

Análogos da Somatostatina como Tratamento Alternativo para Tumores Neuroendócrinos Gástricos do Tipo 1 – Caso Clínico

Somatostatin Analogues as an Alternative Treatment for Type 1 Gastric Neuroendocrine Tumours – Case Report

Raquel Martins¹, Ana Paula Santos¹, Joana Couto¹, Ana Paula Barbosa¹, Nuno Abreu², Luís Leça³, Isabel Torres¹

¹Endocrinologia, Instituto Português de Oncologia – Centro do Porto, E.P.E., Porto

²Gastroenterologia, Instituto Português de Oncologia – Centro do Porto, E.P.E., Porto

³Anatomia Patológica, Instituto Português de Oncologia – Centro do Porto, E.P.E., Porto

Correspondência: Raquel Martins · IPOPG, EPE, Rua Dr. António Bernardino de Almeida, 4200-072 PORTO · martins.raquel@hotmail.com

Aceitação: Artigo recebido em 22/06/2010, revisto em 29/06/2010 e aceite para publicação em 30/06/2010.

RESUMO

Os tumores neuroendócrinos gástricos (TNEG) são tumores raros. O tipo 1 caracteriza-se por múltiplos pólipos, habitualmente com diâmetros inferiores a 1 cm, que se desenvolvem a partir das células gástricas *enterochromaffin-like*, em resposta à hipergastrinemia crónica decorrente da gastrite atrófica associada, de origem auto-imune. Actualmente, dado o seu comportamento quase sempre benigno, recomenda-se vigilância ou tratamento endoscópico, reservando a cirurgia para casos recorrentes ou com progressão maligna. Estudos preliminares com análogos da somatostatina têm apresentado resultados promissores.

Os autores apresentam um caso de uma doente com TNEG tipo 1 tratada com análogos da somatostatina que resultou em desaparecimento das lesões.

PALAVRAS-CHAVE

Tumores neuroendócrinos gástricos; análogos da somatostatina.

ABSTRACT

Gastric neuroendocrine tumors (GNET) are rare. Type 1 is characterized by multiple polyps, usually with diameter less than 1 cm, which arise from gastric *enterochromaffin-like* cells, in response to chronically elevated gastrin, secondary to auto-immune atrophic fundic gastritis. Given their almost exclusively benign behaviour, surveillance or endoscopic treatment is currently recommended, as surgery is reserved for cases of malignant development or recurrence. Preliminary reports of medical therapy with somatostatin analogues showed encouraging results.

Authors report a case of a patient with type 1 GNET treated with somatostatin analogues, resulting in disappearance of the lesions.

KEYWORDS

Gastric neuroendocrine tumours; somatostatin analogues.

INTRODUÇÃO

Os tumores neuroendócrinos gástricos (TNEG) são neoplasias raras, compreendendo cerca de 11,7% dos tumores neuroendócrinos gastrointestinais^{1,2}. A sua incidência tem aumentado nos últimos anos³, não sendo claro se este facto se deve apenas a uma maior acuidade diagnóstica pela realização mais frequente de exames endoscópicos e técnicas de imunocitoquímica e maior atenção da comunidade médica para esta patologia⁴, ou se corresponde a um aumento real relacionado com factores ambientais e farmacológicos, que incluem o estilo de vida actual (associação ao excesso de peso e obesidade) e a utilização generalizada de inibidores da bomba de protões.

Em função da sua patogénese e características histomorfológicas, os TNEG são classificados em 3 tipos, com inerentes implicações terapêuticas e prognósticas. Os TNEG tipo 1 e tipo 2 desenvolvem-se a partir das células gástricas *enterochromaffin-like* (ECL), em resposta à estimulação crónica pela hipergastrinemia. No primeiro caso, esta deve-se à gastrite crónica atrófica autoimune e no segundo, à hipersecreção de gastrina pelas células tumorais, resultando na síndrome de Zollinger-Ellison, geralmente num contexto de MEN1. Os TNEG tipo 3 não estão associados a qualquer factor predisponente conhecido, sendo designados como esporádicos⁵.

O tipo 1 representa cerca de 70 a 80% dos TNEG, sendo mais frequentes em mulheres a partir da 5ª década de vida⁶ (embora a realização precoce de endoscopia possa vir a alterar este pico etário). Tratando-se de tumores não funcionantes, são tipicamente diagnosticados no decurso do estudo de epigastralgias ou anemia, as manifestações mais frequentes da gastrite crónica atrófica⁷. Macroscopicamente, apresentam-se como múltiplos pólipos menores do que 1cm, localizados no corpo e/ou fundo gástrico e, microscopicamente, como tumores endócrinos bem diferenciados, com

extensão até à mucosa e/ou submucosa e com baixo índice de proliferação (habitualmente, Ki67<2%; grau 1 da OMS)^{2,8}. O seu prognóstico é excelente, com risco diminuto de metastização (2 a 5%) e uma sobrevida de cerca de 100%^{5,9}.

