

Síndrome de Mauriac: reporte de caso en un centro de tercer nivel

Mauriac syndrome: case report in a tertiary care center

DOI: 10.46932/sfjdv3n2-023

Received in: February 15th, 2022

Accepted in: March 1st, 2022

Eduardo Alejandro Galeazzi Sol

Residente de Tercer año de Pediatría

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre

Dirección: Avenida Félix Cuevas #540, Colonia del Valle, CP 03229, Alcaldía Benito Juárez, Ciudad de México, CDMX

Correo electrónico: edugaleazzi1624@hotmail.com

Eduardo Augusto Ordoñez Gutiérrez

Jefe de Servicio de Medicina Interna Pediátrica

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre

Dirección: Avenida Félix Cuevas #540, Colonia del Valle, CP 03229, Alcaldía Benito Juárez, Ciudad de México, CDMX.

Correo electrónico: doclalo53@yahoo.com

María Fernanda Acosta Martínez

Endocrinóloga Pediatra adscrita al Servicio de Medicina Interna Pediátrica

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre

Dirección: Avenida Félix Cuevas #540, Colonia del Valle, CP 03229, Alcaldía Benito Juárez, Ciudad de México, CDMX

Correo electrónico: feracosta@hotmail.com

Gerardo Ramón Zaragoza-Arévalo

Gastroenterólogo Pediatra adscrito al Servicio de Medicina Interna Pediátrica

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre

Dirección: Avenida Félix Cuevas #540, Colonia del Valle, CP 03229, Alcaldía Benito Juárez, Ciudad de México, CDMX

Correo electrónico: gerardozaragoza69@yahoo.com.mx

RESUMEN

Introducción: el síndrome de mauriac se caracteriza por glucogenosis hepática, hepatomegalia, hipertransaminasemia, hiperlipidemia mixta, falla del crecimiento y retraso puberal. presentación de caso: adolescente femenino de 15 años de edad con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 a los 6 años, falta de apego en el tratamiento con insulinas de acción rápida y prolongada. presenta hipertransaminasemia, hiperglucemia en ayunas, hepatomegalia y talla por debajo del carril familiar. discusión: el síndrome de mauriac es la principal complicación hepática de la diabetes mellitus tipo 1. el manejo temprano del síndrome evita la falla en el crecimiento y el retraso puberal.

Palabras clave: síndrome de mauriac, glucogenosis hepática, diabetes mellitus tipo 1.

ABSTRACT

Introduction: mauriac syndrome is characterized by hepatic glycogenosis, hepatomegaly, hypertransaminasemia, mixed hyperlipidemia, growth failure and pubertal delay. case presentation: 15-year-old female adolescent diagnosed with type 1 diabetes mellitus at 6 years of age, lack of adherence to treatment with rapid and long-acting insulins. she presented hypertransaminasemia, fasting hyperglycemia, hepatomegaly and height below the familiar range. discussion: mauriac syndrome is the main hepatic complication of type 1 diabetes mellitus. early management of the syndrome prevents growth failure and pubertal delay.

Keywords: mauriac syndrome, hepatic glycogenosis, type 1 diabetes mellitus.

1 INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus tipo 1 es la condición endocrinológica más común en pediatría con una incidencia aproximada de 15 por cada 100 000 niños menores de 14 años, por lo general es diagnosticada en escolares y adolescentes. El éxito del tratamiento requiere de un adecuado control glucémico, sin embargo, existen múltiples factores que deterioran el apego terapéutico como son cambios hormonales en la pubertad, crecimiento acelerado y surgimiento de identidad propia que podría ponerse en conflicto con cuidadores primarios¹. Pacientes con diabetes tipo 1 con mal control metabólico pueden desarrollar depósitos de glucógeno intrahepático, sin embargo, con el desarrollo de las insulinas de acción prolongada la incidencia de este fenómeno ha disminuido considerablemente^{1,2}.

