

# Síndrome de Mauriac: una entidad subdiagnosticada

**Autor** Caraballo, Carlos<sup>1</sup>; Neri, Sandra<sup>2</sup>; González, Ileana<sup>3</sup>; Castillo, Yanet<sup>1</sup>; Saveri, Yurihelis<sup>1</sup>; Guerrero, María<sup>1</sup>; Salazar, Daysmar<sup>1</sup>

**Afiliación** Unidad de Gastroenterología Pediátrica. Hospital de Niños J.M De Los Ríos. Caracas, Venezuela.  
1 Residente de Gastroenterología Pediátrica.  
2 Pediatra- Gastroenterólogo, Adjunto del Servicio.  
3 Pediatra- Gastroenterólogo. Jefe del Servicio.

Revista GEN (Gastroenterología Nacional) 2020; 74(3): 97-101.

© Sociedad Venezolana de Gastroenterología. Caracas, Venezuela- ISSN 2477-975X.

**Fecha de recepción:** 18/02/2020

**Fecha de revisión:** 23/04/2020

**Fecha de Aprobación:** 29/04/2020

## Resumen

El Síndrome de Mauriac (SM) es una complicación rara de la Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) mal controlada, que se caracteriza por hepatomegalia con elevación de la transaminasas, dislipidemia, retraso del crecimiento o maduración sexual y características cushingoides. **Objetivo:** Evaluar la frecuencia del Síndrome de Mauriac en pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo I. **Pacientes y métodos:** Se realizó un análisis descriptivo, longitudinal, retrospectivo y unicéntrico. Se incluyeron los pacientes pediátricos con diagnóstico de DM1 hospitalizados por cetoacidosis diabética en el Hospital "J.M de los Ríos", así como los referidos al Servicio de Gastropediatria por DM1 y elevación de transaminasas, durante el periodo 2009-2019. Se excluyeron los pacientes que no cumplían con las características clínicas del SM. **Resultados:** se determinó una frecuencia de 8,6% (13 casos) de una población de 150 pacientes: 7 femeninos (53,8%) y 6 masculinos (46,2%), los adolescentes son los más afectados, con una edad media del diagnóstico de SM de 13,6 años (10-17 años). Una media de 6,2 años de evolución de la DM1 al diagnóstico de SM. Se determinó que el 84,6% de los casos (11 pacientes) presentaron más de 4 episodios de cetoacidosis diabética. Todos los casos presentaron hepatomegalia con elevación de transaminasas, colesterol y triglicéridos. Se presentó retardo de pubertad y talla baja en 10 y 12 casos, respectivamente. **Conclusión:** El SM es una entidad poco conocida y subdiagnosticada en niños y adolescentes con DM1 descontrolada, con una prevalencia no desestimable, situación que nos obliga a sospechar su existencia y buscar los signos característicos con la finalidad de establecer el diagnóstico, tratamiento y seguimiento oportuno.

**Palabras clave:** Síndrome de Mauriac, glucogenosis hepática, hepatomegalia, dislipidemia, retraso puberal.

## MAURIAC SYNDROME: AN UNDERDIAGNOSED ENTITY

### Summary

Mauriac Syndrome (SM) is a rare complication of poorly controlled Type 1 Diabetes Mellitus (DM1), characterized by hepatomegaly with elevated transaminase levels, dyslipidemia, stunted growth or sexual maturation and cushingoid characteristics. **Objective:** To evaluate the frequency of Mauriac Syndrome in patients diagnosed with Type I Diabetes Mellitus. **Patients and Methods:** A descriptive, longitudinal, retrospective and single-center analysis was performed. Pediatric patients with a diagnosis of DM1 hospitalized for diabetic ketoacidosis were included in the "J.M de los Ríos" Hospital, as well as those referred to the Gastropediatrics Department for DM1 and transaminase elevation during the period 2009-2019. Patients who did not meet the clinical characteristics of MS were excluded. **Results:** a frequency of 8.6% (13 cases) of a population of 150 patients was determined: 7 female (53.8%) and 6 male (46.2%), adolescents are the most affected, with an age mean diagnosis of MS of 13,6 years (10-17 years). An average of 6.2 years of evolution of DM1 at the diagnosis of MS. It was determined that 84.6% of the cases (11 patients) presented more than 4 episodes of diabetic ketoacidosis. All cases presented hepatomegaly with elevated transaminase, cholesterol and triglycerides. Delayed puberty and short stature were presented in 10 and 12 cases, respectively. **Conclusion:** The MS is a little known and underdiagnosed entity in children and adolescents with uncontrolled DM1, with a non-negligible prevalence, a situation that forces us to suspect its existence and look for the

characteristic signs in order to establish the diagnosis, treatment and timely monitoring.

