia não proliferativa, até retinopatia proliferativa avançada²⁵. Porém, esta classificação pode não reflectir a gravidade da doença em termos funcionais, uma vez que a presença de maculopatia diabética pode surgir em qualquer um dos estadios, com grave compromisso funcional da visão, mesmo em presença de poucos sinais oftalmoscópicos¹⁹. A RD é uma microangiopatia que afecta primariamente as arteríolas pré-capilares, os capilares e as vénulas pós-capilares da retina, sendo as alterações vasculares características quer de oclusão microvascular, quer de extravasamento vascular^{38,39}. A oclusão microvascular resulta de alterações capilares (perda de pericitos, espessamento da membrana basal, proliferação de células endoteliais) e de alterações hematológicas (formação de *rouleaux* de hemácias, aumento da adesividade e agregação plaquetárias). Esta oclusão microvascular conduz à não perfusão retiniana com consequente isquémia da mesma³⁷. Como resposta à isquémia retiniana, surgem anomalias

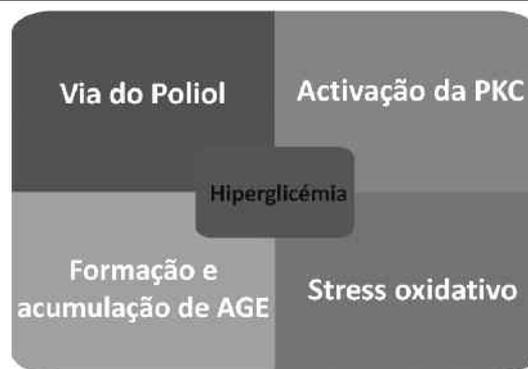
microvasculares intraretinianas (IRMA – *intraretinal microvascular abnormalities*) e neovascularização da retina e nervo óptico²⁶. Por sua vez, o extravasamento vascular deve-se a alterações da barreira hemato-retiniana interna, com extravasamento de componentes do plasma para a retina²⁴, sendo que o enfraquecimento localizado da parede vascular origina os microaneurismas visíveis na oftalmoscopia⁴⁰. As consequências deste extravasamento vascular serão o aparecimento de hemorragias retinianas e do edema retiniano que poderá ser localizado ou difuso⁴¹. De acordo com o aparecimento, localização e extensão de todas estas alterações, a RD será classificada em termos de gravidade³⁹.

Com a progressão da diabetes, a hiperglicémia provoca anomalias no fluxo sanguíneo e aumento da permeabilidade vascular, o que se vai reflectir na diminuição da actividade dos vasodilatadores tais como o óxido nítrico, aumento da actividade de vasoconstrictores como a angiotensina II e aumento de expressão e libertação de factores de permeabilidade vascular como o VEGF²². Este último é expresso pelas células endoteliais da retina, pelos pericitos e pelas células epiteliais da camada pigmentar em resposta à hipóxia, estimulando a angiogénese e a neovascularização e aumentando a permeabilidade capilar⁴⁰.

Várias alterações bioquímicas têm sido sugeridas para explicar como a hiperglicémia leva ao desenvolvimento da RD, embora nenhuma esteja cabalmente identificada como responsável: 1) a via do poliol, 2) a activação da proteína cinase C (PKC), 3) a formação e acumulação dos produtos finais de glicação avançada (AGE) e 4) a sobrecarga oxidante resultante dos vários mecanismos têm sido implicadas no desenvolvimento da RD, pois representam vias cruciais para o desenvolvimento de anomalias na retina neural e nos capilares localizados no interior da retina^{2,28} – Figura 1. Estes mecanismos são na sua maioria dependentes do

excesso de glicose nas células da retina, resultando num aumento dos níveis de glicose intracelular²⁴.

FIGURA 1: As quatro possíveis vias pelas quais a hiperglicémia poderá conduzir ao aparecimento das comorbilidades na DM: o aumento do fluxo pela via do poliol, a activação das isoformas da proteína cinase C (PKC), o aumento da formação dos produtos finais de glicação avançada (AGE) e a sobrecarga oxidativa.

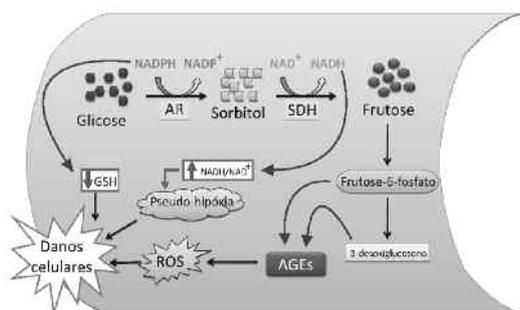


1. Via do poliol

Embora os principais substratos da via do poliol sejam os aldeídos, açúcares como a glicose e a galactose podem ser metabolizados pela aldose reductase⁴², o primeiro enzima desta via. A aldose reductase possui baixa afinidade para com a glicose nas concentrações normais encontradas em não-diabéticos, pelo que esta via contribui marginalmente para o metabolismo da glicose²². No entanto, na presença de elevados níveis de glicose intracelular, a metabolização desta pela via de poliol torna-se importante⁴³. A aldose reductase reduz a glicose a sorbitol, usando o NADPH como co-factor, e o sorbitol formado é posteriormente metabolizado em frutose pelo sorbitol desidrogenase, utilizando NAD⁺ como co-factor⁴⁴. Os efeitos decorrentes desta sucessão de reacções são variados: o sorbitol é um álcool polihidroxilado e, conseqüentemente, uma molécula hidrofílica, que não se difunde facilmente através das membranas celulares, acumulando-se intracelularmente com possíveis consequências osmóticas⁴⁵; a frutose produzida pela via do poliol pode ser fosforilada a frutose-3-fosfato, que origina 3-desoxiglucosona, ambos potenciais agentes

de glicação que contribuem para a formação de AGEs^{42,43}; o consumo de NADPH pela aldose reductase leva à diminuição da sua disponibilidade para o glutathione reductase², o que é crítico para a manutenção dos níveis intracelulares do glutathione (GSH), conduzindo, conseqüentemente, a uma diminuição da capacidade das células para responder à sobrecarga oxidante⁴⁵; por outro lado, a utilização do NAD⁺ pelo sorbitol desidrogenase leva ao aumento da razão NADH/NAD⁺, denominada de “pseudo-hipóxia”, e associada a uma multiplicidade de alterações metabólicas e de vias de sinalização que se sabe alteram as funções celulares⁴³. Desta forma, a activação da via do polioliol pode desencadear uma série de mecanismos que levam à lesão celular, contribuindo assim para o desenvolvimento da RD^{15,46} – Figura 2.

FIGURA 2: Resumo das reacções decorrentes da via do polioliol, que culminam em danos a nível celular e que podem contribuir para o aparecimento e desenvolvimento da RD. Abreviaturas: AR – aldose reductase; SDH – sorbitol desidrogenase; GSH – glutathione; AGEs – produtos finais de glicação avançada; ROS – espécies reactivas de oxigénio.



2. Activação da proteína cinase C

Uma das proteínas activadas pela glicose é a proteína cinase C (PKC)²², e a DM leva à activação nos vários tecidos alvo de isoformas específicas da PKC. Vários estudos indicam que a inibição da PKC previne várias anomalias vasculares em ratos diabéticos, e a expansão mesangial e disfunção glomerular em ratinhos db/db, sugerindo que as várias isoformas da PKC são importantes mediadoras de alterações bioquímicas e funcionais nos vasos de diabéticos⁴⁷. Sendo assim, a acti-

vação da PKC é outra das vias implicadas no desenvolvimento da RD, estando relacionada com o aumento da permeabilidade vascular, alteração do fluxo sanguíneo e estimulação da neovascularização⁴⁸.

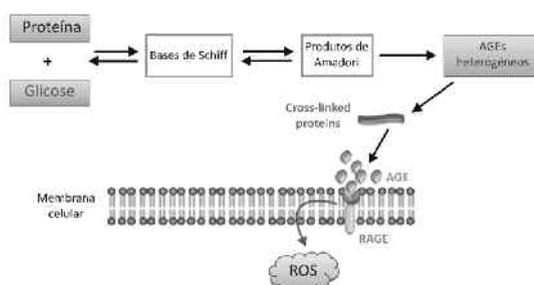
3. Formação e acumulação de produtos finais de glicação avançada (AGE)

Os AGEs são moléculas complexas e heterogéneas, que danificam as células por pelo menos três mecanismos básicos: (1) as proteínas intracelulares modificadas pelos AGEs ficam funcionalmente alteradas; (2) os componentes da matriz extracelular modificados pelos AGEs interagem de forma anómala com outros componentes da matriz da célula e com integrinas; (3) as proteínas plasmáticas que sofrem alteração pelos AGEs activam o seu receptor (RAGE) nas células endoteliais, células mesangiais e macrófagos, induzindo a produção de espécies reactivas de oxigénio²². O aumento dos AGEs é acompanhado pelo aumento do RAGE, e o sistema AGE-RAGE parece desempenhar um papel central no desenvolvimento e progressão de complicações micro e macrovasculares⁴⁹. A ocupação do RAGE pelos AGEs activa a sua cascata de sinalização e aumenta a sobrecarga oxidante e a resposta inflamatória em células da parede vascular, contribuindo assim para o desenvolvimento e progressão da RD^{50,51}.

A glicose, por vias não-enzimáticas, reage com aminoácidos e ácidos gordos para formar bases de Schiff e produtos de Amadori que, após uma complexa cascata de reacções, formam os produtos finais de glicação avançada (AGEs)^{2,52}. Fisiologicamente, a glicação avançada desempenha um importante papel na identificação de moléculas senescentes, que são clivadas e removidas⁵³. No entanto, nos distúrbios metabólicos, como é o caso da diabetes, há um aumento acentuado no número de factores que promovem a formação dos AGEs em vários órgãos e tecidos alvo, nomeadamente a retina^{53,54}. O impacto dos AGEs nas células da retina está

relacionado com o facto de a sua acumulação, ao longo do tempo, conduzir à formação de ligações cruzadas de várias proteínas e à geração de espécies reactivas de oxigénio²⁴, poderosos agentes oxidantes. A formação e acumulação dos AGEs tem ainda como alvo a membrana basal, limitando a capacidade de fixação dos pericitos e levando directamente à lesão tecidual⁵⁵ – Figura 3.

FIGURA 3: Formação dos AGEs na presença de hiperglicémia. O processo inicia-se com a conversão reversível das bases de Schiff, os re-arranjos dos produtos de Amadori e uma série de reacções complexas que culminam na formação de AGEs. A interacção entre o AGE e o RAGE conduz à geração de espécies reactivas de oxigénio (ROS), com o subsequente processo inflamatório, activação de macrófagos e plaquetas, e formação de trombos, que em conjunto desempenham um importante papel no desenvolvimento e progressão das complicações diabéticas.



