

Transplante de Pâncreas na Síndrome de Mauriac: Evolução Clínica e Laboratorial Após Um Ano de Acompanhamento

apresentação de casos

RESUMO

O transplante de pâncreas tem se mostrado método eficaz no tratamento do diabetes mellitus tipo 1 (DM1) em casos selecionados, com redução da necessidade diária de insulina e normalização da glico-hemoglobina (A1c). Não há conhecimento, ainda, sobre o efeito do transplante de pâncreas em pacientes com síndrome de Mauriac (SM). Apresentamos um caso de SM refratário ao tratamento clínico instituído (insulinoterapia intensiva, atividade física programada, acompanhamento psicológico e nutricional), com persistência de níveis de glicemia de jejum e A1c continuamente elevados, dislipidemia e IGF-1 (fator de crescimento insulina símile) reduzido, sendo indicado o transplante pancreático. Após 1 ano do transplante de pâncreas total, o paciente permanecia assintomático, insulino-independente, com glicemia de jejum adequada (<110mg/dl), normalização do perfil lipídico e de IGF-1, com redução importante da A1c (4,6%), melhora da auto-estima e maior qualidade de vida para o paciente. O transplante de pâncreas mostrou-se método eficaz no controle da SM, com reversão importante dos parâmetros clínico-laboratoriais nesse caso. Objetiva-se divulgar o primeiro caso de SM controlado com transplante de pâncreas descrito na literatura médica indexada, como alternativa terapêutica nesse grupo de pacientes. (Arq Bras Endocrinol Metab 2005;49/3:455-459)

Descritores: Diabetes mellitus tipo 1; Síndrome de Mauriac; Transplante de pâncreas

ABSTRACT

Pancreas Transplantation in Mauriac Syndrome: Clinical and Biochemical Parameters after One Year Follow Up.

In select cases of type 1 diabetes mellitus (DM1) the pancreas transplantation has been shown to ameliorate the disease, to reduce the need for exogenous insulin and normalize glycosylated hemoglobin (A1c) levels. The efficacy of this therapy in Mauriac Syndrome (SM) is not yet well established. We report a patient with MS treated with intensive insulin therapy, physical activity program, nutritional and psychological assistance, with persistently elevated fast glycemia and A1c levels, inadequate lipid profile and decreased IGF-1 (insulin like growth factor) levels. Due to a poorly metabolic control, pancreas transplantation was indicated. After one year follow up, the patient had no symptoms and showed persistent insulin independence with fast glucose <110mg/dl, normal lipid profile and IGF-1 levels and significant decrease in A1c (4.6%). The pancreas transplantation improved diabetes control and promoted better quality of life for this patient. Pancreas transplantation proved to be an effective treatment strategy in patients with MS, improving their clinical and biochemical derangements. In this report we present the first case of MS controlled by pancreas transplantation registered in the indexed medical literature, as an alternative therapy in this group of patients. (Arq Bras Endocrinol Metab 2005;49/3:455-459)

Keywords: Diabetes mellitus type 1; Mauriac syndrome; Pancreas transplantation

**Frederico F.R. Maia
Levimar R. Araújo**

*Clínica Médica e Clínica de
Endocrinologia e Metabologia,
Hospital Universitário São José -
Faculdade de Ciências Médicas
de Minas Gerais,
Belo Horizonte, MG.*

*Recebido em 27/07/04
Revisado em 09/02/05
Aceito em 14/02/05*

A SÍNDROME DE MAURIAC (SM) é uma forma rara de diabetes mellitus tipo 1 (DM1), caracterizada por hepatomegalia (glicogenose hepática), retardo puberal e estatural, diabetes de difícil controle, dislipidemia, elevação de transaminases e redução de IGF-1 (fator de crescimento insulina similar). É um estado raro, mais comum em crianças e adolescentes, com difícil controle glicêmico e maior tendência a complicações (1).

A real incidência da SM ainda não está bem definida, em função do reduzido número de casos descritos na literatura mundial. O quadro clínico, em geral, cursa com déficit pondo-estatural, obesidade, dor em flanco direito associada a náuseas e vômitos secundários à hepatomegalia (1,2). Ainda não se pode quantificar o grau de deficiência do controle glicêmico em crianças com diabetes tipo 1 que determina o aparecimento desse quadro (3). As repercussões sobre o desenvolvimento do indivíduo e o mecanismo exato dessa síndrome ainda não estão bem estabelecidos.

