

# Abordagem da hipertrigliceridemia severa na gravidez.

## A propósito de um caso clínico

Giestas A<sup>1</sup>, Palma I<sup>2</sup>, Teixeira S<sup>3</sup>, Carvalho R<sup>4</sup>, Pichel F<sup>5</sup>, Ramos MH<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Interna Complementar de Endocrinologia; <sup>2</sup>Assistente de Endocrinologia; <sup>3</sup>Interna Complementar de Endocrinologia; <sup>4</sup>Assistente Graduado de Endocrinologia; <sup>5</sup>Nutricionista; <sup>6</sup>Chefe de Serviço. Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospital Geral de Santo António, Centro Hospitalar do Porto

### Correspondência:

Dra. Anabela Giestas · Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo · Hospital Geral de Santo António, Centro Hospitalar do Porto. Largo Professor Abel Salazar. 4099-001 Porto · E-mail: anabelagiestas@hotmail.com · Telefone: 222077500

### RESUMO

Durante a gravidez o metabolismo lipídico é afectado pelas hormonas placentárias de modo a assegurar um adequado aporte nutricional para o feto, constatando-se um aumento fisiológico dos níveis de triglicédeos (TG), em particular no terceiro trimestre. Se o aumento do valor dos triglicédeos for superior ao esperado na gravidez a paciente deve ser cuidadosamente monitorizada. A principal complicação da hipertrigliceridemia severa é a pancreatite aguda que está associada a uma mortalidade materno-fetal elevada (20%).

Os autores apresentam o caso de uma mulher de 31 anos, com gestação de 34 semanas e hipertrigliceridemia severa (TG=1127 mg/dl). Foi internada e submetida a dieta pobre em gorduras, suplementos de ácidos gordos ómega 3 e a apertada vigilância clínica e analítica. O parto decorreu às 37 semanas de gestação sem complicações. O recém-nascido, do sexo feminino, pesava 3220 g e o score Apgar era de 9 ao primeiro minuto. Após o parto os níveis de TG maternos mostraram uma redução marcada.

Este caso ilustra a importância do diagnóstico precoce e da instituição de medidas estratégicas relativamente simples na prevenção de pancreatite aguda em grávidas com hipertrigliceridemia severa.

### PALAVRAS-CHAVE

Hipertrigliceridemia; Gravidez; Pancreatite aguda.

### SUMMARY

Lipid metabolism during pregnancy is affected by placental hormones to ensure fetus nutritional needs so there is a physiologic rise in the levels of triglycerides (TG), especially in the third trimester. If TG are higher than normal values in pregnancy the patient must be carefully monitored. Acute pancreatitis is the main consequence of severe hypertriglyceridemia and it is associated with high mortality for both mother and fetus (20%).

The authors report a case of 31-year-old pregnant woman at 34 weeks gestation and severe hypertriglyceridemia (TG=1127 mg/dl). She was admitted to the hospital for treatment with low fat diet, supplements of n-3 fatty acids and close clinical and laboratorial monitoring. The baby was delivered at week 37 without complications. The neonatal was a female, weighted 3220 g and the Apgar score was 9 at the first minute. After delivery the maternal triglycerides levels showed a remarkable reduction.

This case shows that early diagnosis allows the institution of relatively simple management strategies, which reduce the risk of hypertriglyceridemia-induced pancreatitis in pregnancy.

### KEY-WORDS

Hypertriglyceridemia; Pregnancy; Acute pancreatitis.

## INTRODUÇÃO

Durante a gravidez o metabolismo lipídico é afectado por vários mecanismos hormonais de modo a assegurar um adequado aporte nutricional para o feto<sup>1,2</sup>. Os níveis de triglicéridos (TG) e de colesterol apresentam um aumento fisiológico de aproximadamente 300% e 50%, respectivamente<sup>3</sup>. Esta subida fisiológica dos níveis de lipoproteínas é mais marcada no terceiro trimestre de gestação<sup>4</sup>.

A elevação mais acentuada dos triglicéridos parece dever-se essencialmente a dois factores:

- a) Aumento da actividade da lipase hepática, que leva a uma maior síntese hepática de TG;
- b) Diminuição da actividade da lipoproteína lipase (LPL) situada na superfície do endotélio capilar, resultando numa diminuição do catabolismo dos TG<sup>5</sup>.

Estas alterações do metabolismo lipídico são influenciadas pelas principais hormonas envolvidas na gravidez (estrogéneos, progesterona, lactogénio placentário humano). A insulino-resistência gestacional também contribuiu para o aumento dos níveis de TG ao impedir a lipólise.

A hipertrigliceridemia severa, no entanto, constitui uma condição rara na gravidez e ocorre principalmente no terceiro trimestre. Os principais factores predisponentes incluem antecedentes de dislipidemia prévia, nomeadamente hipertrigliceridemia familiar, e outras situações e/ou comorbilidades que contribuem para uma elevação adicional dos níveis de TG (p.e., obesidade, hipotiroidismo, diabetes mellitus, alcoolismo)<sup>6</sup>.

No período pós-parto constata-se uma redução progressiva dos níveis de TG, com normalização por volta das seis semanas após o parto<sup>7</sup>.

A hipertrigliceridemia severa acarreta várias complicações, sendo a mais preocupante a pancreatite aguda (PA). A PA gravídica ou gestacional está associada a elevada mortalidade tanto para a mãe (21%) como para o feto (20%)<sup>4</sup>.

A PA gravídica tem uma incidência anual de uma em cada 1066 a 3431 gravidezes<sup>7</sup>. As duas principais causas são a litíase vesicular e a hipertrigliceridemia, em especial níveis de

TG superiores a 1000 mg/dl. Por conseguinte, qualquer aumento dos valores da concentração plasmática de TG superior ao esperado na gravidez deverá ser objecto de uma monitorização clínica e analítica apertadas<sup>4</sup>.

Este artigo apresenta o caso clínico de uma hipertrigliceridemia severa na gravidez e discute as opções de abordagem nestas situações.

## CASO CLÍNICO

Mulher de 31 anos com antecedentes de dois episódios de pancreatite aguda secundária a hipertrigliceridemia. Sem história familiar relevante. Não fumadora nem consumidora de álcool. Teve duas gestações de termo prévias que decorreram sem complicações, a primeira sete anos antes com nascimento de um recém-nascido do sexo masculino com 2,950 kg e a segunda 2 anos antes com nascimento de um recém-nascido do sexo feminino com 3,150 kg.

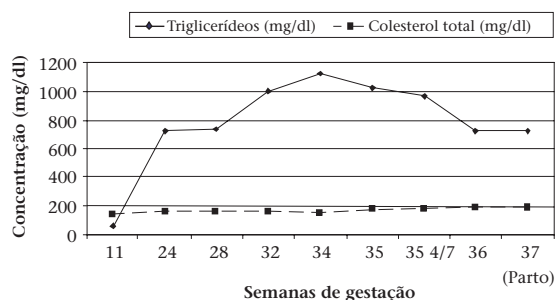
Durante a terceira gestação, às 34 semanas, foi internada por apresentar hipertrigliceridemia severa (TG=1127 mg/dl) com valores de colesterol total, HDL (*high density lipoprotein*) e LDL (*low density lipoprotein*) normais. Na avaliação bioquímica apresentava hiperamilasemia de 157 UI/I (N: 30-110 UI/I), embora clinicamente assintomática e hemodinamicamente estável. A ecografia abdominal não mostrava alterações. Os valores de lipase pancreática mantiveram-se sempre normais, assim como o ionograma, hemoleucograma, função renal, função tiroideia e restantes parâmetros da função hepática. A avaliação obstétrica não revelou sofrimento fetal. Ao exame físico não se detectaram sinais clínicos sugestivos de hiperlipidemia, como xantelasmas, xantomas nem lipemia retinalis. Não havia hepatoesplenomegalia e os pulsos periféricos estavam todos presentes.

A figura 1 mostra a elevação gradual dos níveis de triglicéridos, com valores de colesterol total dentro da faixa do normal desde as 11 semanas de gestação até ao parto.

Durante o internamento optou-se por uma atitude conservadora e vigilância clínica e analítica. A paciente iniciou uma dieta com restrição de gorduras (20 g/dia) e com suplementos de óleos de peixe (6 g/dia).

O parto foi induzido com prostaglandinas às 37 semanas de gestação e decorreu por via

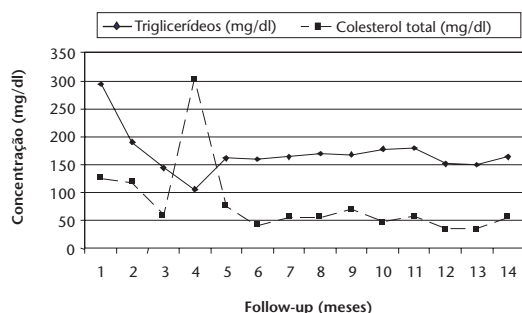
FIGURA 1: Evolução dos parâmetros lipídicos durante a gestação



vaginal sem complicações. O recém-nascido, do sexo feminino, pesava 3220 g e o score Apgar era de 9 ao primeiro minuto.