De acordo com Adamis e Berman⁵⁶, alguns estudos têm sugerido que, para além destas vias metabólicas, alguns mecanismos imunológicos desempenham um papel importante na patogénese da RD, reflectindo-se, por exemplo, no edema. Estudos envolvendo tanto resultados pré-clínicos como clínicos suportam o conceito de que a RD é uma manifestação inflamatória de baixo grau, mas crónica, na qual um fluxo de efectores inflamatórios, citocinas e leucócitos, são responsáveis pela neovascularização induzida pela isquémia e pelas lesões da retina. No entanto, esta hipótese necessita de comprovação⁵⁷.

SUSCEPTIBILIDADE GENÉTICA PARA A RETINOPATIA DIABÉTICA

Embora o aumento recente da prevalência da DM seja em grande parte atribuído a factores de risco não-genéticos, os aspectos

ambientais certamente aceleram o aparecimento da doença na presença de predisposição genética¹² e, conseqüentemente, o mesmo também se verificará com a ocorrência das suas complicações, como a RD¹³.

Como já referido, estudos epidemiológicos têm demonstrado que a prevalência da RD aumenta com a duração da DM e que o controlo intensivo da glicémia pode atrasar o desenvolvimento da RD⁵⁸. No entanto, muitas vezes tal não se verifica. Existem casos em que indivíduos com bom controlo glicémico desenvolvem RD em idades precoces¹⁴, e, em contrapartida, aqueles que não desenvolvem complicações retinianas após uma longa duração da doença e na presença de hiperglicémia não controlada⁵⁹. Por outro lado, e de acordo com estudos realizados em indivíduos diabéticos, verifica-se uma substancial variabilidade nas diferentes fases da RD, que não é totalmente explicada pelos dois factores de risco referidos^{60,61}.

O facto de a prevalência da RD diferir conforme a etnia é apontado como outro argumento a favor da existência de uma susceptibilidade genética. O estudo Multi-Etnico de Aterosclerose (MESA) encontrou diferenças moderadas na prevalência da RD consoante a etnia: 37,4% em hispânicos, 36,7% em afro-americanos, 25,7% em sino-americanos e 24,8% em caucasianos⁶². Tem também sido sugerido que, independentemente do controlo glicémico e de factores de risco ambientais, indivíduos hispânicos com DM desenvolvem RD mais precocemente e a sua progressão é mais rápida, quando comparados com afro-americanos ou americanos-caucasianos⁶³.

De acordo com Arar et al.⁶³, e num estudo em que foi avaliada a hereditariedade da RD em descendentes americanos não nativos, demonstrou-se uma relação familiar significativa em membros de múltiplas famílias com DM e a gravidade da RD. Por outro lado, Hietala et al.²⁷, ao avaliar a hereditariedade da RD proliferativa em diabéticos tipo 1 finlandeses, estimaram o risco

familiar da RD em 168 dos 188 irmãos avaliados, mais uma vez sugerindo uma contribuição genética para o aparecimento e desenvolvimento da RD.

Em suma, sendo a patogénese da RD multifactorial, há fortes indícios que suportam a existência de factores de risco genéticos que podem desempenhar um papel importante nesta patologia²⁰.

GENES CANDIDATOS PARA A RETINOPATIA DIABÉTICA

Embora inúmeros genes e respectivos polimorfismos tenham sido implicados na patogénese da RD, poucos estudos têm identificado uma forte associação entre um só gene e a frequência ou gravidade desta. Dos vários genes candidatos a estar envolvidos na RD^{15,60}, este artigo centrar-se-á em quatro que têm sido alvo de particular interesse e que parecem contribuir para o aparecimento e desenvolvimento da RD – VEGF, RAGE, PON1 e PON2.

Vascular endothelial growth factor (VEGF)

O VEGF é uma glicoproteína homodimérica com 45 kDa, cujo gene possui oito exões, e que tem sido apontado como um importante mediador associado à isquémia intra-ocular e neovascularização retiniana⁶⁴. As suas 4 isoformas, VEGF-A, VEGF-C, VEGF-D e VEGF-E pertencem à família dos factores de crescimento angiogénicos, sendo os outros 2 membros conhecidos desta família o factor de crescimento placentário e o PDGF⁶⁵. Todos os genes da família do VEGF sofrem *splicing* alternativo, originando várias isoformas (VEGF₁₂₁, VEGF₁₆₅, VEGF₁₈₉, VEGF₂₀₆)⁶⁶, que diferem no tamanho da cadeia de aminoácidos, na actividade mitogénica, na afinidade de ligação aos receptores do VEGF e na afinidade de ligação à heparina³³. Dentre estas, a forma VEGF₁₆₅ é a mais abundante e corresponde a um polipéptido de 23kDa, constituindo um monómero do VEGF-A homodimérico humano, normalmente referido por VEGF⁶⁶.

O VEGF, inicialmente conhecido como factor de permeabilidade vascular, foi subsequentemente reconhecido como um factor angiogénico e como um mitogénio específico para células endoteliais vasculares⁶⁷. A actividade mitogénica do VEGF está demonstrada em células endoteliais linfáticas e vasculares, mas não em níveis significativos em outros tipos de células³⁵. Possui também características vasodilatadoras, promove a migração das células endoteliais e é um anti-apoptótico⁶⁰. Vários mecanismos têm sido implicados na regulação da expressão do VEGF, sendo a hipóxia um dos mais importantes^{28,68}. Em culturas de células retinianas, como células de Muller e outras células da glia, a expressão do VEGF é substancialmente aumentada pela hipóxia e por mediadores inflamatórios, devido à sobrecarga oxidante³⁵. De acordo com Aiello et al.⁴⁸, a expressão do VEGF nas células da retina está aumentada de 3 a 30 vezes devido à hipóxia, que promove a expressão de um conjunto de factores de crescimento que aumentam a expressão do gene do VEGF, conduzindo à neo-vascularização⁶⁹. A activação transcricional que regula o aumento do VEGF em resposta à hipóxia é mediada principalmente pelo factor induzido pela hipóxia-1 (HIF-1). O HIF-1 é uma proteína heterodimérica, que consiste em duas subunidades, o HIF-1 α e o HIF-1 β , e pensa-se que é um dos grandes responsáveis pela sobre-expressão do VEGF na isquémia da retina²⁸. Adicionalmente, a produção aumentada desta citocina pode resultar dos AGEs decorrentes da hiperglicémia⁷⁰, que induzem a expressão do VEGF através da sobrecarga oxidante e activação da PKC nas células endoteliais da coróideia⁶⁸.

O VEGF desempenha um papel central como mediador microvascular, estimulando a proliferação de vasos dos pericitos e no endotélio dos vasos retinianos, levando à apoptose celular⁶⁸, e induzindo alterações precoces na RD, tais como leucostásia, ruptura da barreira hemato-retiniana e edema

macular⁷¹. Na retina são várias as células que produzem VEGF, incluindo células do epitélio pigmentar, endoteliais, células de Mueller e outras células da glia⁷², verificando-se no entanto que em olhos de indivíduos saudáveis o VEGF está presente em níveis muito baixos nessas células, enquanto que em olhos de indivíduos diabéticos o VEGF está em maiores concentrações, sendo estas ainda maiores nos casos de RD proliferativa⁶⁸. Um número considerável de ensaios clínicos tem mostrado uma forte correlação entre o aumento da concentração intravascular do VEGF e o desenvolvimento da RD proliferativa^{71,73-75}. Dado o VEGF parecer desempenhar um papel importante na fisiopatologia da RD, é considerado um candidato plausível para esta patologia⁷⁵.

Várias variantes polimórficas do gene do VEGF têm sido investigadas como factores de susceptibilidade para a RD em várias populações, tendo-se vindo a verificar que, dependendo da população, esses podem ou não estar relacionados com a ocorrência e progressão da RD. Dois polimorfismos na região 5'-UTR no gene do VEGF parecem aumentar a sua actividade promotora basal, uma transversão G – C na posição 634 (634G/C) e uma transição C – T na posição 460 (460C/T)⁶⁸. O alelo C do polimorfismo 634G/C foi descrito como estando associado à ocorrência de RD em populações japonesas⁷⁶, indianas⁶⁴ e polacas⁶⁸. No entanto, um estudo realizado numa população de diabéticos com descendência europeia não observou associação do polimorfismo 634G/C com a ocorrência da RD, mas verificou uma maior frequência do genótipo CC em pacientes com RD proliferativa (RDP), sugerindo que a presença do alelo 634C seja um factor de risco independente para a RDP em DM2⁷⁷. O alelo C do polimorfismo 460C/T parece estar associado à ocorrência, progressão e proliferação da RD em populações caucasianas⁷⁰. No entanto, e dada a escassez de informação e ausência de relação causal, permanece fundamental

a continuação do estudo da influência destes e outros polimorfismos do VEGF na RD.

Receptor for advanced glycation end products (RAGE)

O RAGE pertence à super-família das imunoglobulinas de superfície celular, é composto por 332 aminoácidos e compreende três domínios extracelulares, um do tipo V e dois do tipo C⁵⁰ e um citoplasmático com 43 aminoácidos, fortemente carregado^{78,79}, essencial para a sinalização do RAGE⁸⁰. A estrutura determinante no receptor que medeia a ligação aos AGEs está contida no terminal N do domínio V⁷⁹. O RAGE é um receptor multifuncional, com vários ligandos para além do AGE, incluindo péptidos β -amilóides, amilóide A, s100 calgranulinas e anfoterina⁵³. Análises estruturais da interacção entre o RAGE e os seus ligandos mostram que o receptor reconhece estruturas tridimensionais, tais como folhas β e fibrilhas, e não seqüências específicas de aminoácidos⁷⁸.

Em condições fisiológicas normais o RAGE é expresso em níveis baixos pelas células endoteliais, monócitos, células musculares lisas e células epiteliais glomerulares⁴⁹. No entanto, foram identificados, tanto em modelos animais como em seres humanos diabéticos, níveis elevados de RAGE na retina, células mesangiais glomerulares e em vasos da aorta, concomitantemente com a acumulação de AGEs⁵⁴. Na DM a estimulação permanente do RAGE pelos elevados níveis circulantes de AGEs, aumenta a expressão do receptor e a activação das vias pró-inflamatória e pró-coagulante, levando à disfunção vascular^{54,81}.

O gene do RAGE localiza-se em 6p21.3 no locus MHC Classe III, é composto por 11 exões^{49,54}, e é considerado o maior complexo de histocompatibilidade de entre os genes da classe II e III⁷⁹. A sua transcrição, que pode ser constitutiva ou indutível⁵³, é controlada por uma série de factores, incluindo SP-1, AP-2, NF- κ B e NF-IL6 e depende do tipo de célula e do estágio de desenvolvimento, sendo

constitutiva na fase de desenvolvimento embrionário e regulada na idade adulta⁷⁸.

