
RELATO DE CASO

Síndrome nefrótica córtico-sensível e diabetes mellitus tipo 1 de início simultâneo

Simultaneous onset of steroid-sensitive nephrotic syndrome and type 1 diabetes

Eduardo A. Rego Filho¹, Solange F.R. Mello², André M. Omuro³, José O.C. Loli⁴

Resumo

Objetivo: Apresentação de um caso de ocorrência simultânea de síndrome nefrótica córtico-sensível e diabetes mellitus tipo 1.

Descrição: Um menino de 3 anos e 11 meses iniciou edema progressivo até anasarca. Confirmado diagnóstico de síndrome nefrótica, iniciou tratamento com prednisona 2 mg/kg/dia. Após três semanas de tratamento, observaram-se importante perda de peso, de 23 kg para 16 kg, poliúria, polidipsia e apatia. Exames laboratoriais evidenciaram hiperglicemia, 657 mg/dl, glicosúria sem proteinúria, acidemia e cetonúria. Com o diagnóstico de cetoacidose diabética, iniciou-se insulino-terapia associada a prednisona. Permaneceu com dose diária de NPH. Aos quatro anos e um mês, apresentou novo episódio de cetoacidose associado a infecção das vias aéreas superiores e sem proteinúria. Teve recaída da síndrome nefrótica aos quatro anos e quatro meses, com boa resposta a prednisona. Nova recaída após três meses, durante retirada de prednisona, optando-se por iniciar ciclofosfamida diária associada a prednisona em dias alternados, com normalização da proteinúria. Permanece em remissão, atualmente com cinco anos e seis meses, recebendo insulina diariamente. Outros exames revelaram C3 e C4 séricos normais, função renal normal, hematúria microscópica ocasional, anticorpos anti-GAD (descarboxilase glutâmica) normais; anticorpos anti-ilhotas positivos. A tipagem HLA classes I e II forneceu os seguintes resultados: A2; B44, B52; DR4, DR8, DR53.

Comentários: A ocorrência simultânea de síndrome nefrótica córtico-sensível e diabetes mellitus tipo 1 é muito rara. Os autores discutem os dados de literatura, o padrão familiar e os estudos de HLA.

J Pediatr (Rio J) 2003;79(6):557-60: Diabetes mellitus tipo 1, síndrome nefrótica córtico-sensível, HLA.

Abstract

Objective: We describe the case of a boy with steroid-sensitive nephrotic syndrome coexisting with type-1 diabetes mellitus.

Description: Nephrotic syndrome was diagnosed in a boy (age 3 years and 11 months) with generalized edema. Marked weight loss (23 to 16 kg), polyuria, polydipsia and weakness were observed after three weeks of treatment with prednisone 2 mg/kg/day. Diabetic ketoacidosis was confirmed by laboratory tests: hyperglycemia (glucose 657 mg/dl), glycosuria without proteinuria, acidosis and ketonuria. Therapy with insulin and prednisone was started. He was then maintained on a daily dose of NPH insulin. At age 4 years and 1 month a new episode of ketoacidosis without proteinuria occurred in association with a viral infection of the upper airways. At age 4 years and 4 months nephrotic syndrome relapsed, but the child responded well to steroid therapy. There was another relapse three months later, when prednisone treatment was interrupted. This led to the introduction of cyclophosphamide, with good results. Since then, the patient (now 5 years and 6 months old) has been taking insulin daily and nephrotic syndrome has not relapsed. Plasma levels of C3 and C4 and renal function are normal. Hematuria is occasionally present. Anti-GAD antibodies (glutamic decarboxylase) are normal and anti-islet cell antibodies are positive. HLA antigens: A2; B44; B52; DR4; DR8; DR53.

Comments: The simultaneous occurrence of steroid-sensitive nephrotic syndrome and type-1 diabetes mellitus is rare.

J Pediatr (Rio J) 2003;79(6):557-60: Type-1 diabetes mellitus, nephrotic syndrome, steroid-sensitive, HLA antigens.

1. Professor Titular, Departamento de Pediatria e Cirurgia Pediátrica, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Estadual de Londrina (UEL).
2. Professor Adjunto, Departamento de Pediatria e Cirurgia Pediátrica, Centro de Ciências da Saúde, UEL.
3. Médico Pediatra, Hospital Regional João de Freitas e Casa de Saúde Santa Rita, Arapongas, PR.
4. Endocrinologista e Metabologista. Especialista pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia.

Artigo submetido em 28.10.02, aceito em 11.06.03.

