

Síndrome de Mauriac: ainda uma complicação da Diabetes Mellitus tipo 1

Mauriac Syndrome: still a complication of Type 1 Diabetes Mellitus

Filipa Balona¹, Cecília Martins², Lúcia Rodrigues³, Jorge Sales Marques⁴, Ana Vieira⁵, Rosa Arménia Campos³

¹Médica interna da especialidade de Pediatria, Serviço de Pediatria do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia / Espinho, EPE

²Assistente Hospitalar de Pediatria, Serviço de Pediatria do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia / Espinho, EPE

³Assistente Hospitalar Graduada de Pediatria, Serviço de Pediatria do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia / Espinho, EPE

⁴Chefe de Serviço de Pediatria, Serviço de Pediatria do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia / Espinho, EPE

⁵Nutricionista, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia / Espinho, EPE

Correspondência: Filipa Balona - Serviço de Pediatria, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia / Espinho, EPE, Rua Francisco Sá Carneiro, 4400-129 Vila Nova de Gaia - filipabalona@hotmail.com

Aceitação: Artigo recebido em 03/06/2010, revisto em 07/06/2010 e aceite para publicação em 07/06/2010.

RESUMO

A diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é uma das doenças crónicas mais frequentes na idade pediátrica, cuja incidência e prevalência têm vindo a aumentar em todo o mundo. Apesar de raro, o síndrome de Mauriac (SM) deve ser considerado em crianças com DM1 com controlo glicémico inadequado, que desenvolvam doença hepática e compromisso do crescimento e da puberdade. O reconhecimento precoce desta entidade, descrita pela primeira vez em 1930 e cujo diagnóstico é essencialmente clínico, é extremamente importante dada a sua reversibilidade com a optimização do tratamento da diabetes.

Os autores apresentam o caso clínico de um adolescente de 13 anos de idade, com DM1 diagnosticada 4 anos antes, submetido a tratamento com esquema intensivo com análogos de insulina, com mau controlo glicémico por má adesão à terapêutica. No serviço de urgência, onde recorreu por dor torácica na sequência de traumatismo, foi constatada descompensação metabólica com cetoacidose, hepatomegalia, elevação das transaminases, dislipidemia, paragem do crescimento e ausência de caracteres sexuais secundários, características compatíveis com SM. Durante o internamento e nos primeiros 3 meses após a alta hospitalar a evolução clínica e analítica foram favoráveis, com redução da hepatomegalia, melhoria da dislipidemia e redução das transaminases, paralelamente aos melhores controlos metabólicos relacionados com implementação de um tratamento adequado. No entanto, verificou-se novo agravamento clínico e analítico apesar das tentativas de intervenção médica e social, devido à falta de adesão à terapêutica e absentismo às consultas.

PALAVRAS-CHAVE

Diabetes Mellitus tipo 1; Síndrome de Mauriac; Hepatomegalia; Atraso de Crescimento.

ABSTRACT

Type 1 diabetes mellitus (T1DM) is one of the most frequent chronic diseases in children, whose incidence and prevalence has been rising all over the world. Although rare, Mauriac syndrome (MS) must be considered in children with T1DM with poor glycemic control, who develop hepatic disease, growth and pubertal impairment. Early recognition of this entity, first described in 1930

and whose diagnosis is mainly clinic, is extremely important given its reversibility with the optimization of diabetes treatment.

The authors present the case of a thirteen year old adolescent with T1DM diagnosed four years before, under intensive treatment with insulin analogous, with poor glycemic control because of no compliance of therapeutics. At the emergency department, where he went because of thoracic pain in the sequence of traumatism, metabolic decompensation with ketoacidosis, hepatomegaly, raised transaminases, hyperlipidemia, growth stop and lack of secondary sexual characteristics were noticed, features consistent with MS. When he was an inpatient and in the first three months after he was discharged from the hospital, the clinical and analytical evolution were favourable, with reduction of hepatomegaly, hyperlipidemia improvement and transaminases decrease, together with better metabolic controls related to the implementation of an adequate treatment. However, despite medical and social interventions, a new clinical and analytical worsening occurred, given the no adherence to therapeutic and consultation absenteeism.

KEYWORDS

Type 1 Diabetes Mellitus; Mauriac Syndrome; Hepatomegaly; Growth Failure.