Em casos selecionados, o transplante de pâncreas tem se mostrado método de alta eficácia no tratamento do DM1, proporcionando redução da necessidade diária de insulina exógena e normalização da glicohemoglobina (A1c) (4-6). Não há conhecimento ainda sobre o efeito do transplante de pâncreas em pacientes com SM e seu impacto sobre o perfil metabólico nesse grupo de pacientes.

Apresentamos um caso de SM refratário ao tratamento clínico instituído (insulinoterapia intensiva, atividade física programada, acompanhamento psicológico e nutricional), em que foi indicado o transplante pancreático. Objetiva-se divulgar o primeiro caso de SM controlado com transplante de pâncreas descrito na literatura médica indexada, como alternativa terapêutica nesse grupo de pacientes, e discutir o impacto dessa forma de terapia no perfil metabólico de indivíduos com SM.

RELATO DO CASO

L.P.L., 17 anos, masculino, leucoderma, natural e procedente de Itabira (MG), portador de DM1 há 12 anos, evoluindo com níveis glicêmicos irregulares, encaminhado para avaliação endocrinológica em 06/06/00. A avaliação clínico-laboratorial mostrou atraso de desenvolvimento pondo-estatural, (H: 132,5cm e P: 32Kg; percentil < 2,5), glicemia de jejum de 127mg/dL (VR: 70-110) e glicohemoglobina (A1c) de 8,5% (VR: < 7,9%). Realizada correção do esquema terapêutico de insulina, seguido de acompanhamento por nutricionista e retorno mensal para avaliação do quadro.

Nas consultas subseqüentes, o paciente evoluiu com parâmetros clínicos e laboratoriais irregulares: nictúria, difícil controle glicêmico, déficit de crescimento, atraso puberal e hepatomegalia, com náusea e vômitos, níveis persistentemente elevados de A1c (06/00: 8,5%; 08/00: 8,0%; 10/00: 10,9%; 04/01: 9,2%; 12/01: 8,5%; VR: < 7,9%) e microalbuminúria. Nessa ocasião, iniciado maleato de enalapril (5mg) duas vezes ao dia, seguido de novo reajuste de dosagem de insulina.

Em março de 2001, o paciente retornou queixando-se de crescimento progressivo de massa abdominal dolorosa em hipocôndrio direito associado a alteração de função hepática, elevação dos níveis séricos de aspartato aminotransferase (TGO) e alanina aminotransferase (TGP) e redução de IGF-1 (tabela 1). Os marcadores de hepatite B, hepatite C, fator anti-nuclear (FAN), anticorpo anti-músculo liso e função tireoidiana foram negativos. O ultra-som abdominal mostrou tratar-se de "glicogenose diabética", comprovada pela biópsia hepática nessa ocasião.

Após dois meses (05/2001), a avaliação clínico-laboratorial do paciente mostrou glicemia de jejum de 481mg/dL, A1c de 10,9 (VR: < 7,9%), idade óssea (IO) de 10 anos (radiografia de mãos e punhos), retinopatia não proliferativa à fundoscopia, hiperlipidemia, além de redução de IGF-1 (100ng/mL; VR: 202 - 957) (tabela 1). A presença de DM1 descompensado de longa evolução e difícil controle, déficit de crescimento, hepatomegalia associados à elevação de transaminases, hipercolesterolemia e redução de IGF-1, indicavam SM.

O tratamento consistiu de terapia insulínica intensiva, atividade física controlada, suporte nutricional e psicológico. Iniciou-se esquema terapêutico de multidoses de insulina (MDI), com consultas regulares e ajustes frequentes de doses de insulina. Durante cerca de dois anos, o paciente permaneceu com níveis significativamente elevados de A1c (08/01: 9,2%; 12/01: 8,5%; 07/02: 10,4%; 11/02: 9,4%), manutenção de dislipidemia, microalbuminúria, retinopatia não proliferativa, com déficit renal instalado (depuração de creatinina corrigida pré-transplante: 63,9mL/min) e desenvolvimento pondo-estatural precário (03/03: P: 38Kg e H: 136cm), com internações hospitalares frequentes. Nesse período, foi prontamente indicado o uso de bomba de infusão de insulina, não realizado por motivos financeiros. Diante do insucesso da terapêutica instituída, sem alterações significativas do perfil clínico e laboratorial do paciente, foi indicado o transplante de pâncreas.

Tabela 1. Evolução laboratorial da síndrome de Mauriac um ano após transplante de pâncreas isolado.