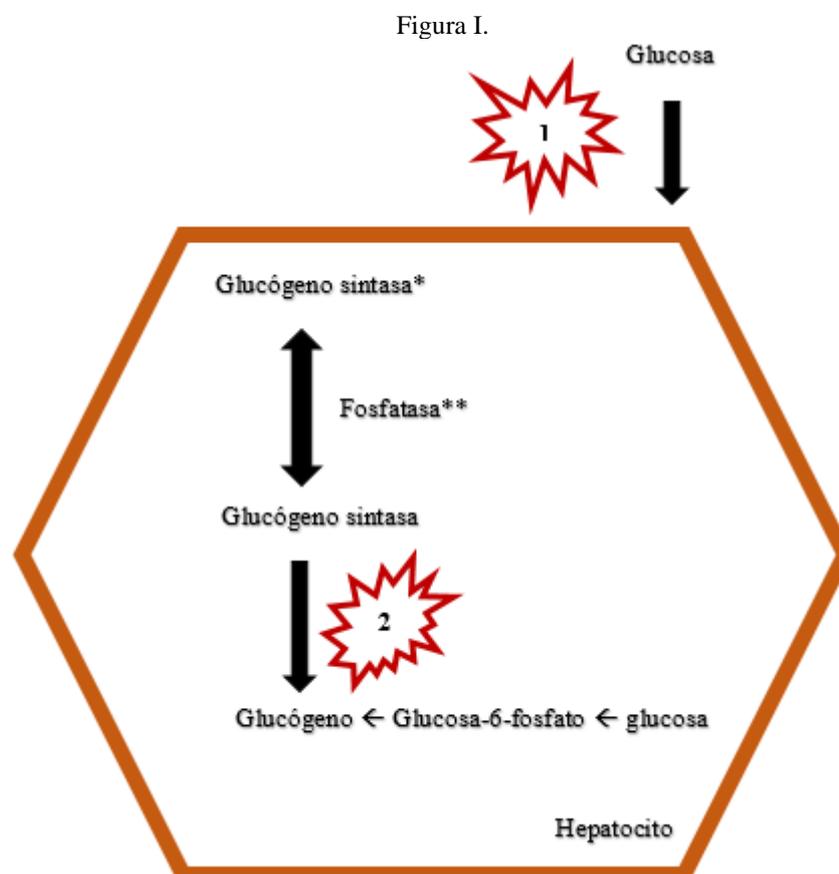
En 1930 el D. Pierre Mauriac describió por primera vez el síndrome que actualmente lleva su nombre, dicha entidad consta de: hepatomegalia por glucogenosis hepática, hipertransaminasemia, dislipidemia, rasgos cushingoides, retraso del crecimiento y del desarrollo puberal. Este trastorno constituye la causa más frecuente de disfunción hepática en niños o adolescentes con diabetes tipo 1².

La edad media de presentación del síndrome de Mauriac es de 15.1 años, afecta a ambos sexos por igual y tanto la talla como el peso se pueden ver afectadas³.

La fisiopatología que explica el síndrome de Mauriac se puede explicar debido a la hiperglucemia, la hiperinsulinización y el aumento de los niveles de cortisol como hormona contra reguladora de la insulina, estimulan el depósito de glucógeno. En situaciones de hiperglucemia, la entrada de glucosa en el hepatocito es libre y se almacena en éste en forma de moléculas de glucógeno. La hipercortisolemia producida por cetoacidosis o hipoglucemia producen también glucogenosis hepática, retraso del crecimiento y retraso del desarrollo puberal³.

Tanto la hipoglucemia mantenida como la hiperinsulinización producen glucogenosis hepática, esto es debido a que la insulina afecta directamente al metabolismo hepático de glucosa, aumentando la absorción y disminuyendo la producción hepática de glucosa está fuertemente influenciada por los efectos opuestos de la insulina y glucagón; este último incrementa el AMP-cíclico intrahepático que a su vez

incrementa la glucogenolisis y la gluconeogénesis. La insulina tiene el efecto opuesto inhibiendo la síntesis e incrementando la degradación del AMP-cíclico con incremento de los depósitos de glucógeno^{4,5}. En la figura I se resume la fisiopatología de la glucogenosis hepática.



1. La glucosa entra en el hepatocito independientemente de la acción de la insulina.

*Se encuentra inactiva cuando está fosforilada.