INTRODUÇÃO

A auto-monitorização glicémica, a medição da hemoglobina glicada (HbA1c), a terapêutica com novas insulinas e melhoria dos respectivos sistemas de administração no que se refere à sua simplicidade, adesão e eficácia, entre outros factores, têm tornado possível um melhor controlo da criança diabética, permitindo reduzir o risco de complicações a longo prazo e melhorar a qualidade de vida dos jovens com diabetes mellitus tipo 1 (DM1). Apesar da nova realidade, ainda acontecem complicações potencialmente graves que resultam de um mau controlo da doença, para o qual o médico deve estar alertado de modo a permitir uma intervenção médica, psicológica e social atempadas, no sentido de minorar as consequências.

O Síndrome de Mauriac (SM) é uma complicação rara da DM1 mal controlada^{1,4}, caracterizada clinicamente por hepatomegalia com elevação das transaminases, dislipidemia com hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, atraso do crescimento e do desenvolvimento pubertário, assim como traços cushingóides como a fácies lunar¹.

DESCRIÇÃO DO CASO CLÍNICO

Adolescente do sexo masculino, 13 anos de idade, raça caucasiana, com DM1 diagnosticada aos 9 anos, medicado com esquema intensivo de insulina com análogos de acção lenta (Glargina, 1 injeção diária à ceia) e análogos de acção rápida (Aspártico, 1 injeção antes das refeições, quatro vezes por dia), num total de aproximadamente 1,4 U/kg/dia, com início há 1 mês. Até então com regime terapêutico com insulina intermédia duas vezes por dia e insulina rápida em SOS, com mau controlo glicémico por falta de adesão à terapêutica (HbA1c entre 12,4% e 14% no ano anterior ao internamento). História familiar de DM2 (avós materna e paterna) e situação familiar complexa, com pais divorciados e com relação conflituosa.

Recorreu ao Serviço de Urgência (SU) por dor torácica na sequência de traumatismo ocorrido na aula de educação física. Ao exame objectivo apresentava sinais de desidratação ligeira, fácies lunar (Fig.1), hipotrofia dos músculos proximais dos membros superiores e inferiores (perímetro braquial: 21,5 cm, percentil 25), abdómen proemi-

FIG.1: Fácies lunar.



nente (Fig.2), doloroso à palpação do hipocôndrio direito e epigastro, com bordo hepático inferior palpável 5 cm abaixo do rebordo costal direito (RCD) na linha médio-clavicular (LMC) e desenvolvimento pubertário no estadio 1 de Tanner. A consulta dos registos da antropometria no ano anterior revelou uma desaceleração estatural do percentil 50 para o percentil 25. No SU foi constatada descompensação metabólica com cetoacidose diabética: hiperglicemia (600 mg/dL), glicosúria e cetonúria (tira teste urinária: glicose 3+, corpos cetónicos 4+) e acidoze metabólica (pH 7,23; pCO₂ 24,9 mmHg; HCO₃⁻ 10,4 mmol/L; BE -15,2 mmol/L). O estudo analítico realizado à admissão revelou também anemia (Hb 11,6 g/dL) normocítica normocrômica, aumento das transaminases com aspartato aminotransferase 151 U/L (N: 1-37) e alanina aminotransferase 515 U/L (N:1-41), gama-glutamilttransferase (GGT) 464 U/L (N: 5-61), colesterol total 218 mg/dL (N: 3-200), triglicédeos 603 mg/dL (N: 4-200) e HbA1c 11,4%, com fosfatase alcalina, proteínas totais, albumina, bilirrubina total e directa, estudo da coagulação e alfa-fetoproteína

FIG.2: Hipotrofia dos músculos proximais dos membros superiores e inferiores e abdómen proeminente.



normais. Imagiologicamente, a radiografia da grade costal foi normal e a ecografia abdominal com doppler revelou hepatomegalia marcada (19,5 cm), de contornos regulares e ecoestrutura homogénea, sem outras alterações. O ecocardiograma demonstrou apenas uma insuficiência pulmonar fisiológica.

