

# Síndrome de Léri-Weill – da deformidade de Madelung ao diagnóstico genético

## *Léri-Weill dyschondrosteosis – from the Madelung deformity to the genetic diagnosis*

Filipa Neiva<sup>1</sup>, Sofia Martins<sup>2</sup>, Cíntia Castro-Correia<sup>3</sup>, Carla Costa<sup>3</sup>, Miguel Leão<sup>4</sup>, Manuel Fontoura<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Interna de Pediatria, Serviço de Pediatria, Hospital de Braga

<sup>2</sup> Assistente Hospital de Pediatria, Serviço de Pediatria, Hospital de Braga

<sup>3</sup> Assistente Hospital de Pediatria, Serviço de Pediatria, Hospital de S. João

<sup>4</sup> Assistente Hospital de Genética, Serviço de Genética Médica, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

<sup>5</sup> Professor Doutor, Chefe de Serviço de Pediatria, Serviço Pediatria – endocrinologia pediátrica, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

**Correspondência:** Filipa Neiva › Rua Dr. José Maria Brandão, n.º 30, 3.º esquerdo › 4710-504 BRAGA › [afneiva@gmail.com](mailto:afneiva@gmail.com)

### RESUMO

A baixa estatura afecta aproximadamente 2% das crianças e representa um dos motivos mais frequentes da consulta de endocrinologia pediátrica.

A heterogeneidade genética responsável pela baixa estatura sofreu um grande avanço com a descrição do gene *SHOX* (short stature homeobox-containing gene). A proteína codificada, localiza-se exclusivamente no núcleo de algumas células, e está envolvida na regulação do desenvolvimento, diferenciação e organogénese, com uma expressão limitada no espaço e no tempo. A expressão fenotípica é variável, com mais de 50 mutações do gene descritas. Mutações heterozigóticas do gene *SHOX* foram relatadas em casos de Síndrome de Léri-Weill (SLW).

Os autores descrevem o caso clínico de um adolescente enviado à consulta por baixa estatura. O estudo hormonal efectuado e a pesquisa de mutações para o gene *FGFR3* foram negativos. O aparecimento da deformidade de Madelung em radiografia dos membros superiores levou ao pedido do estudo molecular do gene *SHOX*. Foi detectado um padrão anómalo na região PAR1 com deleção dos exões 1-5 do gene confirmando-se a hipótese clínica de SLW. O estudo do gene *SHOX* deve ser considerado em alguns casos no estudo da baixa estatura.

### PALAVRAS-CHAVE

Baixa estatura; gene *SHOX*; Síndrome de Léri-Weill.

### ABSTRACT

Short stature affects approximately 2% of children, representing one of the most frequent disorders attending at endocrine pediatric consult.

The genetic heterogeneity responsible for the short stature suffered a significant advance with the description of the *SHOX* gene (short stature homeobox-containing gene). This gene encodes a nuclear protein involved in the development, differentiation and organogenesis with an expression limited in time and space. Phenotypic expression is variable, with more than 50 mutations described. Heterozygous *SHOX* mutations were shown to cause Léri-Weill dyschondrosteosis (LWD). The authors report the clinical case of a male teenager seeking our consult for short stature. The hormonal study and mutational analysis of the *FGFR3* gene were negative. Molecular study for

*SHOX gene was undertaken after observation of Madelung deformity in the arm radiograph. An abnormality in the PAR1 region with deletion of exons 1-5 in SHOX gene confirmed the LWD diagnosis. Studying the SHOX gene should be considered in certain cases in the workup of short stature.*

#### KEYWORDS

*Short stature, SHOX gene; Léri-Weill dyschondrosteosis.*

## INTRODUÇÃO

O crescimento estatural é determinado por factores ambientais, hormonais e genéticos<sup>1</sup>. A baixa estatura afecta aproximadamente 2% das crianças, representando um dos motivos mais frequentes da consulta de endocrinologia pediátrica<sup>2,3</sup>.

A primeira descrição de baixa estatura por encurtamento mesomélico (antebraço e perna) foi efectuada em 1929 por Leri Weill<sup>4</sup>. Desde essa data outras entidades com encurtamento predominante do referido segmento têm sido descritas. O Síndrome de Leri-Weill (SLW) é uma delas e afecta as quatro extremidades. É um síndrome displásico de hereditariedade dominante e as suas características clínicas são: encurtamento mesomélico, cubitus valgus, subluxação cubital distal, fusão prematura das epífises, metacarpos e metatarsos curtos. Uma característica clínica e radiológica é o encurvamento do rádio e a deformidade de Madelung (desvio externo e dorsal do rádio, com subluxação do cúbito distal) que se torna evidente na maioria dos casos durante a adolescência e é mais frequente nas mulheres<sup>5</sup>.

A heterogeneidade genética responsável pela baixa estatura sofreu um grande avanço com a descrição em 1997 (Rao *et al* e Ellison *et al*) do gene *SHOX* (short stature homeobox-containing gene)<sup>1,2,3,5</sup>. Este gene está localizado na região pseudoautosómica dos cromossomas X e Y, é composto por 6 exões e codifica um factor de transcrição de 293 e 225 aminoácidos (*SHOXa* e *SHOXb*, respectivamente)<sup>1</sup>. A proteína codificada,

localiza-se exclusivamente no núcleo de algumas células<sup>3</sup>, e está envolvida na regulação do desenvolvimento, diferenciação e organogénese, com uma expressão limitada no espaço e no tempo<sup>5</sup>. A expressão fenotípica é variável<sup>3</sup>, com mais de 50 mutações do gene descritas ([www.shox.uni-hd.de](http://www.shox.uni-hd.de))<sup>6</sup>. Dados iniciais sugerem envolvimento da haploinsuficiência do gene na etiologia da baixa estatura idiopática (OMIM 604271) e baixa estatura no Síndrome de Turner, enquanto que a perda homozigótica do gene foi relacionada com a displasia mesomélica de Langer (OMIM 249700). Mutações heterozigóticas do gene *SHOX* foram relatadas em casos de SLW (OMIM 127300). A incidência estimada de mutações no gene *SHOX* está entre 1:2000 – 1:5000 na população geral e entre 1:40 – 1:150 na população com baixa estatura<sup>1</sup>. Estão descritas mutações do gene *SHOX* em 55-100% dos indivíduos com SLW, a maioria com deleções completas do gene<sup>7</sup>.

## DESCRIÇÃO DO CASO CLÍNICO

Adolescente do sexo masculino, enviado à consulta de Endocrinologia Pediátrica aos 12 anos por baixa estatura. Filho único de pais não consanguíneos. Antecedentes familiares de acidente vascular cerebral da mãe que na data da primeira consulta tinha 39 anos (altura 160 cm), e de baixa estatura na família do pai, nomeadamente o pai (na data da consulta 46 anos, altura 160 cm) e o avô paterno com baixa estatura e encurtamento dos membros inferiores.

Fruto de uma gestação vigiada, sem intercorrências. Nasceu por parto eutócico de termo, com asfixia perinatal, necessitando de reanimação após o nascimento (Apgar 2/5/7). Apresentava ao nascimento um peso de 3380 g (Percentil (P) 50), comprimento 49 cm (P10) e perímetro cefálico 35 cm (P50). O crescimento ponderal evoluiu no P75 e o estatural no P10.

Na primeira consulta, aos 12 anos, tinha uma estatura de 142,2 cm (P3-10), um peso de 48 kg (P50-75) e perímetro cefálico de 53 cm (P50). Ao exame objectivo apresentava fácies incaracterística, sem dismorfias, com encurtamento mesomélico dos membros superiores e inferiores. Sem outras alterações relevantes ao exame objectivo. A velocidade de crescimento (VC) no último ano tinha sido de 5,3 cm/ano (P50). Com uma idade de maturação óssea de 12 anos, um volume testicular de 8 ml bilateralmente, e pêlo púbico no estágio 3 (Tanner). A estatura alvo calculada a partir das alturas dos pais [Estatura do pai + (estatura da mãe + 13) / 2 ± 6,5] foi de 166,5 cm (com uma variação entre mais ou menos 6,5 cm). Efectuou estudo hormonal (T4 livre, TSH, 17-hidroxiprogesterona, LH, FSH) que estava normal. A hipótese de se tratar de uma baixa estatura familiar foi considerada e o adolescente manteve seguimento na consulta.

Repetiu estudo analítico cerca de 12 meses depois, apresentando IGF1 500 ng/ml (valor referência 152-540 ng/ml); IGFBP3 5,8 mg/l (valor referência 2,1-6,2 mg/l), LH, FSH e testosterona em níveis concordantes com o estágio Tanner apresentado. A velocidade de crescimento nos últimos 12 meses tinha sido 6,2 cm/ano (P<3). Aos 15 anos e 2 meses, com envergadura de 84 cm e segmento inferior com 70 cm (relação segmento superior/inferior = 1,2) por suspeita de hipocondroplasia foram pedidas as mutações mais frequentes do gene *FGFR3*. Nenhuma das mutações (Asn540Lys; Asn540Thr, Asn540Ser, Ile538Val, Lys650Asn, Lys650Met, Lys650Gln) foi encontrada no referido gene. Realizou radiografia do esque-

leto: diminuição do comprimento dos ossos longos dos membros inferiores e superiores, apresentando deformidade de Madelung (fig. 1). Por este motivo foi pedido estudo molecular do gene *SHOX* realizado em laboratório comercial (GENDIA, Antuérpia, Bélgica) ([www.gendia.net](http://www.gendia.net)). No estudo foi detectado um padrão anómalo com deleção heterozigótica dos exões 1 a 5 do gene *SHOX* e na região vizinha *PAR1*. A deleção desta extensão é considerada patogénica de acordo com os critérios da MutaDATABASE ([www.MutaDATABASE.org](http://www.MutaDATABASE.org)) e assim foi confirmado o diagnóstico de síndrome de Leri-Weill (SLW).

Actualmente com 17 anos, altura 157 cm e peso 60 kg, Tanner 5, relação segmento superior/inferior 1,76. Foi orientado para consulta de Genética Médica para estudo dos pais e aconselhamento genético.

FIGURA 1: Deformidade de Madelung.



## COMENTÁRIOS

O diagnóstico de SLW é fundamentalmente clínico e radiológico. Está confirmado que o gene *SHOX* é a principal causa do SLW, porém não se pode excluir a influência de outros genes. Assim, a presença de alterações específicas do gene *SHOX* confirmam o diagnóstico, mas a sua ausência não o exclui<sup>5</sup>. A baixa estatura ocorre nos primeiros anos de vida e geralmente o crescimento pubertário é pouco ou nada afectado<sup>7</sup>. Em geral, deve suspeitar-se de uma alteração no gene *SHOX* nos pacientes com: a) baixa estatura “idiopática”, especialmente

se estatura abaixo da estatura-alvo familiar, b) “baixa estatura familiar” especialmente se predominante no sexo feminino e, c) crescimento desproporcional dos antebraços e pernas<sup>1</sup>.

A mutação do gene *SHOX* pode, como descrito anteriormente, dar origem a múltiplos fenótipos mesmo dentro da mesma família<sup>1</sup>. O fenótipo está dependente da deficiência do produto génico funcional e não do tipo de mutação génica<sup>5</sup>. A deformidade de Madelung pode não ser evidente até à adolescência sobretudo no sexo masculino, e é geralmente precedida por sinais radiológicos<sup>1</sup>, com aconteceu no caso clínico descrito. Foram utilizados para o cálculo dos percentis, os gráficos de crescimento (altura, peso, perímetro cefálico e velocidade de crescimento) de Tanner e Whitehouse<sup>7,8</sup>, uma vez que são estes os utilizados na consulta de endocrinologia pediátrica do hospital. Estes gráficos apresentam a vantagem de contemplarem as variações ocorridas no crescimento durante a puberdade e incluírem o P3 que corresponde a - 2 desvios padrão<sup>9</sup>.

A altura alcançada pelo adolescente está ligeiramente abaixo da estatura alvo prevista (166,5 com variação de mais ou menos 6,5 cm), mas de acordo com estatura média alcançada pelos doentes com SLW (155 cm, no sexo masculino<sup>1</sup>). Apesar de ainda não ter sido efectuado o estudo genético aos progenitores, o facto de o pai e avô paterno apresentarem baixa estatura e membros curtos aponta para uma possível transmissão paterna do gene mutado. Dados recentes demonstram que a maioria dos alelos *SHOX* mutados nos casos esporádicos são transmitidos pelo pai, este fenómeno foi também observado em estudo prévio sobre mutações *SHOX* em pacientes com baixa estatura inexplicada<sup>7</sup>. O efeito da hormona de crescimento neste síndrome é variável e são necessários mais estudos que apoiem ou revoguem a sua utilização<sup>7</sup>. Outras actuações possíveis são a cirurgia com correcção da angulação rádio-cárpica,

alargamento ósseo em caso de dor, transtorno funcional ou hipocrescimento patológico<sup>5</sup>. Neste caso não se preconizou qualquer tipo de tratamento.