**Activada por efecto de insulina y glucosa.

2. La glucógeno sintasa convierte a la glucosa en glucógeno vía glucosa-6-fosfato.

Modificado de: Flotats Bastardas, M., Miserachs Barba, M., Ricart Cumeras, A., Clemente León, M., Gussinyer Canadell, M., Yeste Fernández, D., ... & Carrascosa Lezcano, A. (2007). Hepatomegalia por depósito de glucógeno hepático y diabetes mellitus tipo 1. *An. pediatri.*(2003, Ed. impr.), 157-160. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-055636>

2 PRESENTACIÓN DEL CASO

Adolescente 15 años y 3 meses de edad, sin antecedentes heredofamiliares de importancia. Antecedentes endocrinológicos: Pubarca 11 años, telarca 12 años, menarca 13 años. Inicia ciclos menstruales irregulares con duración de 6 a 7 días y 2 a 3 toallas nocturnas en cantidad, evoluciona a amenorrea al año y dos meses de la menarca. Tanner IV púbico. Diagnóstico de diabetes tipo 1 a los 6 años de edad, manejada con 0.92 UI/Kg/día de insulina de acción prolongada en esquema combinado con insulina de acción rápida. Actualmente con 1.6 UI/Kg/día en base a insulina detemir y 1 UI de insulina lispro por cada 10 gramos de carbohidratos en cada comida.

2.1 EXPLORACIÓN FÍSICA

Paciente de género femenino con los siguientes índices antropométricos: peso 38.9 kg (Z score -1 a -2 DE), talla 145.3 cm (Z score -2 a -3 DE), Índice de masa corporal 18.42 Kg/m² (Z score 0 a -1 DE). A la exploración encontramos normocefalia, isocoria de 4 mm de diámetro previo a dilatación pupilar, con respuesta fotomotora y consensuada presente; en exploración oftalmológica se observa fondo de ojo con ambos ojos vítreos claros, retina aplicada, papila redonda, color naranja, de bordes definidos, emergencia vascular central, excavación, 0.3/0.3, relación arteriovenosa 2:3, macula contrastada. Exploración cardiopulmonar normal. Abdomen distendido, lipodistrofia en hemiabdomen inferior se palpa hepatomegalia de 8 cm línea axilar anterior, 8 cm en línea media clavicular y 7 cm en línea paraesternal derecha, sin esplenomegalia ni ascitis. Genitales fenotípicamente femeninos con presencia de leucorrea, en ambas extremidades superiores se observa lipodistrofia en cara deltoidea, pulsos periféricos simétricos y de amplitud adecuada. Resto de la exploración normal.

2.2 ESTUDIOS DE LABORATORIO

Biometría hemática: Hb 14.1 mg/dL, Hto 40.2%, plaquetas 368 miles/mm³, leucocitos 5.66 miles/mm³, neutrófilos 2.35 miles/mm³, linfocitos 2.69 miles/mm³, monocitos 0.32 miles/mm³, eosinófilos 0.02 miles/mm³. Química sanguínea: glucosa 439 mg/dL, creatinina 0.77 mg/dL, BUN 18 mg/dL. LDL de ingreso 240 mg/dL. Se tomaron estudios de laboratorio para descartar otras causas de hepatomegalia: Antígeno carcinoembrionario 1.25 ng/mL negativo, alfa-fetoproteína 1.4 ng/mL negativo, perfil TORCH negativo, anticuerpos anti VIH negativo, anti VHC negativo, anti VHBs negativo, anticuerpos anti cardiolipinas G 2.4 GPL (1 µg de anticuerpo antifosfolípido IgG purificado por afinidad por mL de suero⁶), anti cardiolipinas M 7.7 MPL (1 µg de anticuerpo antifosfolípido IgM purificado por afinidad por mL de suero⁶) que se encuentran en valores no significativos, anticuerpos anti ribonucleoproteína nuclear U1 (RNP) 7.7 U negativos, anticuerpos anti SM 1.0 U negativo, anticuerpos anti DS DNA 5.3 UI/mL negativo.

2.3 ESTUDIOS DE GABINETE

En radiografía de tórax se observa silueta hepática que atraviesa línea media y borde hepático inferior que llega hasta cresta iliaca (**figura II**).

Figura II.