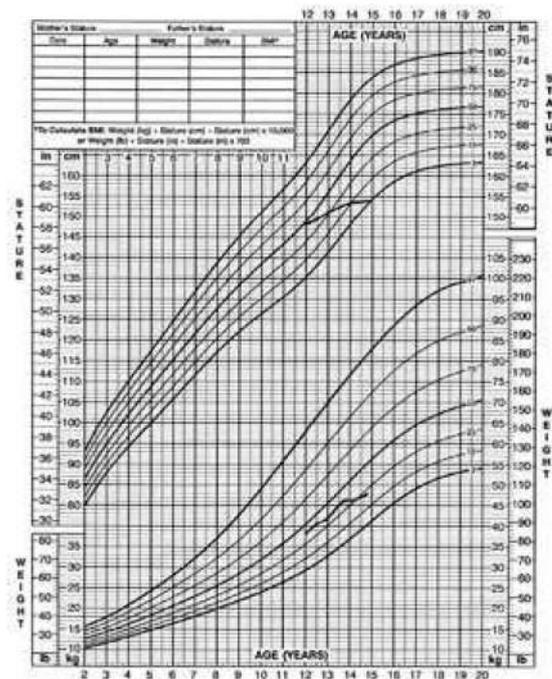
Foram excluídas causas infecciosas (hepatite A, B, C e HIV) e auto-imunes (doseamento de imunoglobulinas; C3; C4; alfa-1-antitripsina; factor reumatóide; anticorpos anti-nucleares, anti-mitocôndria, anti-músculo liso e anti-LKM-1) de compromisso hepático.

As alterações clínicas e analíticas encontradas num jovem com DM1 mal controlada permitiram estabelecer o diagnóstico de SM.

Durante o internamento verificaram-se episódios frequentes de hipoglicemia, por vezes sintomática, o que levou à redução progressiva das doses de insulina, tendo tido alta com 1,1 U/kg/dia, com melhoria dos controlos metabólicos. Foram também implementados um regime alimentar e estilo de vida adequados e foi feito o reforço dos ensinamentos à criança e família. O doente teve alta orientado para consultas de Endocrinologia Pediátrica, Nutrição e Psicologia.

A evolução após a alta foi favorável nos primeiros 3 meses com aparente adesão ao tratamento e frequência regular das consultas, que se traduziu numa melhoria analítica e aparente redução da hepatomegalia (bordo hepático palpável cerca de 3 cm abaixo do RCD na LMC). No entanto, o doente retomou o absentismo frequente às consultas e a má adesão à terapêutica, situação que coincidiu com o agravamento da instabilidade socio-familiar, com mudança frequente de residência, o que obrigou à orientação do caso para o Núcleo Hospitalar de Apoio às Crianças e Jovens em Risco, intervenção do Serviço Social e orientação para a consulta de Pedopsiquiatria. Como consequência, verificou-se um agravamento analítico (Quadro I) e persistência da hepatomegalia (19,4 cm em ecografia realizada 1 ano e 8 meses após a admissão) com padrão

FIG.3: Evolução da estatura desde 1 ano antes até 21 meses após o diagnóstico de SM, sendo evidente a desaceleração do percentil 50 para o percentil 3.



ecográfico sugestivo de infiltração esteatósica difusa.

A falta de controlo metabólico resultou também no atraso do crescimento, com agravamento da desaceleração estatural do percentil 25 para o percentil 3 (Fig.3). No ano que se seguiu ao internamento a velocidade de crescimento foi apenas de 2 cm. A idade óssea avaliada quando o doente tinha uma idade cronológica de 14 anos e 8 meses era equivalente a 12,5 anos. Outras causas de atraso de crescimento foram estudadas, nomeadamente hipotiroidismo

QUADRO I: Evolução dos valores analíticos desde a admissão até 1,5 ano após o diagnóstico de SM.

Parâmetros (valores normais)	Admissão	3 Meses	Intervenção do Serviço Social	10 Meses	1,5 Ano
TGO (N: 4-35 U/L)	166	36		263	99
TGP (N: 4-26 U/L)	499	39		235	105
GGT (N: 5-61 U/L)	464	29		132	100
Colesterol Total (N: 3-200 mg/dL)	218	163		192	232
Colesterol HDL (N: 55-120 mg/dL)	11	46		31	18
Colesterol LDL (N: 3-100 mg/dL)	39,2	83,1		101,7	106,7
Triglicérides (N: 4-200 mg/dL)	603	339		427	676
HbA1c (N < 6,2%)	11,4	11	8,5	10,5	

(anticorpos anti-tiroideus negativos e função tiroideia normal) e doença celíaca (IgA total normal e anticorpos anti-transglutiminase negativos).

Em relação ao desenvolvimento pubertário, aos 14 anos o adolescente apresentava pêlo púbico escasso e fino e um volume testicular de 5-6 cc bilateralmente, correspondendo a um início do estadio 2 de Tanner. O estudo hormonal realizado (FSH, LH, testosterona total, delta-4-androstenediona, DHEA-S) revelou valores pré-púberes e hormona de crescimento aumentada (8,56 para N: 0,06 – 5,0 ng/mL).

