

Síndrome de Mauriac

Uma Apresentação Rara de Uma Doença Mais Comum

Cláudia Constantino¹, João Farela Neves¹, Raquel Marta¹, Gabriela Pereira¹, Deolinda Barata¹, Lurdes Lopes²

RESUMO

Introdução: A diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é uma doença metabólica crónica cuja incidência anual tem vindo a aumentar. Pode cursar com alterações sistémicas, como a hepatomegalia e o atraso de crescimento, decorrentes de controlo glicémico inadequado.

Caso clínico: Adolescente de 14 anos com o diagnóstico de DM1 desde os três anos de idade e com mau controlo glicémico, internada numa Unidade de Cuidados Intensivos por cetoacidose grave. Do exame objectivo destacavam-se baixa estatura, hepatomegalia não dolorosa e estadio pubertário P1, M2 de Tanner. Analiticamente apresentava aumento das transaminases, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.

Discussão: A síndrome de Mauriac, caracteriza-se por: DM tipo 1 mal controlada, baixa estatura, atraso pubertário, hipercolesterolemia, aumento das transaminases e hepatomegalia por depósito hepático de glicogénio.

O mecanismo fisiopatológico não está totalmente esclarecido, sendo provavelmente a combinação de vários factores etiológicos.

É uma situação rara, cujo diagnóstico, essencialmente clínico, assume extrema importância dada a reversibilidade do quadro com a optimização terapêutica.

Palavras-chave: Diabetes mellitus tipo 1, síndrome de Mauriac, hepatomegalia, atraso pubertário

Nascer e Crescer 2010; 19(4): 278-281

1. Unid. Cuidados Intensivos, Hospital Dona Estefânia, CHLisboa Central
2. Unid. Endocrinologia, Hospital Dona Estefânia, CHLisboa Central

INTRODUÇÃO

A diabetes mellitus corresponde a um grupo de doenças metabólicas, caracterizado por hiperglicémia crónica devida a um defeito na secreção e/ou acção da insulina.⁽¹⁾

A diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é causada pela destruição autoimune das células β dos ilhéus de Langerhans do pâncreas. É o tipo mais comum em idade pediátrica, sendo responsável por cerca de 90% dos casos de DM em crianças e adolescentes na maioria dos países desenvolvidos. Ambos os sexos são igualmente afectados.⁽¹⁾

A sua incidência anual tem vindo a aumentar nos últimos anos, estimando-se que em 2020 possa aumentar cerca de 50% em crianças até aos cinco anos de idade e até 70% em crianças até aos 15 anos. Sendo muito variável consoante as diferentes áreas geográficas (0,1 a 57,6/100 000), em Portugal, a incidência oscila entre 8 e 11/100 000.⁽¹⁾

O inadequado controlo glicémico pode originar diversas complicações como atraso de crescimento, atraso pubertário e hepatomegalia, constituindo no seu conjunto a síndrome de Mauriac.^(1,3, 8)

CASO CLÍNICO

Adolescente de 14 anos com DM1 diagnosticada aos três anos de idade, internada por cetoacidose grave (pH 6,9; EB -29,1) em estado estuporoso com taquipneia e glicemia de 801 mg/dl.

Dos antecedentes familiares destaca-se prima em 1º grau com diabetes mellitus tipo 1 falecida aos 32 anos por neoplasia. Pais de 49 anos, saudáveis, não consanguíneos. Dois irmãos de 25 e 21 anos, saudáveis.

Desenvolvimento estaturponderal no percentil 25 até aos 11 anos, estando

actualmente abaixo do P3. Não teve, ainda, menarca.

Teve vários internamentos anteriores por cetoacidose diabética, por má adesão à terapêutica, sobretudo nos dois anos anteriores ao internamento. A Hb A1c, 2 meses antes do internamento, era de 14%. Apesar de lhe ter sido prescrito um esquema intensivo de insulino-terapia com análogo de acção lenta (22 U) ao deitar e análogo de acção rápida às refeições (1U/porção HC + 1U/40 mg de glicemia), este não era cumprido correctamente.

O exame objectivo revelou: peso de 37 kg (<P5), estatura 142 cm (<<P3) (Figura 1), IMC 18,3; fâcies lunar (Figura 2), abdómen proeminente com hepatomegalia não dolorosa de 7-8 cm abaixo do rebordo costal direito e estadio de Tanner M2, P1.