Por se tratar de um síndrome de transmissão dominante, o aconselhamento genético é importante. O estudo dos pais deve ser efectuado para avaliar se esta variação é herdada ou *de novo*.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Leka SK, Kitsiou-Tzeli S, Kalpini-Mavrou A, Kanavakis E. Short stature and dysmorphology associated with defects in the SHOX gene. *Hormones (Athens)*. 2006;5(2):107-18.
2. Rappold G, Blum WF, Shavrikova EP, *et al*. Genotypes and phenotypes in children with short stature: clinical indicators of SHOX haploinsufficiency. *J Med Genet*. 2007;44(5):306-13.
3. Rao E, Blaschke RJ, Marchini A, Niesler B, Burnett M, Rappold GA. The Leri-Weill and Turner syndrome homeobox gene SHOX encodes a cell-type specific transcriptional activator. *Hum Mol Genet*. 2001;10(26):3083-91.
4. Leri A, Weill J. Une affection congénitale et symétrique du développement osseuse: la dyschondrosteose. *Bull Soc Med Hop*. 1929;53:1491-4.
5. Llano-Rivas I, Fernández-Toral J, Navarro-Vera I. Discondrosteosis de Leri-Weill. Mutación en gen SHOX y expresividad variable. *An Pediatr (Barc)*. 2011;74(6):405-8.
6. Niesler B, Fischer C, Rappold GA. The human SHOX mutation database. *Hum Mutat*. 2002;20(5):338-41.
7. Binder G, Renz A, Martinez A, *et al*. SHOX Haploinsufficiency and Leri-Weill Dyschondrosteosis: Prevalence and Growth Failure in Relation to Mutation, Sex, and Degree of Wrist Deformity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(9):4403-8.
8. Tanner JM, Whitehouse RH, Takaishi M. Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity and weight velocity: British children 1965. Part II. *Arch Dis Child*. 1966;41(220):613-35.
9. Wright CM, Booth IW, Buckler JM, *et al*. Growth reference charts for use in the United Kingdom. *Arch Dis Child*. 2002;86(1):11-4.

# PronoKal®

Rigor e ciência para a perda de peso

## Sim à perda de peso sob controlo médico

Mais de **200.000 pacientes** tratados  
com o Método PronoKal®

- Perda controlada desde o início e manutenção a longo prazo
- Melhoria das patologias associadas à obesidade
- Suporte multidisciplinar para o médico prescriptor e para o paciente

Mais de **1.500 médicos** já são  
prescritores do Método PronoKal®

- Cursos de formação contínua
- Material científico e de apoio
- Participação em estudos científicos

Se deseja conhecer os benefícios do Método PronoKal® para si e para os seus pacientes, contacte o telefone:

**707 782 012**

# Hiponatremia e Macro-adenoma da hipófise

## *Hyponatremia and Pituitary Macroadenoma*

Ana Araújo<sup>1</sup>, Pedro Soares<sup>1</sup>, Míriam Magalhães<sup>1</sup>, Clara Brito<sup>1</sup>, Diana Fernandes<sup>1</sup>, Luisa Teixeira<sup>1</sup>, Leonel Pinto<sup>2</sup>, Renato Saraiva<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Interno em Formação Específica de Medicina Interna, Serviço de Medicina 1, Centro Hospitalar Leiria - Pombal

<sup>2</sup> Assistente em Medicina Interna, Serviço de Medicina 1, Centro Hospitalar Leiria - Pombal

<sup>3</sup> Director de Serviço, Serviço de Medicina 1, Centro Hospitalar Leiria - Pombal

**Correspondência:** Ana Araújo › Hospital de Santo André – Leiria › Serviço de Medicina 1 › Rua Olhalvas – Pousos 2410-197 LEIRIA › anamlaraujo@gmail.com

### RESUMO

A regulação do equilíbrio natrémico é mediada entre outros por osmoreceptores hipotalâmicos que controlam os mecanismos da sede e da secreção de hormona anti-diurética. Qualquer lesão ou compromisso do hipotálamo ou da hipófise anterior podem alterar este balanço. Os autores descrevem o caso clínico de uma doente de 61 anos que se apresentou ao serviço de urgência com manifestações neurológicas em contexto de uma hiponatremia grave cuja investigação médica levou ao raro diagnóstico de insuficiência adrenal secundária a um macroadenoma da hipófise. Nestes casos, a hiponatremia resulta principalmente da diminuição de efeito de feedback negativo dos glicocorticóides sobre a hormona anti-diurética e/ou da diminuição da filtração glomerular devido ao hipocortisolismo.

### PALAVRAS-CHAVE

Hiponatremia; Macroadenoma da hipófise; Insuficiência adrenal secundária.

### ABSTRACT

Regulation of sodium level is mediated by several mechanisms, including hypothalamic osmoreceptors which control thirst and excretion of anti-diuretic hormone. Any injury or impairment of the hypothalamus or anterior pituitary may alter sodium balance. The authors describe a case of a patient of 61 years who presented to emergency department with neurological manifestations in a context of severe hyponatremia whose medical research led to the rare diagnosis of adrenal insufficiency secondary to a pituitary macroadenoma. In these cases, hyponatremia results mainly from decreased negative feedback effect of glucocorticoids on the anti-diuretic hormone and / or decreased glomerular filtration due to hypocortisolism.

### KEYWORDS

Hyponatremia; Pituitary macro-adenoma; Secondary adrenal insufficiency.

## INTRODUÇÃO

O sódio é o catião extracelular dominante, não atravessa a membrana celular livre-

mente pelo que assume um papel extremamente importante no equilíbrio osmótico. De facto, a sua homeostase é vital para o normal funcionamento das células. O seu

nível sérico normal varia de 135-145 mEq/L. A hiponatremia (HN), definida como um nível sérico inferior a 135 mEq/L, é considerada grave quando inferior a 125 mEq/L<sup>1</sup>. É um distúrbio electrolítico frequente e sinal de doenças relativamente comuns como a insuficiência cardíaca, a insuficiência renal ou a cirrose hepática. Raramente se apresenta como primeira manifestação de macroadenoma da hipófise<sup>2</sup>. Os adenomas hipofisários são os tumores intracranianos mais frequentes nos adultos<sup>3</sup> e são responsáveis pela maioria das síndromas de hipo ou hipersecreção de hormonas hipofisárias<sup>4</sup>. Desenvolvem-se a partir de células epiteliais pituitárias e representam cerca de 10-15% de todos os tumores intracranianos. São chamados de macroadenomas quando têm diâmetro superior a 10 mm e de microadenomas quando menores<sup>3</sup>. A sua origem ainda não está completamente esclarecida. No entanto, a teoria mais plausível assenta numa transformação neoplásica monoclonal das células pituitárias<sup>4</sup>. De facto, a natureza monoclonal da maioria dos tumores hipofisários e a sua falta de resposta ao retrocontrolo negativo das hormonas produzidas pelos órgãos-alvo reforçam esta hipótese<sup>3</sup>. Em regra geral, são benignos, sendo rara a neoplasia maligna com metastização. A morbilidade e a mortalidade que lhes estão associadas, relacionam-se essencialmente com as complicações resultantes do efeito de massa por compressão das estruturas vizinhas e da disfunção endócrina<sup>3</sup>. As alterações hormonais observadas dependem do tipo de célula que está na origem da neoplasia. Existem tumores lactotrofos, somatotrofos, corticotrofos, tirotrofos, gonadotrofos ou mesmo pluri-hormonais. De referir que 30% não são clinicamente secretores, chamados de não-funcionantes<sup>4</sup>.

## CASO CLÍNICO

Doente de 61 anos, do sexo feminino, com antecedentes de hipertensão arterial,

diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, obesidade grau I, otosclerose do ouvido esquerdo e síndrome depressiva que recorreu ao serviço de urgência (SU) por tonturas, desequilíbrio, cefaleias, náuseas, vômitos, disartria e sonolência com uma semana de evolução. Tratava-se de uma doente medicada diariamente com 300 mg de acarbose, 120 mg de gliclazida, 1500 mg de metformina, 2,5 mg de indapamida e 10 mg de escitalopram.

Aquando da observação, apresentava-se sonolenta, desorientada e disártrica. Apirética, não eram evidentes sinais de rigidez da nuca. Com prova de Romberg estável na linha média, sem evidência de marcha atáxica sendo que o restante exame neurológico sumário apenas objectivou discreto nistagmus do olhar conjugado horizontal bilateral sugerindo uma síndrome vertiginosa periférica. Hemodinamicamente estável, exibia uma auscultação cardio-pulmonar normal, não se observavam edemas periféricos, alterações da pele, pilosidade ou distribuição da gordura corporal em relação com o género e a idade.

Numa primeira abordagem, realizou no SU, análises de rotina englobando hemograma, função renal, hepática, ionograma e doseamento da proteína C reactiva que revelaram uma HN grave de 113 mmol/L e uma hipocaliémia de 2,3 mmol/L, um electrocardiograma (ECG) que não demonstravam alterações de ritmo e uma tomografia axial computadorizada (TAC)-crânioencefálica (CE) que levantou a hipótese de uma lesão expansiva selar e supra-selar (fig. n.º 1).

Posteriormente internada no Serviço de Medicina 1, realizou doseamento da osmolaridade sérica e estudo da urina das 24 horas com doseamento da microalbuminúria, depuração da creatinina e ionograma com intuito de averiguar etiologia das alterações iónicas acima descritas (quadro n.º I). Este evidenciou uma perda urinária de sódio importante. A interpretação das osmolaridades séricas e urinárias revelou uma excreção de água inadequadamente baixa.

FIGURA 1

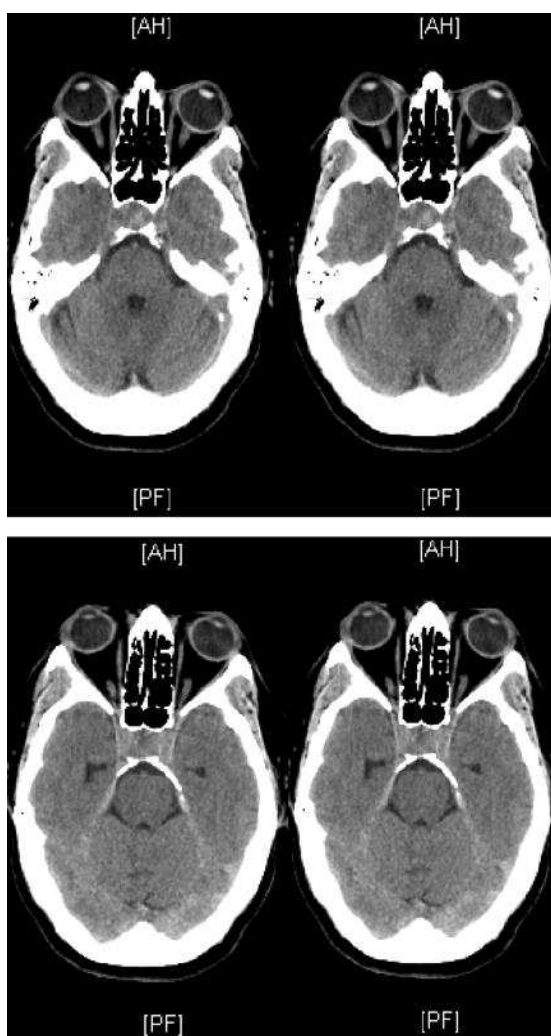
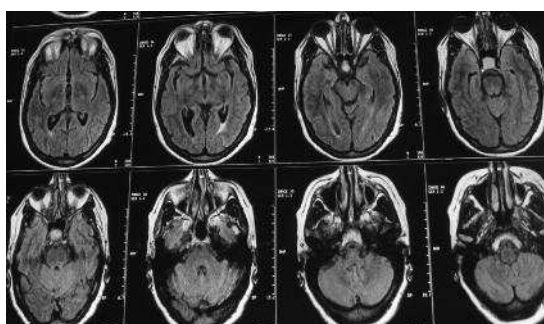


FIGURA 2



Foi também sujeita á realização de uma ressonância magnética nuclear (RM) da região selar (fig. n.º 2) que confirmou uma lesão expansiva com crescimento supra e infra-selar medindo cerca de 2,0 x 1,6 cm que na sua extensão inferior condicionava erosão do pavimento selar, exercendo superiormente efeito de massa sobre o quiasma óptico e que lateralmente envolvia parcialmente ambas as carótidas internas sem envolvimento dos seios cavernosos. Perante o diagnóstico imagiológico de macroadenoma da hipófise, foi feita a sua caracterização hormonal com estudo dos seus eixos (quadro n.º II) que demonstrou défice de somatotrofina, hipogonadismo hipogonadotrófico e hipocortisolismo secundário. O macroadenoma não revelou ter características secretoras, estando associado a deficiência de vários eixos mas sem