Imediatamente após o parto os níveis de TG maternos mostraram uma redução marcada (Fig. 2).

FIGURA 2: Evolução dos parâmetros lipídicos após o parto



## DISCUSSÃO

A abordagem da hipertrigliceridemia severa na gravidez é complexa, visto que os principais fármacos habitualmente usados no tratamento das hipertrigliceridemias não estão indicados na gravidez. As recomendações existentes na literatura referentes à abordagem desta situação são escassas e baseiam-se principalmente em casos clínicos e estudos com pequenas séries de pacientes.

É fundamental uma monitorização clínica e analítica apertadas<sup>7</sup>. A existência de sintomatologia sugestiva de PA, como náuseas, vômitos e dor epigástrica ou abdominal, constitui um alerta para a possibilidade da grávida com hipertrigliceridemia severa estar a desenvolver uma PA. Porém, outras complicações da gravidez, como pre-eclâmpsia, ruptura de gravidez

ectópica, síndrome de HELLP e ruptura uterina, manifestam-se com clínica semelhante.

Adicionalmente, o diagnóstico de PA pode não ser confirmado pela detecção de níveis elevados de amilase sérica, devido aos níveis falsamente baixos da actividade da amilase em doentes com hipertrigliceridemia. Nestas situações, a medição da lipase sérica deverá ser feita para se estabelecer o diagnóstico de PA. A ecografia abdominal permite excluir etiologia litiásica como causa de PA gravídica. No caso descrito a paciente apresentava uma concentração de TG superiores a 1000 mg/dl no terceiro trimestre, mas não manifestava clínica sugestiva de PA. O valor de amilase sérica era de 157 UI/I (N: 30-110 UI/I), o que aumentava a suspeita de PA, mas o valor de lipase era normal. Por não haver clara evidência diagnóstica clínica nem analítica de PA, optou-se por uma abordagem mais conservadora com vigilância dos parâmetros de função hepática e instituição de dieta com restrição de gorduras e suplementos de óleos de peixe.

A restrição calórica, com redução da ingestão de gorduras até 10,7% do total de calorias diárias, está preconizada nestes casos<sup>8,9</sup>.

Os ácidos gordos omega 3 protegem contra a PA devido ao seu efeito na redução da síntese de TG<sup>10</sup>. Charles *et al*<sup>8</sup> mostraram no seu estudo a eficácia e segurança da administração de ácidos gordos poliinsaturados omega 3 sob a forma de óleos de peixe na hipertrigliceridemia severa da gravidez na dose de 12 g/dia (três comprimidos de 1 g às refeições e ao deitar).

O tratamento habitual no caso de uma PA consiste numa nutrição parentérica total sem lipídeos, fluidoterapia e analgesia eficaz<sup>11</sup>.

Na PA gestacional a extração fetal, seja por parto induzido ou por cesariana, permite uma descida de 15 a 25% dos níveis de TG nas primeiras 24 horas<sup>12</sup>. Esta abordagem está dependente da idade gestacional do feto e da gravidade da PA. No caso descrito, a paciente apresentava 34 semanas de gestação, não havia evidência de sofrimento fetal e estava clinicamente assintomática, sendo o parto induzido apenas às 37 semanas visto que respondeu favoravelmente à abordagem conservadora com restrição de gorduras. Imediatamente após o parto houve uma redução dos níveis de TG de acordo com o descrito na literatura.

A paciente descrita neste caso respondeu efi-

cazmente ao regime dietético, sem necessidade de outras intervenções, nomeadamente farmacológica. As estatinas estão contra-indicadas na gravidez, assim como a administração de fibratos e de ácido nicotínico<sup>13</sup>. A não recomendação destes fármacos durante a gestação limita a abordagem terapêutica na hipertrigliceridemia severa da gravidez.

Alguns estudos mostraram a eficácia da administração de heparina endovenosa em doses terapêuticas hipocoagulantes (10.000 U/dia)<sup>14,15</sup>. A heparina estimula a libertação da LPL endotelial permitindo a degradação dos TG por esta enzima. Porém, este efeito é auto-limitado, uma vez que a heparina causa uma redução do stock de LPL endotelial, com aumento paradoxal dos níveis de TG.

A insulina também foi utilizada nalguns trabalhos com sucesso, o que é explicado pela sua acção estimulante sobre a actividade da LPL<sup>16,17</sup>.

Apesar da eficácia da plasmaferese não estar totalmente comprovada, nalgumas situações de hipertrigliceridemia grave na gravidez permitiu uma rápida descida dos níveis de TG<sup>18,19</sup>. Yet *et al*<sup>19</sup> mostraram uma redução dos TG de 63% após a primeira sessão e de 83% após a segunda. Esta técnica apresenta vários inconvenientes: elevado custo (1500 euros por procedimento), riscos inerentes à abordagem vascular (infecção, hemorragia), desequilíbrios hidroelectrolíticos e ainda consequências mal conhecidas na perfusão placentar em virtude de flutuações hemodinâmicas<sup>18</sup>.

## CONCLUSÃO

A hipertrigliceridemia severa da gravidez é uma condição rara. A pancreatite aguda constitui a complicação mais grave com elevada mortalidade materno-fetal (20%).

As recomendações terapêuticas são difíceis de estabelecer devido à escassez de dados na literatura e à contra-indicação durante a gravidez dos principais fármacos usados habitualmente na hipertrigliceridemia.

O caso clínico apresentado ilustra a importância do diagnóstico precoce e instituição de medidas estratégicas relativamente simples, como a restrição de gorduras e vigilância apertada, na prevenção de pancreatite aguda em grávidas com hipertrigliceridemia severa.

## BIBLIOGRAFIA

1. Bute NF. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: S1256.
2. Homko CJ, Silvan E, Reece EA, Boden G. Fuel metabolism during pregnancy. *Semin Reprod Endocrinol* 1999; 17: 119.
3. Brizzi P, Tonolo G, Esposito F et al. Lipoprotein metabolism during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 430.
4. Perrone G, Critelli C. Severe hypertriglyceridemia in pregnancy. A clinical case report. *Minerva Ginecol* 1996 Dec; 48(12): 573-576.
5. Herrera E. Metabolic adaptations in pregnancy and their implications for the availability of substrates to the fetus. *Eur J Clin Nutr* 2000; 54 (suppl 1): S47.
6. Niegowska J, Bednarska-Makaruk M. Lipid-lipoprotein profile in pregnant women with primary hypertension and in normotensive pregnant women with positive family history of hypertension. *J Hypertens Suppl* 1993; 11: S74-75.
7. Exbrayat V, Morel J, De Filippis J-P, Tourne G, Jospe R, Auboyer C. Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis in pregnancy. A case report. *Ann Franç d'Anest et Réanim* 2007; 26: 677-679.
8. Charles J, Glueck, Pat Streicher, Ping Wang, Dennis Sprecher, James M. Falko. Treatment of Severe Familial Hypertriglyceridemia During Pregnancy With Very-Low-Fat Diet and n-3 Fatty Acids. *Nutrition* 1996; 12(3): 202-205.
9. Sanders SL, Iverius PH, Wilson DE. Successful hyperlipemic pregnancy. *JAMA* 1991 Apr 10; 265(14): 1858-1860.
10. Schmidt EB, Dyerberg J. Omega-3 fatty acids. *Drugs* 1994; 47: 405.
11. Güsoy A, Kulaksizoglu M, Sahin M, Ertugrul DT, Ozer F, Tutuncu NB, Demirag. Severe hypertriglyceridemia-induced pancreatitis during pregnancy. *NG. J Natl Med Assoc* 2006 Apr; 98(4): 655-657.
12. Glueck CJ, Christopher C, Mishkel MA, Tsang RC, Mellies MJ. Pancreatitis, familial hypertriglyceridemia, and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 136: 755-761.
13. Hosokawa A, Bar-Oz B, Ito S. Use of lipid-lowering agents (statins) during pregnancy. *Can Fam Physician* 2003; 49: 747-749.
14. Henzen C, Rock M, Schnieper C, Heer K. Heparin and insulin in the treatment of acute hypertriglyceridemia-induced pancreatitis. *Schweiz Med Wochenschr* 1999; 129: 1242-1248.