Introdução

O diabetes mellitus é uma síndrome metabólica caracterizada por deficiência absoluta ou relativa da produção e ou da ação da insulina. Sua classificação atual em diabetes mellitus tipo 1 ou insulínodépendente (DMID) e tipo 2 ou não insulínodépendente (DMNID) segue a recomendação da Organização Mundial da Saúde¹. Na criança e no adolescente, o tipo mais comum é o DMID, com incidência em nosso meio de 7,4 casos/100.000 habitantes/ano².

A síndrome nefrótica (SN) é caracterizada por edema, proteinúria significativa, hipoalbuminemia e freqüentemente hiperlipemia. Em pediatria, a forma mais comum é a idiopática ou primária, sendo a maioria associada a lesão glomerular mínima³. Há correlação entre a SN por lesão glomerular mínima e a resposta favorável à corticoterapia, e raramente os pacientes que respondem a esse tratamento são portadores de outros padrões histológicos diferentes da lesão glomerular mínima⁴. A córtico-sensibilidade passou a ser sinônimo de bom prognóstico e quadro histológico de lesões glomerulares mínimas⁴. Nos Estados Unidos, em crianças e adolescentes com idade inferior a 16 anos, a incidência dessa síndrome varia de 2 a 7 casos novos/100.000 habitantes/ano.

A ocorrência, simultânea e ao acaso, das duas enfermidades, SN por lesões glomerulares mínimas e diabetes mellitus tipo 1, em um mesmo paciente é extremamente rara⁵.

O objetivo deste trabalho foi o de relatar o caso de um pré-escolar masculino que apresentou com intervalo de três semanas SN córtico-sensível e cetoacidose diabética. O relato se justifica pela raridade da associação, pela oportunidade de comentar a conduta diagnóstica e as dificuldades terapêuticas relacionadas à interferência de uma entidade sobre a outra.

Relato de caso

V.P.D., branco, masculino, nascido em 30 de abril de 1997, em Arapongas, estado do Paraná, iniciou com três anos e 11 meses edema progressivo até anasarca em duas semanas. Mãe relata aumento de 3 kg.

Antecedentes pessoais não significativos. História familiar: mãe e tio materno albinos. Dois familiares, tia e primo da linha materna, com diagnóstico de SN córtico-sensível, além de primo de terceiro grau da linhagem paterna com diabetes mellitus tipo 1.

Ao exame físico, apresentava-se normotenso com edema generalizado, peso de 23 kg, altura de 107 cm. Os exames complementares iniciais revelaram hipoalbuminemia de 1,4 g/dl e proteinúria de 529 mg/dia ou 28 mg/h/m² (proteinúria significativa acima de 40 mg/h/m²).

Com o diagnóstico de SN, iniciou tratamento com prednisona na dose de 2 mg/kg/dia. Após três semanas de tratamento diário, observou-se importante perda de massa corporal (peso de 16,8 kg), poliúria, polidipsia e apatia. Os exames subsidiários evidenciaram hiperglicemia de

687 mg/dl, glicosúria sem proteinúria, acidemia e cetonúria. Com o diagnóstico de cetoacidose diabética, foi iniciada a insulino-terapia associada à corticoterapia. Após a compensação da acidemia, o paciente foi mantido com doses diárias de insulina NPH (20 UI ao dia em duas tomadas). Com quatro anos e um mês, apresentou novo episódio de cetoacidose associado a infecção das vias aéreas superiores. Na época encontrava-se sem proteinúria e recebia prednisona na dose de 5 mg/dia, que logo foi suspensa. Com quatro anos e quatro meses, apresentou novo quadro de edema generalizado com proteinúria significativa (4,3 e 4,6 g/dia), sendo reiniciada corticoterapia (40 mg/dia) com boa resposta clínica e laboratorial. Três meses após, durante a fase de retirada da corticoterapia, apresentou nova descompensação com edema e proteinúria significativa (4,7 g/dia).

Em agosto de 2001, com quatro anos e oito meses, iniciou-se o tratamento com ciclofosfamida e prednisona em dias alternados por dez semanas, obtendo-se a normalização da proteinúria. O paciente havia apresentado, até a data de coleta final dos dados, duas recaídas da SN e recebido três ciclos de tratamento imunossupressor, os dois primeiros com corticóide isoladamente, sendo o terceiro com ciclofosfamida associado a prednisona em dias alternados. Permaneceu sem recaídas até setembro de 2002.

Na época de coleta dos dados, agosto de 2002, com cinco anos e oito meses, o paciente recebia insulina em doses variáveis, de acordo com os controles de glicemia. Não foi realizada a biópsia renal. Durante os dois episódios de cetoacidose, observaram-se hiperglicemias máximas associadas a acidemias graves – 678 mg/dl em dezembro de 2000 e 371 mg/dl em janeiro de 2001.

Durante o período de seguimento foram realizados outros exames complementares que podem ser observados na Tabela 1.