QUADRO I

|                     | Doseamentos  | Valores de Referência  | Apreciação  |
|---------------------|--|--|---|
| Sumária da Urina    | pH:7<br>Leucócitos: 15/µL<br>Nitritos: Negativo<br>Proteínas:<br>Glicose: Negativo<br>Eritrócitos: Negativo<br>Bilirrubina: Negativo<br>Urobilinogénio: 2 E.U./dL<br>Acetona: Negativo | pH:7<br>Até 75/µL<br>Negativo<br>Negativo<br>Negativo<br>Negativo<br>Negativo<br>Até 2 E.U./dL<br>Negativo | Proteinúria   |
| Urina das 24h       | Na <sup>+</sup> : 327 mmol/L<br>K <sup>+</sup> : 100 mmol/L<br>Microalbuminúria: 429 mg/24h<br>Depuração da creatinina: 115,7 ml/min<br>Osmolaridade urinária: 286,7 Osm/L             | 40-220 mmol/L<br>25-125 mmol/L<br><30 mg/24h<br>61 -166 ml/min<br>Variável                                 | Perda renal de Na <sup>+</sup><br>Nefropatia de provável etiologia diabética, sem alteração de função depurativa do rim |
| Osmolaridade sérica | 282 Osm/L  | 280-295 Osm/L  | Normal  |
|                     | Osmolaridade Urinária > Osmolaridade Sérica  |  | Concentração Urinária inadequada: baixa excreção de água  |

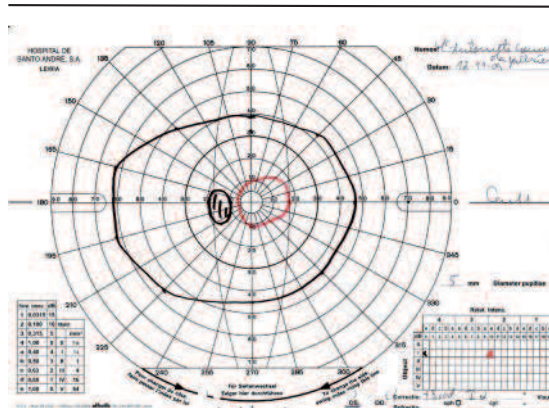
QUADRO II

|              | Doseamentos  | Valores de Referência  | Apreciação                                       |
|--------------|--|--|--|
| Somatotrofo  | IGF1 35 µg/L   | 135 -449 µg/L  | Défice de Somatostatina                          |
| Godanotrofo  | FSH 2,4 UI/L<br>LH 0,4 UI/L<br>Estradiol 9,0 pg/mL<br>Progesterona 0,29 ng/mL  | 16,7 -114 UI/L<br>10,87 -58,6 UI/L<br><20pg/ml<br>0,10 -0,78 ng/mL                       | Hipogonadismo hipogonadotrófico                  |
| Trireotrofo  | T3L 4,2 pmol/L<br>T4L 8,7 pmol/L<br>TSH 1,72 µUI/mL<br><br>Prova TRH:<br>TSH 0' 1,7 µUI/mL<br>20' 8,2 µUI/mL<br>60' 1,8 µUI/mL               | 1,34 -2,73 mol/L<br>7,9 -14,4 pmol/L<br>0,34 -5,6 µUI/mL<br><br>Incremento<br>≥ 5 µUI/mL | Função Tiroideia normal                          |
| Corticotrofo | ACTH <5ng/mL<br>Cortisol 1,9 µg/dL<br><br>Prova Tetracosactídeo:<br>Cortisol 0' 2,4 µg/dL<br>Cortisol 20' 9,7 µg/dL<br>Cortisol 60' 15 µg/dL | 9 -52 ng/L<br>5 -25 µg/dL<br><br>Duplicação aos 20'<br>e >20 µg/dL                       | Hipocortisolismo hipocorticotrófico (secundário) |
| Lactotrofo   | Prolactina 22,3 ng/mL  | 2,74-19,64 ng/mL   | Ligeiro aumento                                  |

pan-hipopituitarismo. A hiponatremia foi então facilmente enquadrada no contexto de insuficiência corticossupra-renal secundária. A lesão demonstrada e caracterizada do ponto de vista hormonal, interessou avaliar o grau de compressão sobre o quiasma óptico e estruturas vizinhas pelo que foi submetida a uma campimetria (fig n.º 3) que evidenciou defeito arciforme superior do campo visual direito.

O tamanho e defeito visual incipiente mas detectável consistiu critério para ressecção transesfenoidal. A doente além de medicada com hidrocortisona (15 mg diários) com regressão da hiponatremia, foi orientada para uma consulta de neurocirurgia.

FIGURA 3



DISCUSSÃO

A hiponatremia resulta de uma alteração no balanço da água e cursa com hiposmolaridade. A regulação deste equilíbrio é mediada por osmoreceptores hipotalâmicos que perante alterações da osmolalidade plasmática determinam modificações na ingestão e excreção de água através do mecanismo da sede e secreção de hormona anti-diurética (HAD). Qualquer compromisso do hipotálamo ou da hipófise posterior pode comprometer este mecanismo<sup>5</sup>.

A osmolaridade sérica baixa que normalmente acompanha a hiponatremia leva passagem de água do espaço intravascular para o espaço intracelular cerebral. Este processo baseado no equilíbrio osmótico resulta em hiperhidratação celular e consequente edema cerebral. A severidade das manifestações neurológicas relaciona-se directamente com o grau de hidratação celular<sup>6</sup>. Os primeiros sintomas incluem náuseas, mal-estar mas podem rapidamente evoluir para convulsões, coma ou até paragem respiratória por hérnia tentorial posterior com compressão do tronco cerebral<sup>1</sup>. No entanto, é de

referir que a hiponatremia crónica associa-se a mecanismos compensatórios que limitam o edema cerebral, permitindo que os pacientes se mantenham assintomáticos até valores natrémicos de 115-120mEq/L. Abaixo desses valores, exibem sintomas frustes e inespecíficos como fadiga, náuseas, tonturas e distúrbios da marcha<sup>7,8,9</sup> em concordância com o caso clínico apresentado. Interessante, salientar, que por razões mal esclarecidas, as mulheres pré-menopáusicas tem menor capacidade de adaptação passando rapidamente de sintomas benignos como cefaleias e náuseas para paragem respiratória<sup>10</sup>. Perante uma situação de hiponatremia crónica, é necessário fazer a reposição de sódio de forma lenta. O sistema de adaptação cerebral em curso, protector frente ao edema dificulta o tratamento podendo mesmo complicá-lo com mielinólise hiperosmótica<sup>11</sup>.

A hiponatremia sintomática como primeira manifestação de tumor hipofisário é rara. Aparece essencialmente em doentes com mais de 70 anos, o que torna peculiar o caso exposto<sup>2</sup>. A hiponatremia é nesses casos devida á insuficiência corticossuprarrenal secundária que ocorre em 30% dos macroadenomas<sup>12</sup>. Ocorre por diluição e resulta principalmente da diminuição de efeito de feedback negativo dos glicocorticóides sobre a HAD e/ou da diminuição da filtração glomerular devido ao hipocortisolismo.

Em análise do caso exposto é interessante lembrar que as alterações iónicas explicam-se parcialmente pela terapêutica com diuréticos. De facto, a indapamida ao actuar na porção inicial do tubo contornado distal leva a depleção de volume (com consequente elevação de HAD e reabsorção proximal de sódio), depleção de sódio por inibição directa da reabsorção no tubo contornado distal e depleção de potássio (saída de ião intracelular para espaço extracelular para manter carga eléctrica dos compartimentos). De referir também que pelo seu mecanismo de acção, a indapami-

da agravou a hiponatremia secundária a insuficiência adrenocortical ao contrário do que seria de esperar com os diuréticos da ansa que interferem na capacidade de retenção da HAD<sup>5</sup>. De facto, os resultados urinários confirmam a depleção urinária de sódio e sugerem pelo facto de a osmolaridade urinária ser superior a osmolaridade sérica, incapacidade renal em excretar água. A realização de TAC-CE no SU foi o ponto de partida para o estudo de outra causa para o desequilíbrio hidro-electrolítico observado e a hipótese de lesão hipofisária mostrava-se verossímil.

O tamanho da hipófise varia com a idade, sexo, e estado fisiológico do indivíduo<sup>13</sup>. A RM da sela turca é o exame complementar de escolha para avaliar a glândula pituitária e caracterizar a extensão de um adenoma<sup>14</sup>. No entanto, a campimetria é essencial na avaliação e monitorização do doente. A expansão do tumor, ao ultrapassar a sela turca, pode comprimir o quiasma óptico ou mesmo invadir o seio cavernoso e ápex orbitário com perda progressiva da visão<sup>4</sup>.

A avaliação da actividade hormonal dos adenomas hipofisários passa pelo doseamento das hormonas que estão na dependência do eixo hipotálamo-hipófise mas também na realização de provas endócrinas dinâmicas. Sabe-se que por exemplo o doseamento de cortisol sérico e urinário tem sensibilidade e especificidade limitada no diagnóstico de insuficiência adrenal secundária<sup>15</sup>. As provas efectuadas posteriormente ao internamento em serviço de Medicina, foram realizadas no serviço de Endocrinologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra após suspensão de terapêutica previamente instituída. As provas efectuadas foram da hormona de libertação de tirotrópina (TRH) e do tetracosactídeo.

A Hormona estimuladora da tiróide (TSH) é uma hormona produzida e libertada pelos tirotrofos. A sua secreção é dependente da acção hipotalâmica (através da TRH) e das hormonas da tiróide. O teste com TRH é útil na avaliação da reserva hipofisária e

pode-se realizar em casos de suspeita de hipotireoidismo de causa central (tumores, pós cirurgia ou radioterapia, e outras causas de hipopituitarismo). A administração de 200 µg de TRH endovenosa (ev) deve nos indivíduos normais levar ao aumento de TSH, de 5UI/l ou de cerca de dez vezes o valor basal dentro de quinze ou trinta minutos<sup>16</sup>. Nos casos de lesão hipofisária, a resposta é baixa enquanto que na lesão do hipotálamo é observada uma resposta normal ou exagerada. Contudo, refere-se que alguns indivíduos com doença hipofisária podem responder à TRH e que os idosos ou indivíduos deprimidos podem evidenciar resposta inadequada e de difícil interpretação<sup>16</sup>. Os resultados obtidos foram perfeitamente normais.

A prova do tetracosactídeo visa a estudar o eixo hipotálamo – hipófise – córtex supra-renal. Apresenta boa sensibilidade e especificidade quando comparado com o teste de tolerância de insulina<sup>18</sup>. Consiste na administração ev ou intramuscular de 250 µg de corticotropina ou tetracosactídeo com posteriores doseamentos de cortisol aos vinte e sessenta minutos. Um valor plasmático basal ou após estimulação superior ou igual a 20 µg/L torna pouco provável o diagnóstico de insuficiência adrenal. Valores inferiores a 9 µg/L indicam a necessidade de corticoterapia<sup>15</sup>. Os valores iniciais baixos de ACTH e de cortisol na doente foram fortemente sugestivos de hipocortisolismo secundário. Enquadrados num contexto clínico de encefalopatia metabólica grave motivaram a administração de hidrocortisona pelo que a prova do tetracosactídeo efectuada depois desta atitude terapêutica tornou-se de difícil interpretação. De salientar que os valores após estimulação mantiveram-se no entanto inferiores ao valor de corte de 20 µg/L.

## CONCLUSÃO

O edema cerebral é a causa das manifestações neurológicas da hiponatremia<sup>6,19,20</sup>,

sendo a gravidade dos sintomas directamente proporcional a rapidez de instalação do distúrbio electrolítico. O interesse deste caso reside no facto da hiponatremia ter sido a primeira manifestação da insuficiência da cortico-supra-renal secundária ao macroadenoma hipofisário. As alterações hidroelectrolíticas observadas na avaliação inicial da doente podiam perfeitamente terem sido enquadradas num caso de iatrogenia secundária a indapamida. A realização de TAC-CE é que orientou o diagnóstico descrevendo uma massa selar. Este caso exemplifica a importância muitas vezes esquecida da abordagem sistematizada da hiponatremia assim como da pesquisa de causas mais raras. De facto, o tratamento específico, dirigido e atempado melhora significativamente o prognóstico dos doentes.