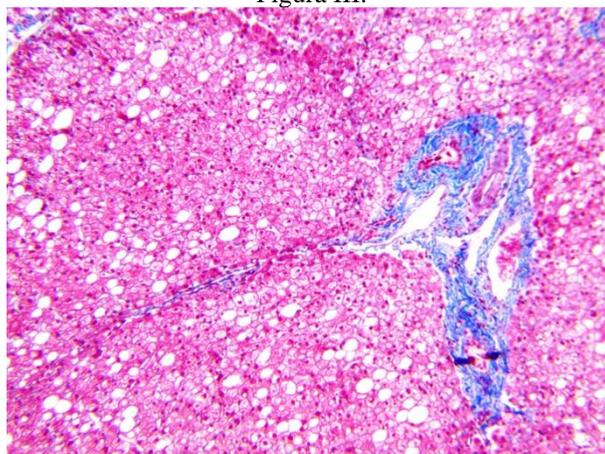


Se observa borde hepático a nivel de cresta iliaca derecha.

En la ultrasonografía se observa hígado incrementado de tamaño, mide en su eje longitudinal 22.3 cm, parénquima con patrón homogéneo y ecogenicidad aumentada.

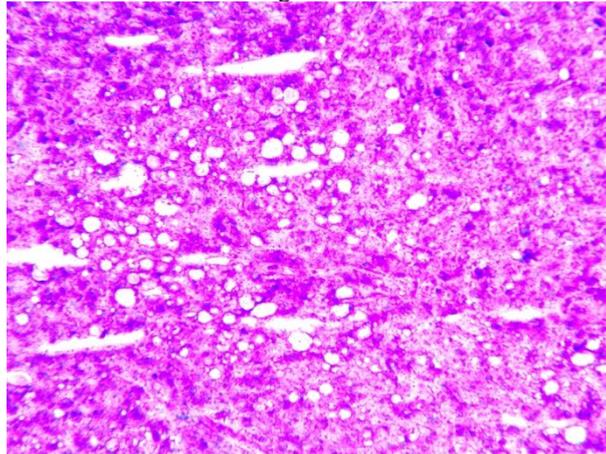
El reporte de patología comenta: enfermedad del hígado graso no alcohólica con esteatosis macrovesicular en 50%, degeneración globosa de los hepatocitos 10%, inflamación lobulillar mínima y focal, fibrosis leve, de localización periportal y perivenular (**figuras III, IV, V y VI**).

Figura III.



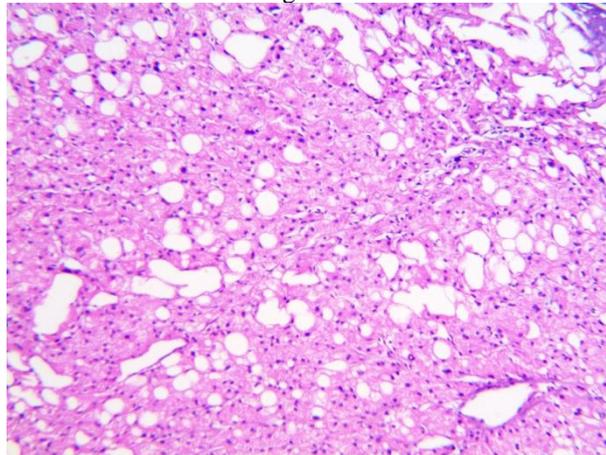
Tricrómico de Masson donde se observa fibrosis periportal.

Figura IV.



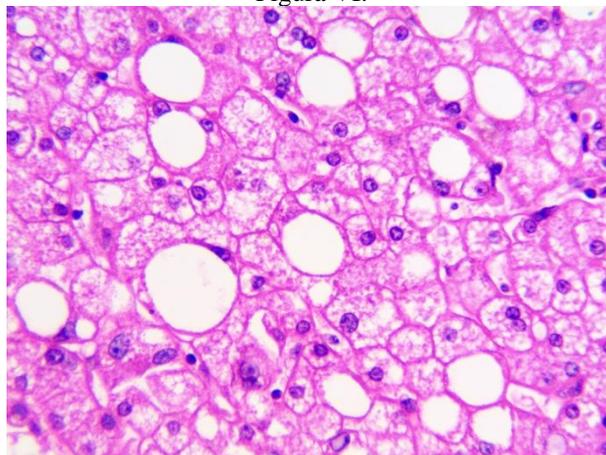
Tinción de PAS donde se aprecia glucógeno.