Em termos de complicações microvasculares da DM1, a presença de microalbuminúria (84,55 mg/24horas) foi detectada aproximadamente 1,5 ano após o diagnóstico de SM e 5 anos após o diagnóstico da DM1. A monitorização ambulatória da pressão arterial veio revelar hipertensão arterial (HTA) à custa da diastólica, não dipper. Por estas duas alterações iniciou-se tratamento com um inibidor da enzima conversora da angiotensina (enalapril inicialmente 5 mg/dia, com progressão para 10 mg/dia). A observação por oftalmologia excluiu a presença de retinopatia diabética.

COMENTÁRIO

O SM é uma entidade clínica rara, descrita pela primeira vez por Paul Mauriac em 1930, que pode ocorrer em doentes com DM tipo 1 mal controlada^{1,3}, sendo menos comum desde que as insulinas de longa acção se tornaram disponíveis^{3,4}.

Caracteriza-se por hepatomegalia, elevação das transaminases, dislipidemia, atraso do crescimento e do desenvolvimento pubertário^{1,3}. Parecem haver duas formas de SM, uma associada com obesidade cushingóide e grandes flutuações entre hiperglicemia e hipoglicemia, sugestiva de um padrão de sub e sobre-insulinização e outra em doentes não obesos, com aporte contínuo inadequado de insulina, sem história

de alternância entre hipoglicemia e cetoacidose^{3,5}. Pensamos que no nosso caso, o síndrome se enquadra na primeira forma, atendendo não só às características físicas do doente que fazem lembrar um síndrome de Cushing, bem como aos valores de HbA1c que seria de esperar serem mais elevados, mas que se devem muito provavelmente às hipoglicemias frequentes.

A idade de apresentação é geralmente na adolescência³.

O mecanismo fisiopatológico ainda não foi totalmente esclarecido, devendo-se provavelmente ao somatório de vários factores como o mau controlo metabólico, hiperglicemia mantida e à hiperinsulinização pontual.

A hepatomegalia deve-se ao depósito intra-hepático de glicogénio, resultado quer da hiperglicemia mantida que condiciona a entrada livre de glicose no hepatócito, como da hiperinsulinização pontual com hipoglicemia transitória que estimula a produção de cortisol^{1,4}. O aumento dos níveis das enzimas hepáticas deve-se à ocupação do citoplasma do hepatócito por glicogénio^{1,3}. A função hepática, avaliada pela albumina e tempo de protombina, é geralmente mantida^{1,3}. Apesar do mau controlo glicémico responder pela hepatomegalia e hepatite, não deixa de ser importante excluir outras causas de atingimento hepático, nomeadamente de etiologia vírica e auto-imune^{1,2}.

Perante o défice de insulina, a utilização de glicose pelos tecidos diminui e a gordura é mobilizada pelas células adiposas e utilizada para obtenção de energia. A lipólise contribui para a dislipidemia (hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia) observada nesta síndrome¹. Em crianças com DM, o tratamento farmacológico da dislipidemia com estatinas deve ser considerado quando o colesterol-LDL é ≥ 130 mg/dl⁶. No nosso doente não se iniciou tratamento uma vez que o valor máximo de colesterol-LDL foi 106,7 mg/dl e para além disso, o tratamento com uma estatina iria agravar o aumento dos níveis das transaminases. O efeito do

aumento do cortisol no metabolismo dos lípidos contribui para o aparecimento de traços cushingóides, com perda de gordura nas extremidades (atrofia muscular proximal dos membros) e aumento no tronco (obesidade centrípeta/distensão abdominal), pescoço e face (fácies lunar)³.

A insulina tem uma importante influência no crescimento e desenvolvimento sexual do indivíduo. Os seus efeitos são mediados através da via anabólica e do eixo hormona de crescimento - factor I de crescimento tipo insulina (GH-IGF-I). O défice de aporte de insulina para o fígado resulta em diminuição da proteína de ligação à hormona de crescimento (GH) circulante, que reflecte redução no receptor de superfície celular para GH, resistência à GH e diminuição da produção da IGF-1^{3,5}. Para além disso, verifica-se também uma diminuição da produção e aumento da proteólise da proteína 3 de ligação ao factor de crescimento tipo insulina (IGFBP-3), a principal proteína de ligação do IGF-1 circulante, e aumento da produção de IGFBP-1 e IGFBP-2⁵. Estas últimas proteínas de ligação, ao contrário da IGFBP-3, não libertam o IGF-1 para os tecidos. A diminuição nos níveis de IGF-1 total e livre circulantes está associada com hipersecreção de GH, pela ausência do feedback negativo da IGF-1, o que aumenta a glicemia e diminui a sensibilidade à insulina⁵. O excesso de produção de cortisol, que ocorre em resposta à cetose e hipoglicemia, contribui também para o atraso de crescimento ao inibir a acção da IGF-1 na cartilagem de crescimento³. Para além do défice de insulina e do aporte energético (glicose) insuficiente para os tecidos, doenças autoimunes associadas, como hipotiroidismo e doença celíaca, bem como distúrbios alimentares podem resultar em atraso de crescimento em doentes com DM1³.