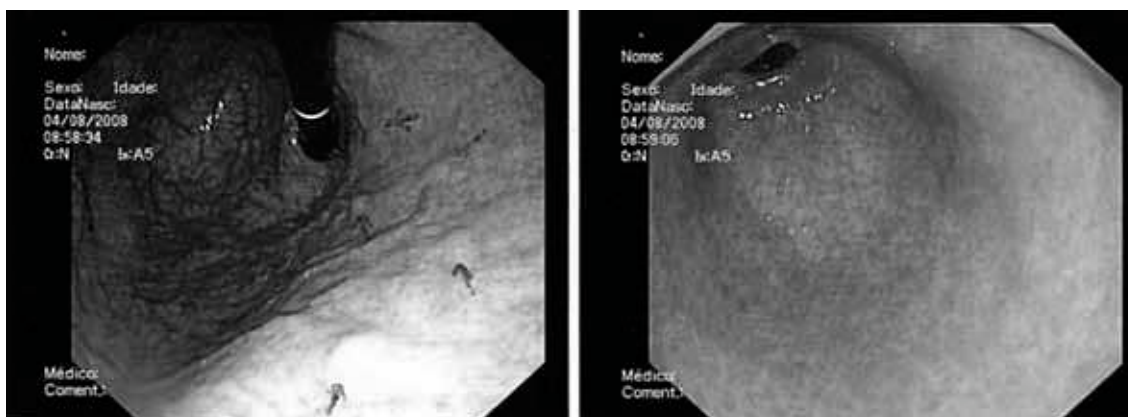
Estes tumores eram classicamente submetidos a gastrectomia, como os adenocarcinomas. Actualmente, a Sociedade Europeia de Tumores Neuroendócrinos (ENETS) recomenda que os tumores com menos de 1cm sejam mantidos em vigilância e que os tumores maiores devem ser removidos por via endoscópica, reservando a cirurgia para os casos de invasão profunda da parede gástrica (antrectomia) ou metastização ganglionar (gastrectomia total)⁵. Embora o tratamento destes tumores com análogos da somatostatina não esteja ainda recomendado, os estudos preliminares têm revelado resultados promissores.

CASO CLÍNICO

Os autores apresentam o caso de uma doente do género feminino, de 58 anos, caucasiana, com antecedentes de dislipidemia e medicada habitualmente com rosuvastatina (10mg / dia), que realizou uma endoscopia digestiva alta (EDA) no contexto do estudo de epigastralgias. O exame mostrou “vários pólipos diminutos (o maior com 4mm) no corpo proximal; mucosa antral com aspecto *granitado*”. A histologia revelou um “tumor neuroendócrino bem diferenciado (TNEBD), com extensão à muscular da mucosa, presente nas margens profundas; gastrite crónica com atrofia ligeira”. A gastrinemia era elevada, com um valor nove vezes superior ao normal (828 pg/mL; normal <90) – tendo sido excluída a toma de fármacos inibidores da bomba de protões.

A doente foi admitida no IPO um mês depois. A revisão de lâminas da EDA realizada no exterior confirmou tratar-se de TNEG bem diferenciado, presente na margem profunda dos fragmentos, com imunocitoquí-

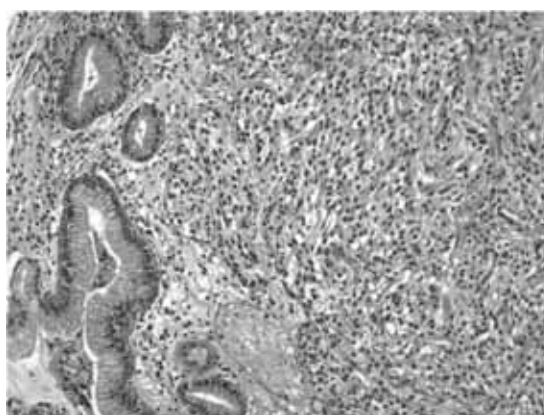
FIG. 1: EDA (pólipos infracentimétricos; mucosa gástrica atrófica).



mica positiva para sinaptofisina e cromogranina, Ki67 2-20% (grau 2 da OMS), não se observando a presença de mitoses ou necrose, associado a hiperplasia de células endócrinas. O estudo restante revelou elevação dos níveis de cromogranina A (342 ng/mL; normal <134) e positividade dos anticorpos anti-célula parietal gástrica; a pesquisa de anticorpos anti-factor intrínseco foi negativa. Não apresentava anemia perniciosa (ou ferropriva). Adicionalmente, foram doseados os anticorpos anti-tiroideus, a TSH e a T4livre para rastreio de tiroidite linfocítica auto-imune (frequentemente associada aos tumores endócrinos gástricos do tipo 1), mas a função tiroideia era normal e os anticorpos negativos.