Figura V.



Tinción de Hematoxilina-Eosina donde se observa esteatosis macro y microvesicular.

Figura VI.



Tinción Hematoxilina-Eosina donde se observa vacuolización del núcleo.

Durante su estancia intrahospitalaria se modificó el esquema de insulina glargina a 1.9 UI/Kg/día, continuando con 1 UI de insulina lispro por cada 10 gramos de carbohidratos a ingerir; también se vigiló estrictamente que el conteo de carbohidratos se hiciera de forma adecuada, además de que se capacitó a la familia para realizar un conteo adecuado. También se instauró tratamiento para dislipidemia con atorvastatina y control de triglicéridos con manejo dietético. En la tabla I se observa la evolución de Hemoglobina glucosilada, enzimas hepáticas y perfil de lípidos correlacionado con el tamaño de borde hepático y manejo de insulinas.

Tabla I.

	Control 12 meses previos	Control 4 meses previo	Inicio de la hospitalización	Posterior a 4 semanas de hospitalización
Glucosa	439 mg/dL	215 mg/dL	426 mg/dL	106 mg/dL
HbA1C	15.2%	12.7%	10.2%	10.4%
ALT	53 U/L	95 U/L	101 U/L	22 U/L
AST	45 U/L	120 U/L	171 U/L	19 U/L
Fosfatasa Alcalina	150 U/L	154 U/L	275 U/L	120 U/L
Colesterol Total	307 mg/dL	271 mg/dL	302 mg/dL	151 mg/dL
Triglicéridos	428 mg/dL	495 mg/dL	410 mg/dL	242 mg/dL
Borde hepático*	7cm-8cm-12cm	9cm-9cm-13cm	8cm-8cm-7cm	7cm-5cm-5cm
Manejo de insulinas	0.92 UI/Kg/día EC**	1.6 UI/Kg/día + CC***	1.6 UI/Kg/día + CC	1.9 UI/Kg/día + CC

ALT: alanino-amino-transferasa.

AST: aspartato-amino-transferasa.

HbA1C: hemoglobina glucosilada.

* La primera medida corresponde a línea axilar anterior, la segunda medida a línea media clavicular y la tercera medida a línea paraesternal derecha.

**EC: esquema combinado de insulina acción prolongada + insulina acción corta en dosis estandarizadas.

***CC: control de carbohidratos; en todos los casos el conteo de carbohidratos fue igual a 1 UI de insulina rápida por cada 10 gramos de carbohidratos a ingerir.

3 DISCUSIÓN

Hace casi un siglo el Dr. Mauriac describió el síndrome de glucogenosis hepática por descontrol metabólico en pacientes con diabetes tipo 1, asociado a hipertransaminasemia sin falla hepática, dislipidemia mixta, facies cushingoides y retraso en el desarrollo puberal, sin embargo, en nuestra paciente el desarrollo puberal ya se había completado al momento de presentar el cuadro más florido, mismo hallazgo que comparte el reporte de Bastardas en su serie de 3 casos en donde todos los pacientes tienen desarrollo puberal completo.

En la literatura se refiere que existen dos variantes del síndrome, una asociada con obesidad más facies cushingoides y otra sin obesidad^{7,8}, en el caso de nuestra paciente se encuentra en la variante sin

obesidad, por el contrario, tuvo retraso en el crecimiento que se encuentra por debajo del carril familiar y peso bajo para la edad, como reportan Kim y Quintos, quienes realizaron una revisión de 18 artículos encontrando que los parámetros antropométricos y de edad ósea medidos en desviaciones estándar se encuentran disminuidos en estos pacientes, por lo que el retraso del crecimiento es un hallazgo común en este grupo de pacientes⁹.