Estão actualmente identificados aproximadamente 30 polimorfismos no gene do RAGE⁸², e tem sido proposto que alguns desses polimorfismos podem alterar as reacções que decorrem da ligação do RAGE com os AGEs, e assim influenciar o desenvolvimento de complicações diabéticas microvasculares⁸³, e conseqüentemente a RD.

Dos vários polimorfismos do RAGE com possíveis associações ao desenvolvimento da RD, os mais relevantes parecem ser o -374T/A e -429T/C. O alelo A do polimorfismo -374T/A pode ser um factor protector para complicações vasculares na DM2, especialmente em caucasianos⁴⁹, e o mesmo polimorfismo também foi associado à RD não proliferativa em populações indianas, com maior frequência do alelo T⁸⁴. Para além deste, os polimorfismos Gly82Ser e -429T/C podem aumentar o risco de ocorrência de RD em populações indianas⁸⁵ e caucasianas⁵⁴, respectivamente. Em populações caucasianas, o alelo C do polimorfismo -429T/C apresenta uma frequência aumentada em pacientes com RD⁵⁴. Contudo, um estudo realizado em indivíduos chineses, avaliando os polimorfismos -374T/A e -429T/C, não observou nenhuma associação com a RD⁸⁶.

Apesar de existirem vários estudos, em várias populações diferentes, de etnias diferentes, que apontam para polimorfismos no gene do RAGE como possivelmente envolvidos no desenvolvimento e/ou na progressão da RD, existe claramente ainda muita controvérsia, tornando-se necessário a realização de mais estudos que possam clarificar e identificar os genótipos de risco.

Genes da Paraoxonase sérica humana (PON1 e PON2)

A família multi-génica da PON é composta por três genes adjacentes: PON1, PON2 e PON3, localizados em 7q21.3-q22.1⁸⁷. Estes três genes possuem aproximadamente 60% a 70% de homologia na sequência de aminoá-

cidos e de nucleótidos, respectivamente⁸⁸. A PON1 e a PON3 são expressas principalmente no fígado e secretadas para a circulação sistémica em associação com as HDLs, enquanto a PON2 é expressa de forma ubíqua⁸⁷.

A proteína PON1 é composta por 355 aminoácidos e tem uma massa molecular de 43-45kDa⁸⁹. A PON1 foi inicialmente identificada pela sua capacidade de hidrolisar compostos organofosforados e ésteres de ácidos carboxílicos aromáticos⁹⁰. Entretanto, o potencial interesse pela PON1 surgiu pelo efeito protector que exerce sobre as LDL e as HDL⁹¹. A associação da PON1 com as HDL permite a degradação de fosfolípidos oxidados das lipoproteínas e desempenha um papel importante no sistema antioxidante do organismo⁹². Porém, alterações de forma e tamanho das HDL podem influenciar fortemente a afinidade de ligação e estabilização com a PON1 e resultar na redução da capacidade antioxidante⁸⁸. A PON1 pode ainda desempenhar um importante papel na aterosclerose, evitando a deposição de lipoperóxidos e possíveis lesões na parede das artérias^{88,93}.

A PON2 é uma proteína com 39 kDa, associada à membrana celular, e amplamente expressa em células vasculares e em vários tecidos, incluindo o coração, rins, fígado, pulmão, placenta, intestino delgado, baço e estômago⁹⁴. A PON2 possui propriedades anti-inflamatórias e a mesma função antioxidante que a PON1, participando no metabolismo de lípidos e lipoproteínas^{93,95}. De acordo com Gupta et al.⁹⁶, as células que expressam PON2 em grandes quantidades oxidam as LDL em menor quantidade e apresentam uma sobrecarga oxidante consideravelmente menor, quando expostas a H₂O₂ ou fosfolípidos oxidados.

Da família da PON, a PON3 é a menos estudada, sendo escassa a informação disponível. Esta proteína é composta por 354 aminoácidos e tem uma massa molecular de 39,6 kDa⁹⁷. É considerada uma glicoproteína com propriedades multi-enzimáticas e actividade antioxidante, podendo também

participar na oxidação das LDLs⁹⁷.

Existem dois polimorfismos identificados na região codificante da PON1, M55L e Q192R, e dois também identificados na região codificante da PON2, G148A e C310S⁸⁸. Kao et al⁹⁸ investigaram os polimorfismos M55L e Q192R do gene da PON1 e a sua importância na RD, tendo encontrado uma forte associação entre o primeiro polimorfismo e o desenvolvimento da RD, concluindo que a Leucina 55 é um factor de risco para a ocorrência da patologia. Mackness et al. mostraram que o polimorfismo C310S da PON2 pode influenciar ambos os polimorfismos da PON1 e que a interacção entre ambos pode contribuir para o controlo glicémico em indivíduos com DM2 agravada pela RD⁹³.

Apesar dos escassos estudos sobre o papel das PONs e dos seus polimorfismos com o desenvolvimento e a progressão da RD, a associação das PONs com a ocorrência de doenças crónicas, nomeadamente doenças cardiovasculares e DM2, tem sido largamente documentada^{90,99-110}.

TERAPÊUTICA

Actualmente existem várias opções terapêuticas para a RD: a fotocoagulação laser é classicamente o tratamento de primeira linha na RD não proliferativa grave, proliferativa e no EMD clinicamente significativo^{35,39}, tendo sido demonstrado no ETDRS que a fotocoagulação reduz o risco de perda de visão moderada, em particular em doentes com EMD. Os corticoesteróides, incluindo triancinolona intra-vítrea (IVT) ou implantes intra-vítreos de libertação lenta, têm crescido em popularidade para o tratamento da EMD, devido aos seus efeitos e propriedades angiostáticas e antipermeabilidade¹¹¹. Apesar de a fotocoagulação laser continuar a ser a primeira indicação terapêutica no EMD, novas opções estão a ser consideradas. Muitos estudos prospectivos de medicamen-

tos anti-VEGF no tratamento da RD foram recentemente publicados, e alguns estão ainda em curso. Três agentes farmacológicos anti-VEGF estão disponíveis comercialmente: Pegaptanib, Ranibizumab e Bevacizumab. No entanto, a segurança e a eficácia destes agentes para o tratamento da RD ainda não foi estabelecida, e como tal aguardam-se os resultados dos ensaios clínicos controlados⁶⁵.

CONCLUSÕES

A RD é uma das mais graves complicações microvasculares da DM, sendo a principal responsável por novos casos de cegueira entre os indivíduos adultos activos. Ao longo dos últimos anos tem-se vindo a verificar um acentuado aumento na sua incidência e prevalência, acompanhando o aumento da ocorrência da DM2. A prevenção ou o atraso do desenvolvimento da RD assenta essencialmente no intenso controlo glicémico, da pressão arterial e dos níveis de triglicéridos. No entanto, estes factores parecem não ser suficientes, pois uma grande parte dos indivíduos, após alguns anos de diagnóstico de DM2, apresenta a visão comprometida pela RD. Neste contexto, é lícito colocar a hipótese de que o aparecimento da doença é modificado por factores ambientais interagindo com uma susceptibilidade genética, ditando assim se a doença se irá desenvolver precoce ou tardiamente, e possivelmente influenciando a sua progressão e o seu prognóstico. Inúmeras linhas de investigação apontam para uma influência genética na susceptibilidade para a RD. Embora alguns polimorfismos estejam já identificados como possivelmente associados à RD, a falta de relação causal entre estes e a fisiopatologia da doença torna clara a necessidade de compreender como a genética influencia a patogénese da RD, não só para esclarecer os mecanismos envolvidos, como também para abrir caminho para a identificação de novos alvos terapêuticos.

REFERÊNCIAS

1. Ihnat MA, Thorpe JE, Ceriello A. Hypothesis: the 'metabolic memory', the new challenge of diabetes. *Diabet Med* 2007; 24(6):582-586.
2. Madsen-Bouterse SA, Kowluru RA. Oxidative stress and diabetic retinopathy: pathophysiological mechanisms and treatment perspectives. *Rev Endocr Metab Disord* 2008; 9(4):315-327.
3. Turnbull F, Neal B, Algert C et al. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005; 165(12):1410-1419.
4. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27(5):1047-1053.
5. Observatório Nacional da Diabetes. Diabetes: Factos e Números 2011. Sociedade Portuguesa de Diabetologia. 2012.
6. Freeman JS. The increasing epidemiology of diabetes and review of current treatment algorithms. *J Am Osteopath Assoc* 2010; 110(7 Suppl 7):eS2-eS6.
7. Meigs JB. Epidemiology of the metabolic syndrome, 2002. *Am J Manag Care* 2002; 8(11 Suppl):S283-S292.
8. Li J, Wang JJ, Yu Q, Chen K, Mahadev K, Zhang SX. Inhibition of Reactive Oxygen Species by Lovastatin Downregulates Vascular Endothelial Growth Factor Expression and Ameliorates Blood-Retinal Barrier Breakdown in db/db Mice: Role of NADPH Oxidase 4. *Diabetes* 2010; 59(6):1528-1538.
9. Cusi K. The role of adipose tissue and lipotoxicity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Curr Diab Rep* 2010; 10(4):306-315.
10. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med* 2001; 345(11):790-797.
11. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344(18):1343-1350.
12. Permutt MA, Wasson J, Cox N. Genetic epidemiology of diabetes. *J Clin Invest* 2005; 115(6):1431-1439.
13. Hanis CL, Hallman D. Genetics of diabetic retinopathy. *Curr Diab Rep* 2006; 6(2):155-161.
14. Uthra S, Raman R, Mukesh B, Kumari R, Sharma T, Kumaramanickavel G. Genetics of Diabetic Retinopathy. *Int J Hum Genet* 2008; 8(1-2):155-159.
15. Liew G, Klein R, Wong TY. The role of genetics in susceptibility to diabetic retinopathy. *Int Ophthalmol Clin* 2009; 49(2):35-52.
16. Giugliano D, Standl E, Vilsboll T et al. Is the current therapeutic armamentarium in diabetes enough to control the epidemic and its consequences? What are the current shortcomings? *Acta Diabetol* 2009; 46(3):173-181.
17. Heng BH, Sun Y, Cheah JT, Jong M. The Singapore National Healthcare Group Diabetes Registry--descriptive epidemiology of type 2 diabetes mellitus. *Ann Acad Med Singapore* 2010; 39(5):348-352.
18. Greenstein A, Tavakoli M, Mojaddidi M, Al Sunni A, Matfin G, Malik RA. Microvascular complications: evaluation and monitoring relevance to clinical practice, clinical trials, and drug development. *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease* 2007; 7(4):166-171.
19. Lorenzi M, Gerhardinger C. Early cellular and molecular changes induced by diabetes in the retina. *Diabetologia* 2001; 44(7):791-804.
20. Abhary S, Hewitt AW, Burdon KP, Craig JE. A systematic meta-analysis of genetic association studies for diabetic retinopathy. *Diabetes* 2009; 58(9):2137-2147.
21. Yang H, Huang Y, Chen X et al. The role of CTGF in the diabetic rat retina and its relationship with VEGF and TGF-beta(2), elucidated by treatment with CTGFsiRNA. *Acta Ophthalmol* 2010; 88(6):652-659.
22. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; 414(6865):813-820.
23. Nakamura S, Iwasaki N, Funatsu H, Kitano S, Iwamoto Y. Impact of variants in the VEGF gene on progression of proliferative diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009; 247(1):21-26.
24. Cai J, Boulton M. The pathogenesis of diabetic retinopathy: old concepts and new questions. *Eye (Lond)* 2002; 16(3):242-260.
25. Fong DS, Aiello L, Gardner TW et al. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2003; 26 Suppl 1:S99-S102.