Repetiu a EDA dois meses depois, que evidenciou o aspecto atrófico da mucosa gástrica (diminuição do volume das pregas do corpo e visualização da vasculatura superficial) e a presença de seis pólipos diminutos (inferiores a 5 mm) no fundo e corpo proximal (fig.1). O resultado histológico das biópsias dos pólipos e da restante mucosa revelou TNEG bem diferenciado (fig.2), agora com Ki67 <2% e a presença de gastrite crónica atrófica. Negava história familiar de relevo, nomeadamente tumores do pâncreas, doença ulcerosa péptica recorrente ou tumores da hipófise, que pudessem sugerir a presença da síndrome MEN1. Tendo em conta a história familiar negativa, a ausência de síndrome de Zollinger-Ellison e o aspecto atrófico da mucosa, não

FIG.2: TNEG bem diferenciado.



foi necessário determinar o pH gástrico (confirmação da acloridria) para classificar este tumor como um TNEG de tipo 1.

Em resumo, tratava-se de uma doente de 58 anos com excelente estado geral, que apresentava TNEG tipo 1, em múltiplos pólipos infracentimétricos, com Ki67 2-20% na primeira avaliação e posteriormente, menor que 2%; gastrina e cromogranina A (CgA) elevadas e anticorpos anti-célula parietal positivos. Depois de consideradas todas as hipóteses terapêuticas e, atendendo às características invasivas e ao índice Ki67 da primeira histologia, foi decidido iniciar tratamento com análogos da somatostatina (octreótido LAR®, 20 mg a cada 28 dias).

O tratamento foi bem tolerado pela doente, apenas com algumas queixas gastrointestinais inicialmente, mas sem efeitos adversos graves. Seis meses após o início do tratamento, a EDA mostrou redução do número e das dimensões dos pólipos (4 pólipos

FIG.3: Evolução dos valores de CgA durante tratamento.

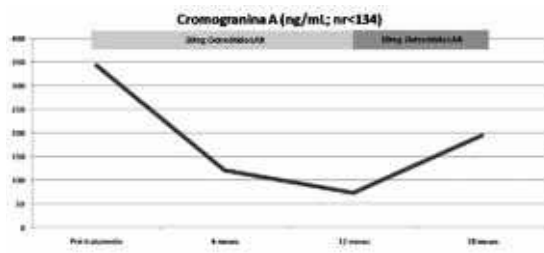
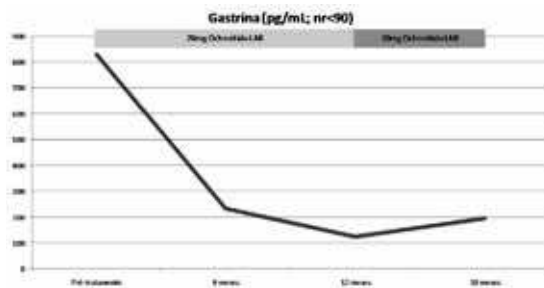


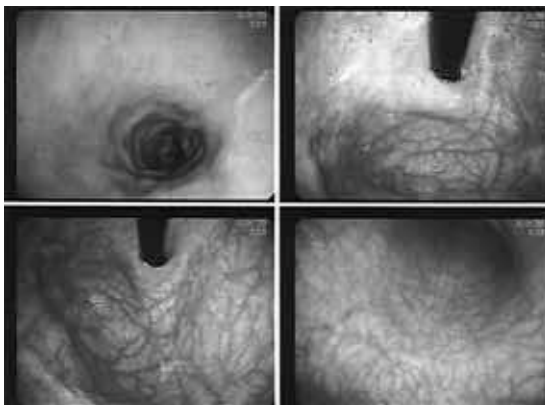
FIG.4: Evolução dos valores de gastrina durante o tratamento.



pos diminutos inferiores a 3 mm); o resultado das biópsias não mostrou presença de neoplasia neuroendócrina. Nesta fase, os valores de CgA eram normais e a gastrina diminuiu para 233 pg/mL (figs. 3 e 4).