**Key words:** Mauriac syndrome, hepatic glycogenosis, hepatomegaly, dyslipidemia, pubertal delay.

## Introducción

El Síndrome de Mauriac (SM) es una complicación rara de la Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) mal controlada, que se caracteriza por hepatomegalia con elevación de las transaminasas, dislipidemia, retraso del crecimiento o maduración sexual y características cushingoides.<sup>1-3</sup>

El SM fue descrito inicialmente en 1930 por Pierre Mauriac en un paciente pediátrico con DM1 mal controlada. Desde entonces, se han notificado más casos sin el espectro completo del Síndrome de Mauriac, tanto en adultos como en niños con DM1 y, rara vez, en DM2.<sup>4</sup> Es una entidad poco reconocida, y el conocimiento de esta condición clínica por parte de los clínicos, incluidos los gastroenterólogos, es bajo.<sup>4</sup>

El SM es más común en niños y adolescentes con control glicémico deficiente y mayor susceptibilidad de complicaciones, y es la causa más común de disfunción hepática en niños y adolescentes con DM1. Sin embargo, los niños pequeños y los adultos también pueden verse afectados.<sup>2-3</sup> Puede ser causada por dosis excesivas de insulina o episodios de cetoacidosis recurrentes.<sup>5</sup>

En pacientes con DM1 mal controlados, la hiperglucemia, períodos seguidos de hiperinsulinización ocasional y los niveles altos de cortisol como hormona contrarreguladora de la hipoglucemia conducen al almacenamiento de glucógeno hepático. En situaciones de hiperglucemia, la glucosa entra libremente en el hepatocito y también se almacena como glucógeno. Por otro lado, la insulinización deficiente debido a un control glicémico deficiente conduce a la lipólisis y la liberación de cetona. La cetosis activa la síntesis de cortisol promoviendo la liberación de ácidos grasos e hiperglucemia.<sup>2</sup>

La glucogenosis hepática (GH) puede ser la única característica de presentación del Síndrome de Mauriac, que se desarrolla debido a una acumulación excesiva de glucógeno en los hepatocitos y se caracteriza por hepatomegalia y transaminasas elevadas.<sup>5</sup> El mecanismo fisiopatológico principal que explica el hipocrecimiento y retraso puberal es de origen multifactorial; por una parte, derivado de factores nutricionales (dietas hipoproteicas y restringidas en hidratos de carbono) y, por otra, alteraciones endocrinas (hipopituitarismo, hipogonadismo, hipoinsulinismo, hipercortisolismo), asociadas a descontrol metabólico.<sup>6</sup> La insuficiente disponibilidad de glucosa tisular, bajo niveles y disminución de la bioactividad de factor de crecimiento insulínico tipo 1 circulante, podrían estar involucrados en el retraso del crecimiento.<sup>6</sup>

Su diagnóstico es clínico, en presencia de un cuadro compatible tras haberse descartado etiologías virales y autoinmunes, y al comprobarse la resolución del mismo tras una correcta optimización del tratamiento.<sup>7</sup> Una revisión sistemática más

reciente planteó la hipótesis de que la GH podría diagnosticarse de forma conservadora, con base en el historial médico, el examen físico, las pruebas de laboratorio, los estudios de imágenes y la respuesta al tratamiento. Estos autores solicitan la realización de una biopsia hepática solo en caso de duda sobre el diagnóstico o la falta de respuesta clínica.<sup>8</sup>

Las principales características histológicas son una marcada acumulación de glucógeno que conduce a un hepatocito pálido e hinchado, un cambio graso leve o nulo, una inflamación nula o mínima, una necrosis lobular teñida nula o mínima y una arquitectura intacta sin fibrosis significativa; siendo completamente reversible con un buen control metabólico.<sup>9</sup>

