

Diabetes Mellitus secundária, a ponta do *iceberg*: a propósito de dois casos clínicos[#]

Secondary Diabetes Mellitus, the tip of the iceberg: a report of two clinical cases

Fernanda Paixão Duarte*, Dinis Reis**, Pedro Barão***, Isabel Sargento***, Salete Silva[§], Luís Dutschmann^{§§}

Resumo

Descrevemos dois casos clínicos raros de Diabetes Mellitus (DM) secundária, cuja avaliação etiológica revelou um macroadenoma hipofisário secretor de GH e um tumor secretor de cortisol, localizado unilateralmente na cortical da suprarrenal. Ambos os casos têm a particularidade de terem sido internados pelo Serviço de Urgência com quadros agudos associados à diabetes, antes de serem conhecidas as patologias endócrinas subjacentes. O primeiro (Acromegalia) foi internado por hiperglicemia grave e hiperosmolalidade. O segundo foi internado por hipoglicemia iatrogénica e tratava-se de um carcinoma, forma rara de manifestação da Síndrome de Cushing.

Tecemos algumas considerações teóricas sobre a fisiopatologia da hiperglicémia secundária a estas doenças. Referimos alguns conhecimentos actuais sobre a epidemiologia, o diagnóstico, o tratamento e o prognóstico de ambas as endocrinopatias.

Palavras chave: Diabetes Mellitus secundária, Acromegalia,

Síndrome de Cushing, Carcinoma da suprarrenal.

Abstract

We describe two rare cases of secondary Diabetes Mellitus associated with a GH-secreting pituitary macroadenoma and to a unilateral cortisol-secreting adrenal tumour. The patients were admitted in the emergency room, before the endocrine diagnosis had been made, because of acute complications associated with diabetes. The clinical presentation of the first patient (Acromegaly) was serious hyperglycaemia and an increased plasma osmolality. The second case, an adrenal carcinoma, was an uncommon type of Cushing's syndrome, with acute insulin-induced hypoglycaemia.

Briefly, we discuss the pathophysiology, epidemiology, diagnosis, management and prognosis of these endocrine diseases.

Key words: Secondary diabetes mellitus, acromegaly, Cushing's syndrome, adrenocortical carcinoma.

Introdução

A Diabetes Mellitus, qualquer que seja a sua etiologia, é definida e diagnosticada pela existência de níveis persistentemente elevados de glicemia. A gravidade dos sintomas é principalmente determinada pelo grau de insuficiência de acção da Insulina.¹

O clássico conceito de “diabetes mellitus secundária”, hoje em dia considerado como “outros tipos

de diabetes” na classificação da O.M.S.,² inclui um conjunto heterogéneo de situações onde constam algumas endocrinopatias.

Estas endocrinopatias associam-se a vários graus de intolerância à glucose, quer porque diminuem a secreção de insulina, quer porque induzem insulinoresistência e contribuem para uma percentagem pouco significativa dos casos de DM. A consequente hiperglicemia é habitualmente moderada e a presença de DM franca com sintomatologia é mais rara.^{3,4} A cetoacidose é uma complicação pouco frequente, não se podendo dizer o mesmo da hiperosmolalidade.⁴

A prevalência de DM em doentes com acromegalia varia de 30 a 56% consoante as séries, é mais frequente no sexo feminino e depende da predisposição das populações para a DM tipo 2 e dos níveis de somatomedina C (IGF-1). Nas populações com síndrome de Cushing (iatrogénico ou endógeno) a prevalência de DM varia entre 10 e 20%, mas 25 a 95 % dos indi-

*Chefe de Serviço de Medicina Interna

**Assistente Hospitalar de Endocrinologia

***Interno do Internato Complementar

§Directora do Serviço de Anatomia Patológica do H.F.F.

