

Alterações hepáticas em contexto de diabetes mellitus tipo I descompensada

Vanessa Portugal¹, Ana Aguiar¹, Filipa Vasconcelos¹, Sofia Aroso¹, Marcelo Fonseca¹

RESUMO

Introdução: A Diabetes Mellitus (DM) tipo I é uma doença endócrina crónica de incidência crescente na idade pediátrica. A hepatomegalia induzida pelo glicogénio é uma complicação precoce, amplamente reconhecida mas raras vezes descrita na literatura.

Casos Clínicos: Criança de seis anos, admitida no serviço de urgência com quadro clínico e analítico compatível com cetoacidose diabética (CAD). O segundo caso trata-se de uma adolescente de 14 anos internada por DM descompensada com episódios frequentes de hipoglicemias. Por último relata-se o caso de um adolescente de 17 anos internado por grande instabilidade dos valores glicémicos. Nos três casos, foi detectada hepatomegalia com elevação sérica das transaminases. A evolução foi favorável, com resolução do quadro em quatro semanas.

Conclusão: A glicogenose hepática parece estar associada a uma correcção rápida da cetoacidose diabética, instabilidade glicémica e administração de grandes quantidades de insulina no contexto de uma ingestão alimentar abusiva

Palavras-chave: Diabetes Mellitus tipo I, Glicogenose hepática, Hepatomegalia.

Nascer e Crescer 2011; 20(3): 132-134

INTRODUÇÃO

Os doentes com diabetes mellitus (DM) tipo I e mau controlo metabólico podem desenvolver um quadro de hepatomegalia, secundário à deposição excessiva de glicogénio intrahepático (glicogenose) ou a esteato-hepatite não alcoólica.

A glicogenose hepática (GH) aparece, habitualmente, em crianças, jovens e adultos com DM tipo I, enquanto a esteato-hepatite não alcoólica é mais frequente em adultos com DM tipo II.⁽¹⁾ A GH no contexto de DM descompensada, parece ser uma entidade benigna, com baixa probabilidade de progressão para fibrose e que habitualmente resolve com a optimização da dieta e terapêutica com insulina.^(2,3)

Nos casos em que para além da hepatomegalia e aumento das transaminases existe baixa estatura, atraso do desenvolvimento pubertário, aspectos cushingóides como a obesidade central e dislipidemia, pode-se falar de Síndrome de Mauriac. Esta

entidade foi descrita pela primeira vez em 1920 por Paul Mauriac e a sua importância incide no facto de constituir a principal causa de disfunção hepática em crianças e jovens com DM tipo I.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1: Rapaz de seis anos, com DM tipo I diagnosticada aos dois anos e seis meses de idade. Apresentava história de maus controlos glicémicos e hiperglicemias frequentes desde os cinco anos. Sem antecedentes pessoais ou familiares relevantes. O desenvolvimento estatura-ponderal era adequado. Foi referenciado ao Serviço de Urgência (SU) por quadro clínico com 12 horas de evolução de vômitos incoercíveis e alteração do estado de consciência com sonolência excessiva. Ao exame objectivo apresentava sinais de desidratação moderada, sem outras alterações relevantes. O estudo analítico foi compatível com cetoacidose diabética, pelo que se iniciou tratamento. No segundo dia de internamento apresentou dor abdominal, com palpação abdominal globalmente dolorosa e bordo hepático palpável dois centímetros abaixo do rebordo costal. O estudo analítico e imagiológico está representado no Quadro I. Durante o internamento houve melhoria progressiva do controlo glicémico. Quatro semanas após este episódio, apresentava resolução da hepatomegalia e normalização dos parâmetros analíticos e imagiológicos.

Caso 2: Adolescente do sexo feminino com 14 anos e DM tipo I diagnosticada aos nove anos de idade. Tinha história de múltiplos internamentos no Serviço de Pediatria por DM descompensada. Foi admitida no SU por episódios recorrentes de hipoglicemias em contexto de má adesão ao regime terapêutico instituído. Antecedentes pessoais e familiares irrelevantes. Ao exame objectivo apresentava hepatomegalia com fígado palpável três centímetros abaixo do rebordo costal; restante exame sem alterações. Desenvolvimento estatura-ponderal no percentil 50. Estudos analítico e imagiológico representados no quadro 1. A optimização da terapêutica resultou na resolução completa do quadro em cerca de quatro semanas.

Caso 3: Adolescente do sexo masculino, de 17 anos de idade, com DM tipo I com dez anos de evolução. Havia história de patologia depressiva, seguido em consulta de Pedopsiquiatria, e incumprimento persistente da dieta e esquema insulínico prescritos. Múltiplos internamentos por DM descompensada e episódios de cetoacidose diabética. Recorreu ao SU por vômitos incoercíveis e epigastralgias com 12h de evolução. Ao exame objectivo apresentava desenvolvimento estatura-ponderal e pubertário adequados; hepatomegalia com fígado palpável 2,5

¹ S. Pediatria, ULS Matosinhos, H Pedro Hispano
Dep. da mulher, da criança e do jovem

centímetros abaixo do rebordo costal, com restante exame irrelevante. Estudos analítico e imagiológico apresentado no quadro I. Excluiu-se analiticamente a possibilidade de cetoacidose diabética. A terapêutica com esquema intensivo de insulina permitiu a resolução total do quadro clínico, analítico e imagiológico, reavaliados ao fim de quatro semanas.