## BIBLIOGRAFIA

1. <http://emedicine.medscape.com/article/242166-clinical> (22/04/2011)
2. Veja J, *et al.* Hiponatremia sintomática como forma de apresentação clínica de un macroadenoma hipofisario. Comunicación de três casos. *Rev Med Chile*, 2009;137:1607-1612
3. <http://emedicine.medscape.com/article/123223-overview> (22/04/2011)
4. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL e Jameson JL. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16<sup>ta</sup> Edição, 2005, McGraw-Hill, p2080-2084.
5. Abreu F, de Sousa FT e Prata MM. Hiponatremia: abordagem clínica e terapêutica. *Medicina Interna* 2001;8: 37-48.
6. Rose BD Post TW. *Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders*, 5<sup>a</sup> edição, 2001, McGraw-Hill, p716-720 e p761-764.
7. Ellis, SJ. Severe hyponatraemia: Complications and treatment. *QJM*, 1995;88:905-909.
8. Sterns RH, Cappuccio JD, Silver SM, Cohen EP. Neurologic sequelae after treatment of severe hyponatremia: A multicenter perspective. *J Am Soc Nephrol*, 1994;4:1522-1530.
9. Chow KM, Kwan BC, Szeto CC. Clinical studies of thiazide-induced hyponatremia. *J Natl Med Assoc* 2004; 96:1305.
10. Ayus JC, Wheeler JM, Arieff AI. Postoperative hyponatremic encephalopathy in menstruant women. *Ann Intern Med*, 1992;117:891-7.
11. Lien YH, Shapiro JI, Chan L. Study of brain electrolytes and osmolytes during correction of chronic hyponatremia. Implications for the pathogenesis of central pontine myelinolysis. *J Clin Invest*, 1991;88:303-309.
12. Dorin RI, Qualls CR, Crapo LM. Diagnosis of Adrenal Insufficiency. *Ann Intern Med*, 2003;139:194-204.
13. Coronho V, Petroianu A, Santana EM, Pimenta LG. *Tratado de endocrinologia e cirurgia endócrina*, 1<sup>a</sup> Edição, 2001, Guanabara-koogan, p761-772.
14. Tella OI, Herculano MA, Delcello R, Aguiar PH. Adenomas hipofisários produtores de ACTH, aspectos neurocirúrgicos. *Arq Neuropsiquiatr*, 2002;60(1):113-118.
15. Alves M, Souto SB, Neves C, Carvalho Braga D e Medina JL. Protocolo de diagnóstico e tratamento de insuficiência supra-renal aguda. *Rev Port Endocrinologia, diabetes e metabolismo*, 2008;1:23-29.
16. Spencer CA, Schwarzbein D, Guttler RB, *et al.* Thyrotropin (TSH)-releasing hormone stimulation test response employing third- and fourth-generation TSH assays. *J Clin Endocrinol Metab*, 1993;76:494-498.
17. Snyder PJ, Jacobs LS, Rabello MM, Sterling FH, *et al.* Diagnostic value of thyrotrophin-releasing hormone in pituitary and hypothalamic diseases. Assessment of thyrotrophin and prolactin secretion in 100 patients. *Ann Intern Med*, 1974; 81:751-757.
18. Agha A, Tomlinson JW, Clark PM, Holder G and Stewart PM. The long-Term Predictive Accuracy of the short Synacthen (corticotrophin) Stimulation Test for Assessment of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis. *The Journal of clinical Endocrinology & Metabolism*, 2006;91(1):43-47.
19. Yeates KE, Singer M, Morton AR. Salt and water: a simple approach to hyponatremia. *CMAJ*, 2004;170:365-367.
20. McManus ML, Churchwell KB, Strange K. Mechanisms of disease: Regulation of cell volume regulation in health and disease. *N Engl J Med*, 1995;333:1260-1267.



# icandra®

vildagliptina + metformina

## 24 h a controlar a diabetes

**Icandra® 50mg/850 mg, Icandra® 50mg/1000 mg Apresentação:** vildagliptina/cloridrato de metformina associação fixa: 50 mg/850 mg e 50 mg/1000 mg comprimidos revestidos por película. **Indicações:** Icandra® é indicado, em associação com dieta e exercício, para melhorar o controlo glicémico em doentes com diabetes mellitus tipo 2 em doentes que não conseguem atingir controlo da glicemia com a dose máxima tolerada de metformina em monoterapia, por via oral, ou que já estejam a ser tratados com a associação de vildagliptina e metformina separadamente. **Posologia:** Não exceder a dose máxima recomendada de vildagliptina (100 mg). Deve ser administrado com as refeições. Com base na dose actual de metformina do doente, Icandra deve iniciar-se com a dosagem de comprimidos de 50 mg/850 mg ou de 50 mg/1000 mg duas vezes por dia, um comprimido de manhã e outro à noite. A dose diária recomendada é de 100 mg de vildagliptina e de 2000 mg de cloridrato de metformina. Os doentes que estão a tomar vildagliptina e metformina separadamente podem mudar para Icandra contendo as mesmas doses de cada componente. **Contra-indicações:** hipersensibilidade conhecida a vildagliptina ou a cloridrato de metformina ou a qualquer um dos excipientes. • insuficiência renal ou disfunção renal • insuficiência cardíaca congestiva • acidose metabólica aguda ou crónica incluindo cetoacidose diabética com ou sem coma • o tratamento deve ser interrompido temporariamente em doentes sujeitos a exames radiológicos com administração endovenosa de agentes iodados de contraste. **Precauções/Advertências:** Risco de acidose láctica • monitorização da função renal • precaução com utilização concomitante de medicamentos que possam afectar a função renal ou a eliminação de cloridrato de metformina. • deve ser interrompido temporariamente em doentes sujeitos a intervenção cirúrgica • evitar o consumo excessivo de álcool • não recomendado em doentes com insuficiência hepática incluindo doentes com ALT ou AST >3 x o limite superior normal antes do tratamento. Devem ser efectuadas análises à função hepática (AFHs) antes de se iniciar o tratamento, e em intervalos trimestrais durante o primeiro ano e depois periodicamente. A terapêutica com Icandra deve ser interrompida se se mantiver um aumento na ALT ou AST > 3x o LSN. Após interrupção do tratamento com Icandra e da normalização da AFHs, a terapêutica com Icandra não deve ser reiniciada. • risco de redução dos níveis séricos de vitamina B12 • não deve ser utilizado em doentes com diabetes tipo 1 ou no tratamento da cetoacidose diabética • risco de hipoglicemia • deve apenas ser utilizado em idosos com função renal normal • não recomendado em doentes pediátricos. Gravidez: não deve ser utilizado durante a gravidez. Lactação: não deve ser utilizado durante a amamentação. **Interações:** interações com vildagliptina: fraco potencial de interacção com outros medicamentos, não se observaram interacções clinicamente relevantes com outros antidiabéticos orais (glibenclamida, pioglitazona, metformina), amlodipina, digoxina, ramipril, simvastatina, valsartan ou varfarina após co-administração com vildagliptina. Interações com cloridrato de metformina: fármacos catiónicos (p. ex. cimetidina), glicocorticóides, agonistas beta 2, diuréticos, IECAs administração endovenosa de meios de contraste iodados, álcool. **Efeitos indesejáveis: Vildagliptina associada a metformina:** Casos raros de angioedema. Casos raros de disfunção hepática (incluindo hepatite) **Vildagliptina monoterapia -** Frequentes: tonturas - Pouco frequentes: cefaleias, obstipação, edema periférico, hipoglicemia. Muito raros: Infecção do trato respiratório superior, nasofaringite **Metformina monoterapia -** Muito frequente: náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, perda de apetite. Frequentes: sabor metálico. Muito raros: redução da absorção da vitamina B12, acidose láctica, anomalias nas análises da função hepática, hepatite, reacções cutâneas como eritema, prurido e urticária. **Outros efeitos com a associação de Vildagliptina e Metformina -** Frequentes: cefaleias, tremor, tonturas, hipoglicemia. Pouco frequentes: fadiga Experiência pós-comercialização - Frequência desconhecida: urticária, pancreatite. **Regime de comparticipação:** Escalão A. Para mais informações deverá contactar o titular da AIM e/ou o representante local do titular da AIM. Medicamento sujeito a receita médica. Sob licença da Novartis.

ICA\_JEC\_2008\_01\_V5

Merck Serono

Merck Serono é uma  
divisão da Merck.



# Tuberculose da glândula tiroideia em doente com doença de Graves

## *Tuberculosis of the thyroid gland in a patient with Graves' disease*

Maria Raquel Carvalho<sup>1</sup>, Catarina Guimarães<sup>2</sup>, Zulmira Jorge<sup>3</sup>, Dolores López Presa<sup>4</sup>, Isabel do Carmo<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Interna Complementar de Endocrinologia; Serviço de Endocrinologia Diabetes e Metabolismo; Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte (CHLN) - EPE

<sup>2</sup> Interna Complementar de Pneumologia; Serviço de Pneumologia; Centro Hospitalar de Coimbra - EPE

<sup>3</sup> Assistente Hospitalar; Serviço de Endocrinologia; Hospital de Santa Maria, CHLN-EPE

<sup>4</sup> Assistente Hospitalar; Serviço de Anatomia Patológica; Hospital de Santa Maria, CHLN-EPE

<sup>5</sup> Directora de Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte (CHLN) - EPE

**Correspondência:** Maria Raquel Carvalho › Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo › Avenida Professor Egas Moniz › 1649-035 LISBOA › mariaraquelcarvalho.hsm@gmail.com

### RESUMO

A tuberculose tiroideia é uma entidade clínica rara, que ocorre geralmente em contexto de infecção sistémica por *Mycobacterium tuberculosis*. A apresentação clínica é variável mas, na maioria dos casos, apresenta-se como uma massa cervical anterior.

Apresentamos o caso de uma mulher de 30 anos com doença de Graves em quem foi identificado granuloma tuberculoso na histologia da peça de tiroidectomia total.

A partir de uma breve revisão da literatura, chamamos a atenção para os aspectos particulares deste caso clínico.

### PALAVRAS-CHAVE

Tuberculose; Granuloma; Tiróide; Hipertiroidismo.

### ABSTRACT

*Tuberculosis involving the thyroid gland has been infrequently reported and it usually occurs when there is a systemic Mycobacterium tuberculosis infection. The clinical presentation is quite variable but it usually presents as an anterior cervical mass.*

*We present the case of a 30-years-old woman with Graves' disease in whom the diagnosis of thyroid tuberculosis was made in the histopathologic exam of the thyroid gland.*

*We describe a brief literature review and emphasize the particular aspects of this clinical case.*

### KEYWORDS

*Tuberculosis; Granuloma; Thyroid; Hyperthyroidism.*

## INTRODUÇÃO

Em Portugal, a prevalência de tuberculose é de 23/100000 habitantes<sup>1</sup>. A infecção da glândula tiroideia por *Mycobacterium tuberculosis* é muito rara, mesmo em países em que a tuberculose é endémica. A glândula tiroideia pode ser infectada por via hematogénea, por disseminação linfática ou por extensão directa a partir de nódulos linfáticos adjacentes infectados<sup>2</sup>. A apresentação clínica é variável mas, na maioria dos casos, apresenta-se como uma massa cervical anterior<sup>3</sup>. O diagnóstico é feito com a identificação microbiológica ou pelos aspectos histológicos<sup>4</sup>. Quando não existe concentração suficiente de bacilos, pode não conseguir-se identificar o microorganismo. Este facto não impede o diagnóstico, desde que os achados histológicos sejam específicos<sup>5</sup>.

O diagnóstico correcto é muito importante para que se possa instituir terapêutica médica específica e, nalguns casos, evitar o procedimento cirúrgico.

Descrevemos o caso de uma doente com doença de Graves em quem foi diagnosticada tuberculose tiroideia no exame anatómico-histológico da peça de tiroidectomia total.

## CASO CLÍNICO

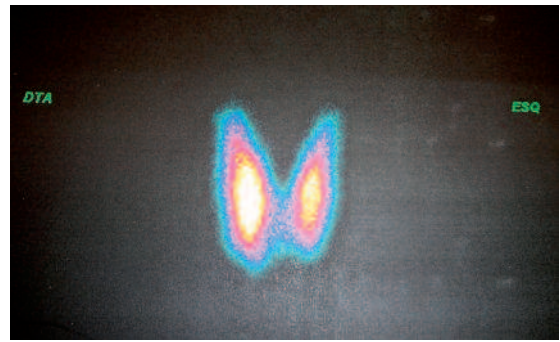
Doente de sexo feminino de 30 anos, caucasiana, residente em comunidade cigana, sem antecedentes médicos relevantes.

Apresentava queixas de palpitações, hiperdefecação, hipersudorese, intolerância ao calor, polifagia e perda ponderal de 3kg desde os dois meses anteriores. Negava febre, dor cervical ou outras queixas.

O exame objectivo evidenciou: bócio ligeiro, sem nódulos ou massas anómalas cervicais palpáveis, ausência de exoftalmia, frequência cardíaca de 95 bpm.