El diagnóstico diferencial incluye otras causas de hepatopatía: hemocromatosis, enfermedad infecciosa y autoinmune, enfermedad metabólica, no alcohólica del hígado graso, causas obstructivas y oncológicas. Las investigaciones de sangre y las pruebas de hígado son fundamentales para excluir la mayoría de estas afecciones.<sup>9</sup>

El sesenta y dos por ciento de los casos reportados en la literatura son mujeres, lo que indica un ligero predominio femenino. El treinta y ocho por ciento de los casos reportados son pacientes masculinos, y la mayoría de los casos ocurren en la adolescencia. Según los informes publicados en la literatura inglesa, aproximadamente el 98% de los casos de GH se notificaron en DM1, mientras que el 2% restante está causado por DM2.<sup>4</sup>

Se desconoce la verdadera incidencia y prevalencia del SM probablemente debido al hecho de que la mayoría de los casos nunca se reportan y otros son etiquetados incorrectamente como enfermedad hepática grasa no alcohólica.<sup>5</sup>

En vista de ello y por no contar con la frecuencia de dicho síndrome tanto a nivel nacional como regional se lleva a cabo este trabajo, cuyo objetivo es evaluar la frecuencia del Síndrome de Mauriac en pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo I.

## Pacientes y Métodos

Se realizó un análisis descriptivo, longitudinal, retrospectivo y unicéntrico, en el que se incluyeron todos los pacientes pediátricos con diagnóstico de DM1 hospitalizados por cetoacidosis diabética en el Hospital J.M de los Ríos, así como los referidos al Servicio de Gastropediatría por DM1 y elevación de transaminasas, durante el periodo 2009-2019.

Se excluyeron del estudio aquellos pacientes que no cumplieran con las características clínicas del Síndrome de Mauriac.

Los casos fueron identificados al revisar las historias médicas y se detallaron los antecedentes, características clínicas y bioquímicas relacionadas con el Síndrome de Mauriac en los pacientes en estudio. Durante dicha revisión se determinó la edad y el género de los pacientes en la presentación de DMI y SM, número de hospitalizaciones por cetoacidosis diabética, así como la presencia de hepatomegalia, retraso en el crecimiento y pubertad, perfil lipídico y valores de transaminasas.

Los datos obtenidos fueron analizados mediante distribuciones de frecuencias, absolutas y porcentuales. Se usó el Software Microsoft Excel 2007, expresando los resultados a través de tablas y gráficos.

**Resultados**

De una población de 150 pacientes pediátricos con diagnóstico de DM1 y antecedente de hospitalización por cetoacidosis diabética se identificaron 13 casos con criterios de diagnóstico de SM, para una frecuencia del SM de 8,6% en 10 años. En la figura 1 se muestra la distribución por sexo, predominando el femenino en 53,8% (7 pacientes) y masculino 46,2% (6 pacientes). Los adolescentes fueron los más afectados, con una edad media del diagnóstico de 13,6 años (10-17 años) (figura 2).

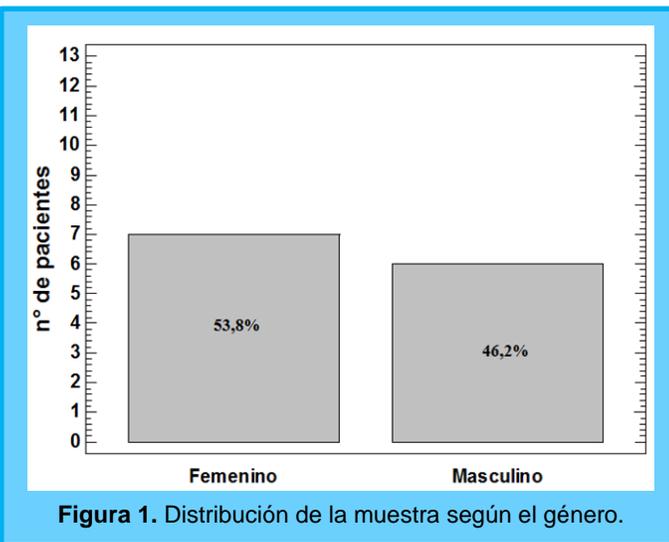


Figura 1. Distribución de la muestra según el género.