DISCUSSÃO

A DM tipo I é uma das doenças endócrino-metabólicas mais prevalentes em idade pediátrica. O aparecimento das suas complicações depende de vários factores. No entanto, o mau controlo metabólico é um denominador comum em todas estas situações podendo mesmo ser o único responsável por algumas delas.⁽⁴⁾

Na DM tipo I mal controlada, os episódios de hiperglicemia, a hiperinsulinização pontual e o aumento dos níveis de cortisol como hormona contra-reguladora da hipoglicemia reactiva, estimulam o depósito de glicogénio.^(5,6) Por outro lado, a presença de níveis insuficientes de insulina promove a lipólise, com produção de corpos cetónicos que activam a síntese de cortisol com aumento da libertação de ácidos gordos e hiperglicemia.⁽²⁾ Em situações de hiperglicemia, a entrada de glicose no hepatócito é livre, sendo posteriormente armazenada sob a forma de glicogénio. O aumento das transaminases resulta da ocupação do citoplasma das células pelo glicogénio. A magnitude da elevação das enzimas hepáticas é variável sendo raramente acompanhada por alteração de outros parâmetros de função hepática. Apesar de estar descrito o aparecimento de hepatomegalia e aumento das transaminases em doentes com DM e mau controlo metabólico, por aumento do glicogénio intra-hepático, é fundamental excluir em todos os casos, outras causas de disfunção hepática como: doenças hematológicas, de armazenamento e infecciosas. Após avaliação laboratorial, se o diagnóstico permanecer incerto, poderá ser efectuada uma avaliação imagiológica, sendo a ecografia abdominal o método de eleição pela facilidade de execução, baixo custo e tratar-se de um procedimento não invasivo. A ecografia pode mostrar imagens sugestivas de glicogenose.

Os casos relatados representam três situações diferentes em que se verificou a existência de glicogenose hepática (GH). No contexto da cetoacidose diabética, poderá ser questionada a possibilidade da correcção ter sido efectuada de forma mais

rápida do que seria desejável. Nos restantes casos, a GH parece estar associada à má adesão à terapêutica e dieta instituídas. A adolescente de catorze anos efectuava administrações irregulares de insulina, independentes das determinações de glicemia e da ingestão alimentar, o que resultava em episódios frequentes de hipoglicemias. Esta instabilidade de valores glicémicos com hipoglicemias alternadas com hiperglicemias foi considerada o factor etiológico das alterações hepáticas registadas. No caso do adolescente de 17 anos, apresentava regularmente hiperglicemias, dada a ingestão alimentar abusiva e incumprimento do esquema de insulina prescrito. A hiperglicemia persistente e a administração irregular de grandes quantidades de insulina com o objectivo de obter a euglicemia parecem ser os factores desencadeantes mais prováveis neste caso.

A Síndrome de Mauriac caracteriza-se por baixa estatura associada a atraso pubertário, hepatomegalia e obesidade central em crianças com DM tipo I com mau controlo metabólico. Laboratorialmente, para além da elevação dos marcadores de mau controlo glicémico, encontram-se descritas alterações das transaminases, dislipidémia, níveis normais/ baixos de IGF1, hipogonadismo hipogonadotrófico e aumento do cortisol urinário.^(3,4) O diagnóstico é fundamentalmente clínico, uma vez que não existem marcadores específicos. O grau de mau controlo metabólico a partir do qual existe maior risco de aparecimento desta entidade patológica não está quantificado e parece ser variável. A incidência desta síndrome não está definida, devido ao reduzido número de casos descritos na literatura.

Nenhum dos casos apresentados preenche os critérios necessários ao diagnóstico da Síndrome de Mauriac.

O prognóstico da GH, ao contrário do que acontece na esteato-hepatite não alcoólica, parece ser bom, com resolução completa do quadro em algumas semanas (duas a catorze) e baixa probabilidade de progressão para fibrose.⁽¹⁾ No entanto, clinicamente é extremamente difícil fazer o diagnóstico diferencial. Por este motivo, alguns autores advogam a realização de biopsia hepática neste contexto.⁽⁷⁾ Este procedimento não é consensual e a atitude expectante durante 4 a 6 semanas após instituição de controlo metabólico adequado parece ser uma opção.^(2, 6,8,9) Na maioria dos casos de GH, durante este período de tempo, ocorre a regressão completa do quadro clínico, analítico e imagiológico, não havendo necessidade de proceder a exames auxiliares de diagnóstico mais invasivos.