15. Watts GF, Cameron J, Henderson A, Richmond W. Lipoprotein lipase deficiency due to long-term heparinization presenting as severe hypertriglyceridemia in pregnancy. *Postgrad Med J* 1991; 67: 1062-1064.
16. Monga A, Arora A, Makkar RP, Gupta AK. Hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis-treatment with heparin and insulin. *Indian J Gastroenterol* 2003 May-Jun; 22(3): 102-103.
17. Berger Z, Quera R, Poniachik J, Oksenberg D, Guerrero J. Heparin and insulin treatment of acute pancreatitis caused by hypertriglyceridemia. Experience of 5 cases. *Ver Med Chil* 2001 Dec; 129(12): 1373-1378.
18. Niro J, Sapin V, Constantin J-M, Cotte B, Lebel A, Roszyk L, Eglizot R, Tauveron, Jacquetin B, Le'mery D, Gallot D. Management of gestational hypertriglyceridemia by plasmapheresis. *Gynecologie Obstetrique & Fertilite* 2007; 35: 1133-1135.
19. Yeh JH, Chen JH et al. Plasmapheresis for hyperlipemic pancreatitis. *J Clin Apheresis* 2003; 18: 181-185.

# Hipoglicemia auto-imune – um caso raro associado a LES e tiroidite de Hashimoto

Manita I<sup>1</sup>, Veloza A<sup>1</sup>, Coelho C<sup>1</sup>, Saraiva C<sup>2</sup>, Passos D<sup>3</sup>, Cordeiro MC<sup>4</sup>, Raimundo L<sup>4</sup>, Portugal J<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Interna do Internato Complementar de Endocrinologia. Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Garcia de Orta, EPE

<sup>2</sup> Assistente Hospitalar. Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Garcia de Orta, EPE

<sup>3</sup> Assistente Hospitalar Graduada. Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Egas Moniz, EPE

<sup>4</sup> Assistente Hospitalar Graduada. Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Garcia de Orta, EPE

<sup>5</sup> Chefe de Serviço. Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Garcia de Orta, EPE

## Correspondência:

Dra. Isabel Manita › Rua Professor Dr. Francisco Gomes Teixeira, nº1, 3º Dto › 2790-132 Carnaxide  
Telefone: 214186169

## RESUMO

A Hipoglicemia Autoimune (HA) é uma doença caracterizada por hipoglicémia, na presença de autoanticorpos anti-insulina/receptor de insulina em doentes nunca submetidos a terapêutica com insulina exógena.

Apresentamos uma doente do sexo feminino, de 35 anos, raça caucasiana, com o diagnóstico de Síndrome do Anticorpo Antifosfolípido/LES no primeiro trimestre da gravidez. Quarenta e oito horas após o parto inicia convulsões tónico-clónicas associadas a hipoglicémias graves de difícil controlo. A apresentação clínica e os resultados laboratoriais foram compatíveis com a hipótese diagnóstica de HA por auto-anticorpos anti-receptor de insulina. A doente iniciou prednisolona assistindo-se a franca melhoria clínica com ausência de novos episódios convulsivos.

A HA é uma causa rara de hipoglicémia na raça caucasiana e deve ser considerada na investigação etiológica sempre que ocorra hipoglicémia espontânea em doentes que apresentem outros distúrbios autoimunes.

## PALAVRAS-CHAVE

Hipoglicémia autoimune; Hipoglicémia; Anticorpos anti-receptor de insulina.

## SUMMARY

*Autoimmune Insulin Syndrome is a condition characterized by hypoglycemia associated with the presence of autoantibodies to insulin/insulin receptor in patients who have never received exogenous insulin.*

*We report a case of a 35-year-old white female with Antibody Antiphospholipid Syndrome/LES diagnosed during first trimester of pregnancy. Forty eight hours after delivery she started tonic-clonic seizures associated with hypoglycemia. The clinical background and laboratory data supported the hypotheses of Autoimmune Insulin Syndrome (AIS) – autoantibodies to the insulin receptor. The patient started prednisolone and rapid resolution of hypoglycemia episodes was observed.*

*AIS is a rare cause of hypoglycemia in Caucasian subjects and should be considered in aetiological investigation of spontaneous hypoglycemia if other autoimmune disorders are present.*

## KEY-WORDS

*Autoimmune Insulin Syndrome;; Hypoglycemia; Autoantibodies insulin receptor.*

## INTRODUÇÃO

A Hipoglicemia Autoimune (HA) é uma entidade rara caracterizada por episódios de hipoglicemia associados à presença de anticorpos anti-insulina/receptor de insulina<sup>1,2</sup>. Actualmente, mais de 200 doentes com HA foram reportados no Japão, constituindo a terceira causa de hipoglicemia neste país. Foram descritos poucos casos (cerca de 27) de HA em doentes caucasianos na Europa e nos EUA<sup>3</sup>. Está associado mais frequentemente ao grupo etário dos 60-70 anos, prevalência M/H de 1, com excepção de doentes jovens, do sexo feminino, com Doença de Graves ou outras doenças autoimunes. Habitualmente a hipoglicemia é transitória, com duração inferior a 1 mês em cerca de 30% dos doentes e inferior a 3 meses em 40% dos casos. Em alguns casos existe persistência dos episódios de hipoglicemia por períodos superiores a 1 ano<sup>1</sup>. A HA está associada a outras doenças autoimunes, tais como a doença de Graves, Artrite Reumatóide, LES, vasculites, hepatites crónicas e em doentes submetidos a terapêutica com fármacos contendo o grupo sulfidril cerca de 4 a 6 semanas antes do aparecimento dos episódios de hipoglicemia<sup>4</sup>. Foi detectada uma forte correlação da HA com o haplotipo HLA DR4 (96% dos doentes Japoneses), sugerindo uma predisposição genética<sup>5</sup>.

Na HA, que cursa com anticorpos anti-insulina, tipicamente os episódios de hipoglicemia ocorrem no período pós prandial tardio, pois a insulina secretada imediatamente após a refeição liga-se aos auto-anticorpos e só mais tardiamente é que se dissolve deste complexo ocorrendo a hipoglicemia. Outro aspecto característico desta entidade são os níveis excessivamente elevados de insulina (habitualmente > 1000  $\mu$ IU/ml), como consequência da interferência dos anticorpos anti-insulina com o radioensaio (RIA). Um ensaio imunoradiométrico (IRMA) é mais fiável, apresentando menos falsos positivos<sup>6,7</sup>.

A HA por presença de anticorpos anti-receptor de insulina associa-se com frequência à inibição da ligação aos receptores insulínicos, degradação do receptor conduzindo a extrema resistência insulínica e consequente hiperglicemia<sup>3</sup>. No entanto, estes anticorpos anti-receptor também podem ser agonistas com aparecimen-

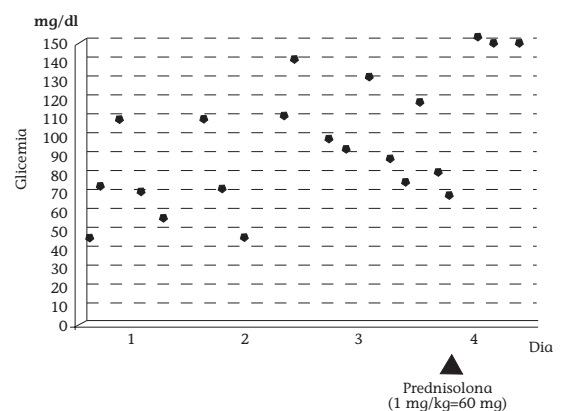
to de hipoglicemia refractária acompanhada de níveis baixos de insulina e péptido C<sup>8</sup>.

Nos dois tipos de HA descritos, habitualmente ocorre remissão, mas dependendo da gravidade dos episódios de hipoglicemia, está indicado o tratamento agressivo com glucocorticóides e/ou plasmáfereze<sup>9</sup>.

## CASO CLÍNICO

Apresentamos uma doente do sexo feminino, de 35 anos, raça caucasiana, G<sub>5</sub>P<sub>2</sub>, sem antecedentes de diabetes mellitus, nomeadamente diabetes gestacional nas gravidezes anteriores, puerpéra, com o diagnóstico de Síndrome do Anticorpo Antifosfolípido/LES na sequência de investigação de três abortos espontâneos (ANA<sup>+</sup>, anti-cardiolipina<sup>+</sup>, anti-DNA<sup>+</sup>) e sem medicação durante a gravidez. Quarenta e oito horas após o parto inicia convulsões tónico-clónicas associadas a hipoglicemias graves de difícil controlo (Fig.1).