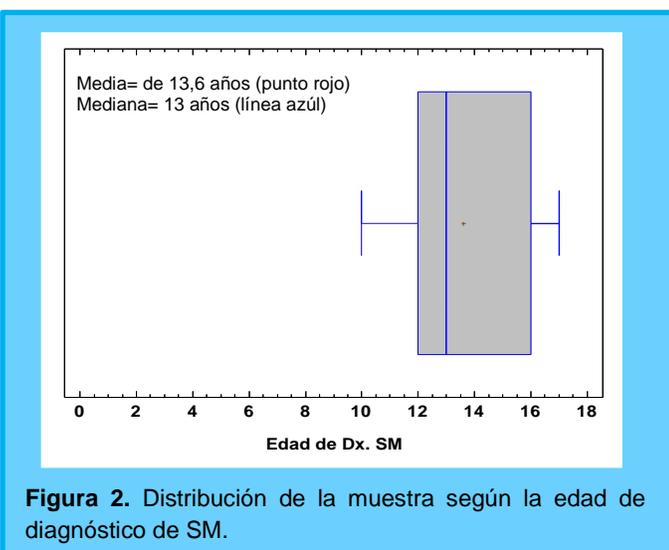


Figura 2. Distribución de la muestra según la edad de diagnóstico de SM.

Se evidenció una media de 6,2 años de evolución de la DM1 al diagnóstico de SM (figura 3). Igualmente, se determinó que el 84,6% de los casos (11 pacientes) presentaron 4 o más episodios de cetoacidosis diabética (figura 4).

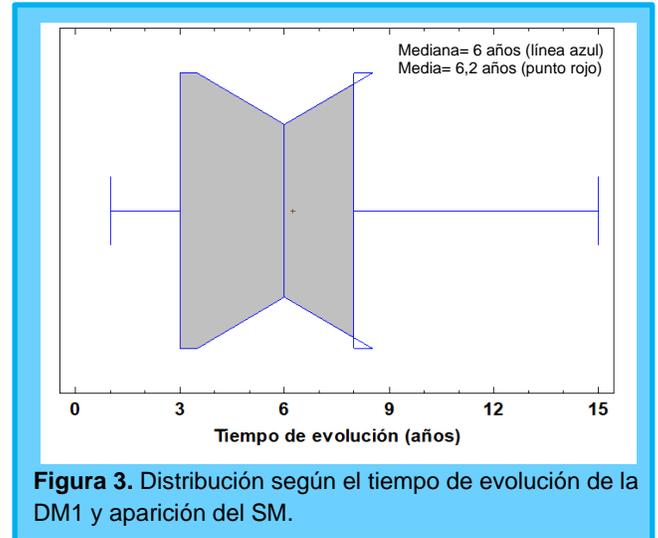


Figura 3. Distribución según el tiempo de evolución de la DM1 y aparición del SM.

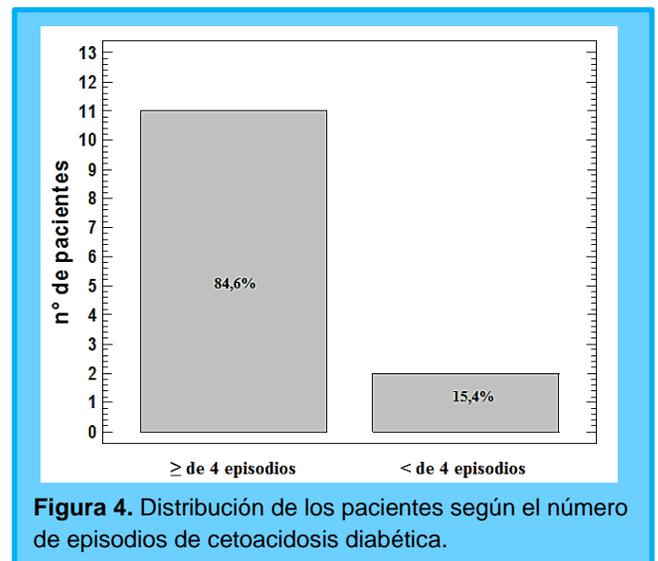


Figura 4. Distribución de los pacientes según el número de episodios de cetoacidosis diabética.