Dados Laboratoriais	Transplante de Pâncreas		Valor de Referência
	Antes	Após	
creatinina sérica (mg/dL)	0,9	0,9	0,3 - 0,7
proteína urinária (mg/24h)	148	1041	28 - 141
TGO (U/L)	47	16	12 - 46
TGP (U/L)	74	26	10 - 60
IGF-1 (ng/mL)	36,2	352,0	202 - 957
A1c (%)	10,9	4,6	< 7,5
Glicemia de jejum (mg/dL)	481	72	70 - 110
Colesterol total (mg/dL)	207	155	< 170
VLDL (mg/dL)	35	-	< 30
Colesterol HDL (mg/dL)	41	-	> 35
Triglicérides (mg/dL)	175	99,0	< 130
Depuração de Creatinina (mL/min)	63,9	118,07	> 100

TGO: aspartato aminotransferase; TGP: alanina aminotransferase; IGF-1: fator de crescimento insulina símile; A1c: glico-hemoglobina.

Em maio de 2003, o paciente foi submetido a transplante de pâncreas completo, doador cadáver, com ótima evolução durante o per e pós-operatório (em unidade intensiva), recebendo alta em 36h da unidade intensiva e 72h após estabilização clínica na unidade de internação. Não houve complicações durante o ato cirúrgico, com glicemia de jejum de alta de 74mg/dl. O paciente recebeu alta com terapia imunossupressiva, em uso de Tacrolimus (5mg), Prednisona 2,5mg/dia, Microfenolato Mofetic 1g/dia e Fluor-hidrocortisona (0,1mg/dia).

Após 6 meses de seguimento, observou-se paciente em independência completa de insulina exógena, com níveis adequados de glicemia de jejum. Após um ano do tratamento cirúrgico, o paciente encontrava-se assintomático, insulino-independente, com melhora do desenvolvimento pândero-estatural (P: 39,5Kg; H: 140cm; IO: 11 anos; percentil 10-25), glicemia em jejum (mg/dl) adequada (05/04: 72mg/dl), normalização do perfil lipídico, com redução do CT e TG, associados a elevação dos níveis de IGF-1 (tabela 1), com redução importante da A1C (4,6%), culminando em melhora da auto-estima e maior qualidade de vida para o paciente. A nova avaliação oftalmológica (março/2004) revelou fundoscopia sem alterações, com retina de aspecto anatômico habitual e visão preservada. A nova avaliação da função renal mostrou depuração de creatinina corrigida de 118,07mL/min (tabela 1).

Durante todo o seguimento não foram registrados efeitos colaterais graves das drogas imunossupressoras, com ótima tolerância ao tratamento instituído, estando o paciente atualmente em redução progressiva das doses de imunossupressores.

DISCUSSÃO

Avanços recentes no tratamento do DM1 têm possibilitado melhoria das formas de administração de insulina (bomba de insulina, canetas injetoras, aplicadores inalatórios) e dos tipos de insulina, com maior estabilidade e ação mais fisiológica (glargina, aspart etc.), porém com manutenção das dificuldades de controle metabólico em grande parte dos pacientes (7). Em casos selecionados, o transplante de pâncreas tem se mostrado método de alta eficácia no DM1, proporcionando normalização da A1c (4-6).

Na SM há acentuada redução da velocidade de crescimento, limitação da mobilidade articular e maior tendência a complicações microangiopáticas (1). A baixa estatura está associada ao controle glicêmico inadequado (8). Após um ano do transplante pancreático, observou-se um incremento de 1,5Kg de peso e 4cm de altura, atingindo um percentil adequado para idade (p 10-25). Anteriormente, o ganho estatural foi de 2cm/ano durante o tratamento clínico instituído.

Quanto às variações do IGF-1 na SM, pode haver níveis hormonais fisiológicos de GHBP, IGF-1 e IGF-BPs e provável resistência aumentada ao receptor de GH exógeno associada a um defeito na ação de IGF-1 ou resistência a esse receptor (9). Nesse caso, a cirurgia pancreática proporcionou elevação significativa dos níveis de IGF-1, atingindo os valores adequados para idade, contribuindo para um maior desenvolvimento pândero-estatural no período de um ano.

No DM, a deficiência de insulina com consequente elevação da glicose sanguínea impede o *feedback* necessário para a inibição da gliconeogênese hepática. Grande parte dessa glicose é, então, convertida em

glicogênio e armazenada no fígado (1). Além disso, há um aumento da atividade da glicose 6 fosfatase no DM1, o que contribui para a maior saída de glicose da célula hepática para o sangue. Há, ainda, uma redução das enzimas responsáveis pela fixação da glicose nas células (hexoquinases e glucoquinases), o que acarreta uma maior dificuldade de eliminação da glicose do fígado, culminando com a glicogenose diabética (1,10). Nesse caso, não foi realizada avaliação de controle ultrassonográfico da glicogenose para o paciente após a cirurgia pancreática até o presente momento.