El síndrome de Mauriac se compone de elevación de las transaminasas, cuya elevación es variable, sin otras alteraciones en las PFH y que rara vez se asocia a la alteración de otros parámetros de la función hepática como hipoalbuminemia, coagulopatía, ascitis o hiperamonemia; Miles comenta en su reporte de caso que ALT y AST se elevaron más de 14 veces su nivel normal¹⁰, que contrasta con lo encontrado por Fitzpatrick y colaboradores en su estudio realizado en un hospital de tercer nivel especializado en Hígado del Reino Unido donde se observaron que los niveles de AST oscilan entre 44 a 187 UI/L y para ALT entre 69 a 179 UI/L, también explican que el dolor abdominal se presenta típicamente en los niños, y es explicado por la distensión de la cápsula de Glisson secundario a hepatomegalia masiva¹¹.

Bastardas y colaboradores presentan el caso de un adolescente masculino de 13.9 años de edad, 5.9 años al diagnóstico con HbA1C de 12.3% y prescripción de insulina 1.6 UI/Kg/día; ingresado por poca ganancia de peso, dolor abdominal, distensión, hepatomegalia de 16 cm y aumento de transaminasas, colesterol y triglicéridos, ellos reportan que los niveles de transaminasas no disminuyeron en pocos días como es lo reportado en la mayoría de las revisiones^{12,13}, coincidiendo con lo encontrado por nosotros, en donde los niveles de transaminasas y perfil lipídico mejoraron en sus niveles después de poco más de 4 semanas de hospitalización, por lo que no hay una relación entre la gravedad en la elevación de las transaminasas con aumento del perfil lipídico y los días de tratamiento adecuado para la mejoría de parámetros.

Aunque generalmente se asocia en alto porcentaje a la retinopatía con el síndrome de Mauriac¹⁴, en nuestra paciente no se presentan aún cambios en la retina.

Respecto de la biopsia hepática, ha sido poco descrito el hallazgo en las tinciones usuales, sin embargo Torbenson y colaboradores realizaron una serie de 14 pacientes en los que estudiaron tinciones Hematoxilina-Eosina, tricrómica de Masson, PAS (pediodic Acid-Schiff) y PAS/D (pediodic Acid-Schiff con diastasa) para catalogar los hallazgos histopatológicos más comunes encontrados en la ausencia de la microscopia electrónica, los resultados fueron los siguientes: “hepatocyte swelling” (balonización de hepatocitos) grave (100%) y núcleo glucogenado (92.85%) moderado (21.42%) y grave (71.42%), con otros hallazgos menos comunes como: mitocondrias gigantes escasas a moderadas (50%), infiltrado celular inflamatorio leve (42.85%), cambios grasos (14.2%), cuerpos acidófilos escasos (7.14%), fibrosis pericelular leve (7.14%), fibrosis periportal leve (7.14%), La esteatosis se encuentra ausente en el 85.71%

de los casos y de manera leve en el 14.39%¹⁵; indicadores que coinciden con los hallazgos de nuestra biopsia.

La incidencia del Síndrome de Mauriac ha disminuido en frecuencia en los últimos 20 años debido al empleo de nuevas insulinas de acción prolongada y mejores manejos en la dosificación. Hoy en día en la gran mayoría de publicaciones se menciona que este síndrome es raro, a pesar de ser la afección hepática más frecuente en el niño con Diabetes tipo 1. La importancia del diagnóstico radica en que es completamente reversible con el tratamiento adecuado de insulinas, por lo que el diagnóstico temprano y tratamiento oportuno evitan secuelas importantes como falla del crecimiento y retraso puberal.