En la tabla 1 se muestran las características clínicas de los pacientes, evidenciando hepatomegalia en todos los casos, con retardo de pubertad en 76,9% (10 pacientes) y talla baja en el 92,30% (12 pacientes). Desde el punto de vista bioquímico todos presentaron elevación de las transaminasas: aspartato aminotransferasa (AST) y alanino aminotransferasa (ALT), así como también niveles elevados colesterol y triglicéridos.

**Tabla 1.** Características clínicas y bioquímicas de pacientes con SM.

Casos	Hepato megalia	Talla baja	Retardo	TGO	TGP	Triglicéridos	Colesterol
1	SI	SI	SI	598	647	234	345
2	SI	SI	NO	200	185	356	215
3	SI	SI	SI	210	183	1144	237
4	SI	SI	SI	240	561	245	323
5	SI	SI	SI	185	75	193	187
6	SI	SI	SI	194	196	389	195
7	SI	SI	SI	345	506	330	348
8	SI	NO	NO	75	71	138	281
9	SI	SI	SI	157	70	861	315
10	SI	SI	SI	100	152	47	178
11	SI	SI	SI	630	814	327	311
12	SI	SI	NO	138	153	192	298
13	SI	SI	SI	73	94	190	225

**Leyenda:** TGO (aspartato aminotransferasa); TGP (alanino aminotransferasa).

## Discusión

El síndrome de Mauriac es el resultado final del grave compromiso metabólico sostenido en el tiempo, que comprende baja talla y alteraciones en el desarrollo puberal y afectación hepática variable<sup>10</sup>, características encontradas en un alto porcentaje de nuestra población de estudio.

En décadas pasadas: llegaron a informarse 112 casos en 1942; sin embargo, tras la incorporación de diferentes tipos de insulina al tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1, este padecimiento es hoy excepcional,<sup>11</sup> por lo que la prevalencia de esta entidad es actualmente desconocida<sup>12</sup>. En nuestro estudio se obtuvo una frecuencia del SM de 8,6% (13 pacientes en 10 años).

Jonas Dias et al.,<sup>2</sup> en el año 2013, determinó que la incidencia de SM parece ser mayor en las adolescentes femeninas con una edad media de 15,3 años (rango 13 a 17 años) y el intervalo medio entre el diagnóstico de DM1 y SM fue de 7,5 años (rango 4 a 14 años); siendo este resultado muy similar al estudio actual donde se evidenció que la población más afectada fueron los adolescentes de género femenino con una edad media de 13,6 años de edad (rango 10 a 17 años) y el intervalo medio entre el diagnóstico de DM1 y SM fue de 6,2 años (rango 1 a 15 años).

El mal control glicémico y la recurrencia de episodios de cetoacidosis diabética son considerados los principales factores de riesgo en el desarrollo de SM. Los períodos de hiperglucemia, hiperinsulinización, aumento de los niveles de cortisol como hormona contrarreguladora de la hipoglucemia reactiva estimulan el depósito hepático de glucógeno que explicaría la hepatomegalia; y si estos pacientes también tienen enzimas hepáticas elevadas, dislipidemia, características cushingoides y retraso en el crecimiento o maduración sexual, se puede diagnosticar el síndrome de Mauriac.<sup>2,9</sup> En nuestra

serie de casos, todos los pacientes presentaron hepatomegalia con aumento de transaminasas y adicionalmente, el 92,3% de la casos presentó mal progreso ponderal. Esto se puede comparar con el estudio publicado por V. Oeschger y M. Prieto en el año 2014, donde evidenció en el mayor porcentaje de los pacientes la tríada clínica inicial de hepatomegalia con elevación de las transaminasas y déficit ponderal.<sup>10</sup>

Es importante tener en cuenta que la GH se puede ver en adultos jóvenes con DM1 y la mayoría de los pacientes no presentan las características clásicas del Síndrome de Mauriac, como el retraso del crecimiento y las características cushingoides.<sup>13</sup>

Por otra parte, se identificó la presencia de retardo de pubertad en la mayoría de los pacientes, siendo esto equiparable con lo encontrado en el estudio de V. Oeschger y M. Prieto en el año 2014<sup>10</sup>, y semejante a lo reportado por Saurabh Mukewar et al.,<sup>17</sup> en el año 2017. Se pudo evidenciar elevación de los niveles de triglicéridos y colesterol en los casos de estudio. Igualmente, se demostró una estrecha relación entre el SM y episodios de cetoacidosis diabética recurrentes, equivalente a los resultados del estudio realizado por Saurabh Mukewar et al., en el año 2017, quienes demostraron una mayor frecuencia de episodios de cetoacidosis diabética en pacientes con GH.<sup>13</sup>