A avaliação bioquímica revelou: TSH < 0,01 µU/mL (V.R.: 0,4-4,5 µU/mL), FT4 4 ng/dL (V.R.: 0,9-1,7 ng/dL), FT3 12 pg/mL (V.R.: 2-4,4 pg/mL), TRAbs 13,2 U/L (V.R.: < 1,5 U/L).

FIGURA 1: Cintigrafia tiroideia com <sup>99m</sup>Tc



A cintigrafia tiroideia com <sup>99m</sup>Tc (fig. 1) mostrou hipercaptção difusa do radionúclido e a ecografia uma glândula difusamente aumentada, com margens regulares e heterogeneidade difusa do parênquima, sem nódulos e sem adenomegalias cervicais.

A doente iniciou terapêutica com antitiroídeos de síntese (propiltiouracilo) que manteve durante dezoito meses. Passados doze meses a doença recidivou. Laboratorialmente: TSH < 0,01 µU/mL (V.R.: 0,4-4,5 µU/mL), FT4 5,59 ng/dL (V.R.: 0,9-1,7 ng/dL), FT3 13,4 pg/mL

FIGURA 2: Granuloma epitelióide com necrose caseosa central

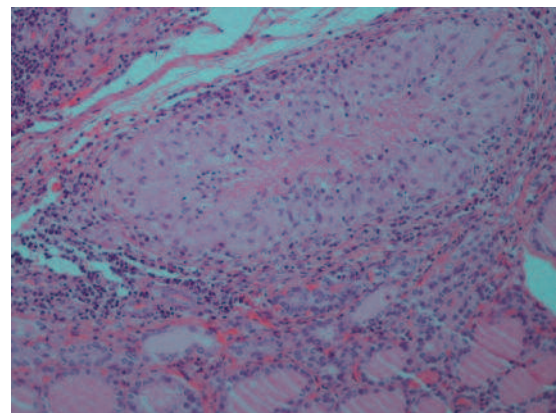
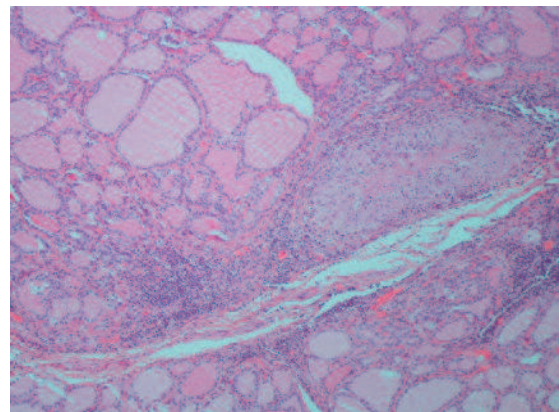


FIGURA 3: Granuloma epitelióide com necrose caseosa central



(V.R.: 2-4,4 pg/mL), TRAbs 16,9 U/L (V.R.: < 1,5 U/L). Eco cervical sobreponível à anterior, nomeadamente sem evidência de adenopatias.

A doente foi proposta para terapêutica definitiva, tendo-se optado pela tiroidectomia total. O exame histológico da peça operatória mostrou: “aspectos típicos da doença de Graves e dois granulomas com necrose caseosa central”. A pesquisa de microorganismos por métodos histoquímicos foi negativa (fig. 2 e fig. 3).

Nesta altura, foi encetada marcha diagnóstica no sentido de avaliação de infecção sistémica: prova tuberculínica 12 mm, teleradiografia do tórax sem alterações pleuroparenquimatosas, exame directo (Ziehl-Neelsen), PCR e culturas de expectoração, urina e sangue negativas para *Mycobacterium tuberculosis*, VS 14 mm/1<sup>a</sup>h, ecografia abdominal sem alterações.

Foi, portanto, estabelecido o diagnóstico de tuberculose tiroideia, sem evidência de envolvimento sistémico.

A doente foi tratada com antibacilares durante nove meses.

## COMENTÁRIO

Embora a infecção por *Mycobacterium tuberculosis* seja relativamente frequente e possa localizar-se em qualquer órgão do organismo, o envolvimento da glândula tiroideia é raro e a sua real incidência é desconhecida. Postula-se que a glândula seja relativamente resistente a esta infecção<sup>6</sup>. Esta “resistência” dever-se-á à acção bactericida do material colóide, ao elevado fluxo sanguíneo condicionador de um ambiente altamente oxigenado e finalmente à alta concentração de iodo<sup>7</sup>. É mais frequente em mulheres de meia-idade<sup>8</sup>.

A tuberculose tiroideia pode ocorrer no contexto de doença sistémica ou a glândula pode estar infectada de forma isolada<sup>3,9-10</sup>. Na nossa doente não foi identificada infecção em qualquer outra localização.

Na série publicada por Ozekinci *et al*<sup>11</sup> onde os autores reviram mais de 800 peças de tiroidectomia, são descritos os aspectos fundamentais e específicos da histologia da tuberculose tiroideia, que encontramos na nossa doente – necrose caseosa com granulomas. Nesta mesma série, em cinco doentes foi diagnosticada tuberculose tiroideia apenas no exame histológico, à semelhança do que aconteceu na nossa doente.

A forma mais frequente de apresentação da tuberculose tiroideia é sob a forma de nódulo tiroideu isolado mas outras formas de apresentação como tirotoxicose, bócio difuso, abscesso tiroideu e mesmo hipotiroidismo, já foram descritas<sup>10</sup>. O seu diagnóstico é difícil e só raramente é considerado pré-operatoriamente, sobretudo em doentes sem evidência de doença sistémica<sup>5</sup>.

Da revisão da literatura, não encontramos outros casos de tuberculose tiroideia em doente com doença de Graves. Embora as manifestações clínicas da tuberculose tiroideia possam assemelhar-se às do hipertiroidismo, o quadro clínico e os achados bioquímicos e histológicos descritos na nossa doente são inequivocamente diagnósticos de doença de Graves, o que o torna especialmente invulgar. Acreditamos que, neste caso, o diagnóstico de tuberculose tiroideia foi incidental na análise histológica da tiroideia, mas permitiu que a terapêutica específica fosse instituída.

Parece-nos importante considerar este diagnóstico na avaliação histológica de uma peça de tiroidectomia, mesmo na ausência de quadro de infecção sistémica, sobretudo em países com alta prevalência de infecção por *Mycobacterium tuberculosis* e em doentes pertencentes a grupos de risco.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Relatório do Observatório Nacional das Doenças respiratórias 2009, Portugal.
2. Kang M, Ojili V, Khandelwal N, Bhansali A. Tuberculous abscess of the thyroid gland: a report of two cases. *J Clin Ultrasound* 2006; 34: 254-7.
3. Tan KK. Tuberculosis of the thyroid gland – a review. *Ann Acad Med Singapore*. 1993; 22(4): 580-2.
4. Bradley Paulino da Silva, Eurico Gurgel Amorim, Elizabeth João Pavin, Antonio Santos Martins, Patrícia Sabino de Matos, Denise Engelbrecht Zantut. Wittmann. Primary thyroid tuberculosis: a rare etiology of hypothyroidism and anterior cervical mass mimicking carcinoma. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2009 53/4
5. Andrius Simkus. Thyroid tuberculosis. *Medicina* 2004; 40: 201-4.
6. Barnes P, Weatherstone R. Tuberculosis of the thyroid gland: two case reports. *Br J Chest* 1979; 73: 187-91.
7. Madhusudhan KS, Seith A, Khadgawat R, Das P, Mathur S. Tuberculosis of the thyroid gland: magnetic resonance imaging appearances. *Singapore Med J*. 2009 50(7): 235-8.
8. Abdulsalam F, Abdulaziz S, Mallik A, 2005 Primary Tuberculosis of the Thyroid Gland. *KMJ* 37: 116-118.
9. E Bulbuloglu, H Ciralik, E Okur, G Ozdemir, F Ezberci, A Cetinkaya. Tuberculosis of the thyroid gland: review of the literature. *World Journal of Surgery*, vol 30, 2, 149-55; 2006.
10. Ines Zendah, Hafaoua Daghfous, Sonia Bem Mrad, Fatma Tritar. Primary tuberculosis of the thyroid gland. *Hormones*. 2008; 7 (4): 330-3
11. Ozekinci S, Mizrak B, Saruhan G, Senturk S. Histopathologic diagnosis of thyroid tuberculosis. *Thyroid* 2009 Sep; 19(9):983-6.

# Hiperplasia Congénita da Supra-renal: quando o mesmo genótipo tem diferentes fenótipos...

## *Congenital adrenal hyperplasia: when the same genotype have different phenotypes...*

Carolina Cordinhã<sup>2</sup>, Sofia Morais<sup>2</sup>, Rita Cardoso<sup>1</sup>, Lina Ramos<sup>3</sup>, Adelaide Taborda<sup>2</sup>,  
Alice Mirante<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Hospital Pediátrico de Coimbra

<sup>2</sup> Serviço de Neonatologia, Maternidade de Bissaya Barreto – Coimbra

<sup>3</sup> Serviço de Genética Médica do Hospital Pediátrico de Coimbra

**Correspondência:** Carolina Cordinhã › Hospital Pediátrico de Coimbra › Avenida Afonso Romão › Santo António dos Olivais › 3000-602  
COIMBRA carolinacordinha@gmail.com

### RESUMO

A hiperplasia congénita da supra-renal (HCSR) engloba um grupo de patologias de transmissão autossómica recessiva, resultantes da deficiência de uma de cinco enzimas, necessárias para a esteroidogénese no córtex supra-renal. Podem considerar-se duas formas principais: a forma clássica (que inclui as formas perdedora de sal e virilizante simples) e a forma não clássica.

Os autores descrevem o caso de uma menina com diagnóstico pré-natal de HCSR. A irmã, actualmente com cinco anos de idade, apresenta o diagnóstico de HCSR forma virilizante simples, efectuado aos 3 anos de idade por virilização dos genitais externos. O estudo molecular efectuado confirmou a presença em heterozigotia composta das mutações patogénicas g.999T>A e g.1762\_1763insT do gene CYP21A2 compatível com deficiência de 21-hidroxilase (associada mais frequentemente à forma virilizante simples).

A gravidez actual foi vigiada, tendo a mãe iniciado terapêutica com dexametasona oral às 8 semanas de gestação. O estudo molecular efectuado por amniocentese às 16 semanas de idade gestacional, confirmou a presença das mutações anteriormente descritas num feto com cariótipo 46, XX, pelo que a mãe manteve terapêutica até ao final da gravidez.

O parto foi eutócico às 38 semanas, e o recém-nascido apresentava genitais externos de configuração feminina normal. Nas primeiras horas de vida, apresentou um quadro clínico de sépsis, pelo que iniciou antibioterapia endovenosa e hidrocortisona 30mg/m<sup>2</sup>/dia. Ao 11º dia de vida apresentou hiponatrémia acompanhada de hipercaliémia pelo que iniciou terapêutica com fludrocortisona (50 µg/dia) e suplemento oral de sódio. A evolução clínica foi favorável, com melhoria franca do estado geral e recuperação ponderal progressiva.

A crise adrenal pode ocorrer nas formas virilizantes simples, em que existe um menor compromisso da actividade enzimática, nomeadamente da produção de aldosterona. Neste caso o factor desencadeante foi a sépsis neonatal.

### PALAVRAS-CHAVE

Hiperplasia Congénita da Supra-renal; Défice de 21-hidroxilase; Perda de sal; Diagnóstico pré-natal.

**ABSTRACT**

*Congenital adrenal hyperplasia (CAH) represents a group of autosomal recessive disorders resulting from the deficiency of one out of five enzymes of adrenal steroidogenesis. There are two main clinical varieties: the classic (including the salt-losing and simple virilizing) and the non-classic variety.*

*The authors present the clinical case of a girl with prenatal CAH diagnosis. Her five year old sister, had a CAH diagnosis (a simple virilizing form) done at the age of three years because of signs of virilization. The genetic testing revealed two pathogenic mutations g.999T>A and g.1762\_1763insT of CYP21A2 gene most frequently associated with the simple virilizing form of the disease.*

*This was an uneventful pregnancy and the maternal dexamethasone therapy was initiated at 8 weeks of gestation. The prenatal diagnosis confirmed the presence of the same mutations in the fetus with a 46, XX karyotype and the treatment was maintained till the end of the pregnancy.*

*The child was born at 38 weeks with normal feminine external genitalia. In the first few hours presented with clinical signs of sepsis being treated with antibiotics and hydrocortisone 30mg/m<sup>2</sup> per day. On day eleven because she presented with hyponatremia and hyperkalemia fludrocortisone (50 µg per day) and sodium were added. The clinical evolution was favorable.*

*The adrenal crisis can happen in the simple virilizing forms under stress which was the case of the neonatal sepsis in our girl.*

**KEY-WORDS**

*Congenital adrenal hyperplasia; 21-Hydroxylase deficiency; Salt-losing; Prenatal diagnosis.*

---

**INTRODUÇÃO**

A hiperplasia congénita da supra-renal (HCSR) engloba um grupo de patologias de transmissão autossómica recessiva, resultantes da deficiência de uma de cinco enzimas, necessárias para a esteroidogénese no córtex supra-renal. A forma mais frequente resulta do défice de 21-hidroxilase e é responsável por mais de 90% dos casos<sup>1</sup>.