26. Nogueira V, Mouro P, Vila-Franca M et al. Retinopatia diabética – o papel da Medicina Geral e Familiar. *Rev Port Clin Geral* 2007; 23:595-603.
27. Hietala K, Forsblom C, Summanen P, Groop PH. Heritability of proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes* 2008; 57(8):2176-2180.
28. Simo R, Carrasco E, Garcia-Ramirez M, Hernandez C. Angiogenic and antiangiogenic factors in proliferative diabetic retinopathy. *Curr Diabetes Rev* 2006; 2(1):71-98.
29. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352(9131):837-853.
30. Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010; 363(3):233-244.
31. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1984; 102(4):520-526.
32. Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ et al. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia* 2001; 44(2):156-163.
33. Zorena K, Mysliwska J, Mysliwiec M et al. Association between vascular endothelial growth factor and hypertension in children and adolescents type I diabetes mellitus. *J Hum Hypertens* 2010; 24(11):755-762.
34. Gupta A, Gupta V, Thapar S, Bhansali A. Lipid-lowering drug atorvastatin as an adjunct in the management of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2004; 137(4):675-682.
35. Caldwell RB, Bartoli M, Behzadian MA et al. Vascular endothelial growth factor and diabetic retinopathy: pathophysiological mechanisms and treatment perspectives. *Diabetes Metab Res Rev* 2003; 19(6):442-455.
36. Ng DP. Human genetics of diabetic retinopathy: current perspectives. *J Ophthalmol* 2010; 2010. pii: 172593. Epub 2010 Jul 13.
37. Williams R, Airey M, Baxter H, Forrester J, Kennedy-Martin T, Girach A. Epidemiology of diabetic retinopathy and macular oedema: a systematic review. *Eye (Lond)* 2004; 18(10):963-983.
38. Gerhardinger C, Dagher Z, Sebastiani P, Park YS, Lorenzi M. The transforming growth factor-beta pathway is a common target of drugs that prevent experimental diabetic retinopathy. *Diabetes* 2009; 58(7):1659-1667.
39. Weisbrod D, Schwartz C. A review of diabetic retinopathy. *Ophthalmology Rounds* 2009; 7(4).
40. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet* 2010; 376(9735):124-136.
41. Antonetti DA, Barber AJ, Bronson SK et al. Diabetic retinopathy: seeing beyond glucose-induced microvascular disease. *Diabetes* 2006; 55(9):2401-2411.
42. Gleissner CA, Sanders JM, Nadler J, Ley K. Upregulation of aldose reductase during foam cell formation as possible link among diabetes, hyperlipidemia, and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28(6):1137-1143.
43. Lorenzi M. The polyol pathway as a mechanism for diabetic retinopathy: attractive, elusive, and resilient. *Exp Diabetes Res* 2007; 2007:61038.
44. Reddy GB, Satyanarayana A, Balakrishna N et al. Erythrocyte aldose reductase activity and sorbitol levels in diabetic retinopathy. *Mol Vis* 2008; 14:593-601.
45. Ohmura C, Watada H, Azuma K et al. Aldose reductase inhibitor, epalrestat, reduces lipid hydroperoxides in type 2 diabetes. *Endocr J* 2009; 56(1):149-156.
46. D'Souza DR, Salib MM, Bennett J et al. Hyperglycemia regulates RUNX2 activation and cellular wound healing through the aldose reductase polyol pathway. *J Biol Chem* 2009; 284(27):17947-17955.
47. Ramana KV, Friedrich B, Tammali R, West MB, Bhatnagar A, Srivastava SK. Requirement of aldose reductase for the hyperglycemic activation of protein kinase C and formation of diacylglycerol in vascular smooth muscle cells. *Diabetes* 2005; 54(3):818-829.
48. Aiello LP, Northrup JM, Keyt BA, Takagi H, Iwamoto MA. Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells. *Arch Ophthalmol* 1995; 113(12):1538-1544.
49. Lu W, Feng B. The -374A allele of the RAGE gene as a potential protective factor for vascular complications in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Tohoku J Exp Med* 2010; 220(4):291-297.

50. Al Mesallamy HO, Hammad LN, El Mamoun TA, Khalil BM. Role of advanced glycation end product receptors in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *J Diabetes Complications* 2011; 25(3):168-174.
51. Takeuchi M, Takino J, Yamagishi S. Involvement of TAGE-RAGE System in the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy. *J Ophthalmol* 2010; 2010:170393. Epub 2010 Jun 22.
52. Tuttle KR, Johnson EC, Cooney SK et al. Amino acids injure mesangial cells by advanced glycation end products, oxidative stress, and protein kinase C. *Kidney Int* 2005; 67(3):953-968.
53. Sourris KC, Forbes JM. Interactions between advanced glycation end-products (AGE) and their receptors in the development and progression of diabetic nephropathy - are these receptors valid therapeutic targets. *Curr Drug Targets* 2009; 10(1):42-50.
54. Hudson BI, Stickland MH, Futers TS, Grant PJ. Effects of novel polymorphisms in the RAGE gene on transcriptional regulation and their association with diabetic retinopathy. *Diabetes* 2001; 50(6):1505-1511.
55. Stitt AW. The role of advanced glycation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Exp Mol Pathol* 2003; 75(1):95-108.
56. Adamis AP, Berman AJ. Immunological mechanisms in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Semin Immunopathol* 2008; 30(2):65-84.
57. Adamis AP. Is diabetic retinopathy an inflammatory disease? *Br J Ophthalmol* 2002; 86(4):363-365.
58. Kollias AN, Ulbig MW. Diabetic retinopathy: Early diagnosis and effective treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107(5):75-83.
59. Esteves J, da Rosa CM, Kramer CK, Osowski LE, Milano S, Canani LH. Absence of diabetic retinopathy in a patient who has had diabetes mellitus for 69 years, and inadequate glycemic control: case presentation. *Diabetol Metab Syndr* 2009; 1(1):13.
60. Warpeha KM, Chakravarthy U. Molecular genetics of microvascular disease in diabetic retinopathy. *Eye (Lond)* 2003; 17(3):305-311.
61. Kangas-Kontio T, Vavuli S, Kakko SJ et al. Polymorphism of the manganese superoxide dismutase gene but not of vascular endothelial growth factor gene is a risk factor for diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2009; 93(10):1401-1406.
62. Wong TY, Klein R, Islam FM et al. Diabetic retinopathy in a multi-ethnic cohort in the United States. *Am J Ophthalmol* 2006; 141(3):446-455.
63. Arar NH, Freedman BI, Adler SG et al. Heritability of the severity of diabetic retinopathy: the FIND-Eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49(9):3839-3845.
64. Suganthalakshmi B, Anand R, Kim R et al. Association of VEGF and eNOS gene polymorphisms in type 2 diabetic retinopathy. *Mol Vis* 2006; 12:336-341.
65. Nicholson BP, Schachat AP. A review of clinical trials of anti-VEGF agents for diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010; 248(7):915-930.
66. Janik-Papis K, Zaras M, Krzyzanowska A et al. Association between vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and age-related macular degeneration in a Polish population. *Exp Mol Pathol* 2009; 87(3):234-238.
67. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev* 2004; 25(4):581-611.
68. Szaflik JP, Wysocki T, Kowalski M et al. An association between vascular endothelial growth factor gene promoter polymorphisms and diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008; 246(1):39-43.
69. Poulaki V, Jousseaume AM, Mitsiades N, Mitsiades CS, Iliaki EF, Adamis AP. Insulin-like growth factor-I plays a pathogenetic role in diabetic retinopathy. *Am J Pathol* 2004; 165(2):457-469.
70. Ray D, Mishra M, Ralph S, Read I, Davies R, Brenchley P. Association of the VEGF gene with proliferative diabetic retinopathy but not proteinuria in diabetes. *Diabetes* 2004; 53(3):861-864.
71. Petrovic MG, Korosec P, Kosnik M et al. Local and genetic determinants of vascular endothelial growth factor expression in advanced proliferative diabetic retinopathy. *Mol Vis* 2008; 14:1382-1387.
72. Al Kateb H, Mirea L, Xie X et al. Multiple variants in vascular endothelial growth factor (VEGFA) are risk factors for time to severe retinopathy in type 1 diabetes: the DCCT/EDIC genetics study. *Diabetes* 2007; 56(8):2161-2168.
73. Kim HW, Ko GJ, Kang YS et al. Role of the VEGF 936 C/T polymorphism in diabetic microvascu-