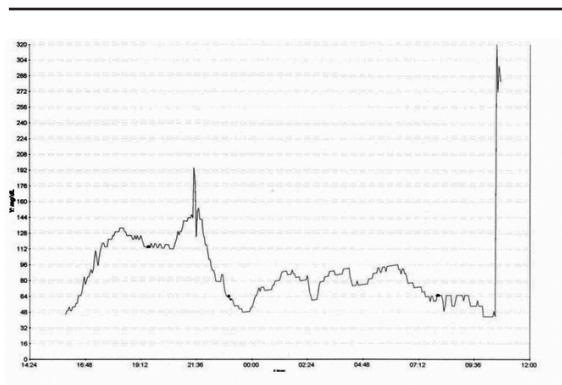
FIGURA 1. Glicemias capilares no puerpério pré e pós instituição de corticoterapia



A avaliação laboratorial revelou níveis de insulina < 2  $\mu$ IU/ml (RIA), péptido C 0,5 ng/ml, cortisol 30  $\mu$ g, TSH 6,7 mU/L, T4L 1,0 ng/dl, TGAB > 3000, TPO Ab 878, com anticorpos anti-insulina negativos. Não foi possível o do-seamento de anticorpos anti-receptor de insulina. Efectuou TC abdominal que não mostrou alterações. Dada a suspeita de HA iniciou-se prednisolona 1 mg/Kg/peso assistindo-se a franca melhoria clínica com ausência de novos episódios de hipoglicemia após a instituição da

terapêutica. (Fig. 1). Suspendeu a corticoterapia dois anos após com recorrência dos episódios de hipoglicemia, embora muitas vezes assintomáticos durante o período noturno, confirmados por monitorização contínua subcutânea da glicose (MCSG) (Fig. 2). Reiniciou prednisolona e cerca de três meses após repete a MCSG que evidenciou uma redução do número e gravidade das hipoglicemias nocturnas.

FIGURA 2. Monitorização Contínua da Glicemia Capilar (MCGC), sem corticoterapia



## CONCLUSÃO

A causa mais frequente de hipoglicemia no adulto é o insulinoma. Desta forma, a investigação primária está direccionada para a sua localização. Quando, após realização dos exames complementares não se identifica o tumor deve ser questionada a presença de um tumor com outra localização ou eventualmente de outra causa para a hipoglicemia. O doseamento dos anticorpos anti-insulina deve ser efectuado a todos os doentes. Embora pouco comum, a HA constitui uma causa de hipoglicemia curável sem intervenção cirúrgica, com remissão ao fim de alguns meses. Desta forma, na investigação de um doente com hipoglicemia deve ser considerado este diagnóstico, de forma a evitar uma intervenção cirúrgica desnecessária, sobretudo se houver história de doenças autoimunes ou de terapêutica com fármacos contendo o grupo sulfidril<sup>6</sup>.

Neste caso, a hipótese de se tratar de uma hipoglicemia auto-imune pela presença de anticorpos anti-receptor de insulina, embora não tenha sido possível o doseamento dos mesmos, baseia-se na avaliação clínica, nomeadamente

a presença de outros distúrbios autoimunes (LES e tiroidite de Hashimoto), aparecimento/agravamento do quadro durante o puerpério e presença de hipoglicemias graves e refractárias com resposta à terapêutica com corticoterapia em altas doses e na avaliação laboratorial: níveis de insulina, péptido C baixos e anticorpos anti-insulina negativos.

Salienta-se também a raridade desta entidade clínica na população caucasiana, a ausência de história prévia de terapêutica com insulina exógena e a persistência do quadro ao fim de dois anos de seguimento, com necessidade de corticoterapia em baixa dose de forma a evitar a recorrência dos episódios de hipoglicemia (na literatura vem descrita a remissão clínica ao longo de alguns meses).

## REFERÊNCIAS

1. Chong Hwa Kim, Ji Hyun Park, Tae Sun Park, Hong Sun Baek. Autoimmune hypoglycemia in a type 2 diabetic patient with anti-insulin and insulin receptor antibodies. *Diabetes Care* 2004; 27: 288-289.
2. Virally M, Guillausseau P. Insulin Autoimmune Syndrome: a rare cause of hypoglycaemia not to be overlooked. *Diabetes and Metabolism* 1999; 25: 429-432.
3. Cavaco B, Uchigata Y, Porto T, Amparo-Santos M, Sobrinho L, Leite V. Hypoglycaemia due to insulin autoimmune syndrome: report of two cases with characterization of HLA alleles and insulin autoantibodies. *European Journal of Endocrinology* 2001; 145: 311-316.
4. Virally M, Guillausseau P. Hypoglycemia in adults – review. *Diabetes and Metabolism* 1999; 25: 477-490.
5. Uchigata Y, Kuwata S, Tokunaga K, Eguchi Y, Takayama-Hasumi S, Miyamoto M et al. Strong association of insulin autoimmune syndrome with HLA-DR4. *Lancet* 1992; 339: 393-394.
6. Ichihara K, Shima K, Saito Y, Nonaka K, Tarui S & Nishikawa M. Mechanism of hypoglycemia observed in a patient with insulin autoimmune syndrome. *Diabetes* 1977; 26: 500-506.
7. Dozio N, Scavini M, Beretta A, Saruger E, Sartori S, Belloni C et al. Imaging of the buffering effect of insulin antibodies in the autoimmune hypoglycemic syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998; 83: 643-648.

8. Taylor SI, Barbetti F, Accili D, Roth J, Gorden P. Syndromes of autoimmunity and hypoglycemia: autoantibodies directed against insulin and its receptor. *Endocrinol Metab Clin North Am* 18:123-143.
9. Moreira R, Lima G, Peixoto P, Vaisman M. Insulin autoimmune syndrome: case report. *São Paulo Medical Journal* 2004; 122: 312-318.

# Síndrome de Kallmann: a propósito de 4 casos clínicos

Hipólito E<sup>1</sup>, Loureiro S<sup>2</sup>, Pais RP<sup>3</sup>, Dinis I<sup>4</sup>, Mirante A<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Interna complementar de Pediatria, Hospital Pediátrico de Coimbra; <sup>2</sup> Interna complementar de Pediatria, Hospital São Teotónio, Viseu

<sup>3</sup> Assistente hospitalar de Neurorradiologia do Centro Hospitalar de Coimbra; <sup>4</sup> Assistente Hospitalar de Pediatria, Hospital Pediátrico de Coimbra; <sup>5</sup> Assistente Hospitalar Graduado de Pediatria, Unidade de Endocrinologia Pediátrica, Diabetes e Crescimento. Hospital Pediátrico de Coimbra

## Correspondência:

Dra. Elsa Cristina Domingues Hipólito da Silva › Hospital Pediátrico de Coimbra › Avenida Bissaya Barreto › 3000-076 Coimbra  
Telefone: 966748997 › Email: elsahipolito@iol.pt

## RESUMO

**Introdução:** O Síndrome de Kallmann (SK) define-se pela associação de hipogonadismo hipogonadotrófico e anosmia, sendo a causa mais frequente de deficiência de gonadotrofinas. É uma anomalia genética com uma prevalência de 1:10.000 e uma relação sexo feminino: masculino de 1:5.

**Objectivos:** Caracterizar os casos de SK seguidos na Consulta de Endocrinologia do Hospital Pediátrico.

**Material e Métodos:** Análise retrospectiva dos casos de SK seguidos na Consulta de Endocrinologia. Foram critérios de diagnóstico: hipogonadismo hipogonadotrófico e anomalias do sistema olfactivo na RMN-CE (Ressonância Magnética Nuclear crâneoencefálica). Variáveis analisadas: sexo, idade da primeira consulta, consanguinidade, história familiar, idade de diagnóstico, presença de criptorquidia, micropénis, anosmia ou hiposmia, baixa estatura, anomalias hormonais, anomalias da RMN-CE.

**Resultados:** Foram diagnosticados 4 casos de SK desde o ano 1996. Todos rapazes; a primeira consulta em 2 casos foi antes dos 2 anos e em 2 casos aos 10-11 anos. Em nenhum caso havia consanguinidade ou história familiar. A idade média de diagnóstico foi 15 anos (14A2M-16A10M). Todos tinham criptorquidia e micropénis. Dois apresentavam anosmia e um hiposmia. Na altura do diagnóstico dois apresentavam estatura <-2 SD; num caso havia défice de hormona de crescimento. Todos apresentavam níveis indetectáveis de gonadotrofinas, e resposta insuficiente de testosterona após  $\beta$ -HCG. A RMN-CE mostrou: alterações dos sulcos e ou lobos olfactivos compatíveis com SK. Em todos os casos foi efectuado tratamento com esteroides sexuais, para indução dos caracteres sexuais secundários. Em nenhum caso foi efectuada indução da espermatogénese.

**Conclusões:** Na presença de hipogonadismo hipogonadotrófico, devemos questionar e pesquisar a presença de alterações do olfacto e efectuar o estudo por RMN-CE dos sulcos e lobos olfactivos e da região hipotálamo hipofisária, para despiste de SK.

## PALAVRAS-CHAVE

Hipogonadismo hipogonadotrófico; Anosmia; Síndrome de Kallmann.

## SUMMARY

**Introduction:** KALLMAN Syndrome (KS) is defined by the association of hypogonadotropin hypogonadism and anosmia, being the most frequent cause for gonadotropin deficiency. It is a genetic anomaly of a prevalence of about 1:10.000 and a female/male relation of about 1:5.

**Goals:** Characterise the KS cases followed in a Pediatric Endocrinology service.

**Material and Methods:** retrospective analysis of the KS cases followed in the Endocrinology service.

**Diagnosis criteria:** hypogonadotropin hypogonadism and olfactory system anomalies in the RMN-CE (Brain Nuclear magnetic resonance imaging). Analysed variables: gender, age, 1<sup>st</sup> appointment date, kinship, family history, age of diagnosis, presence of criptorquia, micropenis, anosmia or hiposmia, low height, hormonal anomalies, RMN-CE anomalies.