Quadro I – Estudo analítico e imagiológico efectuado

	HbA1C	TGO / TGP (U/L)	CT / HDL / TG (mg/dl)	FA / Albumina / BT / GGT E. Coagulação	Marcadores de Hepatites víricas e auto-ímmunes	Ecografia abdominal
Caso 1 ♂, 6A	10%	243/335	145/45/65	Sem alterações	Negativas	Hepatomegalia com 16 cm, ecoestrutura hiperecogénica homogénea
Caso 2 ♀, 14A	14%	243/144	302/ 47/301	Sem alterações	Negativas	Fígado aumentado de volume e estrutura gorda
Caso 3 ♂, 17A	12%	105/107	245/40/150	Sem alterações	Negativas	Fígado aumentado de volume e estrutura gorda

Legenda: HbA1C- hemoglobina A1C; TGO: aspartato amino-transferase; TGP: alanina amino-transferase; CT: colesterol total; HDL: colesterol HDL; TG: triglicérides; FA: fosfatase alcalina; BT: bilirrubina total; GGT: Gama- GT

CONCLUSÃO

A GH pode causar aumento significativo das transaminases em doentes com DM tipo I descompensada. Quando existe concomitantemente dislipidemia, aspectos cushingóides e atraso de crescimento e desenvolvimento pubertário, pode-se fazer o diagnóstico de Síndrome de Mauriac.

Um bom controlo metabólico é fundamental para a regressão desta entidade patológica.

Na DM tipo I os objectivos terapêuticos devem ser alcançados aliando uma dieta adequada a esquemas de insulina adaptados a cada caso. O doseamento da HbA1C é um parâmetro importante na avaliação do diabético. Segundo as normas publicadas em 2009 (*ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium*) o controlo glicémico alvo situa-se nos níveis de HbA1C inferiores a 7,5%.⁽¹⁰⁾

A administração excessiva de insulina no contexto de ingestão alimentar abusiva, as hipoglicemias recorrentes e consequente libertação das hormonas contra-reguladoras; a hiperglicemia persistente e a rápida correcção da cetoacidose diabética estão descritos na literatura como causas possíveis dos distúrbios metabólicos relatados.

LIVER DISTURBANCES IN POORLY- CONTROLLED TYPE I DIABETES MELLITUS

ABSTRACT

Type I diabetes mellitus (DM) is a chronic endocrine metabolic disease with a increasing incidence in pediatrics. Some diabetic patients with poor metabolic control may develop hepatomegaly induced by glycogen accumulation in early period. The hepatic glycogenosis is a well recognized complication, which is rarely reported in literature.

Cases report: We report a case of a six-year-old boy admitted in hospital with a diabetic ketoacidosis. The second case is a fourteen-year-old girl with diabetes referred to our hospital because of frequent hypoglycemic episodes. The last reported case refers to a seventeen-year-old teenager, who was admitted to hospital due to wide fluctuations in glucose levels. They all developed hepatomegaly and elevated serum transaminases. Full recovery was achieved within four weeks.

Conclusion: Hepatic Glycogenosis can be associated with acute restoration from diabetic ketoacidosis and wide fluctuations in both glucose and insulin levels.

Keywords: Type I Diabetes Mellitus, Hepatic glycogenosis, hepatomegaly.

BIBLIOGRAFIA

1. Abaci A, Bekem O, Unuvar T, Ozer E, Bober E, Arslan N, e tal. Hepatic glycogenosis: a rare cause of hepatomegaly in type I diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2008; 22:325-8.
2. Bastardas MF, Barba MM, Cumeras AR, León MC, Canadell MG, Fernandez DY et al. Hepatomegalia por depósito de glucógeno hepático y diabetes mellitus tipo 1. *An Pediatr* 2007; 67:157-60.
3. Chatila R, West AB. Hepatomegaly and abnormal liver tests due to glycogenosis in adults with diabetes. *Medicine* 1996; 75:327-33.
4. Coelho C, Raimundo L, Passos D, Portugal J. Síndrome de Mauriac na actualidade. Caso clínico e revisão terapêutica. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo* 2009; 1:49-56.
5. Van Steenberg W, Lanckmans S. Liver disturbances in obesity and diabetes mellitus. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995; 19:27-36.
6. Yu YM, Campbell PH. Improper insulin compliance may lead to hepatomegaly and elevated hepatic enzymes in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2004; 27:619-20.
7. Van den Brand M, Elving LD, Drenth JPH, Van Krieken JHM. Glycogenic hepatopathy: a rare cause of elevated serum transaminases in diabetes mellitus. *Neth J Med* 2009; 67:394-6.
8. Fuentes ED, Romero MS, Garcia-Doncel LG, Duarte DG. Afección hepática en adolescente com diabetes mellitus tipo 1 y mal control metabólico. *Endocrinologia y Nutrición*. 2008; 55:230-3.
9. Munns C, Thomsett RM, Batch J. Hepatic glycogenosis: reversible hepatomegaly in type 1 diabetes. *J Paediatr Child Health* 2008; 36:449-52.
10. Rewers M, Pihoker C, Donaghue K, Hanas R, Swift P, Klingensmith GJ. *ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium*
11. Rewers M, Pihoker C, Donaghue K, Hanas R, Swift P, Klingensmith GJ. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2009; 10:71-81.

CORRESPONDÊNCIA

Vanessa Portugal
vanportugal@sapo.pt