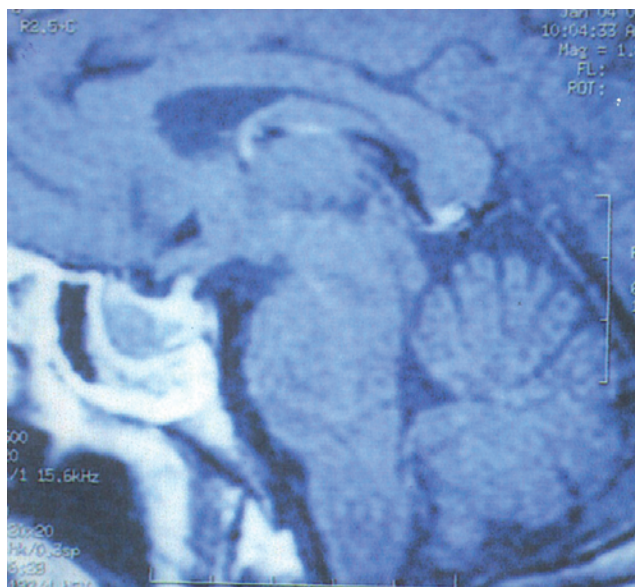
§§Director do Serviço de Medicina II do H.F.F.

Serviço de Medicina II, Hospital Fernando Fonseca, Amadora.

[#]Apresentados no Congresso Nacional de Medicina Interna (Porto, 2000)

Recebido para publicação 12.09.05

Aceite para publicação 20.04.2006



RMN hipotálamo-hipofisária: volumoso tumor localizado na sela turca.

FIG. 1

víduos com hiper cortisolismo manifestam glicemias pré-prandiais normais e hiperglicemias pós-prandiais que variam com os níveis de corticosteróides. A DM é independente da causa do hiper cortisolismo.^{4,5}

De entre as várias endocrinopatias causadoras de DM, descrevemos um caso de Acromegalia e outro de Síndrome de Cushing.

Caso 1

Doente do sexo feminino, 62 anos, raça caucasiana, portadora de HTA e de DM tipo 2 com dois anos de evolução, medicadas, respectivamente, com Captopril e Metformina.

Internada no Serviço de urgências (SU) do Hospital Fernando Fonseca (HFF) em Dezembro de 1999, por prostração, confusão mental, desidratação, polipneia, taquicardia, PA = 180/100 mmHg e glicemia capilar = 907 mg/dL. Notava-se, também, proeminência supraciliar, alargamento das asas do nariz, lábios espessos, prognatismo significativo, espessamento das pregas da face, dentes afastados, procidência da cartilagem laríngea, alargamento e espessamento das extremidades (mãos e pés).

As análises de bioquímica do sangue efectuadas revelaram glicemia = 900 mg/dL, creatinina = 1.6 mg/dL, ureia = 125 mg/dL, Na⁺ = 151.5 mEq/L, K⁺ = 5.7 mEq/L e Cl⁻ = 118 mEq/L.

QUADRO I

Níveis hormonais da doente 1

Hormonas (níveis normais)	Níveis da doente
T3 (0.45 – 1.37 ng / ml)	1.0
T4 (4.5 – 12 µg / dl)	8.0
TSH (0.49 – 4.6 µUI / ml)	1.89
PRL (< 24 ng / ml)	20.2
ACTH (10.0 – 70.0 µUI / ml)	21.0
Cortisol sérico (7.0 – 25.0 µg / ml)	21.3
IGF-I (78 – 258 ng / ml)	693.8
IGFBP-3 (1.7 – 6.94 mg / ml)	5.0
GH (0 – 6.5 ng / ml)	11.0

No internamento no Serviço de Medicina II, procedeu-se a doseamentos hormonais, para confirmação de acromegalia. Os doseamentos das hormonas tiroideias, TSH, Prolactina (PRL), ACTH e Cortisol, foram normais (*Quadro I*).

A Ressonância Magnética Nuclear (RMN) hipotálamo-hipofisária mostrou um volumoso tumor localizado na sela turca, sem invasão do seio cavernoso e sem compromisso do quiasma óptico (*Fig.1*). O exame neuro-oftalmológico foi normal.