- lar complications in type 2 diabetic patients. *Nephrology (Carlton)* 2009; 14(7):681-688.
74. Amadio M, Bucolo C, Leggio GM, Drago F, Govoni S, Pascale A. The PKCbeta/HuR/VEGF pathway in diabetic retinopathy. *Biochem Pharmacol* 2010; 80(8):1230-1237.
 75. Zhao T, Zhao J. Association between the -634C/G polymorphisms of the vascular endothelial growth factor and retinopathy in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 90(1):45-53.
 76. Awata T, Kurihara S, Takata N et al. Functional VEGF C-634G polymorphism is associated with development of diabetic macular edema and correlated with macular retinal thickness in type 2 diabetes. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 333(3):679-685.
 77. Errera FI, Canani LH, Silva ME, Yeh E, Takahashi W, Santos KG et al. Functional vascular endothelial growth factor -634G>C SNP is associated with proliferative diabetic retinopathy: a case-control study in a Brazilian population of European ancestry. *Diabetes Care* 2007; 30(2):275-279.
 78. Bierhaus A, Humpert PM, Morcos M et al. Understanding RAGE, the receptor for advanced glycation end products. *J Mol Med (Berl)* 2005; 83(11):876-886.
 79. Schmidt AM, Yan SD, Wautier JL, Stern D. Activation of receptor for advanced glycation end products: a mechanism for chronic vascular dysfunction in diabetic vasculopathy and atherosclerosis. *Circ Res* 1999; 84(5):489-497.
 80. Yonekura H, Yamamoto Y, Sakurai S, Watanabe T, Yamamoto H. Roles of the receptor for advanced glycation endproducts in diabetes-induced vascular injury. *J Pharmacol Sci* 2005; 97(3):305-311.
 81. Lindholm E, Bakhtadze E, Cilio C, Agardh E, Groop L, Agardh CD. Association between LTA, TNF and AGER polymorphisms and late diabetic complications. *PLoS One* 2008; 3(6):e2546.
 82. Kalea AZ, Schmidt AM, Hudson BI. RAGE: a novel biological and genetic marker for vascular disease. *Clin Sci (Lond)* 2009; 116(8):621-637.
 83. Yoshioka K, Yoshida T, Takakura Y et al. Relation between polymorphisms G1704T and G82S of rage gene and diabetic retinopathy in Japanese type 2 diabetic patients. *Intern Med* 2005; 44(5):417-421.
 84. Ramprasad S, Radha V, Mathias RA, Majumder PP, Rao MR, Rema M. Rage gene promoter polymorphisms and diabetic retinopathy in a clinic-based population from South India. *Eye (Lond)* 2007; 21(3):395-401.
 85. Kumaramanickavel G, Ramprasad VL, Sripriya S, Upadhyay NK, Paul PG, Sharma T. Association of Gly82Ser polymorphism in the RAGE gene with diabetic retinopathy in type II diabetic Asian Indian patients. *J Diabetes Complications* 2002; 16(6):391-394.
 86. JiXiong X, BiLin X, MingGong Y, ShuQin L. -429T/C and -374T/A polymorphisms of RAGE gene promoter are not associated with diabetic retinopathy in Chinese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26(9):2696-2697.
 87. Ticozzi N, LeClerc AL, Keagle PJ et al. Paraoxonase gene mutations in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 2010; 68(1):102-107.
 88. Shin BS. Paraoxonase gene polymorphism in south-western Korean population. *J Korean Med Sci* 2009; 24(4):561-566.
 89. Mochizuki H, Scherer SW, Xi T et al. Human PON2 gene at 7q21.3: cloning, multiple mRNA forms, and missense polymorphisms in the coding sequence. *Gene* 1998; 213(1-2):149-157.
 90. Ginsberg G, Neafsey P, Hattis D, Guyton KZ, Johns DO, Sonawane B. Genetic polymorphism in paraoxonase 1 (PON1): Population distribution of PON1 activity. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2009; 12(5-6):473-507.
 91. Wang NN, Yuan L, Dai H, Han ZK, Zhao M. Effect of PON1 on dichlorvos toxicokinetics. *Emerg Med J* 2011; 28(4):313-315.
 92. Marsillach J, Aragones G, Mackness B et al. Decreased paraoxonase-1 activity is associated with alterations of high-density lipoprotein particles in chronic liver impairment. *Lipids Health Dis* 2010; 9:46.
 93. Mackness B, Durrington PN, Abuashia B, Boulton AJ, Mackness MI. Low paraoxonase activity in type II diabetes mellitus complicated by retinopathy. *Clin Sci (Lond)* 2000; 98(3):355-363.
 94. Devarajan A, Bourquard N, Hama S et al. Paraoxonase 2 deficiency alters mitochondrial function and exacerbates the development of atherosclerosis. *Antioxid Redox Signal* 2011; 14(3):341-351.

95. Ng CJ, Bourquard N, Grijalva V et al. Paraoxonase-2 deficiency aggravates atherosclerosis in mice despite lower apolipoprotein-B-containing lipoproteins: anti-atherogenic role for paraoxonase-2. *J Biol Chem* 2006; 281(40):29491-29500.
96. Gupta N, Gill K, Singh S. Paraoxonases: structure, gene polymorphism & role in coronary artery disease. *Indian J Med Res* 2009; 130(4):361-368.
97. Lu H, Zhu J, Zang Y, Ze Y, Qin J. Cloning, purification, and refolding of human paraoxonase-3 expressed in *Escherichia coli* and its characterization. *Protein Expr Purif* 2006; 46(1):92-99.
98. Kao YL, Donaghue K, Chan A, Knight J, Silink M. A variant of paraoxonase (PON1) gene is associated with diabetic retinopathy in IDDM. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(7):2589-2592.
99. Hashemi M, Kordi-Tamandani DM, Sharifi N et al. Serum paraoxonase and arylesterase activities in metabolic syndrome in Zahedan, southeast Iran. *Eur J Endocrinol* 2011; 164(2):219-222.
100. Lakshmy R, Ahmad D, Abraham RA et al. Paraoxonase gene Q192R & L55M polymorphisms in Indians with acute myocardial infarction & association with oxidized low density lipoprotein. *Indian J Med Res* 2010; 131:522-529.
101. Birjmohun RS, Vergeer M, Stroes ES et al. Both paraoxonase-1 genotype and activity do not predict the risk of future coronary artery disease; the EPIC-Norfolk Prospective Population Study. *PLoS One* 2009; 4(8):e6809.
102. Mukamal KJ, Pai JK, Jensen MK, Rimm EB. Paraoxonase 1 polymorphisms and risk of myocardial infarction in women and men. *Circ J* 2009; 73(7):1302-1307.
103. Mendonca MI, Dos Reis RP, Freitas AI et al. Interaction of paraoxonase-192 polymorphism with low HDL-cholesterol in coronary artery disease risk. *Rev Port Cardiol* 2010; 29(4):571-580.
104. Mendonca MI, Dos Reis RP, Freitas AI et al. Human paraoxonase gene polymorphisms and coronary artery disease risk. *Rev Port Cardiol* 2008; 27(12):1539-1555.
105. Vaisi-Raygani A, Ghaneialvar H, Rahimi Z et al. Paraoxonase Arg 192 allele is an independent risk factor for three-vessel stenosis of coronary artery disease. *Mol Biol Rep* 2011; Apr 5:[Epub ahead of print].
106. Abdin AA, Hassanien MA, Ibrahim EA, El Noeman S. Modulating effect of atorvastatin on paraoxonase 1 activity in type 2 diabetic Egyptian patients with or without nephropathy. *J Diabetes Complications* 2010; 24(5):325-333.
107. Marchegiani F, Spazzafumo L, Provinciali M et al. Paraoxonase2 C311S polymorphism and low levels of HDL contribute to a higher mortality risk after acute myocardial infarction in elderly patients. *Mol Genet Metab* 2009; 98(3):314-318.
108. Ichikawa K, Konta T, Emi M et al. Genetic polymorphisms of paraoxonase-1 are associated with chronic kidney disease in Japanese women. *Kidney Int* 2009; 76(2):183-189.
109. Jalilian A, Javadi E, Akrami M et al. Association of cys 311 ser polymorphism of paraoxonase-2 gene with the risk of coronary artery disease. *Arch Iran Med* 2008; 11(5):544-549.
110. Irace C, Cortese C, Fiaschi E et al. The influence of PON1 192 polymorphism on endothelial function in diabetic subjects with or without hypertension. *Hypertens Res* 2008; 31(3):507-513.
111. Karim R, Tang B. Use of antivasular endothelial growth factor for diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol* 2010; 4:493-517.



XIV

Congresso Português de Endocrinologia

64^a Reunião Anual
da SPEDM

24 a 27 de Janeiro de 2013
HOTEL PORTO PALÁCIO



SPEDM
Sociedade Portuguesa de Endocrinologia
Diabetes e Metabolismo

XIII Congresso Português de Endocrinologia e 63ª Reunião Anual de Endocrinologia

Algumas notas

Coimbra, 26 a 29 de Janeiro de 2012

Margarida Bastos

Presidente da Comissão Organizadora Local

Vice-Presidente da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

O congresso da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo (SPEDM) é o maior e mais importante evento anual abrangendo todas as áreas do conhecimento endocrinológico. Em 2012 realizou-se em Coimbra de 26 a 29 de Janeiro. Estiveram inscritos 667 participantes, dos quais 268 sócios da SPEDM. Foi o congresso mais participado de sempre. Pareceu-nos que a aposta em realizar o Congresso em Coimbra foi ganha, quer pelas condições oferecidas pela indústria hoteleira quer pela participação.

O evento é sempre uma oportunidade para convívio entre os sócios, Endocrinologistas, e outros profissionais de áreas científicas afins.

O objectivo principal é a divulgação da atividade científica endocrinológica nacional e internacional, permitir a troca de informação entre os congressistas e proporcionar a formação continuada de endocrinologistas, profissionais de outras especialidades e dos internos da especialidade.

Foram apresentados 146 trabalhos originais, quarenta (44) sob a forma de comunicação oral e oitenta e dois (102) como cartaz.

O programa, elaborado pela Direção da SPEDM cessante, presidida pela Professora Doutora Manuela Carvalheiro, privilegiou a formação médica e o intercâmbio com Colegas estrangeiros e com a Sociedade Espanhola de Endocrinologia (SEEN).

No início dos trabalhos e com intenção formativa destacamos dois Cursos Temáticos: “**Bombas de perfusão de insulina**” da responsabilidade da Dra. Luísa Barros e do Dr. Francisco Carrilho; “**Introdução ao Medical Writing**” com a colaboração do Dr. Pedro Escada.

Esteve em destaque a problemática da terapêutica com somatropina no doente adulto portador de deficiência grave através de conferência, patrocinada pela Pfizer. Foi proferida pelo Dr. Fernando Batista e intitulada “**Somatropina no Adulto**”. Neste contexto foi apresentada uma publicação sobre o tema. No SNS, esta indicação para o tratamento com somatropina já é contemplada com a comparticipação a 100%.

Outras conferências se destacaram como a proferida pelo Prof. Ashley Grossman (Reino Unido) que abordou o tema **“Agressive Pituitary Tumours”**. O Prof. Martin Savage (Reino Unido) falou sobre **“Indication and experience of rhIGF-1 therapy in the continuum of GH-IGF-1 axis disorder”**, em que realçou que o crescimento linear pode ser estimulado pela reposição fisiológica de IGF1. A conferência **“Nuevos mecanismos reguladores de la puberdade”** apresentada pelo Dr. Manuel Tena-Sempere (Córdoba) merece igual destaque. Saliente-se ainda a que frisou as inúmeras áreas de ligação da medicina nuclear à endocrinologia, intitulada **“A Medicina Nuclear e Endocrinologia”** proferida pelo Dr. Lima Bastos.

Decorreram vários simpósios. O primeiro, denominado **“A transsexualidade. Uma visão Multidisciplinar”**. O tema, que tanta publicidade tem merecido, foi abordado na sua componente científica abrangendo as especialidades de Psiquiatria, Psicologia, Endocrinologia, Ginecologia, Urologia e Cirurgia Plástica.

Outros versaram os seguintes temas: **“Tratamento da Doença de Graves”**, **“Qual o papel das terapêuticas baseadas nas incretinas no tratamento da DM2? Cinco anos depois...”** e **“Diabetes mellitus e doença invasiva pneumocócica: o risco e a prevenção”**.

À semelhança de anos anteriores, realizou-se um simpósio conjunto da SPEDM, presidido pela Prof.^a Doutora Manuela Carvalheiro, e a Sociedade Espanhola de Endocrinologia (SEEN) presidida pelo Dr. Javier Salvador, subordinado ao tema **“Feocromocitomas e paragangliomas: uma visão ibérica”**. Em nome do Grupo de estudos dos Tumores da Suprarrenal da SPEDM, a Dra. Ana Paula Marques apresentou os dados do registo nacional desta patologia.