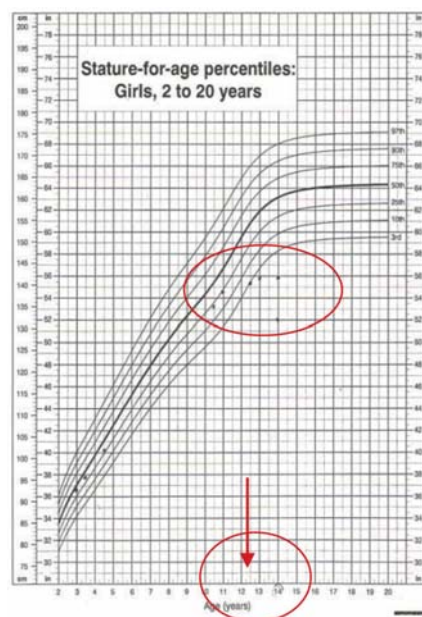


Figura 1 - Curva de evolução estatural



Figura 2 - Fácies lunar

Locais de administração de insulina sem lipodistrofia. Auscultação cardiopulmonar sem alterações.

Analicamente observou-se aumento das transaminases e γ -GT; hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia (Quadro I).

Anticorpos antitiroglobulina e anti-insulina positivos.

Hemograma, coagulação e função renal sem alterações. As serologias virais para Hepatites A, B e C; VEB, CMV e Mycoplasma foram negativas. O estudo genético para glicogenose tipo 1a foi normal. Os Ac anti-nucleares, anti-músculo liso, anti-mitocôndria, anti-microsomas FIG/RIM, anti-citosol e anti-transglutaminase foram negativos.

Idade óssea: 13-13,5 anos.

A ecografia abdominal confirmou "hepatomegalia major com 23 cm. Contornos regulares e aumento da ecogenicidade parenquimatosa, traduzindo sobrecarga metabólica."

A ecografia tiroideia era compatível com tiroidite autoimune ("tiroide hiperecogénica com ecoestrutura granular").

Observação oftalmológica normal.

Durante o internamento manteve hiper-glicémia (entre 250 e 500 mg/dl), com cetonémia até D8. As transaminases diminuíram progressivamente até valores normais.

Teve acompanhamento psicológico durante o internamento, tendo-lhe sido

explicada a importância da adesão à terapêutica.

Actualmente, quatro meses após a alta, a estatura é 146,6 cm (crescimento superior a 4 cm/ano) e o peso é 41 kg (aumentou 4 kg). Mantém hepatomegalia, embora de menores dimensões.

Hb A1c chegou a 9%, tendo voltado a aumentar para 11%, com concomitante aumento das transaminases e perfil lipídico (AST: 68U/L; ALT: 65 U/L; TG: 318mg/dl; Colesterol total: 328mg/dl).

Última avaliação analítica (três meses após a alta) mostra valores de **LH**, **FSH** e **estradiol** normais; função tiroideia com T3 livre normal, T4 ainda ligeiramente diminuída e TSH ligeiramente aumentada. **IGF1** a aumentar embora ainda com valores baixos, **IGF1-BP3** e **prolactina** normais (Quadro II).

Microalbuminúria 32,2 μ g/ml (VR: 1-18,8). Teve um valor normal (4,06 μ g/ml) dois meses após a alta.

Tem-se mostrado mais responsável e cumpridora da terapêutica, com a ajuda familiar, sem apoios externos.

DISCUSSÃO

No decurso da investigação desta adolescente, várias hipóteses foram colocadas para explicar os sintomas apresentados. A hepatomegalia e aumento das transaminases poderiam ser devidas a esteatose hepática não alcoólica (muito comum em doentes diabéticos

Quadro I – Resultados laboratoriais na admissão

AST	403 U/L	↑
ALT	184U/L	↑
γ -GT	201 U/L	↑
Colesterol total	345 mg/dl	↑
Triglicéridos	1017 mg/dl	↑
Estradiol	1,26 pg/ml (VR: 16-136);	↓
FSH	0,45 mUI/ml (VR: 1,52-11,3)	↓
LH	0,17 mUI/ml (VR: 0,5-25)	↓
IGF1	29,9 ng/ml (VR: 237-996)	↓
T3 livre	1,5 pg/ml (VR: 2,8-5,2)	↓
T4 livre	<0,3ng/dl (VR: 1,04-2,1)	↓
TSH	7,7 μ UI/ml (0,77-4,3)	↑
Microalbuminúria	57,7 μ g/ml (VR: 1-18,8)	↑

AST – aspartato aminotransferase; ALT alanina aminotransferase, γ -GT – gama-glutamil transpeptidase, FSH – follicle stimulating hormone, LH – Hormona luteínica, IGF1 - insulin-like growth factor 1, T3 livre – tri-iodotironina, T4 livre – tiroxina, TSH – thyroid stimulating hormone

tipo2), a hepatite viral ou glicogenose, nomeadamente a tipo1a ou doença de Von Gierke, caracterizada por pouca tolerância ao jejum, hepatomegália, baixa estatura e atraso pubertário.⁽⁴⁾

As serologias virais efectuadas foram negativas para infecção aguda; o estudo genético para glicogenose tipo 1a também foi negativo.