Procedeu-se a avaliação da reserva hipofisária pela prova de estimulação múltipla com TRH, LH-RH e hipoglicemia insulínica (*Quadro II*).

Durante o internamento assistiu-se a normalização metabólica pela administração de soros e terapêutica da diabetes.

Foi submetida a adenomectomia hipofisária por via transfenoidal, e o diagnóstico histológico da peça operatória revelou tratar-se de um adenoma eosinófilo da hipófise com algumas células vacuolizadas e imuno-histoquímica positiva para GH.

Um mês após a intervenção cirúrgica foi suspensa a terapêutica com antidiabéticos orais, pela inexistência de hiperglicemias. Desde então tem, persistentemente, normoglicemias. Houve redução das manifestações clínicas da acromegalia e da pressão arterial.

Mantém-se sob vigilância clínica e laboratorial em consulta hospitalar.

Caso 2

Doente do sexo feminino, 75 anos, raça caucasiana,

QUADRO II

Prova múltipla de reserva hipofisária (TRH-200 µg, LH-RH- 100 µg e Insulina- 0.15 UI / Kg e.v.)

Hormonas	Basal	30 min	60 min	90 min	Observações
TSH (µUI/ml)	1.0	11.0	10.0	7.0	(a)
LH (mUI/m)	16.4	50.3	49.4	55.7	(a)
FSH (mUI/ml)	40.9	47.7	56.0	52.6	(a)
PRL (ng/ml)	23.0	67,0	53.0	58.0	(a)
GH (ng/ml)	27.9	22.1	22.5	18.1	(b)
Cortisol (ng/ml)	5.9	14.3	20.5	24.4	(a)

(a) – Resposta normal para a idade e o sexo.
(b) – Níveis compatíveis com hipersecreção hipofisária.

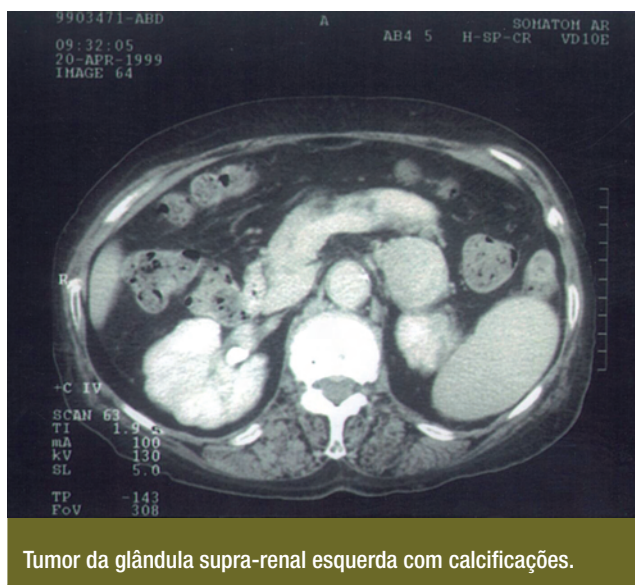


FIG. 2

com HTA e insuficiência cardíaca com vários anos de evolução e com DM tipo 2 seguida, desde dois anos antes, numa Consulta de Diabetologia. Tratada com Insulina de acção intermédia (26 UI ao pequeno almoço e 16 UI ao jantar) e referindo episódios frequentes de hipoglicemias sintomáticas.

Conduzida ao SU do HFF em 01/07/99, por confusão mental, ansiedade, agitação psíquica e hiperdiaforese fria profusa. À entrada no SU estava em coma, com 120 ppm, PA = 193/107 mmHg, glicemia capilar = 18 mg / dl, fervores pulmonares de estase e edema bilateral abaixo dos joelhos. Após administração ev

em bolus de 80 mL de glucose a 30 % em água e de dextrose a 10 % em água, assistiu-se á normalização dos níveis de glicemia capilar e a recuperação da vigiidade

Ao restante exame objectivo observava-se fácies lunar, obesidade centrípeta, *buffalo neck like*, pele fina com equimoses, diminuição das massas musculares e miastenia acentuada de predomínio proximal. Sem sinais de hiperandrogenismo.