Esta enzima é responsável pela conversão de 17-hidroxiprogesterona (17HOP) em 11-desoxicortisol - precursor do cortisol, e pela conversão da progesterona em desoxicorticosterona - precursor da aldosterona. Assim, este défice enzimático resulta na diminuição da síntese do cortisol, que por um mecanismo de feed-back negativo do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal origina um aumento da secreção de hormona libertadora de corticotrofina (CRH) e de cor-

ticotrofina (ACTH) com consequente estimulação da supra-renal. A hiperplasia supra-renal resultante conduz à acumulação de precursores de cortisol, imediatamente anteriores ao bloqueio, com desvio para a via de produção dos esteróides sexuais com aumento dos androgénios.

A produção de aldosterona poderá estar mais ou menos comprometida, consoante o grau de deficiência de 21-hidroxilase, resultando assim num espectro clínico de gravidade variável. Podem considerar-se duas formas principais: a forma clássica (que inclui formas perdedora de sal e virilizante simples) e a forma não clássica<sup>1,3</sup>.

A forma clássica é um dos distúrbios hereditários mais comuns, com uma incidência global estimada de 1:16000 nados vivos, variável de acordo com a raça e área geográfica<sup>1,3</sup>. Esta forma é a mais grave e cursa com ambiguidade sexual no recém-

nascido (RN) do sexo feminino; a produção androgénica excessiva condiciona graus variáveis de virilização *in utero*, desde simples clitoromegália a genitais externos fenotipicamente masculinos<sup>3</sup>. Nos RN do sexo masculino, os genitais externos não são geralmente afectados, embora possa verificar-se hiperpigmentação escrotal ou aumento das dimensões do pénis.

Cerca de 75% dos pacientes com a forma clássica têm uma produção inadequada de aldosterona (formas com perda de sal). Esta deficiência de mineralocorticoide manifesta-se habitualmente como uma crise perdedora de sal, entre a primeira e a terceira semanas de vida, embora a hipercalemiemia isolada possa já estar presente entre o terceiro e o quinto dia e a hiponatremia entre o quarto e o sétimo dia de vida. Clinicamente caracteriza-se por um quadro de náuseas, vômitos, anorexia, letargia, choro fraco, dificuldades alimentares, má evolução ponderal e desidratação, podendo ocorrer hipotermia, arritmias, hipotensão e choque. Analiticamente caracteriza-se por hiponatremia, hipercalemiemia, hipoglicemia e acidose metabólica<sup>1,3</sup>.

Além das formas perdedoras de sal, a crise adrenal pode ocorrer na forma virilizante simples, em que existe um menor compromisso da actividade enzimática, nomeadamente da produção de aldosterona. Esta situação poderá ocorrer em situações de stress (infecção, febre, diminuição da ingestão de sal).

A forma não clássica, menos severa é de apresentação mais tardia, fora do período neonatal. Manifesta-se por sinais de excesso de androgénios mas sem ambiguidade genital no RN. Na infância pode ser causa de puberdade precoce (com aceleração do crescimento e avanço da idade óssea), podendo comprometer a estatura final pelo encerramento epifisário prematuro. Em adolescentes e em mulheres adultas pode ser responsável por hirsutismo, acne, irregularidades menstruais e infertilidade sendo que alguns indivíduos afectados permanecem assintomáticos<sup>2,3</sup>.

A anomalia bioquímica característica da forma clássica de HCSR é o aumento dos níveis séricos de 17HOP.

O gene responsável pela deficiência em 21-hidroxilase (*CYP21*) está localizado em 6p21.3. sendo que próximo do gene funcional localiza-se um pseudogene (*CYP21P* ou *CYP21A*) com variadas mutações, incompatíveis com uma normal expressão do gene; esta disposição genómica particular e o elevado grau de homologia entre os dois genes (superior a 90%) predis põe a mutações do gene funcional por conversão génica ou por deleção no contexto de recombinação homóloga e *crossing-over* desigual<sup>1-3</sup>.

Existe uma boa correlação genótipo - fenótipo nas formas mais graves, o que pode não acontecer nas restantes, não sendo por isso fácil prever o fenótipo a partir da mutação específica identificada.

A terapêutica com glicocorticóides tem como objectivos reduzir a hipersecreção de CRH, ACTH e androgénios, optimizando dessa forma o crescimento e permitir uma maturação sexual normal protegendo a capacidade reprodutora.

Pela semi-vida curta e efeito supressor do crescimento mínimo, a droga de escolha na infância é a hidrocortisona oral 15-25 mg/m<sup>2</sup>/dia, dividida em três tomas diárias. Em situações de stress ligeiro a moderado (febre) a dose de manutenção deve ser duplicada ou triplicada<sup>1,3,5-8</sup>.

A terapêutica com mineralocorticoide, apesar de geralmente desnecessária durante o tratamento com doses de stress de hidrocortisona revela-se benéfica nas formas com e sem perda de sal, ao reduzir os níveis de ACTH e as necessidades de glicocorticoide. A droga de escolha é a fludrocortisona 0,05 a 0,3 mg/dia<sup>1,3,5-8</sup>. Quando se confirma perda de sal, a reposição com suplementos de cloreto de sódio é mandatória nos primeiros dois anos de vida (1-3 g/dia, equivalente a 17-51 mEq/dia)<sup>1,3,5-8</sup>.

A avaliação da terapêutica é efectuada pela monitorização dos níveis séricos de ACTH, 17HOP, DHEA, androstenediona e

actividade da renina plasmática.

A abordagem destas situações requer a intervenção de uma equipa multidisciplinar experiente (Endocrinologista Pediátrico, Geneticista e nas situações de ambiguidade sexual Cirurgião/Urologista Pediátrico e Psicólogo), não só pela complexidade que comportam como pela envolvimento psicossocial e cultural, que geralmente condiciona interferência significativa na dinâmica familiar.

Os autores descrevem o caso clínico de um RN com diagnóstico pré-natal de HCSR, com genótipo semelhante ao da irmã mas com diferente manifestação fenotípica.

## CASO CLÍNICO

Apresenta-se o caso clínico de um RN do sexo feminino, fruto da segunda gestação de um casal jovem e não consanguíneo, cuja irmã, actualmente com cinco anos de idade, apresenta o diagnóstico de HCSR forma virilizante simples, efectuado aos três anos de idade por virilização dos genitais externos. O estudo molecular efectuado confirmou a presença em heterozigotia composta das mutações patogénicas g.999T>A e g.1762\_1763insT no gene *CYP21A2* compatível com deficiência de 21-hidroxilase (associada mais frequentemente à forma virilizante simples). Foi submetida a clitoroplastia de redução e vulvovaginoplastia aos quatro anos.

A gravidez actual foi vigiada, tendo a mãe iniciado terapêutica com dexametasona oral às 8 semanas de gestação. As serologias foram negativas e as ecografias pré-natais foram descritas como normais. O estudo molecular efectuado por amniocentese às 16 semanas confirmou a presença das mutações anteriormente descritas num feto com cariótipo 46, XX, pelo que a mãe manteve terapêutica até ao final da gravidez.

O parto foi eutócico, às 38 semanas de gestação sem referência a factores de risco infeccioso perinatal. Nasceu hipotónica,

mas sem necessidade de reanimação e com somatometria adequada à idade gestacional (peso: 3785g (P<sub>75</sub>), comprimento: 51 cm (P<sub>75</sub>) e perímetro craniano: 37,5 cm (P<sub>90-95</sub>). Apresentava genitais externos de configuração feminina normal, sem qualquer sinal de virilização.

Foi internada às oito horas de vida na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais (UCIN) por quadro de hipotonia, dificuldades nas mamadas e hipoglicémia (glicémia capilar: 40 mg/dL).

À entrada na UCIN constatada febre (temperatura axilar 38°C), estando hemodinamicamente estável. Encontrava-se hipotónica, com choro débil e com fraca mobilidade espontânea mas reactiva à manipulação. Ao exame objectivo verificou-se ainda palidez cutânea, gemido e polipneia por períodos, com auscultação pulmonar normal. Analiticamente apresentava PCR de 2,3 mg/dL, com hemograma e ionograma sem alterações significativas (Quadro I). Foi instituída antibioterapia com Ampicilina (100 mg/Kg/dia) e Gentamicina (4 mg/Kg/dia) e iniciou terapêutica com hidrocortisona 30 mg/m<sup>2</sup>/dia.

QUADRO I: Evolução analítica em função dos dias de vida.

|                          | D1         | D2  | D4  | D9  | D11 |
|--------------------------|------------|-----|-----|-----|-----|
| Glicose (mmol/L)         | 1.9        | 3.8 | 3.6 |     | 4.1 |
| Ureia (mmol/L)           | 2.9        | 2.9 | 3.0 | 4.0 | 5.4 |
| Creatinina (mmol/L)      | 86         | 90  | 55  | 52  | 58  |
| Na <sup>+</sup> (mmol/L) | 138        | 141 | 146 | 133 | 131 |
| K <sup>+</sup> (mmol/L)  | Hemolisada | 4.3 | 4.1 | 5.8 | 5.9 |

Verificou-se uma estabilização cardiorrespiratória progressiva (FiO<sub>2</sub> máx 23-25% para SpO<sub>2</sub> ≥ 92% apenas nas primeiras sete horas de internamento). Iniciou alimentação enteral no segundo dia de vida, com boa tolerância mas manteve dificuldades alimentares com fraca sucção, associada a perda ponderal (peso mínimo aos sete dias de 3390g, menos 10% do peso de nascimento).

Cumpriu oito dias de antibioterapia

tendo sido a hemocultura negativa. Ao nono dia de vida a avaliação analítica revelou sódio 133 mmol/L e potássio 5,8 mmol/L. Atendendo ao ganho ponderal insuficiente e à subida da caliémia, foi colocada a hipótese de se tratar de uma forma clássica de HCSR perdedora de sal. A D11 verificou-se hiponatremia (sódio 131 mmol/L), com cortisol baixo, 17OHP, testosterona e androstenediona aumentadas e aumento da actividade da renina plasmática (Quadro II).

QUADRO II: Evolução dos doseamentos hormonais com referência aos valores normais.

|  | D2   | D11   | D26    | D66    |
|--|------|-------|--------|--------|
| 17OHP (ng/mL)<br>N: 7-77               |      | 240   | 18,3   | 1,82   |
| Testosterona Total (ng/dL)<br>N: 20-64 |      | 95.1  | <20    | ---    |
| Androstenediona (ng/mL)<br>N: 0.2-2.9  |      | 9.5   | 1,0    | <0,3   |
| DHEA-SO4 (µg/dL)<br>N: 5-111           |      | 20.8  | <15    | <15    |
| ACTH (pg/mL)<br>N: 10-60               | 50.2 | 52.1  | 21.4   | 10     |
| Renina activa (µUI/mL)<br>N: 4.4-46.1  | 267  | > 500 | > 1000 | > 2500 |

Iniciou então terapêutica com fludrocortisona (50 µg/dia) e suplemento oral de sódio (11 mEq/Kg/dia). A evolução clínica foi favorável, com melhoria franca do estado geral e recuperação ponderal progressiva. Teve alta para o domicílio aos 18 dias de vida, sob terapêutica com hidrocortisona, fludrocortisona e NaCl, a mamar ao seio materno de forma competente e com peso semelhante ao peso de nascimento.

Nas consultas de seguimento tem apresentado boa evolução ponderal com ionograma sérico e doseamentos hormonais adequados.

## DISCUSSÃO

A HCSR é a causa mais comum de ambiguidade sexual. A avaliação do RN com ambiguidade genital deve ser tão precoce

quanto possível, dada a necessidade de diagnosticar atempadamente HCSR, entidade clínica potencialmente fatal nas formas perdedoras de sal.

O diagnóstico pré-natal deve ser oferecido aos casais identificados como heterozigotos. Nestes casos, apesar de ainda ser controverso, pode ser oferecido o tratamento à mulher grávida com dexametasona, devendo ser iniciado o mais precocemente possível (sempre antes das 10 semanas e preferencialmente antes das sete a oito semanas de gestação), de forma a suprimir a produção androgénica fetal, impedindo a virilização fetal<sup>1,3-7</sup>. No entanto, a segurança do tratamento a longo prazo não está completamente estabelecida, devendo ter-se em consideração os potenciais efeitos adversos da terapêutica para a mãe (aumento excessivo de peso, estrias, edema, Síndrome de Cushing) e para o feto (aborto espontâneo, morte fetal tardia, restrição de crescimento intra-uterino, esteatose hepática, sépsis, má progressão ponderal pós-natal, hidrocefalia, agenesia do corpo caloso, atraso do desenvolvimento, dificuldades de aprendizagem)<sup>1,3-7</sup>.