A tiroidite autoimune com consequente hipotiroidismo primário presente nesta doente poderiam explicar o atraso pubertário e baixa estatura. No entanto, quando tal acontece, os níveis de prolactina e FSH são altos e os de LH baixos⁽⁵⁾ Não é o que se passa neste caso. Os níveis normais de prolactina e baixos de FSH e LH, bem como a normalização da função tiroideia sem qualquer terapêutica não favorecem esta hipótese.

A associação de DM tipo 1 mal controlada, hepatomegália, aumento das transaminases, baixa estatura, atraso pubertário e hipercolesterolemia corresponde à descrição clássica da síndrome de Mauriac, reportada pela primeira vez por este autor em 1930.⁽⁶⁾ Actualmente, com o controlo mais exigente da DM1, tem-se tornado uma entidade rara.⁽⁷⁾

O mecanismo fisiopatológico da síndrome de Mauriac não está totalmente esclarecido, devendo-se, provavelmente, à combinação de vários factores tais como mau controlo metabólico, hiperglicémia mantida e hiperinsulinização pontual.

A hepatomegália deve-se ao depósito hepático de glicogenio. A hiperglicemia habitual, associada ao mau controlo, condiciona a entrada livre de glicose no hepatócito. Por outro lado, como existem, também, episódios de hiperinsulinização pontual, com hipoglicemia transitória, é estimulada a produção de cortisol, com consequente depósito hepático de glicogénio. O aumento das transaminases, deve-se à ocupação citoplasmática dos hepatócitos por glicogénio.⁽⁸⁾

A causa do atraso de crescimento na síndrome de Mauriac continua a ser um "mistério". Vários mecanismos parecem estar envolvidos, relacionados com desregulação do eixo hormona do crescimento – IGF-I (insulin-like growth factor I): quantidade insuficiente de IGF-I, diminuição da sua bioactividade, presença de inibidores em circulação ou resistência dos receptores.^(3,7) O IGF-I é o principal efector da hormona do crescimento. Apesar do IGF-I ser muitas vezes considerado um indicador da secreção ou acção da hormona de crescimento, a sua síntese e secreção são reguladas por múltiplos e complexos mecanismos. A nutrição, insulina, esteroides sexuais, cortisol e tiroxina têm efeitos positivos na libertação de IGF-I.⁽⁹⁾

Os doentes com síndrome de Mauriac têm níveis de hormona de crescimento normais e IGF-I muito baixos, como acontece com o caso apresentado.

A hipercolesterolemia nos doentes com DM1 deve-se à absorção aumentada de colesterol e não ao aumento da síntese de colesterol, muito típico na DM2.⁽¹⁰⁾

A síndrome de Mauriac é uma situação rara, mas que deve ser considerada no diagnóstico diferencial de crianças com DM tipo 1 mal controlada, atraso no crescimento e hepatomegalia. O diagnóstico, essencialmente clínico, assume extrema importância dada a reversibilidade do quadro com a optimização terapêutica, embora o crescimento de retorno pode não ser completo.

A hepatomegália com depósito hepático de glicogénio, recentemente denominada hepatopatia glicogénica pode ser uma entidade subdiagnosticada.⁽¹¹⁾

Salienta-se que a optimização terapêutica pode acelerar a progressão da retinopatia e nefropatia, provavelmente devido ao aumento dos níveis de IGF-I pelo seu efeito angiogénico, pelo que se deve ter uma vigilância oftalmológica e renal mais apertada.^(12,13)

MAURIAC SYNDROME, UNCOMMON PRESENTATION OF A COMMON DISEASE

ABSTRACT

Introduction: Type 1 diabetes mellitus is a chronic metabolic disease with increasing incidence. It has different kinds of manifestations, such as systemic disturbances like hepatomegaly and dwarfism, caused by poor glycaemic control.

Case presentation. A 14 year-old girl with type 1 diabetes mellitus since she was three, with a poor glycaemic control, admitted in an Intensive care Unit for severe ketoacidosis.

On examination she had short stature, a non painful hepatomegaly and Tanner stage P1 M2. Laboratory data showed increased transaminases, cholesterol and triglycerides.