Depois de 12 meses de tratamento, a EDA (com biópsia) revelou o desaparecimento dos tumores (fig. 5), os níveis de CgA mantiveram-se normais e os de gastrina diminuíram para 124 pg/mL (figs. 3 e 4). Em função destes achados decidiu-se diminuir a dose de octreótido LAR para 10 mg, cada 28 dias. Ao fim de 6 meses, a CgA tinha aumentado para 194 ng/mL, a gastrinemia para 195 pg/mL e a EDA mostrava um pequeno pólipo do corpo proximal com 4 mm, cuja histologia não mostrou TNE.

FIG.5: EDA após 12 meses de tratamento (ausência de pólipos).



DISCUSSÃO

O tratamento dos TNEG tipo 1 tem sofrido alterações nos últimos anos e continua a ser alvo de controvérsia. Os estudos neste âmbito são ainda escassos, envolvem poucos doentes e apresentam um período de seguimento limitado.

Dado a benignidade do seu comportamento, tratamentos mais agressivos como a cirurgia (com sequelas consideráveis) parecem claramente agressivos. Num estudo com 11 doentes mantidos em vigilância (sem qualquer tratamento) durante um período médio de 54 meses (entre 9 a 136), verificou-se um aumento do número das lesões em 36% da amostra, sem, no entanto, ultrapassarem os 10mm de diâmetro ou evidenciarem presença de metástases⁴. Estes resultados parecem apoiar as recomendações actuais da ENETS. Contudo, nas situações de TNEG tipo 1 com características atípicas (como Ki67 superior a 2%) estas são menos claras².

Recentemente, os análogos da somatostatina têm sido utilizados no tratamento destes tumores. O seu efeito antiproliferativo (ou parte dele) é explicado pela capacidade de inibir a secreção de gastrina pelas células G e, deste modo, abolir o estímulo para a proliferação das células ECL². Num estudo com 3 doentes tratados durante um ano com análogos (octreótido LAR®, 20 mg a cada 28 dias), os níveis de gastrina e CgA normalizaram e os tumores regrediram aos 6 meses de tratamento. Após esse ano, foram mantidos em vigilância (período de seguimento de 3 anos em 2 doentes, 2 anos e meio no outro): ocorreu uma elevação progressiva dos valores de gastrina para os níveis pré-tratamento, os valores de CgA permaneceram normais e não houve qualquer evidência de recorrência dos tumores nas EDAs (com confirmação histológica)¹⁰. Outros autores publicaram estudos envolvendo um maior número de doentes, encontraram resultados semelhantes¹¹⁻¹³. Campana *et al*² seguiram nove doentes com mais de cinco TNEG tipo 1, sem atingimento

da *muscularis propria*, tratados com análogos da somatostatina. Verificaram que, ao fim de um ano, 44,4% dos doentes não mostrava alterações das células endócrinas (na EDA com biópsias) e nos restantes havia uma regressão das lesões (44,4% com hiperplasia micronodular e 11,1% com hiperplasia linear). Aos achados morfológicos correspondia uma diminuição dos níveis de gastrina e de CgA. Num estudo prospectivo multicêntrico efectuado por Grozinsky-Glasberg e colaboradores¹³, envolvendo 15 doentes com esta patologia tratados com octreótido LAR (14) e lanreótido (1), os resultados foram ainda mais favoráveis, uma vez que se verificou regressão completa ou parcial dos tumores em 73% e 20% dos casos, respectivamente, acompanhada de uma normalização da gastrinemia em 25% e diminuição de mais de 80% nos restantes casos.

O caso descrito descreve um TNEG múltiplo, com invasão até à submucosa e Ki67 entre 2 e 20% (grau 2 da OMS) em que o tratamento com análogos da somatostatina resultou na regressão dos tumores, normali-

zação dos níveis de CgA e quase normalização dos valores da gastrina, suportando o descrito efeito antiproliferativo deste tratamento. Os análogos da somatostatina podem, portanto, ser uma boa alternativa à terapêutica endoscópica e cirúrgica, para casos seleccionados de TNEG de tipo 1, sobretudo se múltiplos e recidivantes e em doentes idosos, com risco cirúrgico. Serão necessários estudos prospectivos randomizados comparando a terapêutica com análogos da somatostatina *versus* vigilância, para determinar a duração ideal do tratamento, os seus efeitos a longo prazo e a razão custo-benefício. A evidência actual (condicionada pela raridade desta patologia) é ainda muito escassa para prever os efeitos após a suspensão do tratamento, para concluir se o mesmo deve ser mantido ininterruptamente e se a sua dose pode ser diminuída. A orientação dos doentes com TNEG tipo 1 sob análogos da somatostatina é, por isso, ainda experimental, pelo que reportar os resultados das diferentes intervenções assume grande importância.