O electrocardiograma revelava fibrilhação auricular com frequência de 120 / min, sem alterações de repolarização sugestivas de isquemia. O telerradiograma PA do tórax mostrou aumento do índice cardio-torácico, sem lesões pleuroparenquimatosas. A avaliação analítica geral detectou hemoglobina = 13.9 g/dl, leucócitos = 14.5 x 10³ / mm³ (neutrófilos = 84.7%), plaquetas = 251 x 10³ / mm³, TGO = 50 U / l, TGP = 50 U / l, Na+ = 146 mEq / l, K + = 2.3 mEq / l.

Após transferência para o serviço de Medicina II-A procedeu-se a investigação dos estigmas sugestivos de síndrome de Cushing, manifestando hipercortisolémia com níveis de ACTH normais (*Quadro III*). Não foram doseados os androgénios séricos. O ecocardiograma deu a conhecer hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo com boa função sistólica global, dilatação das cavidades direitas e regurgitação mitral ligeira. A TC da sela turca não revelou alterações e a TC abdominal mostrou formação sólida com 5,0 x 4,5 x 3,5 cm de diâmetro com algumas calcificações, localizada na glândula suprarrenal esquerda e deslocando anteriormente a cauda do pâncreas (*Fig. 2*).

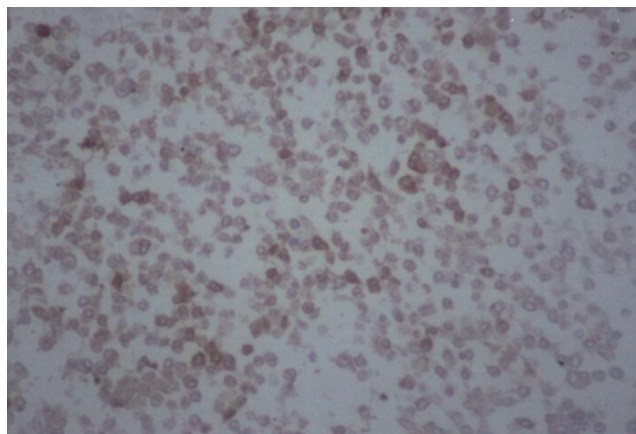
Manteve sempre hiperglicemias, apesar da terapêutica com insulina. Não chegou a concluir a cintigrafia com iodo-norcolesterol, tendo falecido no 10º dia de internamento.

No exame necrópsico verificou-se hipertrofia cardíaca, trombos no apêndice auricular esquerdo e volumoso tumor da cortical da suprarrenal com 5 cm de diâmetro. O exame histopatológico da suprarrenal esquerda provou tratar-se de carcinoma da suprarrenal com imuno-histoquímica positiva para NSE (*Fig. 3*).

Discussão

Caso 1

A Acromegalia é uma doença rara com incidência de



Padrão histológico de carcinoma da supra-renal com imuno-histoquímica positiva para NSE.

FIG. 3

4 a 6:1.000.000/ano (pico entre os 30 e 60 anos) e prevalência, na Europa, de 40:1.000.000. Sem predomínio de sexo, é, habitualmente, insidiosa, sendo o diagnóstico frequentemente efectuado 5 a 10 anos após o início dos sintomas. Caracteriza-se pelo crescimento excessivo e local do osso, em particular dos ossos do crânio, da mandíbula e das extremidades, em consequência da hiperprodução crónica da hormona de crescimento (GH) pela hipófise. A produção ectópica ocorre em alguns tumores malignos. No entanto, não chega a desencadear as características manifestações clínicas da doença.^{6,7,8}

O diagnóstico é confirmado pela demonstração da hipersecreção de GH, quer através do doseamento elevado do IGF-1, quer através da não redução da GH para níveis séricos inferiores a 2 ng/ml no teste de supressão pela hiperglicemia oral.^{7,9}

Na doente descrita verificaram-se estes critérios de diagnóstico, tendo-se demonstrado, através da RMN hipotálamo-hipofisária com gadolínio, a presença de um macroadenoma na hipófise cuja histologia confirmou o diagnóstico. O macroadenoma ocorre mais frequentemente do que o microadenoma.