**Results:** 4 cases of KS were diagnosed since 1996. All boys, 1st appointment in 2 cases before 2 years old and in 2 cases about 10-11 years old. There was no sign of kinship or family history. The average age of diagnosis was 15 years old (14A2M- 16A10M). All of them had criptorquia and micropenis.

Two presented anosmia and one hiposmia. At the time of the diagnosis 2 presented height  $<-2$  SD, in one case there was a GH deficiency. All presented untraceable levels of gonadotrofins and insufficient answer from testosterone after  $\beta$ -HCG. The RMB-CE showed changes in the olfactive sulcus and or lobes compatible with KS. In all cases it was administered sexual steroids for secondary sexual characters induction. In no case was carried out spermatogenesis induction.

Conclusion: In the presence of hypogonadotropin hypogonadism, we should question and research the presence of changes in smell and do the study by RMN-CE of the olfactive sulcus and lobes on the hypothalamo hypofisis region to exclude the hypothesis of KS.

#### KEY-WORDS

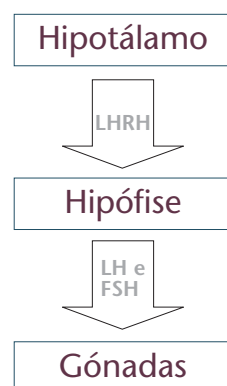
Hypogonadotropin hypogonadism; Anosmia; Kallman syndrome

## INTRODUÇÃO

O síndrome de Kallmann (SK) foi descrito pela primeira vez por Aureliano Maestre de San Juan (1856), após a autópsia de um homem com hipogenitalismo, testículos pequenos e ausência de bolbos olfativos. Frank Josef Kallmann posteriormente demonstrou o seu carácter hereditário em três famílias<sup>1</sup>.

O SK é caracterizado por hipogonadismo hipogonadotrófico e hiposmia ou anosmia. A hiposmia ou anosmia está associada a hipoplasia ou aplasia do sistema olfativo, que pode ser bilateral ou unilateral. O hipogonadismo é secundário a uma deficiência de hormona libertadora de gonadotrofinas (LHRH) pelo hipotálamo, que resulta de uma falha na migração dos neurónios que sintetizam LHRH da placa olfactiva para o hipotálamo durante a embriogénese<sup>2,3,4</sup> (Fig. 1).

FIGURA 1. Diagrama esquemático do eixo hipotálamo-hipófise-gónadas



Afecta cerca de 1:10000 rapazes e 1:50000 raparigas<sup>1,3</sup>.

O SK pode ocorrer de forma esporádica ou familiar. A maioria é esporádico, sugerindo a alta frequência de mutações espontâneas nos genes envolvidos. As formas familiares podem ser transmitidas de forma autossómica dominante, autossómica recessiva ou ligada ao X<sup>2</sup>.

Os rapazes apresentam-se habitualmente com atraso pubertário (por vezes com micropénis e criptorquidia) e as raparigas com amenorreia primária<sup>5</sup>.

Para além de hipogonadismo e anosmia, o SK pode estar associado a outras alterações clínicas como: alterações da linha média, cegueira sensorial, manchas café com leite, pé *cavum*, ataxia cerebelar, epilepsia, alterações no movimento dos olhos, sincinesia bimanual, agenesia renal unilateral<sup>1,2,6</sup>.

Os objectivos principais do presente trabalho foram descrever os casos com diagnóstico de Síndrome de Kallmann seguidos na Consulta de Endocrinologia do Hospital Pediátrico, alertando para que, na presença de insuficiente desenvolvimento das gónadas associado a hipogonadismo hipogonadotrófico e alterações do olfacto, devemos efectuar RMN-CE dos sulcos e lobos olfactivos e da região hipotálamo hipofisária, para diagnóstico de SK.

## DESCRIÇÃO DOS CASOS

Foram diagnosticados 4 casos de Síndrome de Kallmann na Consulta de Endocrinologia do Hospital Pediátrico desde o ano 1996. Todos eram rapazes e em nenhum caso havia consanguinidade ou história familiar. A idade de diagnóstico variou entre os 14 e os 17 anos.

**Caso 1:** Adolescente referenciado à Consulta de Endocrinologia aos 11 anos por micropénis e testículos pequenos. Tinha antecedentes de criptorquidia com orquidopexia bilateral aos 2 anos. Aos 13A3M media 160,3 cm (0,46 SD) e índice de massa corporal (IMC) de 23,2 Kg/m<sup>2</sup>. Apresentava micropénis, pilosidade púbica Tanner 1, volume testicular de 1 ml e ligeira adipomastia. Negava hiposmia ou anosmia. O Cariótipo foi 46,XY. Os valores basais de gonadotrofinas (LH – Hormona luteinizante e FSH – Hormona folículo-estimulante) revelaram-se indetectáveis e apresentava resposta insuficiente de testosterona após  $\beta$ -HCG (0,16 ng/ml – Normal > 1 ng/ml). A prova de estimulação com LHRH revelou resposta de LH e FSH compatível com eixo pré-púbere. Sem outras alterações hormonais associadas. Aos 16 anos referiu olfacto apenas para odores mais intensos (hiposmia). Realizou RMN-CE aos 16A10M que revelou hipoplasia bilateral dos lobos olfactivos.

**Caso 2:** Lactente de 10 meses referenciado por micropénis e criptorquidia bilateral. O Cariótipo foi 46,XY. Fez prova de estimulação com  $\beta$ -HCG aos 11 meses que foi normal. Repetiu depois aos 8 anos com resposta insuficiente (testosterona após  $\beta$ -HCG de 0,22 ng/ml). Realizou orquidopexia bilateral aos 10 anos. Aos 13 anos media 149,2 cm (-1,45 SD) e tinha IMC de 15,3 Kg/m<sup>2</sup>. Ainda era pré-pubere: testículos de 1 ml, pénis de 3 cm (< -2 SD) pilosidade púbica de Tanner 1. Sem ginecomastia. Referia anosmia. Os valores basais de gonadotrofinas revelaram-se indetectáveis. A prova de estimulação com LHRH revelou níveis de LH e FSH compatíveis com eixo pré-púbere. Sem outras alterações hormonais associadas. Realizou RMN-CE aos 15 anos que revelou ausência bilateral dos sulcos olfactivos a alertar para disgenesia dos lobos olfactivos.

**Caso 3:** Adolescente referenciado aos 10 anos por micropénis e testículos pequenos. Tinha antecedentes de criptorquidia com orquidopexia bilateral nessa idade. Perdido de seguimento é referenciado de novo aos 14 anos por atraso pubertário, media 143,7 cm (-2,57 SD), velocidade de crescimento -2SD e IMC de 22,1 Kg/m<sup>2</sup>. Apresentava volume testicular bilateral de 1 ml, micropénis, pilosidade púbica de Tanner 1 e adipomastia. Referia anosmia. A idade óssea era de 12A10M. O Cariótipo foi 46,XY. Os

valores basais de gonadotrofinas revelaram-se indetectáveis e apresentava resposta insuficiente de testosterona pós prova de provocação com  $\beta$ -HCG (0,76 ng/ml). Associadamente apresentava défice de hormona de crescimento (HC) com IGF-1 inferior a -2SD e pico máximo de HC de 5,9 ng/ml após clonidina. Sem outras alterações hormonais associadas. Realizou RMN-CE aos 14A6M que revelou: hipoplasia posterior com agenesia anterior bilateral dos sulcos e lobos olfactivos mais evidente à esquerda e hipoplasia da adenohipófise com adelgaçamento da haste pituitária (Figs. 2 e 3).