Foi introduzida uma nova metodologia científico-prática de apresentação de casos clínicos. A discussão de casos clínicos difíceis de carcinomas da tiróide foi orientada por um painel de peritos presidido pelo Prof. Doutor Valeriano Leite e moderada pelos Prof. Edward Limbert, Dr. Francisco Carrilho e Dr. Celestino Neves.

De entre as actividades mais participadas e com carácter pedagógico evidente destacam-se quatro encontros com o especialista: **“Avaliação e Tratamento da ginecomastia”**; **“Hiperprolactinémia – novas orientações”**; **“Terapêutica da Insuficiência cortico-suprarrenal – que corticóides”** e **“Cyclic Cushing’s syndrome”**.

Num novo figurino instituiu-se uma rubrica intitulada **“Hot Topic”**. Visa dar relevo a um assunto que seja notícia na área da endocrinologia, diabetes e metabolismo. Foram convidados a Dra. Paula Freitas e o Prof. Dr. Tiago Guimarães da Sociedade Portuguesa de Química Clínica. Chamaram a atenção para o problema de saúde pública mundial que a deficiência em vitamina D representa. Abordaram as diferentes etiologias e as medidas simples de prevenção e tratamento de que dispomos.

A apresentação de cartazes revestiu-se de nova metodologia digital, por nos parecer mais atualizada, menos onerosa para os apresentantes e com maior valor curricular. Tornaram-se comunicações orais rápidas. A metodologia necessita de melhoria mas representa um progresso só possível na época tecnológica em que vivemos.

Orgulha-nos o apreço e reconhecimento demonstrado na Assembleia Geral da SPEDM.

Foram atribuídos vários prémios. Visam incentivar a investigação em endocrinologia e premiar aqueles considerados merecedores de destaque pelos diversos júris.

Assim, referenciamos os seguintes prémios e menções honrosas:

I - PRÉMIO DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA

- › **CO23-AVALIAÇÃO DA RELAÇÃO ENTRE HIPERTIROIDISMO E FIBRILHAÇÃO AURICULAR NO SERVIÇO DE URGÊNCIA**

Autores: *Carolina Moreno, Hélder Esperto, Nuno Silva, Isabel Fonseca, Luísa Ruas, Alexandra Vieira, Márcia Alves, Sofia Gouveia, Joana Saraiva, J.M. Nascimento Costa, Manuela Carvalheiro*

Filiação: *Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo e Serviço de Medicina Interna Hospitais da Universidade de Coimbra, E.P.E.*

MENÇÕES HONROSAS

1. **CO40-PSEUDOHIPOPARATIROIDISMO FAMILIAR TIPO IB (PHP-IB): ESTUDO CLÍNICO E GENÉTICO DE UMA FAMÍLIA PORTUGUESA**

Autores: *Godinho de Matos ML, Tomaz R, Cavaco B*

Filiação: *Serviço de Endocrinologia, Hospital Curry Cabral*

2. **P051-COMUNICAÇÃO DO DIAGNÓSTICO DE CARCINOMA DA TIROIDE: PREFERÊNCIAS DOS DOENTES E LOCUS DE CONTROLO DE SAÚDE**

Autores: *Raquel G. Martins, Irene P. Carvalho*

Filiação: *Serviço de Endocrinologia, Instituto Português de Oncologia do Porto FG, EPE, Serviço de Psicologia Médica, Departamento de Neurociências Clínicas e Saúde Mental, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto*

II - PRÉMIO DE INVESTIGAÇÃO BÁSICA

- › **CO35-MELANOCORTIN 5 RECEPTOR: A NEW PLAYER IN LIPID METABOLISM**

Autores: *Adriana R. Rodrigues, Henrique Almeida, Alexandra M. Gouveia*

Filiação: *Departamento de Biologia Experimental da Faculdade de Medicina do Porto e IBMC, Porto, Portugal*

MENÇÃO HONROSA

- › **P089-IDENTIFICAÇÃO DE VARIANTES GENÉTICAS NOS GENES CDKN2A, CDKN2B E TP53 EM CARCINOMAS POUCO DIFERENCIADOS E ANAPLÁSICOS DA TIRÓIDE**

Autores: *Figueiredo IF, Pita JM, Leite V, Cavaco BM*

Filiação: *Centro de Investigação de Patobiologia Molecular (CIPM), Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil; Centro de Estudos de Doenças Crónicas (CEDOC), Faculdade de Ciências Médicas (FCM), Universidade Nova de Lisboa*

III - PRÉMIO DE CASUÍSTICA

- › **CO20-FEOCROMOCITOMAS E PARAGANGLIOMAS: ELEVADA PREVALÊNCIA DE MUTAÇÕES SDH NA CASUÍSTICA DO IPO-PORTO**

Autores: *Raquel G. Martins, Joana Couto, Ana Paula Santos, Paula Soares, Joana Nunes, Jorge Lima, Isabel Torres*

Filiação: *Serviço de Endocrinologia, Instituto Português de Oncologia do Porto FG, EPE e Serviço de Psicologia Médica, Departamento de Neurociências Clínicas e Saúde Mental, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; IPATIMUP*

MENÇÃO HONROSA

- › **P45-A PREVALÊNCIA DE BÓCIO NA POPULAÇÃO INFANTIL DE IDADE ESCOLAR DA GUINÉ-BISSAU**

Autores: *André Couto Carvalho, Machado, A., Bordalo, A.*

Filiação: *Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Hospital Sto António, Centro Hospitalar do Porto, Laboratório de Hidrobiologia do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto.*

Numa vertente de apoio à investigação científica a SPEDM atribui anualmente bolsas.

Neste ano foi contemplado com a **Bolsa de Estudo Prof. Edward Limbert SPEDM/GENZYME em Patologia da Tiróide-2011** o trabalho:

TESTES DE QUIMIOSENSIBILIDADE EM CULTURAS CELULARES PRIMÁRIAS DE TUMORES DA TIRÓIDE

Autores: *Ana Luisa Silva, Maria João Bugalho, Rita Domingues, Rafael Cabrera e Paula Font*

Filiação: *Centro de Investigação de Patobiologia Molecular (CIPM) do Instituto Português de Oncologia de Lisboa, Francisco Gentil E.P.E*

Além da ciência médica, o convívio informal tem enorme papel na construção e sedimentação de amizades. Realizámos convívios informais pois, parafraseando Abel Salazar, “*O médico que só sabe de medicina, nem de medicina sabe*”.

O carácter itinerante que caracteriza o Congresso da SPEDM proporciona a divulgação de actividades regionais a nível gastronómico e cultural. No nosso momento cultural musical tivemos a actuação da TUNA de Medicina de Coimbra e do grupo CORDIS. O jantar do congresso decorreu na Quinta de S. Luís com ementa assinada pelo Chefe Henrique Sá Pessoa.

Em jeito de balanço e após esta realização endereçamos agradecimentos a todos os congressistas que abrilhantaram o congresso e à direcção da SPEDM pela confiança depositada nesta Comissão Organizadora Local.

O reconhecimento é extensível à colaboração imprescindível e atenta da Indústria Farmacêutica que apoiou este Congresso.

É devido ainda um reconhecimento ao contributo do pelouro do Turismo da Câmara Municipal de Coimbra.

Por fim, uma palavra especial de apreço aos restantes membros da Comissão Organizadora Local, que comigo colaboraram: Dra. Carla Baptista, Dra. Cristina Ribeiro, Dr. Fernando Rodrigues, Dra. Jacinta Santos, Dra. Joana Guimarães e Dra. Sandra Paiva.

Até ao Porto-2013 no XIV Congresso Português de Endocrinologia e à 64ª Reunião de Endocrinologia.

A todos, bem hajam.

Margarida Bastos

AGENDA 2012 – CONGRESSOS – REUNIÕES CIENTÍFICAS

DESIGNAÇÃO EVENTO	LOCAL	DATA	CONTACTOS INFORMAÇÕES
INTERNACIONAIS			
36 th Annual Meeting of the European Thyroid Association	Pisa Italy	8 a 12 Set. 2012	www.eta2012.org
15 th Congress of the European Neuroendocrine Association	Viena Áustria	12 a 15 Set. 2012	http://www.enea2012.org
64 th Clinical Endocrinology Update (CEU)	Miami Flórida	13 a 15 Set. 2012	http://www.endo-society.org/ceu/
ENDO 2012	Houston, Texas USA	23 a 26 Jun. 2012	www.endo-society.org/endo/
82 nd Annual Meeting of the American Thyroid Association	Quebec Canada	19 a 23 Set. 2012	http://www.thyroid.org/ann_mtg/2012_82nd/index.html
51 st Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE)	Leipzig Germany	20 a 23 Set. 2012	http://www.espe2012.org/
3 rd World Congress on Diabetes & Metabolism	Hyderabad India	24 a 26 Set. 2012	http://www.omicsonline.org/diabetes2012/
48 th EASD Annual Meeting	Berlim Germany	1 a 5 Out. 2012	http://www.easd.org/easd/
37 th Symposium on Hormones and Cell Regulation on a European Society of Endocrinology (ESE)	Mont Ste Odile France	11 a 14 Out. 2012	http://hormones-cell-regulation.eu/
Darwinian evolution and clonal heterogeneity in human cancer—biological and clinical implications (EACR)	Fundação Eng. António Almeida Porto Portugal	29 Out. 2012	http://www.eacr.org/onedayportugalsymposium/index.php (Keynote speaker Carlos Caldas)
12 th ESE Postgraduate Course in Clinical Endocrinology	Antalya Turkey	18 a 21 Out. 2012	http://www.ese-hormones.org/education/postgrad.aspx
The 4 th World Congress on Controversies to Consensus in Diabetes, Obesity and Hypertension (CODHy)	Barcelona Spain	8 a 11 Nov. 2012	http://www.codhy.com/2012/
17 th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility (COGI)	Lisbon Portugal	8 a 11 Nov. 2012	http://www.congressmed.com/cogilisbon/
NACIONAIS			
4 ^{as} Jornadas Nortenhas de Diabetologia Prática em Medicina Familiar	Chaves Portugal	29 e 30 Jun. 2012	www.prismedica.pt
3 ^o curso da Unidade de Cirurgia Endócrina e Cervical (UCEC) do Serviço de Cirurgia Geral do Hospital São João sob o tema “Cirurgia da suprarrenal”	Aula Magna da Faculdade de Medicina do Porto, Hospital de São João Porto, Portugal	21 Set. 2012	Apoio do Capítulo de Cirurgia Endócrina da Sociedade Portuguesa de Cirurgia e terá o Patrocínio da <i>Ethicon Endo Surgery</i> . Inscrições gratuitas. http://spcir.com/
XII Jornadas de Diabetes da Madeira e 3 ^o Simpósio Satélite de Tiróide	Hospital dos Marmeleiros Funchal Portugal	18 e 19 Out. 2012	endoCHF@mail.telepac.pt

NORMAS DE PUBLICAÇÃO PARA AUTORES

A *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo* aceita para publicação artigos de investigação fundamental, epidemiológica, clínica, sobre administração de serviços de saúde ou sobre educação, bem como artigos de revisão, artigos sobre a prática clínica, relatos de casos clínicos, artigos de opinião e outros que possam contribuir para o desenvolvimento da especialidade de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo ou para a melhoria dos cuidados de saúde prestados aos doentes. Os artigos deverão ser redigidos em português ou inglês, podendo em casos excepcionais ser aceites textos em francês ou castelhano.