Os níveis elevados de GH e de IGF-1 são responsáveis pela hiperglicemia persistente na doente, quer pela produção excessiva de glucose, quer pela diminuição da captação da glucose pelo músculo. Esta insulinoresistência depende dos níveis de IGF-1 e tem sido demonstrada pela técnica do *clamp euglicémico hiperinsulinémico*.⁴

Na data do internamento a doente tinha hiperгли-

QUADRO III

Níveis hormonais da doente 2

Hormonas (níveis normais)	Níveis da doente
T3 (0.45 – 1.37 ng/ml)	1.2
T4 (4.5 – 12 µg/dl)	12.5
TSH (0.49 – 4.6 µUI/ml)	0.5
ACTH (10.0 – 70.0 µUI/ml)	46.0
Cortisol sérico (7.0 – 25.0 ng/ml)	44.5
17-Ceto-esterídes urina (5.0 – 15 mg/24 h)	44.4
Aldosterona plasmática (horizontal:12-125 pg/ml)	50.0
Renina plasmática (horizontal: 4.0 – 8.8 ng/ml/h)	1.2

cemia grave e aumento da osmolalidade sérica.

À semelhança do que vem descrito na literatura médica, assistiu-se a descida dos níveis de glicemia com a redução dos níveis séricos de IGF-1 e de GH, tendo deixado de ser necessário o recurso a terapêutica com antidiabéticos orais (ADO).⁴ Estes resultados foram obtidos apenas pela remoção, por via transfenoidal, do tumor. No entanto, é necessário continuar a vigilância clínica e laboratorial, com doseamentos regulares da glicemia e da IGF-1, e com a realização de provas de supressão da GH pela hiperglicemia. Estas permitem-nos decidir sobre a necessidade de procedermos a outras terapêuticas complementares, nomeadamente a farmacológica ou, eventualmente, a radioterapia, e sobre a necessidade de instituir terapêutica antidiabética. Níveis de GH < 2 ng / ml dentro de duas horas após sobrecarga glicémica e IGF-I dentro dos parâmetros normais eram considerados critérios de cura.^{9,10} Em 1999 foram redefinidos esses critérios, em conferência de consenso realizada em Itália, não devendo ultrapassar o limite de 1 ng/ml.¹¹

Salienta-se que cerca de um terço dos doentes portadores de Acromegalia e D.M. toma ADO, necessitando os restantes do recurso à Insulina, para a normalização glicémica.

O tratamento da acromegalia faz-se pela remoção cirúrgica do tumor secretor de GH, pela administração de Octreótido ou dos seus análogos e pela radioterapia

externa hipofisária. Estes procedimentos terapêuticos podem fazer-se isoladamente (sendo a microcirurgia transfenoidal o tratamento inicial de escolha), ou em associação, consoante a resposta a cada uma destas terapêuticas.^{7,8,9,10,12} Com a aplicação correcta de cada uma destas formas terapêuticas conseguem-se reduzir as complicações cardiovasculares, cerebrovasculares e neoplásicas, com a consequente diminuição da taxa de mortalidade. Estando a D.M. implicada no risco cardiovascular, é de extrema importância a obtenção de um bom controlo metabólico, cujo resultado mais fiável se obtém pela normalização dos níveis de GH e de IGF-1.⁴

Caso 2

A Síndrome de Cushing caracteriza-se pelo excesso de corticosteróides, de origem exógena ou de origem endógena, em circulação. Neste caso, a hipercortisolémia deve-se, quer à produção autónoma pela suprarrenal (ACTH-independente), quer à estimulação desta glândula pela ACTH de origem hipotálamo-hipofisária ou ectópica.