Estima-se que a retinopatia diabética esteja presente em quase 100% dos casos quando já há comprometimento renal (11). Um estudo de 1981 apresentou quatro casos de SM com presença de retinopatia progressiva. Os autores alertam para a importância da monitorização da função ocular ao iniciar o tratamento insulínico intensivo e correção glicêmica em pacientes com SM (12). Nesse caso, verificou-se estabilidade da função ocular após o transplante pancreático.

O tratamento da SM é o mesmo realizado para as formas tradicionais de DM1, porém deve haver um controle insulínico altamente rígido com monitorização constante dos padrões glicêmicos do indivíduo (1,12). Atualmente, uma possível alternativa para o controle glicêmico irregular na SM é o uso da infusão contínua por bomba de insulina. Diversos estudos evidenciaram que esse método, por ser mais fisiológico, vem apresentando melhor controle glicêmico, redução do risco de hipoglicemia, maior aceitação pelo paciente, ocasionando maior satisfação e melhoria da qualidade de vida de pacientes com DM tipo 1 (6).

Estudos atuais têm evidenciado a eficácia do transplante de pâncreas total ou de ilhotas isolados em grupos selecionados de pacientes com DM1 (4-6), proporcionando independência de insulina (4), redução da progressão da nefropatia e neuropatia periférica (5,6,13), estabilização da retinopatia e melhora intensa da qualidade de vida dos pacientes (14-17). Dados recentes evidenciam que pacientes diabéticos tipo 1 com depuração de creatinina inferior a 70ml/min apresentam menor tolerância ao transplante isolado de pâncreas (redução de cerca de 24% na depuração de creatinina no pós-transplante), o que não foi evidenciado nesse caso (depuração de creatinina pré-transplante de 63,9mL/min) (6). A presença de proteinúria significativa após o transplante (tabela 1) está relacionada ao tipo de derivação cirúrgica realizada no transplante (derivação vesical), como já observado em outros casos (6,16,17).

Estima-se que o duplo transplante pâncreas-rim vs. rim isolado promova uma maior satisfação e quali-

dade de vida para pacientes diabéticos nefropatas (6,16,17). As desvantagens dessa modalidade terapêutica estão associadas à morbi-mortalidade cirúrgica e necessidade de uso crônico de drogas imunossupressoras. Estudo recente evidencia uma maior qualidade de vida em pacientes com DM1 submetidos ao transplante isolado de pâncreas em relação a pacientes em lista de espera para o transplante. No entanto, não houve diferença significativa na qualidade de vida de pacientes em insulinoterapia intensiva bem controlados e pacientes pós-transplante isolado de pâncreas (16). Em casos de transplante duplo pâncreas-rim, a independência de insulina após um ano ocorre em cerca de 80% dos casos e em 65% dos pacientes submetidos ao transplante de pâncreas isolado (18).

A dosagem de A1c é um importante parâmetro de avaliação do paciente com DM tipo 1. Segundo o DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*), o controle glicêmico ideal consiste em níveis de A1c entre 2,8 e 5,2%. Dosagens de A1c acima de 7,5% são indicativos de controle metabólico inadequado (19). Nesse caso, o método de análise dos níveis de A1c utilizado foi a cromatografia líquida de alta performance (HPLC), com valores acima de 5,8% indicativos de controle glicêmico irregular e acima de 7,9% considerado mal controle glicêmico. No referido caso, após a cirurgia, evidenciou-se melhora intensa da A1c dentro dos padrões fisiológicos preconizados (< 7,5%) 1 ano após o transplante, em consonância com a literatura para pacientes com DM1 (19). Além do controle adequado da glicemia, observamos também ajuste do perfil lipídico, níveis de IGF-1 e transaminases, estabilização da função renal e ocular após o transplante pancreático nesse caso, com uma única internação hospitalar nesse período, secundária à infecção do trato urinário (não relacionada ao controle glicêmico).

Não foram registradas complicações relacionadas à cirurgia ou às drogas imunossupressoras utilizadas. A monitorização freqüente dos índices hematimétricos, da coagulação sanguínea, função hepática e renal, associadas à aplicação adequada de técnica cirúrgica, contribuíram para o sucesso terapêutico no transplante isolado de pâncreas nesse caso, com ajuste adequado das drogas (Tacrolimus e Microfenolato Mofetic) e boa evolução do paciente, o que vem sendo preconizado na literatura (18,20,21).