FIGURA 2. RMN do caso clínico 3 (agenesia anterior bilateral dos sulcos e lobos olfactivos mais evidente à esquerda)

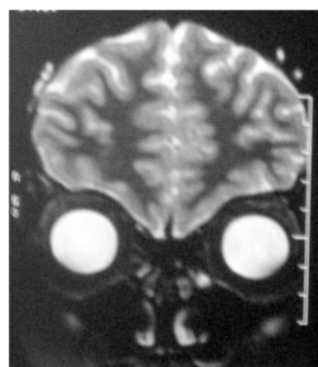
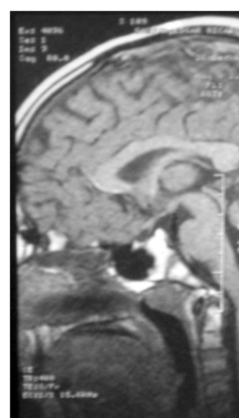


FIGURA 3. RMN do caso clínico 3 (hipoplasia da haste pituitária e da adenohipófise)



**Caso 4:** Criança de 17 meses referenciada por micropénis e criptorquidia bilateral. Fez teste de estimulação com  $\beta$ -HCG com resposta insuficiente (0,22 ng/ml). Aos 2 anos foi submetido a orquidopexia bilateral e biopsia testicular

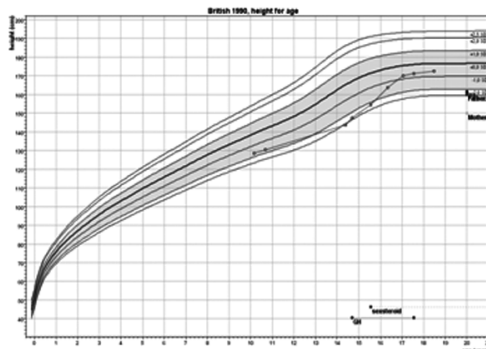
que se revelou normal para o grupo etário. Aos 8 anos é reenviado por testículos pequenos. O Cariótipo foi 46,XY. Ficou a aguardar evolução e desenvolvimento pubertário. Aos 13A6M media 153,3 cm (-0,66 SD) e IMC de 24 Kg/m<sup>2</sup>. Apresentava micropénis, pilosidade púbica Tanner 1, testículos com 1 ml, sem ginecomastia. Negava anosmia ou hipósmia. Os valores basais de gonadotrofinas revelaram-se indetectáveis com resposta insuficiente de testosterona após  $\beta$ -HCG (0,068 ng/ml). Sem outras alterações hormonais associadas. Realizou RMN-CE aos 14A2M que revelou: hipoplasia do lobo olfactivo esquerdo com hipoplasia homolateral do sulco olfactivo e atrofia dos nervos ópticos de predomínio préquiasmático (Fig. 4).

FIGURA 4. RMN do caso clínico 4 (hipoplasia do lobo olfactivo esquerdo com hipoplasia homolateral do sulco olfactivo)



Estamos a aguardar resultado do estudo molecular realizado nos últimos dois casos. Em todos os casos foi efectuada indução da puberdade com esteróides sexuais. No 3º caso foi administrada, concomitantemente, hormona de crescimento com boa resposta estatural (Fig. 5). Em nenhum caso foi efectuada indução da espermatogénese.

FIGURA 5. Curva de crescimento do caso 3 com deficit de HC



## COMENTÁRIO

Considera-se atraso pubertário os rapazes que com mais de 14 anos, possuem um volume testicular inferior a 4 ml, e as raparigas que aos 13 anos apresentem ausência de botão mamário<sup>9</sup>. O atraso constitucional do crescimento e da puberdade é a causa mais frequente de atraso pubertário, e a sua distinção com hipogonadismo hipogonadotrófico nem sempre é fácil<sup>9</sup>. No rapaz com atraso pubertário associado a micropénis e criptorquidia deve ser feito doseamento de gonadotrofinas, se hipogonadismo hipogonadotrófico com anosmia/hiposmia suspeitar de SK e efectuar o estudo por RMN-CE dos sulcos e lobos olfactivos e da região hipotálamo-hipofisária<sup>1,2,3,6</sup>.

Na consulta de Endocrinologia do HPC foram diagnosticados 4 casos de SK desde o ano 1996. Todos eram rapazes o que está de acordo com a literatura, uma vez que a relação sexo feminino/masculino é de 1:5<sup>6</sup>; a primeira consulta em 2 casos foi antes dos 2 anos e em 2 casos aos 10-11 anos. Em nenhum caso havia consanguinidade ou história familiar. A idade de diagnóstico variou entre 14 e 17 anos.

Todos tinham criptorquidia e micropénis, valor superior ao descrito por alguns autores, criptorquidia em 73% e micropénis 50-65%<sup>5,6</sup>, no entanto, este valor pode estar sobrevalorizado por se tratar de uma série pequena. Dois apresentavam anosmia e um hiposmia. Dos nossos casos não havia alterações do olfacto num caso. Na altura do diagnóstico todos apresentavam atraso pubertário; um apresentava estatura inferior a - 2 SD (Tabela 1). O SK pode estar associado a outras alterações clínicas como: alterações da linha média, cegueira sensorial, manchas café com leite, pé *cavum*, ataxia cerebelar, epilepsia, alterações no movimento dos olhos, sincinésia bimanual, agenesia renal unilateral<sup>1,2,6</sup>. Nos nossos casos não foram observadas estas alterações.

Todos apresentavam níveis indetectáveis de gonadotrofinas, e resposta insuficiente de testosterona após  $\beta$ -HCG. Em um dos casos havia défice de hormona de crescimento. Cariótipo 46 XY em todos os casos (Tabela 2).

A RMN-CE revelou alterações do sistema olfativo em todos os casos. Observou-se ausência ou hipoplasia bilateral dos sulcos e ou lobos olfactivos em três casos e unilateral num

TABELA 1. Apresentação clínica do síndrome de Kallman nos casos clínicos da consulta

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Criptorquidia	+	+	+	+
Micropénis	+	+	+	+
Atraso Pubertário	+	+	+	+
Adipomastia	+	-	+	-
Anosmia - A				
Hiposmia - H	H	A	A	-
Estatuta < - 2 SD	-	-	+	-

TABELA 2. Apresentação clínica do síndrome de Kallman nos casos clínicos da consulta

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Cariótipo	46,XY	46,XY	46,XY	46,XY
Gonadotrofinas	Indet.	Indet.	Indet.	Indet.
Testosterona pós $\beta$ -HCG	Insufic.	Insufic.	Insufic.	Insufic.
Prova LHRH	Pré-púbere	Pré-púbere	-	-
Outros Défices	-	-	HC	-

HC = Hormona de Crescimento; LHRH = Hormona libertadora das gonadotrofinas; Indet. = Indetectáveis; Insufic. = Insuficiente

caso (caso nº 4, que não apresentava alteração do olfacto); num caso havia atrofia dos nervos ópticos associada e noutra caso hipoplasia da adenohipófise (Tabela 3). Apesar da RMN ser um instrumento fundamental para o diagnóstico, um exame normal não deve excluir SK, uma vez que pode não mostrar alterações em 10-25% dos casos<sup>5,6</sup>. De referir que Quinton *et al*, 1996, referiu que o SK pode estar presente sem alterações do sistema olfativo na RMN, tornando-se importante para uma melhor acuidade diagnóstica o despiste de diminuição do olfacto<sup>5</sup>. Existem vários testes para avaliação do olfacto, tais como OSIT (*odor stick identification test*), teste de Toyota-Takagi e CC-SIT (*Cross-cul-*

TABELA 3. Apresentação clínica do síndrome de Kallman nos casos clínicos da consulta

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Lobos Olfactivos				
Hipoplasia/Agenesia Bil.	+	+	+	
Hipoplasia/Agenesia Esq				+
Sulcos Olfactivos				
Hipoplasia/Agenesia Bil.		+	+	
Hipoplasia/Agenesia Esq				+
Outras Alterações				
Outras Alterações			Hipoplasia AHAtrofia N.O.	

Bil. = Bilateral; Esq = Esquerda; AH = Adenohipófise; N. O. = Nervos ópticos

*tural smell identification test*), em que são testados vários tipos de cheiros diferentes<sup>10</sup>.

O SK pode ocorrer de forma esporádica ou familiar. A maioria é esporádica, sugerindo a alta frequência de mutações espontâneas nos genes envolvidos. Como os rapazes são mais frequentemente afectados do que as raparigas, o gene mais bem estudado é o Kal gene, localizado no braço curto do cromossoma X<sup>2</sup>. Estão descritas três formas herdadas: ligada ao X (Kal1), autossómica dominante (Kal2) e autossómica recessiva (Kal3)<sup>1,2,3,7</sup>. O gene responsável pela forma ligada ao X, Kal1, está localizado no cromossoma Xp22.3, foi clonado em 1999, e codifica a proteína anosmina<sup>1</sup> que pertence à classe das moléculas de adesão celular<sup>1,2,3,7</sup>. Recentemente mutações do FGFR1 (fibroblast growth factor receptor 1), no cromossoma 8p11.2-12, foram descritas como a causa da forma autossómica dominante<sup>1,3,7,11</sup>.

Em todos os casos foi efectuada indução dos caracteres sexuais secundários com esteróides sexuais. Em nenhum caso foi efectuada indução da espermatogénese (com LHRH ou gonadotrofinas), existindo ainda pouco consenso sobre a idade ideal para o seu início, sendo a criptorquidia um factor de mau prognóstico<sup>6,7,8</sup>. No caso 3, com défice de hormona de crescimento, foi feita terapêutica com hormona de crescimento.