Desconhece-se a verdadeira incidência da Síndrome de Cushing, mas estima-se que a forma endógena se distribui na seguinte proporção: hipofisária (70%), tumor da suprarrenal (15%) e ectópica (15%). A distribuição por sexos e idades varia com a etiologia.^{8,13,14,15} Pode ocorrer com ou sem (forma subclínica, mais frequente) sintomas e sinais clínicos típicos. No entanto, ambas as formas de apresentação cursam, em elevada percentagem, com hipertensão arterial, obesidade e diabetes.^{15,16,17,18}

Para se proceder ao diagnóstico de Síndrome de Cushing é necessário demonstrar a hipersecreção de cortisol. O teste de supressão simples com dexametasona é o melhor teste de rastreio. A determinação da cortisolúria de 24 horas também é um bom teste para demonstrarmos o hipercortisolismo; no entanto, o seu valor é pequeno na Síndrome de Cushing subclínica.^{14,15,17,19}

Níveis de cortisol sérico matinal superiores a 5.0 µg/dl, após administração oral de dexametasona (1 mg) à noite, indicam a presença de S. de Cushing. No entanto, mais recentemente tem-se considerado que níveis matinais inferiores a 1.8 µg/dl excluem aquela síndrome.^{15,16,20}

Neste caso clínico demonstra-se que a D.M. está associada à hipersecreção de cortisol por um tumor da suprarrenal. Esta hipercortisolémia é responsável,

principalmente, pela insulinoresistência nos tecidos periféricos a nível pós-receptor, mas também pela insulino-pénia relativa. Assim, a hiperglicemia deve-se mais ao défice de utilização do que ao excesso de produção de glucose.^{4,18,21,22}

Não foi possível obter resultados terapêuticos na doente em questão porque o desfecho foi precocemente fatal.

O principal objectivo terapêutico da Síndrome de Cushing é a normalização da cortisolémia, sem a qual a doença tem mau prognóstico.

O tratamento do tumor da suprarrenal faz-se pela ablação da glândula doente.

Estes doentes têm insuficiência suprarrenal no pós-operatório porque o eixo hipotálamo-hipófise e a glândula contralateral se encontram suprimidos pelo excesso prolongado de cortisol, razão pela qual é necessária terapêutica de substituição com glucocorticóides até se assistir á sua recuperação funcional.^{15,16}

O diagnóstico histológico da glândula suprarrenal doente removida por exame necrópsico revelou-nos um carcinoma.

Os tumores da suprarrenal, mais frequentes no sexo masculino, representam cerca de 10% dos casos de Síndrome de Cushing endógena e são a causa mais comum de S. de Cushing ACTH-independente, sendo a maioria adenomas, potencialmente curáveis. Os carcinomas são muito raros (incidência aproximada de 1 a 2:1.000.000 / ano), produzem habitualmente outras hormonas além do cortisol e recidivam frequentemente. São critérios de diagnóstico histológico de malignidade o pleomorfismo nuclear, as mitoses, a necrose e a invasão vascular e linfática. Estes tumores são habitualmente capsulados e, por vezes, não têm qualquer destes critérios.^{15,16}

A D.M. é uma doença evolutiva e, na maioria das vezes, incurável, embora o aparecimento e o agravamento das suas complicações possam ser atrasados com tratamentos adequados e com a persistência dum bom controlo metabólico.

Nos casos raros de D.M. secundária a endocrinopatias é possível atingir-se a cura quando se procede ao tratamento da causa subjacente e se obtém a consequente normalização dos níveis hormonais implicados.

Torna-se importante proceder a uma completa e cuidada avaliação clínica de todos os doentes portadores de intolerância à glucose ou de D.M., já que

nos permite estabelecer a orientação diagnóstica dos casos cujo tratamento etiológico poderá levar à normalização glicémica.