O transplante de pâncreas mostrou-se método eficaz no controle da SM, com reversão importante dos parâmetros clínico-laboratoriais: perfil lipídico, IGF-1 e redução significativa da HbA1c, marcador prognóstico fundamental no DM1. Trata-se do primeiro caso de SM controlado com transplante de

pâncreas descrito na literatura médica indexada, representando importante alternativa nesse grupo de pacientes. Estima-se que essa forma de tratamento, quando bem indicada, associada à terapia imunossupressora adequada, promova melhoria da qualidade de vida nesses casos, independência de insulino-terapia e redução das complicações crônicas da doença.

REFERÊNCIAS

1. Maia FFR, Araújo LR. Síndrome de Mauriac – Forma rara do diabetes mellitus tipo 1. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2002;46:310-5.
2. Tulzer W, Ploier R. Pathogenic investigations on a case of Mauriac syndrome. **Pediatr Pathol** 1976;11:356-63.
3. Dorchy H, Van Vliet G. Cause of dwarfism in Mauriac syndrome. **J Pediatr** 1981;98:857-8.
4. Morel P, Goetz FC, Moundry-Munns K, Freier E, Sutherland DE. Long-term glucose control in patients with pancreatic transplants. **Ann Intern Med** 1991;115:694-9.
5. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, Goetz FC, Mauer M. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. **N Eng J Med** 1998;339:69-75.
6. Oliveira DL, Cezar ABE, Colauto IBEI. Influência do transplante de pâncreas isolado na função do rim nativo. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2004;48(supl.1):S561.
7. Maia FFR, Araújo LR. Uso da bomba de infusão de insulina no tratamento do diabetes mellitus tipo 1. **Rev Med Minas Gerais** 2003;13:194-9.
8. Rodrigues TMB, Silva IN. Estatura final de pacientes com diabetes mellitus tipo 1. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2001;45:108-14.
9. Mauras N, Merimee T, Rogol AD. Function of growth hormone-insulin-like growth factor 1 axis in the profoundly growth-retarded diabetic child: evidence for defective target organ responsiveness in the Mauriac syndrome. **Metabolism** 1991;40:1106-11.
10. Harber EP, Curi R, Carvalho CRO, Carpinelli AR. Secreção da insulina: Efeito autócrino da insulina e modulação por ácidos graxos. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2001;45:219-27.
11. Aiello LP, Gardner TW, King GL. Diabetic retinopathy (technical review). **Diabetes Care** 1998;21:143-56.
12. Daneman D, Drash AL, Lobes LA. Progressive retinopathy with improved control in diabetic dwarfism (Mauriac syndrome). **Diabetes Care** 1981;4:360-5.
13. Kenedy WR, Navarro X, Goetz FC. Effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy. **N Eng J Med** 1990;322:1031-7.
14. Zehrer CL, Gross CR. Quality of life pancreas transplant recipients. **Diabetologia** 1991;34(supl.1):S145-S149.
15. Ojo AO, Meier-Kriesche HU, Hanson JA. Impact of simultaneous pancreas-kidney transplantation on long-term survival. **Transplantation** 2001;71:82-90.
16. Lai YH, Colauto IBE, Genzini T. Comparação da qualidade de vida em pacientes diabéticos tipo 1 em insulino-terapia intensiva sem indicação para transplante, em lista de espera e após transplante de pâncreas isolado (TPI). **Arq Bras Endocrinol Metab** 2004;48(supl.1):S552.
17. Knight RJ, Daly L. The impact of pancreas transplantation on patient employment opportunities. **Transplantation** 2004;18:49-53.
18. Stratta RJ. Review of immunosuppressive usage in pancreas transplantation. **Clin Transplant** 1999;13:1-3.
19. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-diabetes mellitus. **N Engl J Med** 1993;329:977-86.
20. Tan M, Cantarovich M, Mangel R, Paraskevas S, Fortier M, Metrakos P. Reduced dose Thymoglobulin®, tacrolimus, and mofetil mycophenolate results in excellent solitary pancreas transplantation outcomes. **Clin Transplant** 2002;16:414-7.
21. Steurer W, Margreiter R, Königsrainer A. Surgical techniques for pancreas transplantation. **Acta Chirurgica Austriaca** 2001;33:8-10.

Endereço para correspondência:

Frederico Fernandes Ribeiro Maia
Clínica Médica – Hospital Universitário São José, FCMMG
R. Nunes Vieira 299, ap. 702
30350-120 Belo Horizonte, MG
E-mail: frederico@diabetes.med.br