FINANCIAMIENTO

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o sin ánimos de lucro.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Munns, C. F. J., McCrossin, R. B., Thomsett, M. J., & Batch, J. (2000). Hepatic glycogenosis: reversible hepatomegaly in type 1 diabetes. *Journal of paediatrics and child health*, 36(5), 449-452. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1440-1754.2000.00547.x>
2. Flotats Bastardas, M., Miserachs Barba, M., Ricart Cumeras, A., Clemente León, M., Gussinyer Canadell, M., Yeste Fernández, D., ... & Carrascosa Lezcano, A. (2007). Hepatomegalia por depósito de glucógeno hepático y diabetes mellitus tipo 1. *An. pediatr.(2003, Ed. impr.)*, 157-160. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-055636>
3. Iafusco, D., Zanfardino, A., D'Alessandro, L., & Prisco, F. (2004). Improper insulin compliance may lead to hepatomegaly and elevated hepatic enzymes in type 1 diabetic patients: response to Yu and Howard. *Diabetes care*, 27(8), 2094-2095. <https://diabetesjournals.org/care/article/27/8/2094/23290/Improper-Insulin-Compliance-May-Lead-to>
4. Asherov, J., Mimouni, M., Varsano, I., Lubin, E., & Laron, Z. (1979). Hepatomegaly due to self-induced hyperinsulinism. *Archives of Disease in Childhood*, 54(2), 148-149. <https://adc.bmj.com/content/54/2/148.abstract>
5. Espinoza-Peralta, D., Gutierrez-Llamas, F. J., & García-Juárez, I. (2014). Pierre Mauriac syndrome and uncontrolled type 1 diabetes mellitus. *Revista de Gastroenterología de México*, 79(3), 202-203. <http://www.revistagastroenterologiamexico.org/en-pierre-mauriac-syndrome-uncontrolled-type-articulo-S2255534X14000632>
6. Pierangeli, S. S., & Pierangeli, H. R. (2008). Síndrome antifosfolípido: mecanismos patogénicos, diagnóstico y tratamiento. *Medicina & Laboratorio*, 14(03-04), 111-124. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDARTICULO=28949>
7. Patidar, P. P., Philip, R., Saran, S., & Gupta, K. K. (2012). A rare case of Mauriac syndrome. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 16(3), 486-487. https://journals.lww.com/indjem/Fulltext/2012/16030/A_rare_case_of_Mauriac_syndrome.46.aspx
8. Pérez-Laínez, S. E., Rueda-Ochoa, H., Deraz-Cabral, S., & Simental-Mendía, L. E. (2019). Síndrome de Mauriac: reporte de un caso. *Acta Pediátrica de México*, 39(6), 349-354. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=84912>
9. Kim, M. S., & Quintos, J. B. (2008). Mauriac syndrome: growth failure and type 1 diabetes mellitus. *Pediatric endocrinology reviews: PER*, 5, 989-993. <https://europepmc.org/article/med/18806715>
10. Yu, Y. M., & Howard, C. P. (2004). Improper insulin compliance may lead to hepatomegaly and elevated hepatic enzymes in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care*, 27(2), 619-620. <https://diabetesjournals.org/care/article/27/2/619/28392/Improper-Insulin-Compliance-May-Lead-to>
11. Fitzpatrick, E., Cotoi, C., Quaglia, A., Sakellariou, S., Ford-Adams, M. E., & Hadzic, N. (2014). Hepatopathy of Mauriac syndrome: a retrospective review from a tertiary liver centre. *Archives of Disease in Childhood*, 99(4), 354-357. <https://adc.bmj.com/content/99/4/354.abstract>

12. Torbenson, M., Chen, Y. Y., Brunt, E., Cummings, O. W., Gottfried, M., Jakate, S., ... & Ferrell, L. (2006). Glycogenic hepatopathy: an underrecognized hepatic complication of diabetes mellitus. *The American journal of surgical pathology*, 30(4), 508-513. https://journals.lww.com/ajsp/Abstract/2006/04000/Glycogenic_Hepatopathy_An_Underrecognized_Hepatic.12.aspx
13. Madhu, S. V., Jain, R., Kant, S., & Prakash, V. (2013). Mauriac syndrome: A rare complication of type 1 diabetes mellitus. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 17(4), 764. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3743389/>
14. Tiwari, A., Jyotsna, S., & Amit, A. (2013). Mauriac Syndrome: A Rare Complication of Poorly Controlled Diabetes Mellitus. *International Journal of Clinical Pediatrics*, 2(2), 76-77. <https://theijcp.org/index.php/ijcp/article/view/103>
15. Sumida, Y., & Yoneda, M. (2018). Glycogen hepatopathy: an under-recognized hepatic complication of uncontrolled type 1 diabetes mellitus. *Internal Medicine*, 0051-17. https://www.jstage.jst.go.jp/article/internalmedicine/advpub/0/advpub_0051-17/article/-char/ja/