A maternidade central em que foi seguida a gravidez do nosso caso clínico efectua este tipo de terapêutica, sendo oferecida aos pais a possibilidade de determinação do sexo fetal no sangue periférico após as 8 semanas. A terapêutica é descontinuada se o feto for do sexo masculino. O diagnóstico molecular é feito por biópsia de vilosidades coriônicas ou amniocentese e a confirmação do défice de 21-hidroxilase implica a continuação do tratamento até ao final da gravidez nos fetos do sexo feminino.

A família descrita é paradigmática em diversos aspectos respeitantes ao diagnóstico e abordagem da HCSR por défice de 21-hidroxilase.

A presença de um caso índice permitiu a realização do tratamento e diagnóstico pré-natal acima descritos com bons resultados para a nossa doente (impedindo a virilização fetal) o que se verifica em cerca de 70 a

85% dos fetos femininos afectados<sup>3-7</sup>.

No entanto os autores discutem se a ocorrência de sépsis neste caso poderá estar associada à corticoterapia prévia.

Este caso é também ilustrativo da variabilidade de expressão fenotípica da doença, dada a não correlação entre as manifestações clínicas e as mutações em causa. Assim, e apesar do mesmo diagnóstico molecular em ambas as irmãs (compatível com a forma virilizante simples), o quadro clínico foi distinto. Como já anteriormente descrito na literatura, pretendemos com este caso clínico salientar o facto da crise adrenal poder ocorrer nas formas virilizantes simples em situações de stress e que neste caso o factor desencadeante foi a sépsis neonatal.

É fundamental que, para além de manter uma vigilância clínica e laboratorial cuidadosas dos pacientes, se faça a confirmação molecular nos mesmos e se realize estudos de heterozigotia nos progenitores e familiares em risco que permita um aconselhamento genético adequado e opções reprodutivas. Principalmente em países que, tal como Portugal, não efectuam rastreio neonatal desta patologia o conhecimento antecipado do risco de recorrência é muito importante<sup>1-3,6</sup>.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Speiser PW, White PC. Congenital Adrenal Hyperplasia. *N Engl J Med* 2003; 349:776-88
2. Merke DP. Genetics and clinical presentation of classic congenital adrenal hyperplasia due to CYP21A2 (21-hydroxylase) deficiency. Acessível em [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). Last update data: Janeiro 2008
3. Antal Z, Zhou P. Congenital adrenal hyperplasia: diagnosis, evaluation, and management. *Pediatrics in Review*. 2009;30:e49-e57.
4. Merke DP. Diagnosis of classic congenital adrenal hyperplasia due to CYP21A2 (21-hidroxilase) deficiency. Acessível em [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). Last update data: Outubro 2007
5. Merke DP. Treatment of classic congenital adrenal hyperplasia due to CYP21A2 (21-hydroxylase) deficiency in infants and children. Acessível em [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). Last update data: Abril 2008
6. Joint LWPES/ESPE CAH working group. Consensus statement on 21- Hydroxylase Deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and The European Society for Paediatric Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(9):4048-4053
7. American Academy of Pediatrics: Section on Endocrinology and Committee on Genetics. Technical Report: Congenital Adrenal Hyperplasia. *Pediatrics* 2000;106(6):1511-1518
8. Houk CP, Levitsky LL. Management of the infant with ambiguous genitalia. Acessível em [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). Last update data: Fevereiro 2008
9. Study of a kindred with Classic Congenital Adrenal Hyperplasia: diagnostic challenge due to phenotypic variance. Chin D et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 83 (6): 1940-45.
10. Wedell A, Thilen A, Ritzen EM, Stengler B, Luthman H. 1994 Mutational spectrum of the steroid 21-hydroxylase gene in Sweden: implications for genetic diagnosis and association with disease manifestation. *J Clin Endocrinol Metab*.78: 1145-1152.
11. Wilson RC, Mercado AB, Cheng KC, New MI. 1995 Steroid 21-hydroxylase deficiency: genotype may not predict phenotype. *J Clin Endocrinol Metab*.80: 2322-2329.
12. Bormann M, Kochhan L, Knorr D, Bidlingmaier F, Olek K. 1992 Clinical heterogeneity of 21-hydroxylase deficiency of sibs with identical 21-hydroxylase genes. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 126:7-9.

# Hepatic glycogenosis as a cause of hepatomegaly in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus

## *Glicogenose hepática: causa de hepatomegalia em crianças e adolescentes com diabetes mellitus tipo 1*

Tânia Russo<sup>1</sup>, Bruno Arroja<sup>2</sup>, Cristina Amado<sup>3</sup>, Filipe Silva<sup>4</sup>, Ester Gama<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Interna da Formação Específica em Pediatria, Serviço de Pediatria, Hospital de Santo André, EPE, Leiria, Portugal

<sup>2</sup> Interno da Formação Específica em Gastrenterologia, Serviço de Gastrenterologia, Hospital de Santo André, EPE, Leiria, Portugal

<sup>3</sup> Assistente Graduada do Serviço de Patologia Clínica, Hospital de Santo André, EPE, Leiria, Portugal

<sup>4</sup> Assistente Hospitalar do Serviço de Gastrenterologia, Hospital de Santo André, EPE, Leiria, Portugal

<sup>5</sup> Assistente Graduada do Serviço de Pediatria, Hospital de Santo André, EPE, Leiria, Portugal

**Correspondência:** Tânia Russo › Av. Dr. Fernando Ricardo Ribeiro Leitão, 13-1º Direito Massamá 2745-772 QUELUZ › Portugal › [tania.russo@gmail.com](mailto:tania.russo@gmail.com)

### SUMMARY

*Secondary hepatic glycogenosis is an underrecognized complication of long-standing type 1 diabetes. It has been described as the first cause of hepatomegaly in children and adolescents with type 1 diabetes and poor metabolic control. It must be distinguished from other causes of hepatomegaly and elevated liver enzymes such as nonalcoholic fatty liver disease. The authors report the case of a fifteen-year-old male with type 1 diabetes for 4 years and not compliant to treatment who presented with hepatomegaly and elevated liver enzymes. Other possible causes were excluded. Liver biopsy confirmed periodic acid-Schiff-positive deposits of glycogen in cytoplasm and nuclei. During follow-up, a correlation between better metabolic control and reduction in liver size and enzyme levels has been shown. In most cases secondary glycogenosis is reversible with adequate glycemic control. The performance of liver biopsy remains a matter of controversy.*

### KEY-WORDS

*Glycogenosis; Glycogen; Diabetes mellitus type 1; Hepatomegaly; Child.*

### RESUMO

A glicogenose hepática secundária é uma complicação subdiagnosticada da diabetes mellitus tipo 1 de longa duração. É descrita como primeira causa de hepatomegalia em crianças e adolescentes com diabetes mellitus tipo 1 de longa duração e mau controlo metabólico. Deve ser diferenciada de outras causas de hepatomegalia e elevação das enzimas hepáticas, como esteatose hepática não alcoólica. Os autores descrevem o caso de um rapaz de 15 anos com diabetes tipo 1 com 4 anos de evolução e má adesão à terapêutica, que surgiu com hepatomegalia e elevação das enzimas hepáticas. Foram excluídas outras causas possíveis. A biópsia hepática confirmou a presença de depósitos citoplasmáticos e intranucleares de glicogénio positivos na coloração por PAS (*periodic acid-Schiff*). Verificou-se correlação entre períodos de melhor controlo metabólico e diminuição das dimensões hepáticas e dos níveis enzimáticos. A

glicogenose hepática secundária é reversível mediante controlo glicémico adequado. A indicação para realização de biópsia hepática não é consensual.

#### PALAVRAS-CHAVE

Glicogenose; Glicogénio; Diabetes mellitus tipo 1; Hepatomegália; Crianças.

#### ABBREVIATIONS

*DM, diabetes mellitus; NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease; NASH, non-alcoholic steatohepatitis; HbA1c, glycosylated hemoglobin fraction; LDL, low-density lipoprotein; BMI, body mass index; MDI, multiple daily injections; NPH, neutral protamine Hagedorn; AST, aspartate transaminase; ALT, alanine transaminase; GGT, gamma-glutamyl transferase; PAS, periodic acid-Schiff.*

## INTRODUCTION

Diabetes mellitus (DM) is a systemic disease which may cause several hepatic changes. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), which comprises steatosis and steatohepatitis (NASH), occurs mostly in type 2 diabetes and is associated with obesity and insulin resistance<sup>1-5</sup>. Secondary hepatic glycogenosis has been considered a rare condition; yet, it has been described as the first cause of hepatomegaly in children and adolescents with poorly controlled long-standing type 1 diabetes, although it can also occur in patients with type 2 diabetes<sup>1-3,6,7</sup>. The importance of distinguishing between NAFLD and secondary glycogenosis is that the former may progress to irreversible fibrosis and cirrhosis, whereas the latter has a better prognosis, being reversible upon optimization of glycemic control<sup>1-7</sup>.

We report the case of a 15 year-old male with poorly controlled type 1 diabetes who presented with hepatomegaly and elevated transaminases.

## CASE REPORT

A 15-year-old boy with type 1 DM presented at one of his regular visits at our hospital with hepatomegaly extending 3 cm

below the right costal margin and elevated transaminases. Diabetes had been diagnosed at the age of eleven, but soon after the diagnosis he started to evidence poor glycemic control [glycosylated hemoglobin fraction (HbA1c) 8,2-11,0%] with frequent episodes of hyperglycemia. He often skipped insulin administrations and needed high doses of insulin due to excessive food intake. Three years after diagnosis, his blood tests revealed hyperlipidemia for the first time [total cholesterol 232 mg/dL, low-density lipoprotein (LDL)-cholesterol 104 mg/dL and triglycerides 443 mg/dL].

The patient referred no symptoms and had no history of alcohol or narcotic abuse or regular use of any other medication besides insulin. The family history was unremarkable. He appeared well nourished, his weight was 66 kg (75th percentile), the height was 169,5 cm (between 25th and 50th percentiles) and the body mass index (BMI) was 23,0 kg/m<sup>2</sup> (between 75th and 85th percentiles). He had a normal pubertal development. There were no other remarkable findings on physical examination.

By then, he was on multiple daily injections (MDI) treatment with premeal lispro insulin and neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin before breakfast and before supper (insulin sensitivity factor 15 mg/dL, insulin-to-carbohydrate ratio 3 U/1 exchange) at a total dose of 1,4 U/kg/day.

On laboratory examination, complete blood count was normal and transaminases were elevated [aspartate transaminase (AST) 343 U/L, alanine transaminase (ALT) 384 U/L]; HbA1c was 10,8%. Abdominal ultrasound demonstrated enlarged liver with regular contour and homogeneously reflective echostructure, suggesting moderate steatosis, and also homogenous splenomegaly.

Because of persistence of poor metabolic control (in spite of insulin treatment with 1,7 U/kg/day), hepatomegaly and further rise of transaminases (AST 1236 U/L, ALT 925 U/L), he was admitted in our Pediatric ward for investigation and optimization of glycemic control, with collaboration of the Gastroenterology Department. The following hypotheses were considered: non-alcoholic steatohepatitis (NASH), hepatitis (viral or autoimmune) and metabolic or infiltrative hepatic disease. Liver function tests except for transaminases and gamma-glutamyl transferase (GGT) were within reference range (Tables I and II). Viral serologies and autoimmunity antibodies were negative (Table II). Metabolic disorders such as hemochromatosis, Wilson's disease and alpha-1 antitrypsin deficiency were ruled out (Table II).

Subsequent diagnostic work-up included an abdominal ultrasound with Doppler that gave no additional information, and a percutaneous liver biopsy which showed moderate to severe homogenous macrovesicular steatosis (60-70%) without fibrosis and a large number of hepatocytes with periodic acid-Schiff (PAS)-positive intranuclear glycogen deposits (Figure 1). Hepatic copper was within normal range (9,0 µg/g of dry liver; reference range <50 µg/g). At this point hepatic glycogenosis secondary to poor glycemic control was the most likely diagnosis.