Discussion: Mauriac syndrome is characterized by poorly controlled type 1 diabetes mellitus, growth failure, delayed puberty, hypercholesterolemia, high levels of transaminases and hepatomegaly due to hepatic glycogen storage.

Quadro II – Resultados laboratoriais três meses após a alta

Estradiol	22,8 pg/ml (VR: 16-136);	N
FSH	7,21 mUI/ml (VR: 1,52-11,3)	N
LH	12,1 mUI/ml (VR: 0,5-25)	N
T3 livre	3,44 pg/ml (VR: 2,8-5,2)	N
T4 livre	0,92 ng/dl (VR: 1,04-2,1)	↓
TSH	5,2 µUI/ml (0,77-4,3)	↑
IGF1	88,7 ng/ml (VR: 237-996)	↓
IGF1-BP3	3,93 µg/ml (VR: 3,5-10)	N
Prolactina	6,21 ng/ml (VR: 3,6-26)	N

FSH – follicle stimulating hormone, LH – Hormona luteínica, T3 livre – tri-iodotironina, T4 livre – tiroxina, TSH – thyroid stimulating hormone, IGF1 - insulin-like growth factor 1

The physiological mechanism is not completely understood, and this is due to a probably combination of various etiological factors.

It is a rare clinical entity. The diagnosis, that is mostly clinical based, is very important because this is a reversible condition with optimization of insulin therapy.

Keywords: Type 1 Diabetes mellitus, Mauriac Syndrome, hepatomegaly, delayed puberty.

Nascer e Crescer 2010; 19(4): 278-281

BIBLIOGRAFIA

1. Craig ME, Hattersley A, Donaghue KC; Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents, ISPAD Clinical Practice Consensus guidelines 2009 compendium; *Pediatric Diabetes* 2009; 10 (suppl.12); 3-12.
2. Patterson C, Dahlquist G, Gyürüs Eva, Green Anders, Soltész Gyula, EURODIAB Study Group, Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study, *Lancet* 2009; 373: 2027-33.
3. Maia F, Araújo L, Síndrome de Mauriac: forma rara de diabetes Mellitus tipo1, *Arq Bras Endocrinol Metab* 2002; 46: 310-5.
4. Froissart R, Maire I, Glycogenosis type I or von Gierke's disease, *Orphanet encyclopedia*, April 2002.
5. Limbert C; Doenças da Tireoideia; in: Amaral JMV, *Tratado de Clínica Pediátrica*; 1ª edição, Lisboa, 2008, II: 825-8.
6. Mauriac P. Gros ventre, hepatomegalie, troubles de las croissance chez les enfants diabetiques traits depuis plusieurs annes par l'insuline. *Gax Hebd Med Bordeaux*. 1930; 26: 402-10.
7. Franzese A, Iorio R, Buono P, Mascolo M, Mozzillo E, Mauriac syndrome still exists, *Letter to the editor, Diabetes Res Clin Prac* 2001; 54: 219-21.
8. Bastardas M F; Barba M; Cumeras R; León M C; Canadell M Gussinyer; Fernández D Yeste; Aparicio MA Albi-su; Lezcano A Carrascosa.; Hepatomegalia por deposito de glucogeneo hepatico y diabetes mellitus tipo1; *An Pediatr (barc)* 2007; 67(2): 157-60.
9. Enver Dumbek, Kenan Kocabay, Insulin-Like Growth Factor in Mauriac Syndrome or Diabetic Dwarfism, *Turk J Med Sci* 2002; 32: 421-4.
10. Shailendra B Patel, Srividya Kidambi, Effect of Diabetes Mellitus on Cholesterol Metabolism, study is currently recruiting participants. Verified by Medical College of Wisconsin, April 2009.
11. Torbenson M, Chen Yunn-Yi, Brunt E, Cummings O W, Gottfried M, Jakate S et al, Glycogenic Hepatopathy, An Underrecognized Hepatic Complication of Diabetes Mellitus; *Am J Surg Pathol* 2006;30:508-13.
12. Chiou A, Cadez R, Böhnke M; Elevation of serum IGF-1 precedes proliferative diabetic retinopathy in Mauriac's syndrome, *Br J Ophthalmol* 1997; 81:168-73.
13. Cummings E A, Sochette E B, Dekker M G, Lawson M L, Daneman D, Contribution of growth hormone and IGF-I to early diabetic nephropathy in type 1 diabetes, *Diabetes* 1998; 47: 1341-6.

CORRESPONDÊNCIA

Cláudia Constantino
Departamento de Pediatria Médica,
Hospital Dona Estefânia,
CHLisboa Central, EPE
Rua Jacinta Marto 1169-045 Lisboa
nenesampaio@hotmail.com