Os artigos propostos não podem ter sido objecto de qualquer outro tipo de publicação, nem ter sido simultaneamente propostos para publicação noutras revistas ou jornais. As opiniões expendidas são da inteira responsabilidade dos autores. Os artigos publicados ficarão de inteira propriedade da Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo e não poderão ser reproduzidos, no todo ou em parte, sem prévia autorização do seu Director.

A *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo* subscreve os requisitos constantes das normas de Vancouver(1). Recomenda-se aos autores a sua leitura atenta.

A revista publica artigos nas seguintes secções:

1. EDITORIAIS.

Da iniciativa do Editor

2. ESTUDOS ORIGINAIS.

Artigos de investigação no âmbito da **endocrinologia, diabetes e metabolismo**. Não deverão ultrapassar as 12.000 palavras, em texto dactilografado a dois espaços, sendo admitido o número máximo de 10 ilustrações (quadros, figuras ou fotografias). Deverão seguir as normas internacionalmente aceites para este tipo de artigos (1). O corpo do artigo deve ser subdividido em: **Introdução, Métodos, Resultados, Discussão**. O artigo deve incluir **Referências Bibliográficas** e, eventualmente, **Agradecimentos**. Deve também incluir um **Resumo/Abstract** (em Português e em Inglês) e duas a seis **Palavras-chave/Keywords**. O uso de abreviaturas e símbolos, bem como as unidades de medida, devem estar de acordo com as normas internacionalmente aceites (2).

A **Introdução** deverá ser sintética. Deve apresentar claramente o problema em questão, resumir o estado actual do conhecimento sobre ele e referir os motivos que levaram à execução do estudo. Os objectivos e/ou hipóteses formuladas devem ser indicados.

Os **Métodos** deverão referir a configuração, local e tempo de duração de estudo, a população estudada, os métodos de amostragem, as unidades de observação e as variáveis medidas, os métodos de recolha de dados, bem como critérios, instrumentos, métodos, aparelhos e técnicas utilizados. A metodologia estatística usada deve ser indicada. No caso particular de estudos de avaliação de qualidade, devem ser indicados a dimensão estudada, o tipo de cuidados, a unidade de estudo e a população estudada, relação temporal, o tipo de dados, o avaliador e os critérios e padrão de qualidade aceites.

Os **Resultados** deverão ser apresentados de forma clara usando textos e ilustrações (figuras ou quadros), apresentar as figuras com algarismos árabes e os quadros com numeração romana, pela ordem da sua primeira citação no texto. O texto não deve repetir dados incluídos em ilustrações, limitando-se nesse caso a realçar ou resumir os seus aspectos mais importantes.

A **Discussão** deverá salientar aspectos novos ou importantes do estudo e apresentar apenas as conclusões justificadas pelos resultados. Poderão ser comentadas limitações ou vieses importantes do estudo. Sempre que possível deverão ser feitas comparações com estudos idênticos realizados por outros autores. Podem ser sugeridas novas hipóteses de trabalho. Não devem ser feitas afirmações não baseadas no estudo efectuado, nem alusões a trabalhos incompletos ou não publicados.

As **Referências Bibliográficas** devem seguir rigorosamente o formato indicado nas normas internacionais (estilo de Vancouver)(1). Devem ser assinaladas no texto com algarismos árabes em elevado, pela ordem

de primeira citação e incluídas neste capítulo, utilizando exactamente a mesma ordem de citação no texto. Os nomes das revistas devem ser abreviados de acordo com o estilo usado no Index Medicus. A Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo é referenciada usando a abreviatura Rev Port End Diab Metab.

Os **Agradecimentos**, quando existirem, devem ser colocados após as referências Bibliográficas e respeitar rigorosamente as normas internacionais e aceites (1). O **Resumo** deve expor os objectivos do trabalho, a metodologia básica, os resultados e conclusões principais e realçar aspectos novos e importantes do estudo ou das observações. É obrigatoriamente estruturado, incluindo os seguintes subtítulos: *Objectivos, Tipo de estudo, Local, População, Métodos, Resultados e Conclusões*. Não deve ultrapassar as 300 palavras e deve incluir 2 a 6 **Palavras-chave**.

3. ARTIGOS BREVES

Textos de pequena dimensão (como, por exemplo, estudos originais curtos ou de divulgação de resultados preliminares, apontamentos sobre casos clínicos, pequenos estudos de séries). Não deverão ultrapassar as 5.000 palavras, em texto dactilografado a dois espaços, sendo admitido o número máximo de 2 ilustrações (quadros, figuras ou fotografias) por artigo.

Devem incluir um **Resumo estruturado** (em Português e em Inglês) semelhante ao descrito para os Estudos Originais e 2 a 6 **Palavras-chave** (em Português e em Inglês).

4. REVISÕES

Estudo de revisão bibliográfica ou trabalhos de síntese ou actualização clínicas, que possam constituir instrumentos auxiliares de actualização e de aperfeiçoamento da prática clínica.

Os estudos de revisão não deverão ultrapassar as 12.000 palavras, em texto dactilografado a 2 espaços, sendo admitido o número máximo de 12 ilustrações (quadros, figuras ou fotografias) por artigo. Os artigos devem ser subdivididos em: **Introdução, Métodos, o Corpo da revisão** propriamente dito, **Conclusões, Referências Bibliográficas** e, eventualmente, **Agradecimentos**.

Devem também incluir um **Resumo** (em Português e em Inglês) e 2 a 6 **Palavras-chave** (em Português e em Inglês).

A **Introdução** deverá ser sintética. Deve apresentar claramente o problema em questão, referir os motivos que levaram à execução do estudo e discutir a sua oportunidade.

A pergunta e o objectivo específico da revisão deverão aparecer claramente formulados.

Os **Métodos** deverão referir, fundamentando, a metodologia usada para efectuar o processo de revisão. Devem nomeadamente ser indicados o tópico em revisão, as várias definições (por exemplo, critérios de diagnóstico), processos utilizados para a pesquisa bibliográfica (período a que diz respeito a revisão, bases de dados ou documentais consultadas, descritores utilizados para a pesquisa) e processos e critérios usados para a selecção de fontes documentais (inclusão de toda a bibliografia relevante, exclusão de artigos de má qualidade).

O **Corpo da revisão** deve ser constituído por uma apresentação do conteúdo da revisão propriamente dito, feito de forma estruturada e sistematizada e com recurso a subtítulos, se necessário. Deve incluir elementos de argumentação crítica (avaliação de qualidade dos dados, síntese de dados, perspectivas em confronto, identificação de problemas não resolvidos).

As **Conclusões** devem fornecer um resumo crítico dos dados relevantes, enfatizar os aspectos práticos, equacionar os problemas que subsistem e propor perspectivas futuras.

As **Referências Bibliográficas** devem seguir rigorosamente o formato indicado nas normas internacionais (estilo de Vancouver) (1). Devem ser assinaladas no texto com algarismos árabes em elevado, pela ordem de primeira citação e incluídas neste capítulo, utilizando exactamente a mesma ordem de citação no texto. Os

nomes das revistas devem ser abreviados de acordo com o estilo usado no Index Medicus. A Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo é referenciada usando a abreviatura Rev Port End Diab Metab.

Os **Agradecimentos**, quando existirem, devem ser colocados após as Referências Bibliográficas e respeitar rigorosamente as normas internacionalmente aceites (1).

O **Resumo** (em Português e em Inglês) deve expor os objectivos do trabalho, a metodologia básica, os resultados e conclusões principais, e realçar aspectos novos e importantes da revisão. É obrigatoriamente estruturado, incluindo os seguintes subtítulos: *Objectivos, Métodos e Conclusões*. Não deve ultrapassar as 300 palavras e deve incluir 2 a 6 **Palavras-chave** (em Português e em Inglês).

5. PRÁTICA CLÍNICA

Trabalhos descritivos de experiências ou projectos considerados relevantes para a prática clínica diária. Não deverão ultrapassar as 8.000 palavras, em texto dactilografado a 2 espaços, sendo admitido o número máximo de 4 ilustrações (quadros, figuras ou fotografias) por artigo. Devem incluir um **Resumo** (em Português e em Inglês) que não deve ultrapassar as 300 palavras e 2 a 6 **Palavras-chave** (em Português e em Inglês).

6. FORMAÇÃO

Relatos de projectos ou experiências considerados importantes no campo da educação médica pré e pós-graduada no contexto dos cuidados de saúde na área de endocrinologia, diabetes e metabolismo. Não deverão ultrapassar as 6.000 palavras, em texto dactilografado a 2 espaços, sendo admitido o número máximo de 6 ilustrações (quadros, figuras ou fotografias) por artigo. Devem incluir um **Resumo** (em Português e em Inglês) que não deve ultrapassar as 300 palavras e 2 a 6 **Palavras-chave** (em Português e em Inglês).

7. RELATOS DE CASOS CLÍNICOS

Textos descritivos de casos clínicos. Não deverão ultrapassar as 6.000 palavras, em texto dactilografado a 2 espaços, sendo admitido o número máximo de 8 ilustrações (quadros, figuras ou fotografias) por artigo. Os artigos devem ser subdivididos em: **Introdução, Descrição do caso, Comentário, Referências Bibliográficas** e, eventualmente, **Agradecimentos**. Devem também incluir um **Resumo** (em Português e em Inglês) e 2 a 6 **Palavras-chave** (em Português e em Inglês).

A **Introdução** deve ser sintética, apresentando o problema em questão e referindo os motivos que levaram à apresentação do caso clínico.

A **Descrição do caso** deve ser constituída por uma apresentação do caso clínico propriamente dito, feito de forma estruturada e com recurso a subtítulos, se necessário.

O **Comentário** deverá chamar a atenção para os aspectos práticos relevantes e incluir uma breve revisão teórica final.

As **Referências Bibliográficas** devem seguir rigorosamente o formato indicado nas normas internacionais (estilo de Vancouver) (1). Devem ser assinaladas no texto com algarismos árabes em elevado, pela ordem de primeira citação e incluídas neste capítulo utilizando exactamente a mesma ordem de citação no texto. Os nomes das revistas devem ser abreviados de acordo com o estilo usado no Index Medicus. A Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo é referenciada usando a abreviatura Rev Port End Diab Metab.