Under a tight control of food intake and supervised insulin treatment, there was a gradual improvement of glycemic values with lower insulin dose requirement and reduction of lipid and liver enzymes levels (Table I). Hepatomegaly decreased progressively until it was no longer detected on

TABLE I: Evolution of laboratory tests performed during first hospital admission, demonstrating reduction of the levels of liver enzymes and lipids.

|                 | AST (U/L) | ALT (U/L) | GGT (U/L) | Chol (mg/dL) | TG (mg/dL) |
|-----------------|-----------|-----------|-----------|--------------|------------|
| Day 1           | 541       | 549       | NP        | NP           | NP         |
| Day 5           | 426       | 503       | 290       | 252          | 296        |
| Day 9           | 175       | 291       | 235       | 178          | 152        |
| Reference range | 10 – 47   | 14 – 72   | 15 – 73   | <201         | 35 – 160   |

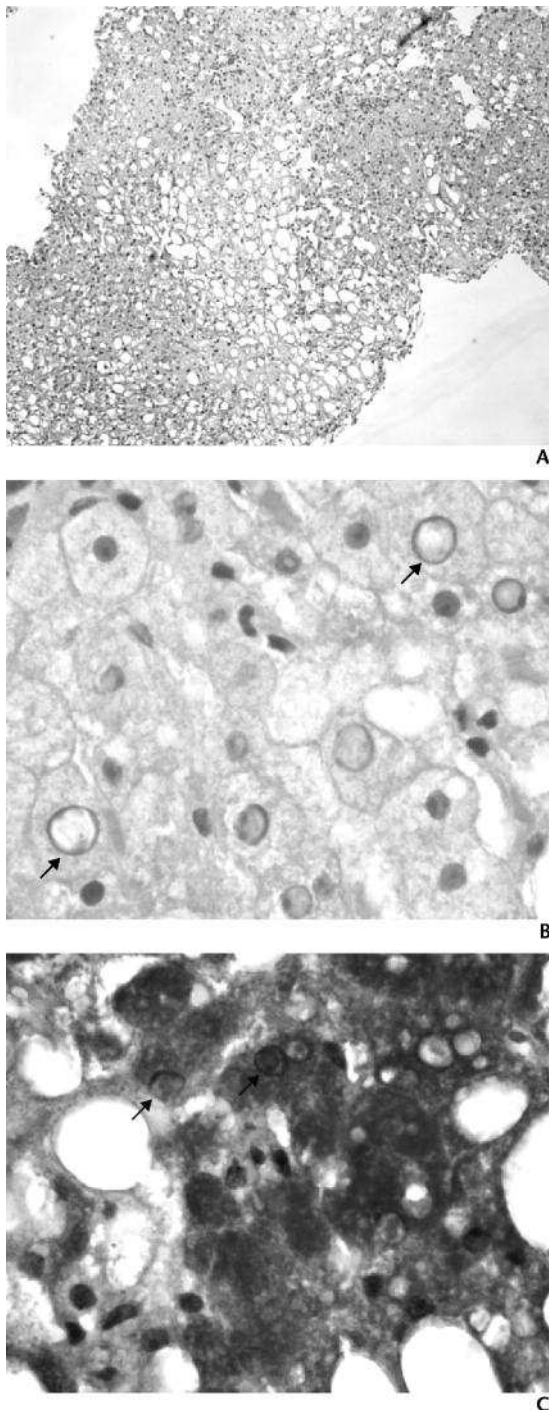
AST – aspartate transaminase; ALT – alanine transaminase; GGT – gamma-glutamyl transferase; Chol – total cholesterol; TG – triglycerides; NP – not performed.

TABLE II: Results of laboratory investigations.

|                            | Results                      | Reference range |
|----------------------------|------------------------------|-----------------|
| <b>Liver tests</b>         |                              |                 |
| ALP (U/L)                  | 155                          | 130 - 525       |
| Total bilirubin (µmol/L)   | 11                           | 0 - 24          |
| Albumin (g/dL)             | 4,7                          | 3,9 – 5,0       |
| Prothrombin time (sec)     | 11,45                        | C = 13,35       |
| <b>Viral serologies</b>    |                              |                 |
| HAV, HBV, HCV              | Negative                     |                 |
| EBV, CMV, HSV 1 and 2      | Negative for acute infection |                 |
| <b>Autoimmunity tests</b>  |                              |                 |
| ANA                        | Negative                     |                 |
| ASMA                       | Negative                     |                 |
| Anti-LKM antibody          | Negative                     |                 |
| Anti-LC1 antibody          | Negative                     |                 |
| SLA                        | Negative                     |                 |
| AMA                        | Negative                     |                 |
| <b>Other tests</b>         |                              |                 |
| Lactic acid (mmol/L)       | 2,3                          | 0,7 – 2,1       |
| Ammonia (µmol/L)           | 4                            | 9 – 33          |
| Alpha-1 AT (mg/dL)         | 99                           | 93 – 220        |
| Copper, serum (µg/dL)      | 143                          | 70 – 140        |
| Copper, urine (µg/L)       | 8,6                          | 2,0 – 80,0      |
| Ceruloplasmin (mg/dL)      | 50                           | 22 – 58         |
| Iron (µmol/L)              | 25,9                         | 8,8 – 32,4      |
| Ferritin (ng/mL)           | 242                          | 20 – 250        |
| TIBC (µmol/L)              | 66,9                         | 46,8 – 82,7     |
| Transferrin saturation (%) | 38,7                         | 20,0 – 50,0     |

ALP – alkaline phosphatase; C – control; HAV – hepatitis A virus; HBV – hepatitis B virus; HCV – hepatitis C virus; EBV – Epstein-Barr virus; CMV – cytomegalovirus; HSV – herpes simplex virus; ANA – antinuclear antibody; ASMA – anti-smooth muscle antibody; LKM – liver-kidney microsomal; LC1 – liver cytosol 1; SLA – soluble liver antigen; AMA – anti-mitochondrial antibody; Alpha-1 AT – alpha-1 antitrypsin; TIBC – total iron binding capacity.

FIGURE 1: Liver histology. (A) Macrovesicular steatosis (hematoxylin and eosin). (B) Enlarged nuclei (arrows) with peripherally displaced material suggesting accumulation of substance inside (hematoxylin and eosin). (C) Abundant cytoplasmic and nuclear (arrows) glycogen deposits demonstrated by periodic acid-Schiff stain.



physical examination on the 9th day after admission. He was discharged home on the 12th day after admission.

Since the diagnosis, the patient has had periods of reasonable metabolic control

TABLE III: Laboratory test results during follow-up in the period of best and worst metabolic control (respectively 12 and 18 months after onset of symptoms). There is correlation between lower HbA1c and lower levels of liver enzymes.

|           | Best control | Worst control |
|-----------|--------------|---------------|
| HbA1c (%) | 8,8          | 10,2          |
| AST (U/L) | 133          | 929           |
| ALT (U/L) | 175          | 1384          |
| GGT (U/L) | 168          | 783           |

HbA1c – glycosylated hemoglobin fraction; AST – aspartate transaminase; ALT – alanine transaminase; GGT – gamma-glutamyl transferase.

interspersed with others of poor metabolic control, in spite of optimization of insulin treatment (insulin glargine as basal insulin and lispro as premeal insulin, instituted seven months after initial signs), which he is still not compliant to. Those periods of better glycemic control are accompanied by reduction in liver size and liver enzyme levels (Table III), although maintaining palpable hepatomegaly and hepatic steatosis pattern on abdominal ultrasound.

## DISCUSSION

Secondary hepatic glycogenosis is characterized by accumulation of glycogen in the cytoplasm and nuclei of hepatocytes. It is associated with long-standing type 1 DM and poor metabolic control. Two possible mechanisms have been implicated: repeated episodes of hyperglycemia and administration of high doses of insulin<sup>1,3,7,8</sup>.

Glucose enters the hepatocyte via passive diffusion, independent of insulin<sup>1-5,8</sup>. Once in the cell, it is converted into glucose-6-phosphate by glucokinase and is thereby trapped in the hepatocyte, increasing its intracellular concentration<sup>4,5,9</sup>. Subsequently, it is transformed into glycogen via glycogenesis<sup>2,9</sup>. Glycogen synthase, the rate-limiting enzyme in this process, is enhanced by excessive amount of insulin administered to cope with hyperglycemia, and also by high cytoplasmic glucose<sup>4,5,7</sup>. On the other hand, in case of insufficient insulin, as occurs in diabetic ketoacidosis, lipolysis is promoted,

which accounts for hyperlipidemia<sup>1</sup>. Ketone bodies stimulate synthesis of cortisol, which further enhances hyperglycemia and lipolysis<sup>1</sup>. The balance between glycogenesis and glycogenolysis, essential for determining a normal level of hepatic glycogen, is disturbed by frequent hypoglycemia and hyperglycemia often seen in poorly controlled diabetic patients<sup>2,9</sup>.

Glycogen hepatopathy may manifest clinically by abdominal pain, early satiety, hepatomegaly and occasionally splenomegaly<sup>1,3</sup>. The short stature, delayed sexual development and cushingoid appearance which characterize Mauriac syndrome, not present in our patient, arise in response to elevated cortisol already described<sup>1,4,5,9</sup>. The intracellular accumulation of glycogen causes cell lesion and consequent rise of transaminase levels of variable range (50 – 1600 U/L)<sup>1,9</sup>. It is not usually accompanied by abnormalities in other liver function tests, such as albumin or prothrombin time<sup>1,5</sup>. All these changes are reversible after optimization of metabolic control, in a period varying from 2 to 14 weeks<sup>2,4,5,9</sup>. Although this was never achieved in our patient, we verified correlation between periods of improved control and reduction in liver size and levels of liver enzymes. Therefore, in face of the risk of hepatic glycogenesis and NAFLD, screening for liver enzymes, particularly transaminases, is recommended in a patient with type 1 DM with hepatomegaly, dyslipidemia or poor metabolic control.

The investigation of hepatomegaly and raised transaminases presenting in a type 1 diabetic child or adolescent should rule out diseases such as viral hepatitis, autoimmune or toxic hepatitis, hemochromatosis, Wilson's disease and other metabolic or infiltrative hepatic diseases<sup>4</sup>. Clinical data are usually enough for excluding primary glycogen storage disease<sup>5,7</sup>.

The performance of liver biopsy remains a matter of controversy in the literature. Some authors defend its absolute need for

distinction between hepatic glycogenesis and NAFLD, which is impossible on clinical grounds, and for information on prognosis<sup>3</sup>. Others prefer delaying this invasive procedure until diagnosis of secondary glycogenesis is supported by reversal of the clinical and laboratory findings upon attainment of a correct metabolic control<sup>1,2,4,7</sup>. Considering the lack of consensus about this issue and the fact that our patient never achieved a lasting euglycemic period, we decided to perform liver biopsy, which allowed definitive diagnosis by demonstrating accumulation of glycogen in cytoplasm and nuclei of hepatocytes. Characteristically, fibrosis and necrosis are absent or insignificant<sup>1,5,9</sup>. Concomitant steatosis has been reported in the literature in 10 to 50% cases<sup>1,7,9</sup>. In this case, given the presence of hyperlipidemia, coexistence of steatosis was not surprising, which might worsen prognosis.

In summary, this case report contributes to emphasizing the importance of secondary hepatic glycogenesis as a possible under recognized entity in children and adolescents with poorly controlled type 1 diabetes who present with hepatomegaly and raised transaminases. Unlike NAFLD and other hepatopathies, it has a good prognosis and is reversible after optimization of metabolic control.

## REFERENCES

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 (Barc)* 2007; 67: 157-60.
2. Abaci A, Bekem O, Unuvar T, Ozer E, Bober E, Arslan N, *et al.* Hepatic glycogenosis: a rare cause of hepatomegaly in type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2008; 22: 325-8.
3. Rubio-Rivas M, Montero-Alfía P, Ordi-Ros J, Labrador M. Glucogenosis hepática y diabetes [letter]. *Med Clin (Barc)* 2005; 125: 279.
4. Munns CF, McCrossin RB, Thomsett MJ, Batch J. Hepatic glycogenosis: reversible hepatomegaly in type 1 diabetes. *J Paediatr Child Health* 2000; 36: 449-52.
5. Chatila R, West AB. Hepatomegaly and abnormal liver tests due to glycogenosis in adults with diabetes. *Medicine (Baltimore)* 1996; 75: 327-33.
6. Hudacko RM, Manoukian AV, Schneider SH, Fyfe B. Clinical resolution of glycogenic hepatopathy following improved glycemic control. *J Diabetes Complications* 2008; 22: 329-30.
7. Cuthbertson DJ, Brennan G, Walsh S, Henry E. Hepatic glycogenosis: abnormal liver function tests in type 1 diabetes [letter]. *Diabet Med* 2007; 24: 322-3.
8. Martocchia A, Risicato MG, Mattioli C, Antonelli M, Ruco L, Falaschi P. Association of diffuse liver glycogenosis and mild focal macrovesicular steatosis in a patient with poorly controlled type 1 diabetes [letter]. *Intern Emerg Med* 2008; 3: 273-4.
9. Torbenson M, Chen YY, Brunt E, Cummings OW, Gottfried M, Jakate S, *et al.* Glycogenic hepatopathy: an underrecognized hepatic complication of diabetes mellitus. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 508-13.