O tratamento é o mesmo da DM1, ou seja, insulina, regime alimentar adequado e exercício físico². Com a intensificação do tratamento e melhoria do controlo glicémico é possível reverter a doença hepática e

recuperar o crescimento e o desenvolvimento pubertário^{2,3}. Com o agravamento do controlo metabólico, a hepatomegalia e alteração das enzimas hepáticas podem recorrer³. Tendo em conta que muitas vezes a falta de controlo da doença também se deve a situações de instabilidade familiar, como no caso do nosso doente, é fundamental a convergência de esforços de uma equipa multidisciplinar, não esquecendo a intervenção nas vertentes social e psicológica. Há pelo menos um caso descrito de transplante pancreático como método eficaz de tratamento da SM. Um ano após o transplante, o doente em causa apresentava-se assintomático, insulino-independente, com melhoria do desenvolvimento estatura-ponderal, normalização do perfil lipídico e elevação dos níveis de IGF-1⁷.

Um controlo glicémico apertado é também essencial para diminuir as complicações microvasculares da diabetes. A microalbuminúria, definida como uma excreção urinária de albumina entre 30-300 mg/24h, é rara antes da adolescência e é preditiva de doença renal. A microalbuminúria persistente deve ser tratada com um inibidor da enzima conversora da angiotensina (IECA). Apesar de crianças e adolescentes com microalbuminúria terem uma tensão arterial (TA) mais elevada do que aqueles com albuminúria normal, os efeitos benéficos dos IECAs são observados quer o doente tenha ou não HTA⁵. Doentes com DM1 e nefropatia incipiente (microalbuminúria) frequentemente têm TA elevada durante o sono. A perda da diminuição nocturna na TA é geralmente o primeiro sinal de hipertensão e parece preceder o desenvolvimento de microalbuminúria, tornando a monitorização ambulatória da pressão arterial um valioso complemento na avaliação destas crianças⁸.

Apesar dos últimos avanços na terapêutica da DM1, nomeadamente a introdução dos análogos de insulina, o SM deve ser considerado em crianças com DM1 que apresentem compromisso do crescimento e

doença hepática. O diagnóstico deve ser estabelecido o mais precocemente possível, dada a reversibilidade da síndrome com a otimização do tratamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bastardas MF, Barba MM, Cumeras AR, León MC, Canadell MG, Fernández DY et al. Hepatomegalia por depósito de glucógeno hepático y diabetes mellitus tipo 1. *An Pediatr* 2007; 67 (2): 157-60.
2. Maia FFR, Araújo LR. Síndrome de Mauriac: Forma Rara de Diabetes Mellitus Tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2002; 46(3): 310-14.
3. Kim MS, Quintos JB. Mauriac Syndrome: Growth Failure and Type 1 Diabetes Mellitus. *Pediatric Endocrinology Reviews* 2008; 5 (4): 989-93.
4. Franzese A, Iorio R, Buono P, Mascolo M, Mozzillo E. Mauriac syndrome still exists. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2001; 54: 219-21.
5. Haller MJ, Silverstein JH, Rosenbloom AL. Type 1 Diabetes in the Child and Adolescent. In: Lifshitz F. *Pediatric Endocrinology, Vol. 1 Obesity, Diabetes Mellitus, Insulin Resistance and Hypoglycemia*. 5th edition. New York: Informa; 2007. p. 70-73.
6. Daniels SR, Greer FR, Committee on Nutrition. Lipid Screening and Cardiovascular Health in Childhood. *Pediatrics* 2008; 122: 198-208.
7. Maia FFR, Araújo LR. Transplante de Pâncreas na Síndrome de Mauriac: Evolução Clínica e Laboratorial Após Um Ano de Acompanhamento. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2005; 49(3): 455-59.
8. Lurbe E, Redon J, Kesani A, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V et al. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Eng J Med* 2002; 347 (11): 797-805.