Discussão

A síndrome nefrótica associada à lesão vascular do DMID ocorre em 35% a 45% dos pacientes após dez ou mais anos de sua evolução. Possui quadro histológico bem caracterizado, não responde à terapêutica com imunossuppressores e está associada a graus variáveis de insuficiência renal crônica, hipertensão arterial e retinopatia⁶. Alguns autores relataram casos raros de lesões glomerulares diferentes da nefropatia diabética em fases precoces de evolução do DMID. Assim foram descritas glomerulonefrites por complexos imunes por IgA e por C1q, freqüentemente associadas a proteinúria significativa com SN resistente à terapêutica imunossupressora⁷⁻⁹.

A prevalência da SN por lesões glomerulares mínimas é muito variável. Nos Estados Unidos, observa-se uma prevalência de 15,7/100.000 crianças, com pico de incidência na pré-escola. A maioria dos casos tem idade inferior a seis anos no início do quadro. Nesse mesmo país, a prevalência de DMID é de aproximadamente de 190/100.000

Tabela 1 - Exames complementares realizados durante o seguimento do paciente

Variável	Resultado	Valor de referência
C3	119 mg/dl	70 a 176 mg/dl
C4	30 mg/dl	15 a 45 mg/dl
Anticorpos anti-GAD (descarboxilase glutâmica)	0,40 U/ml	≤ 1,0 U/ml
Anticorpos antiilhotas	8,1 U/ml	< 0,50 U/ml
Tipagem HLA classe I e II	A2; B44, B52; DR4, DR8, DR53	
Uréia e creatinina plasmática	Várias determinações, todas normais	
Hematúria	Um episódio no início do quadro	

crianças, sendo 12 vezes superior à da SN córtico-sensível, com pico de incidência entre cinco e sete anos. Com base nos dados norte-americanos, a ocorrência, ao acaso e simultânea, de SN córtico-sensível e DMID num mesmo paciente pode ser estimada em um caso para cada 3.300.000 habitantes em risco.

Os primeiros casos relatados dessa coincidência datam do início da década de 1960, com as publicações de McCrory, em 1960, e de Robinson, em 1961^{10,11}. Urizar acrescenta mais três casos com dados histológicos indicativos de lesão glomerular mínima, chama a atenção para a raridade da ocorrência ao acaso e defende a possibilidade da presença de defeitos metabólicos comuns às duas entidades na membrana basal dos vasos, o que poderia ser a base patogênica para as enfermidades, fato não comprovado até o presente⁵.

A história familiar do paciente é particularmente positiva. Possui primo por linhagem paterna com DMID de difícil controle e, na linhagem materna, um primo e uma tia com síndrome nefrótica córtico-sensível de boa evolução. A tia iniciou o quadro de SN aos cinco anos, em 1987, e encontra-se em remissão desde 1988; o primo apresenta recaídas freqüentes. O padrão familiar de ocorrência do

DMID e da SN córtico-sensível observados em associação no presente caso é bem conhecido no meio científico. O albinismo da mãe e do tio materno é um dado novo não observado em citações bibliográficas.

Estudos de HLA (*human leucocyte antigen*) têm encontrado freqüentemente o antígeno DR4 em pacientes portadores de DMID e o antígeno DR7 nos casos de SN. Peces observou a associação de DR4 e DR7 nos pacientes com as duas enfermidades e especulou sobre a possibilidade de uma etiopatogenia semelhante influenciada por predisposição genética^{12,13}. Em nosso paciente, a determinação dos antígenos revelou o DR4.

Alguns dados clínicos e epidemiológicos comuns às duas enfermidades podem ser observados na Tabela 2.

Qual seria a influência de uma entidade sobre a outra em relação à evolução do paciente? As duas entidades e seus respectivos tratamentos promovem, com freqüência, profundas modificações sistêmicas, com reflexos no metabolismo de proteínas, hidratos de carbono e lipídios, bem como na competência imunológica.

A microangiopatia diabética evolui em suas fases iniciais com aumento da taxa de filtração glomerular (hiperfiltração). Essa situação é parcial e temporariamente ameni-

Tabela 2 - Características clínicas e epidemiológicas de DMID e de SN por lesões glomerulares mínimas

	DMID	SN
Idade de maior incidência	Cinco a sete anos; puberdade	Dois a seis anos
Sexo (M:F)	1:1	3:2
Característica familiar	Positiva	Positiva
Prevalência	190/100.000	15,7/100.000
	1/526	1/6.000
Patogenia com base imunológica	Positiva	Positiva
HLA	DR4	DR7

zada, com controle rigoroso da glicemia, mas poderia intensificar as perdas protéicas nos períodos de aumento de permeabilidade da membrana basal, como ocorre na fase de SN córtico-sensível descompensado. Tal síndrome tem, em geral, bom prognóstico. Os casos resistentes aos esteróides, com recaídas freqüentes e dependentes de imunossupressão são, em geral, submetidos a corticoterapia por tempo prolongado. O controle da glicemia, a estabilização das doses e o fracionamento da insulina tornam-se mais difíceis nesses casos. Para atenuar a influência de corticoterapia em dias alternados sobre o metabolismo de hidratos de carbono, Goldman defendeu a utilização da retirada de corticóides em doses menores e diárias¹⁴. Ambas as entidades acompanham-se de dislipemia, que deve ser mais conspícua nos pacientes com a associação de DMID e SN por lesão glomerular mínima.