Si bien estamos frente a una extraña manifestación de DM1, se continúan encontrando casos aislados. En los últimos años han sido reportados igualmente otros casos similares en América Latina, lo cual hace revalorar las estrategias terapéuticas actuales dirigidas a la población infantil latinoamericana con DM1 para que aumenten la adherencia al tratamiento insulínico y puedan alcanzar un mejor control metabólico, de forma que se evite la aparición de este síndrome infrecuente pero presente en nuestro medio.<sup>6</sup> Y a pesar de su baja prevalencia, con menos de 60 casos descritos en la literatura,<sup>7</sup> es esencial que los médicos de atención primaria y otros especialistas estén al tanto de esta entidad, ya que la diferenciación de esta condición de la enfermedad del hígado graso no alcohólico es vital, dadas sus comorbilidades asociadas, como las enfermedades cardiovasculares, la fibrosis hepática progresiva y la cirrosis.<sup>10</sup>

Se puede concluir que el Síndrome de Mauriac es una entidad poco conocida y subdiagnosticada en niños y adolescentes con Diabetes Mellitus tipo 1 mal controlada, con una frecuencia no subestimable, situación que nos obliga a sospechar su existencia y buscar los signos característicos con la finalidad de establecer el diagnóstico, tratamiento y seguimiento oportuno.

## Referencias

- Lombardo F, Passanisi S, Gasbarro A, Tuccari G, Ieni A, Salzano G. Hepatomegaly and type 1 diabetes: a clinical case of Mauriac's syndrome. *IJP*. 2019; 45 (3): 2-6.
- Dias J, Martins S, Carvalho S, Marques O, Antunes A. Mauriac syndrome still exists. *Endocrinol Nutr*. 2013; 60 (5): 245-248.

3. Kocova M, Milenkova L. Old syndrome–new approach: Mauriac syndrome treated with continuous insulin delivery. *SAGE Open Medical Case Reports*. 2018; 6: 1-4.
4. Sherigar J, De Castro J, Mei Yin Y, Guss D, Mohanty S. Glycogenic hepatopathy: A narrative review. *WJ H* 2018; 10 (2): 172-185.
5. Ferreira M, Nuno M, Flores L, Cunha F. Mauriac Syndrome: A Rare Complication of Type 1 Diabetes Mellitus. *Eur J Case Rep Intern Med* 2018; 5(12): 000969.
6. Lujambio A, Zuasnabar I, Finozzi R, Orellano P. Síndrome de Mauriac. Todavía existe. *Rev ALAD* 2015; 5: 221-224.
7. Hernández C, Fernández M, Rodríguez R, Escudero C. Síndrome de Mauriac, una hepatopatía diferente de la esteatosis de la diabetes. *Rev Clin Esp* 2013;213 (3):169-175.
8. Khoury J, Zohar Y, Shehadeh N, Saadi T. Glycogenic hepatopathy. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2018;17(2):113-118.
9. Lombardo F, Passanisi S, Gasbarro A, Tuccari G, Ieni A, Salzano G. Hepatomegaly and type 1 diabetes: a clinical case of Mauriac's síndrome. *Italian Journal of Pediatrics* 2019;45: 2-6.
10. Oeschger V, Prieto M. Síndrome de Mauriac en Argentina en el siglo XXI. Serie de 5 casos. *Arch Argent Pediatr* 2014;112 (2): 46-49.
11. Laínez S, Ochoa H, Cabra S, Mendía L. Síndrome de Mauriac: reporte de un caso. *Acta Pediatr Mex* 2018;39 (6):349-354.
12. Suárez C, Suárez B, Ortiz E, Soler R, Rivas A, Marques E. Hepatopatía glicogénica: una causa infrecuente y reversible de aumento de transaminasas en el paciente diabético. Caso clínico. *Rev Esp Enferm Dig* 2015;107 (2): 111-112.
13. Mukewar S, Sharma A, Lackore K, Enders F, Torbenson M, Kamath P. Clinical, Biochemical, and Histopathology Features of Patients With Glycogenic Hepatopathy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2017;15 (6): 927-933.