BIBLIOGRAFIA

1. Landry CS, Brock G, Scoggins CR, McMasters KM, Martin RC, 2nd. A proposed staging system for gastric carcinoid tumors based on an analysis of 1,543 patients. *Ann Surg Oncol* 2009;16:51-60.
2. Massironi S, Sciola V, Spampatti MP, Peracchi M, Conte D. Gastric carcinoids: between underestimation and overtreatment. *World J Gastroenterol* 2009;15:2177-83.
3. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 50-year analysis of 562 gastric carcinoids: small tumor or larger problem? *Am J Gastroenterol* 2004;99:23-32.
4. Ravizza D, Fiori G, Trovato C, et al. Long-term endoscopic and clinical follow-up of untreated type 1 gastric neuroendocrine tumours. *Dig Liver Dis* 2007;39:537-43.
5. Ruzsiewicz P, Delle Fave G, Cadiot G, et al. Well-differentiated gastric tumors/carcinomas. *Neuroendocrinology* 2006;84:158-64.
6. Bordi C. Gastric carcinoids. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31 Suppl 2:S94-7.
7. Marignani M, Delle Fave G, Mecarocci S, et al. High prevalence of atrophic body gastritis in patients with unexplained microcytic and macrocytic anemia: a prospective screening study. *Am J Gastroenterol* 1999;94:766-72.
8. Delle Fave G, Capurso G, Milione M, Panzuto F. Endocrine tumours of the stomach. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:659-73.
9. Rappel S, Altendorf-Hofmann A, Stolte M. Prognosis of gastric carcinoid tumours. *Digestion* 1995;56:455-62.
10. Khuroo MS, Khuroo NS. Treatment of type I gastric neuroendocrine tumors with somatostatin analogs. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:548-54.
11. Fykse V, Sandvik AK, Qvigstad G, Falkmer SE, Syversen U, Waldum HL. Treatment of ECL cell carcinoids with octreotide LAR. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:621-8.
12. Campana D, Nori F, Pezzilli R, et al. Gastric endocrine tumors type I: treatment with long-acting somatostatin analogs. *Endocr Relat Cancer* 2008;15:337-42.
13. Grozinsky-Glasberg S, Kaltsas G, Gur C, Gal E, Thomas D, Fichman S, Alexandraki K, Barak D, Glaser B, Shimon I and Gross DJ. Long-acting somatostatin analogues are an effective treatment for type 1 gastric carcinoid tumours. *European Journal of Endocrinology*, Vol 159, Issue 4, 475-482.

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

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

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

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

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

⁵ Nutricionista, 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 glycemetic 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 controlada¹⁻⁴, 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 acedose 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.

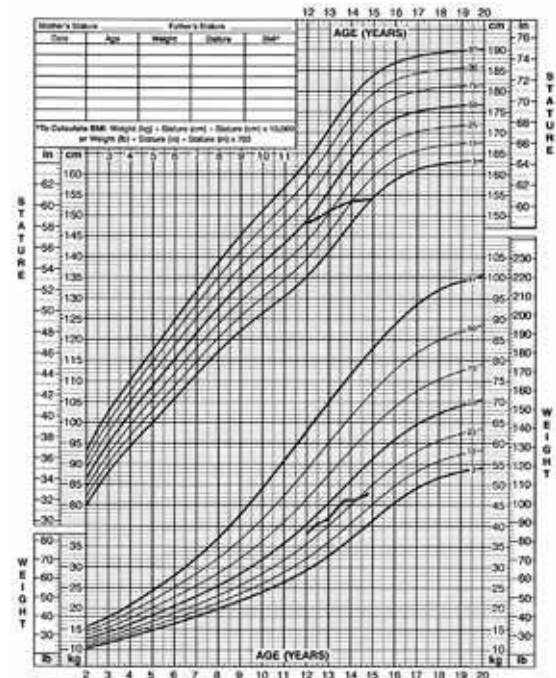
Foram excluídas causas infecciosas (hepatite A, B, C e HIV) e auto-imunes (doseamento de imunoglobulinas; C3; C4; alfa-1-antitripsina; factor reumatóide; anticorpos anti-nucleares, anti-mitocôndria, anti-músculo liso e anti-LKM-1) de compromisso hepático.

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 hipotireoidismo

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 hipotireoidismo 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 ambulatoria 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.