Em conclusão, na presença de hipogonadismo hipogonadotrófico, devemos questionar e pesquisar acerca de alterações do olfacto e efectuar o estudo por RMN-CE dos sulcos e lobos olfactivos e da região hipotálamo hipofisária, para diagnóstico de SK.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cadman SM, Kim SH, Hu Y, González-Martínez D, Bouloux PM. Molecular pathogenesis of Kallmann's syndrome. *Horm Res* 2007; 67(5): 231-42.
2. Jansen C, Hendriks-Stegeman BI, Jansen M. A novel nonsense mutation of the KAL gene in two brothers with Kallmann syndrome. *Horm Res* 2000; 53(4): 207-12.
3. Loidi L, Castro-Feijóo L, Barreiro J, Quinteiro C, Cabanas P, Varela R, Alonso A, Domínguez F, Pombo M. Kallmann's syndrome with a novel missense mutation in the KAL1 gene that modifies the major cell adhesion site of the anosmin-1 protein. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005; 18(6): 545-8.

4. MacColl G, Quinton R. Kallmann's syndrome: bridging the gaps. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2005; 18(6): 541-3.
5. Abujbara MA, Hamamy HA, Jarrah NS, Shegem NS, Ajlouni KM. Clinical and inheritance profiles of Kallmann syndrome in Jordan. *Reprod Health* 2004; 24;1(1): 5.
6. Styne DM. The testes: Disorders of sexual Differentiation and Puberty in the Male in Sperling MA (ed): *Pediatric Endocrinology*. Philadelphia, Saunders 2002; Chapter 18: 599-607.
7. Layman LC. Hypogonadotropic Hypogonadism. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2007; 36: 283-296.
8. Christiansen P, Skakkebaek NE. Pulsatile Gonadotropin-Releasing Hormone Treatment of Men with Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism. *Hormone Research* 2002; 57: 32-36.
9. Traggiai C. Delayed puberty. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2002; 16(1): 139-151.
10. Hashimoto Y, Fukazawa K, Fujii M, Takayasu S., Muto T, Saito S, Takashima Y, Sakagami M. Usefulness of the Odor Stick Identification Test for Japanese Patients with Olfactory Dysfunction. *Chemical Senses* 2004; 29(7): 565-571.
11. Sato N et al. Clinical Assessment and Mutation Analysis of Kallmann Syndrome 1 (KAL1) and Fibroblast Growth Factor Receptor 1 (FGFR1, or KAL2) in Five Families and 18 Sporadic Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(3): 1079-1088.

# Doença de Addison e Doença de Graves: implicações clínicas das manifestações poliglandulares a propósito de um caso clínico

Meira C<sup>1</sup>, Guerreiro E<sup>1</sup>, Cruz R<sup>1</sup>, Valle B<sup>2</sup>, Melo P<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Interna Complementar de Medicina Interna do Centro Hospitalar do Alto Minho EPE - VC; <sup>2</sup> Especialista de Medicina Interna; <sup>3</sup> Assistente de Endocrinologia e Director do Serviço de Consulta Externa - Centro Hospitalar do Alto Minho EPE - VC.

## Correspondência:

Dra. Carla Cristina do Rego Meira › Rua do Barroco, nº 84, Vila Nova de Anha › 4900 Viana do Castelo  
E-mail: carlameira@yahoo.com › Telefone: 964764720

## RESUMO

A Doença de Graves representa um dos principais desafios nas disfunções tiroideias. As variações da resposta ao tratamento exigem acompanhamento atento, apreciação crítica da evolução clínica e analítica e adaptação da intervenção terapêutica. Apresenta-se o caso de uma doente de 29 anos, com D. Graves diagnosticada em Outubro 2004, medicada com Metibazol<sup>®</sup> com bom controlo da função tiroideia. Em Março de 2007 recorreu ao SU por vômitos, epigastralgias, astenia e emagrecimento progressivo. Apresentava Hg: 11,3 g/dl, Ureia/Creatinina: 64/1,33 mg/dL, Na/K: 127/6 mmol/L, T3 livre: 7,47 pg/mL, T4 livre: 1,89 ng/dl, TSH: 0,02 uUI/mL. Sem outras alterações de relevo nos exames auxiliares de diagnóstico nomeadamente ECG e ecografia abdominal. A doente foi orientada para a consulta de Medicina Interna onde referiu hiperpigmentação cutânea progressiva. Colocando-se a hipótese de insuficiência supra-renal (SR) procedeu-se ao doseamento dos níveis plasmáticos de cortisol [5,4 ug/dl às 8 h] e ACTH [2334 pg/mL às 8 h] confirmando-se o diagnóstico. Outras causas para a insuficiência SR foram excluídas. Iniciou corticoterapia sistémica com melhoria clínica e normalização da função tiroideia.

Este caso mostra que perante a descompensação inusitada de um doente com patologia tiroideia auto-imune dever ser equacionada a possibilidade de envolvimento poliglandular, após exclusão de outras situações comuns como o abandono da terapêutica. A Doença de Addison associada à Doença de Graves integra a Síndrome Poliglandular Auto-imune de tipo II (Schmidt) e exige especial atenção pela morbimortalidade potencialmente resultante do agravamento da tirotoxicose num contexto de insuficiência supra-renal aguda.

## PALAVRAS-CHAVE

Hipertiroidismo; Síndrome poliglandular; Doença de Addison.

## SUMMARY

Graves disease represents one of the main challenges in thyroid dysfunctions. The variations in response to the treatment demand a thorough follow up, critical appreciation of clinical and analytical evolution and surgical intervention adaptation. Here is the case of a 29 year old woman, with Graves disease diagnosed in October 2004, taking Metibazol<sup>®</sup> with good control of thyroid function. In March 2007 came to the ER with vomits, epigastralgia, astheny and progressive lost of weight. Presented Hg: 11,3 g/dl, Urea/Creatinine: 64/1.33 mg/dL, Na/K: 127/6 mmol/L, T3 livre: 7,47 pg/mL, T4 free: 1,89 ng/dl, TSH: 0,02 uUI/mL. Without any other changes in auxiliary diagnosed exams such as ECG and abdominal echography. The patient was advised to Internal Medicine where she mentioned progressive skin hyperpigmentation. Suggesting the hypothesis of supra-renal failure (SR) it was administrated the dosage of plasmatic levels of cortisol [5,4 ug/dl at 8 am] e ACTH [2334 pg/mL at 8 am] thus confirming the diagnosis. Other causes for supra-renal failure were left out. She begun systemic

*corticotherapy with clinical improvement and normalisation of thyroid function. This case shows that when facing an unusual decompensation of a patient with an auto-immune thyroid pathology one must consider the possibility of a polyglandular situation, after excluding other common situations like the abandonment of the therapeutics. Addison disease associated with Graves disease is a part of Type II Auto-immune Polyglandular Syndrome (Schmidt) and demands special attention due to the morbidity/mortality potentially resultant from the aggravation of thyrotoxicosis in a context of acute supra-renal failure.*

#### KEY-WORDS

*Hyperthyroidism; Polyglandular syndrome; Addison Disease.*

## INTRODUÇÃO

A Síndrome Poliglandular Auto-imune (SPA) inicialmente foi definida como insuficiência endócrina multiglandular associada a uma doença auto-imune. Neufeld & Blizzard em 1980 sugeriram a classificação da SPA em 4 tipos baseados em critérios clínicos.

A SPA tipo I é caracterizada por candidíase crónica, hipoparatiroidismo crónico e Doença de Addison. A SPA tipo II, também designada síndrome de Schmidt, caracteriza-se pela coexistência de doença de Addison (sempre presente), doença auto-imune da tiróide e/ou diabetes mellitus tipo 1. O tipo III é caracterizado por doença auto-imune da tiróide associada a outra doença auto-imune (excluindo doença de Addison e/ou hipoparatiroidismo). O tipo IV corresponde às diferentes combinações clínicas de doenças auto-imunes não incluídas nos grupos prévios<sup>1</sup>.

A SPA tipo II é uma doença rara, com uma incidência de 1,4-4,5 casos por cada 100 mil habitantes<sup>2</sup>, e uma prevalência de 1,4 a 2,0 por 100 mil habitantes<sup>3</sup>. Embora possa ocorrer em qualquer idade, é mais comum na faixa dos 30 a 40 anos de idade, sendo as mulheres três vezes mais afectadas que os homens<sup>2</sup>. Em cerca de 50 por cento dos casos de SPA II, a insuficiência supra-renal (SR) é a alteração endócrina inicial<sup>4</sup>. A incidência da insuficiência SR primária é estimada em cerca de cinco casos por 100 mil pessoas nos Estados Unidos<sup>5</sup>. Na Europa, o número de novos casos estima-se em 11 a 14 por 100 mil<sup>3</sup>. Na primeira metade de século XX a tuberculose era a causa mais comum mas actualmente as doenças auto-imunes representam 44 a 94% dos casos.

Na SPA II a doença tiroideia auto-imune ocorre em 69% a 82% dos casos conforme as

séries<sup>1</sup>. De acordo com revisão de C. Betterle 50% apresentavam tiroidite crónica e 21% apresentavam doença de Graves. Habitualmente a doença de Graves desenvolve-se antes da doença de Addison enquanto a tiroidite crónica desenvolve-se simultaneamente ou depois.