Os **Agradecimentos**, quando existirem, devem ser colocados após as Referências Bibliográficas e respeitar rigorosamente as normas internacionalmente aceites (1).

O **Resumo** (em Português e em Inglês) não deve ultrapassar as 300 palavras e deve incluir 2 a 6 **Palavras-chave** (em Português e em Inglês).

8. OPINIÃO E DEBATE

Textos de opinião livre susceptíveis de fomentar a reflexão e a discussão sobre temas de interesse para a prática clínica em cuidados de saúde primários. Não deverão ultrapassar as 4.000 palavras, em texto dactilografado a 2 espaços. Devem incluir um **Resumo** (em Português e em Inglês) que não deve ultrapassar as 300 palavras e 2 a 6 **Palavras-chave** (em Português e em Inglês).

NORMAS DE PUBLICAÇÃO PARA AUTORES

9. DOCUMENTOS

Declarações, recomendações ou outros documentos de âmbito nacional ou internacional que sejam relevantes para a endocrinologia, diabetes e metabolismo.

10. CARTAS AO DIRECTOR

Comentários a artigos publicados previamente na revista ou notas breves sobre experiências relevantes na prática diária. Não deverão ultrapassar as 3.500 palavras, em texto dactilografado a 2 espaços, sendo admitido o número máximo de 1 ilustração (quadro, figura ou fotografia).

OUTRAS SECÇÕES

Leituras, Agenda, etc..

PREPARAÇÃO DOS ARTIGOS

Os artigos devem ser dactilografados a 2 espaços em qualquer processador de texto e gravados em formato texto (ASCII). O formato das páginas deve ser A4 (210 x 297mm) e as suas margens de, pelo menos, 25 mm de ambos os lados. As páginas devem ser numeradas.

PRIMEIRA PÁGINA

Deverá incluir apenas:

1. O título do artigo, que deverá ser conciso.
2. O nome do autor ou autores (devem usar-se apenas 2 nomes ou 3 nomes por autor).
3. O grau, título ou títulos profissionais e/ou académicos do autor ou autores.
4. O serviço, departamento ou instituição onde trabalha(m).

SEGUNDA PÁGINA

Deverá incluir apenas:

1. O nome, telefone/fax e endereço do autor responsável pela correspondência com a revista acerca do manuscrito.
2. O nome e endereço do autor a quem deve ser dirigida a correspondência sobre o artigo após a sua publicação na revista.

TERCEIRA PÁGINA

Deverá incluir apenas:

1. Título do artigo.
2. Um resumo (em Português e em Inglês) que não deve ultrapassar as 300 palavras. O resumo deve respeitar as normas indicadas para o tipo de artigo em questão e tornar possível a compreensão do artigo sem que haja necessidade de o ler.
3. De 2 até 6 palavras-chave (em Português e em Inglês) ou curtas frases usando de preferência termos da lista de descritores médicos (MeSH) do Index Medicus, da lista de palavras-chave do FAMILI (2), dos descritores em ciências da saúde (DeCS) da BIREME (3) ou dos descritores da Base Nacional de Dados Bibliográficos PORBASE (Índice de Assuntos).

PÁGINAS SEGUINTE

As páginas seguintes incluirão o texto do artigo, devendo cada uma das secções em que este se subdivida começar no início de uma página.

Primeira página a seguir ao texto

Deverá conter o início do capítulo Referências Bibliográficas.

Primeira página a seguir a Referências Bibliográficas Deverá incluir o capítulo Agradecimentos, quando este exista.

PÁGINAS SEGUINTE

Deverão incluir as ilustrações. Estas devem ser enviadas cada uma em sua folha com indicação do respectivo número (algarismo árabe ou numeração romana). Os quadros, com numeração romana, deverão sempre incluir um título curto e ser dactilografados a 2 espaços, sem recurso a linhas de separação horizontais ou verticais no seu interior (excepção feita a linhas de separação de títulos, subtítulos e notas de rodapé). Poderão incluir em rodapé notas explicativas consideradas necessárias e assinaladas utilizando os símbolos indicados nas normas de Vancouver (1).

Gráficos, diagramas e gravuras (**figuras**) deverão ser apresentados com qualidade que permita a sua reprodução directa e numerados com algarismos árabes. As fotografias em suporte de papel ou filme (diapositivos) deverão ter boa qualidade e ser devidamente identificadas (algarismos árabes) com etiqueta autocolante no verso ou na margem. No caso de se tratar de fotografias de pessoas ou de fotografias já publicadas, proceder

de acordo com as normas de Vancouver (1). Fotografias e diapositivos deverão ser enviados em separado.

ÚLTIMA PÁGINA

Deverá incluir apenas as legendas para as ilustrações, dactilografadas a 2 espaços e identificadas com o algarismo árabe ou o número romano correspondentes à numeração da ilustração.

Envio dos Artigos

Utilizar e preencher a lista de verificação anexa antes do envio dos artigos.

Devem ser enviados por **correio postal** para:

Director da Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo,

Ou por **correio electrónico** para:

1. O original do artigo incluindo ilustrações, gravado em disquete de computador ou em ficheiro(s) anexo(s) a mensagem de correio electrónico.
2. Carta assinada por todos os autores com pedido de publicação, indicando em que secção da revista se propõe a publicação.
3. Declaração, assinada por todos os autores, de acordo com o modelo anexo.
4. Cópias de quaisquer autorizações para reproduzir material já publicado, para utilizar figuras ou relatar informação pessoal sensível de pessoas identificáveis ou para citar os nomes de pessoas a quem se agradecem os contributos.
5. Lista de verificação anexa, devidamente preenchida.

TRATAMENTO EDITORIAL

Os textos recebidos são identificados por um número comunicado aos autores, que devem referi-lo em toda a correspondência com a revista. São em seguida apreciados por elementos do Conselho Editorial e do Conselho Científico e por um grupo de Revisores, sem que estes tenham conhecimento da identidade dos autores. Os artigos poderão ser aceites sem modificação, recusados ou aceites apenas após correções ou modificações propostas aos autores e por estes efectuadas. Neste caso, as modificações sugeridas de-verão ser realizadas pelos autores no prazo indicado. O teor das apreciações será sempre comunicado aos autores. Alterações ao manuscrito original poderão ser efectuadas com o acordo dos autores. Independentemente da decisão sobre a publicação do artigo, apenas serão devolvidos, a pedido dos autores, fotografias ou diapositivos, pelo que se aconselha aos autores a conservação de uma cópia do ficheiro ou disquete enviados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Comissão Internacional de Editores de Revistas Médicas. Normas para apresentação de artigos propostos para publicação em revistas médicas. Rev Port Clin Geral 1991;8:82-9
2. WONCA. Key words in Family Medicine (A The-saurus). FAMILI 1989;10:XI-XVIII.
3. BIREME. Descritores em ciências da saúde (DeCS). São Paulo: Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde, 1988.

ANEXO

DECLARAÇÃO

Declaro que autorizo a publicação do artigo junto, com o título

do qual sou autor (ou co-autor). Declaro ainda que o presente artigo é original, não foi objecto de qualquer outro tipo de publicação, nem foi proposto simultaneamente para publicação em outras revistas ou jornais. Declaro também que os requisitos sobre autoria definidos nas normas de Vancouver foram respeitados, bem como que li e concordo inteiramente com o conteúdo do presente artigo.

Data

Assinatura(s)

Lista de Verificação para Preparação de Artigos para a Revista Portuguesa de Clínica Geral

PRIMEIRA PÁGINA

- O título é conciso, breve e suficientemente informativo.
- Os nomes dos autores estão correctos e são os 2/3

nomes usados habitualmente na Clínica ou nas actividades científicas.

- Estão indicados os graus ou títulos dos autores.

- Estão indicados os locais, instituições ou serviços aos quais os autores estão ligados.

SEGUNDA PÁGINA

- Está indicado o nome, telefone/fax e endereço do autor responsável pela correspondência com a revista acerca do manuscrito.

- Está indicado o nome e endereço do autor a quem deve ser dirigida a correspondência sobre o artigo após a sua publicação na revista.

TERCEIRA PÁGINA

- Está indicado o título do artigo.

- O Resumo segue as normas da revista para o tipo de artigo em questão.

- Estão indicadas duas a seis palavras-chave adequadas.

PÁGINAS SEGUINTE

- O texto do artigo segue as normas da revista e não excede os limites previstos.

- O texto está correctamente dactilografado a 2 espaços, sem rasuras.

- Cada uma das secções do artigo começa no início de uma página.

- As referências bibliográficas estão correctamente assinaladas e numeradas ao longo do texto.

- As ilustrações estão devidamente assinaladas no texto e numeradas pela ordem por que são mencionadas.

- As figuras estão numeradas com algarismos árabes e os quadros com numeração romana.

PRIMEIRA PÁGINA A SEGUIR AO TEXTO

(REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS)

- As referências bibliográficas estão devidamente assinaladas no texto.

- Os documentos referenciados foram cuidadosamente verificados e estão listados de acordo com as normas de Vancouver.

PRIMEIRA PÁGINA A SEGUIR A REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS (AGRADECIMENTOS QUANDO EXISTEM)

- Respeitam rigorosamente as normas internacionalmente aceites, existindo nomeadamente as autorizações para citar os nomes de pessoas a quem se agradecem os contributos.

ILUSTRAÇÕES

- Todos os quadros estão dactilografados a dois espaços, numerados e têm título adequado.

- Não existem linhas de separação horizontais ou verticais no interior dos quadros, com excepção das linhas de separação de títulos, subtítulos e notas de rodapé.

- Todas as restantes ilustrações estão numeradas e identificadas.

- Todas as ilustrações têm qualidade que permita a sua reprodução directa.

- Cada ilustração está devidamente assinalada no texto e é apresentada em separado.

- Fotografias ou diapositivos estão devidamente identificados (algarismos árabes) com etiqueta autocolante no verso ou na margem.

ÚLTIMA PÁGINA

- As legendas para as ilustrações estão dactilografadas a dois espaços e identificadas com o correspondente algarismo árabe ou número romano.

PEDIDO DE PUBLICAÇÃO

- É enviada disquete gravada em formato ASCII, ou ficheiro anexo a mensagem de correio electrónico, com o original do texto (incluindo ilustrações).

- A carta de pedido de publicação está assinada por todos os autores e é enviada por correio postal.

- Uma declaração de teor igual ou idêntico ao apresentado na Declaração modelo anexa às Normas da revista está assinada por todos os autores e é enviada por correio postal.

- São enviados por correio postal os originais de fotografias em suporte de papel ou filme (diapositivos).

- Estão prontas cópias de todas as autorizações necessárias para a publicação e são enviadas por correio postal.

- Está preenchida e é enviada por correio postal esta lista de verificação.

- Todo o conjunto de documentos está dirigido ao Director da Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo.