Ambos os casos clínicos descritos consistem em endocrinopatias causadoras de D.M., cujas hipóteses diagnósticas foram propostas na sequência da observação no serviço de urgências ao qual as doentes recorreram por hiperglicemia ou por hipoglicemia iatrogénica sintomática. ■

Bibliografia

1. Tchobroutsky G. Définition, diagnostic, classification des diabètes sucrés. In: Tchobroutsky G, Slama G, Assan R, Freychet P, eds. *Traité de Diabétologie*. Éditions Pradel 1990:253- 262.
2. Alberti KGMM, Zimmet PZ. Definition, diagnosis, and classification of diabetes mellitus and its complications. Part I: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of WHO consultation. *Diab Med* 1998; 15: 539-553.
3. Suzuki S. Diabetes secondary to endocrinopathies. *Nippon Rinsho* 1996; 54(10):2709-2714.
4. Lebovitz HE, MacFarlane SI. Hyperglycemia secondary to nondiabetic conditions and therapies. In: DeGroot LJ, Jameson JL, eds. *Endocrinology* 5th ed. Vol.1, WB Saunders Company 2006:1119- 1127.
5. Biering H, Knappe G, Gerl H, Lochs H. Prevalence of diabetes in acromegaly and Cushing syndrome. *Acta Med Austriaca* 2000; 27(1):27-31.
6. Morange I, Jaquet P. Acromegaly. *Rev Prat* 1996; 46(12):1482-1485.
7. Clayton RN. Treatment goals in acromegaly: what are they and how can they be achieved? In: Lamberts SWJ, ed. *Octreotide: the next decade*, Bristol: BioScientifica Lda 1999: 69-84.
8. Aron DC, Findling JW, Tyrrell JB. Hypothalamus & Pituitary. In: Greenspan FS, Gardner DG, eds. *Basic & Clinical Endocrinology*, London: Prentice Hall International Lda 2001: 100-162.
9. Melmed S, Jackson I, Kleinberg D, Klibanski A. Current treatment guidelines for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:2643-2652.
10. Newman CB. Medical therapy for acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28(1):171-190.
11. Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini F, Frohman L, Ho K, Veldhuis J, Wass J, Von Werder K, Melmed S. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:526-529.
12. Maugans TA, Coates ML. Diagnosis and treatment of acromegaly. *Am Fam Physician* 1995; 52(1):207-213.
13. Orth DN. Cushing's Syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332(12):791-803.
14. Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocrine Reviews* 1998;19(5):647-672.
15. Aron DC, Findling JW, Tyrrell JB. Glucocorticoids & adrenal androgens. In: Greenspan FS, Gardner DG, eds. *Basic & Clinical Endocrinology*, London: Prentice Hall International Lda 2001: 334-376.
16. Nieman LK. Cushing's Syndrome. In: DeGroot LJ, Jameson JL, eds. *Endocrinology* 4th ed. Vol.2 WB Saunders Company 2000:1691-1715.
17. Raff H, Findling JW. A Physiologic Approach to Diagnosis of the Cushing Syndrome. *Ann Intern Med* 2003;138: 980-991.
18. Nestler JE, Mc Clanahan MA. Diabetes and adrenal disease. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1992; 6(4): 829-847.
19. Reincke M. Subclinical Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29(1):43-56.
20. Wood PJ, Barth JH, Freedman DB, Perry L, Sheridan B. Evidence for the low dose dexamethasone suppression test to screen for Cushing's syndrome - recommendations for a protocol for biochemistry laboratories. *Ann Clin*

Biochem 1997; 34(Pt 3):222-229

21. Bowes SB, Benn JJ, Scobie IN, et al. Glucose metabolism in patients with Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991; 34(4): 311-316.

22. Friedman TC, Mastorakos G, Newman TD et al. Carbohydrate and lipid metabolism in endogenous hypercortisolism: shared features with metabolic syndrome X and NIDDM. *Endocrine J* 1996; 43(6):645-655.