Outras doenças auto-imunes que também se podem desenvolver num contexto se SPA incluem – hipogonadismo hipergonadotrófico (4 a 9%), vitiligo (4,5 a 11%), alopecia (1 a 4%), hepatite auto-imune (4%), gastrite atrófica crónica, anemia perniciosa (4,5 a 11%)<sup>1</sup>.

O quadro clínico desta síndrome é dominado pelas manifestações de insuficiência SR, com um conjunto de sinais e sintomas algo inespecíficos mas que no seu todo sugerem este problema: astenia, fadiga, náuseas, vômitos, aumento da pigmentação cutânea e hipotensão arterial.

O teste padrão para diagnóstico de insuficiência SR é a estimulação com cositropina, mas o nível de cortisol entre as 6:00 e as 8:00 também pode ser usado para diagnóstico porque quando este é baixo é altamente sugestivo de insuficiência<sup>3</sup>. A avaliação destes quadros envolve igualmente o estudo funcional (doseando-se TSH e T4 livre) e auto-imune da tiróide, nos doentes com tiroidite de Hashimoto os anticorpos anti-peroxidase e anticorpos anti-tiroglobulina encontram-se elevados em 80 a 90% e 60 a 70% respectivamente<sup>5</sup>. Anticorpos anti-córtex da SR são muitas vezes encontrados na SPA II, e os anticorpos [anti] 21-hidroxilase são altamente sensíveis e específicos para a insuficiência primária SR auto-imune<sup>6</sup>.

O tratamento hormonal destes quadros poliglandulares é na essência, o mesmo que se recomenda para cada doença individualmente, embora a substituição corticóide deva sempre assumir prioridade.

## DESCRIÇÃO DO CASO CLÍNICO

Apresenta-se o caso clínico de uma mulher de 29 anos, com doença de Graves diagnosticada em Outubro 2004. Nessa altura apresentava anticorpos anti-receptores de TSH (TRAbs) claramente elevados (71,58 – positivo >14) e, ecograficamente uma tiróide moderadamente aumentada, heterogénea e micronodular (Tabela 1).

Apresentava bom controlo da função tiroideia. Na ocasião estava medicada com Metibazol® 5 mg/dia (em redução).

Em Março de 2007 recorreu ao SU por vómitos e epigastralgias. Desde Dezembro/06 que tinha episódios esporádicos de náuseas e vómitos, sem relação com a alimentação, que

se tornaram mais frequentes no mês anterior. Referia igualmente anorexia, astenia e emagrecimento que não sabia quantificar. Negava febre, alterações do trânsito intestinal, queixas respiratórias ou queixas urinárias. No exame objectivo apresentava-se consciente, orientada com mucosas coradas e hidratadas. Eupneica, hipotensa (TA: 95/55 mmHg, FC: 85 bpm) e apirética (T. axilar: 36 °C). Auscultação Cardíaca: S1 e S2 presente, sem sopros. Auscultação Pulmonar: sons pulmonares presentes, sem ruídos adventícios. Abdómen: dor à palpação profunda na região epigástrica, sem sinais de irritação peritoneal, sem organomegalias palpáveis. Sem gânglios palpáveis. Sem outras alterações relevantes.

Apresentava Hg: 11,3 g/dl, Ureia/Creatinina: 64/1,33 mg/dL, Na/K: 127/6 mmol/L, T3 livre: 7,47 pg/mL, T4 livre: 1,89 ng/dl, TSH: 0,02 uUI/mL. Na tabela 2 pode observar-se a evolução da função tiroideia desde o diagnóstico até esta altura. A radiografia pulmonar, a análise da urina tipo 2, o electrocardiograma e ecografia abdominal e renal não revelavam alterações.

Foi medicada com metimazol 7,5 mg qd e orientada para a consulta de Medicina Interna e Endocrinologia.

Na consulta de Medicina Interna mantinha as mesmas queixas mas referia também escurecimento progressivo da pele (desde há vários meses). No exame físico não foram detectadas alterações de relevo, excepto a cor da pele comparativamente ao que era evidente numa fotografia que trazia consigo. Na ocasião desta consulta apresentava os presentes resultados analíticos na Tabela 3.

Colocando-se a hipótese de insuficiência supra-renal procedeu ao doseamento dos níveis plasmáticos de cortisol [5,4 ug/dl às 8 h] e ACTH [2334 pg/mL às 8 h] confirmando-se o diagnóstico. Outras causas para a insuficiência SR foram excluídas. Iniciou corticoterapia sistémica (hidrocortisona 30 mg/dia), transitoriamente esteve medicada com Letter® por apresentar hipotireoidismo, com melhoria clínica e posterior normalização da função tiroideia (Tabela 4).

TABELA 1. Ecografia da Tiróide

ECOGRAFIA DA TIRÓIDE: a tiróide com dimensões aumentadas, lobo direito 28x53x19 mm, e o esquerdo 21x57x20 mm, respectivamente de diâmetros transversal, longitudinal e antero-posterior. Os contornos da glândula são lobulados e a ecoestrutura do parênquima é difusamente heterogénea, evidenciando um padrão micronodular, com pequenos nódulos que não excedem os 6 mm. Estes aspectos sugerem um quadro de bócio multinodular.

TABELA 2.

	Out/2004 (ocasião do diagnóstico de D. Graves)	2/Março/2007	17/Março/2007 (no serviço de urgência)	Valores de Referência
T3L	>20	3,35	7,47	2,3-4,2 pg/ml
T4L	6,88	1,01	1,89	0,89-1,76 ng/dl
TSH	0,008	1,86	0,02	0,35-5,5 µUi/ml

Os valores da função tiroideia desde o diagnóstico até à altura que recorreu ao serviço de urgência.

TABELA 3.

Hg (g/dl)	MCV (fl)	Leuc (10 EXP9)	N/L (%)	PlaQ (10 EXP9)	U/C (mg/dl)	Na/k (mmol/L)	Glicose (mg/dL)
10,6	83,6	5,06	35/50	325	71/1,13	132/6,6	76

T3 L (pg/mL)	T4 L (ng/dl)	TSH (µUI/mL)	Cálcio/Fósforo (mg/dl)
7,47	1,89	0,02	9,3/5,1

Os resultados analíticos observados na consulta da Medicina Interna

TABELA 4.

	Valores de Referência	
T3 L	1,45	2,3-4,2 pg/ml
T4 L	< 0,4	0,89-1,76 ng/dl
TSH	86,55	0,35-5,5 µUL/ml
CORTISOL	2	4,3-22,4
ACTH	2334	9-52 pg/ml

Os valores analíticos da função tiroideia, cortisol e ACTH

## COMENTÁRIO

Calcula-se que um quarto dos doentes com uma doença auto-imune irá desenvolver outra doença auto-imune durante sua vida<sup>3</sup>.

Cinquenta por cento dos doentes com insuficiência SR auto-imune podem desenvolver SPA II motivo pelo qual a doença da tiróide e DM deve ser avaliada cada 5 anos<sup>1</sup>. Por outro lado só 1% dos doentes com patologia da tiróide irão desenvolver insuficiência SR<sup>3</sup>.

A doença de Graves representa um dos principais desafios nas disfunções tiroideias. As variações da resposta ao tratamento exigem acompanhamento atento, apreciação crítica da evolução clínica e analítica, e adaptação da intervenção terapêutica.

Este caso mostra-nos que perante a descompensação inusitada de um doente com patologia tiroideia auto-imune dever ser equacionada a possibilidade de envolvimento poliglandular, após exclusão de outras situações comuns como, por exemplo, o abandono da terapêutica. A doença de Addison associada à doença de Graves integra a Síndrome Poliglandular Auto-imune de tipo II (Schmidt) e exige especial atenção pela morbi-mortalidade potencialmente resultante do agravamento da tirotoxicose num contexto de insuficiência supra-renal aguda.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Betterle C, Zanchetta R. Update on autoimmune polyendocrine syndromes. *Acta Biomed* 2003; 74(1): 9-33.
2. Chen QY, Kukreja A, Maclaren NK. The autoimmune polyglandular syndromes. In: *Endocrinology 4<sup>th</sup> Edition*. De Groot LJ, Jameson JL (Eds.) W.B. Saunders Company. Philadelphia 2001; Chapter 41: 587-99.
3. Majeroni BA, Patel P. Autoimmune Polyglandular Syndrome, Type II. *Am Fam Physician* 2007; 75: 667-70.
4. Schatz DA, Winter WE. Autoimmune polyglandular syndrome. II: Clinical syndrome and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002; 31: 339-52.
5. Falorni A, Laurenti S, Santeusano F. Autoantibodies in autoimmune polyendocrine syndrome type II. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002; 31: 369-89.
6. Falorni A, Laurenti S, De Bellis A, Zanchetta R, Tiberti C, Arnaldi G et al, for the SIE Addison Study Group. Italian Addison network study: update of diagnostic criteria for the etiological classification of primary adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1598-604.