Em nosso caso, após a segunda recaída em oito meses, decidiu-se pelo tratamento com ciclofosfamida, com o objetivo de estabilização na evolução da SN. A resposta foi favorável, e o paciente permaneceu sem recaídas por 13 meses.

A biópsia renal não foi realizada em nosso paciente. A mesma conduta foi defendida por Goldman¹⁴. A indicação desse exame em SN com ou sem DMID deve ser a mesma e reservada aos casos cuja evolução e resposta à terapêutica sejam desfavoráveis¹⁴.

Com base nos dados apresentados, firmaram-se os seguintes diagnósticos:

1 – Síndrome nefrótica primária de 21 meses de evolução, córtico e ciclo-sensível, sem hematúria, sem hipertensão arterial e com função renal preservada. Sem imunossupressor há 12 meses. A primeira determinação de proteinúria quantitativa em nosso paciente resultou em não significativa (529 mg/dia ou 28 mg/kg/m²). Esse fato poderia ser explicado pela coleta inadequada de urina, com perda de parte da urina, ou pela variação de proteinúria observada em pacientes sabidamente com SN. Isso, contudo, não invalida o diagnóstico, pois em fases posteriores o paciente apresentou proteinúria compatível com os critérios diagnósticos.

2 – Diabetes mellitus tipo I de 21 meses de evolução em tratamento com insulina.

Alguns fatos observados em nosso paciente, associados a informações da literatura, permitem enfatizar alguns pontos. A associação entre o DMID e a SN córtico-sensível ou a SN com lesões glomerulares mínimas é muito rara. As nefropatias que ocorrem na fase inicial do DMID, diferentemente daquelas da SN com lesões glomerulares mínimas, possuem características especiais e são facilmente diferenciadas destas.

A glomeruloesclerose diabética com proteinúria significativa ocorre após vários anos de evolução e geralmente está associada a retinopatia, hipertensão arterial e comprometimento da função renal.

A terapêutica com corticosteróides ocasionalmente vem acompanhada de hiperglicemia e glicosúria, o que

poderia causar alguma dificuldade para o diagnóstico do diabetes mellitus. Devemos enfatizar que nesses casos não se observa acidemia e cetonúria. O tratamento com glicocorticóides pode, por outro lado, tornar patente um caso de diabetes insipiente ou dificultar o controle glicêmico dessas crianças.

O caráter familiar das entidades é positivo. A condução dos casos requer conhecimento e monitorização de possíveis interferências de uma enfermidade sobre a outra, com efeitos sinérgicos que modificam o prognóstico do paciente.

Referências bibliográficas

1. Calliari LEP, Dib AS, Chacra AR. Diagnóstico e prevenção do Diabetes Mellitus. In: Monte O, Longui CA, Calliari LEP. *Endocrinologia para Pediatra*. 2ª ed. São Paulo: Atheneu; 1998. p. 75-81.
2. Ferreira SR, Franco LJ, Vivolo MA, Negrato CA, Simoes AC, Ventureli CR. Population-based incidence of IDDM in the state of São Paulo, Brazil. *Diabetes Care*. 1993;16:701-4.
3. Bergstein JM. Síndrome Nefrótica. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Tratado de Pediatria*. 16ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002. p. 1568-72.
4. Barratt TM, Clark G. Minimal change nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. In: Barratt TM, Avner ED, Harmon W, editores. *Pediatric Nephrology*. 3ª ed. Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins; 1994. p. 767-87.
5. Urizar RE, Schwartz A, Top F Jr., Vernier RL. The nephrotic syndrome in children with diabetes mellitus of recent onset. *N Engl J Med*. 1969;281:173-81.
6. Dib AS. Complicações crônicas do diabetes mellitus. In: Monte O, Longui CA, Calliari LEP. *Endocrinologia para Pediatra*. 2ª ed. São Paulo: Atheneu; 1998. p. 88-97.
7. Aziz S, Cohen A, Winer R, Llach F, Massry S. Diabetes mellitus with immune complex glomerulonephritis. *Nephron*. 1979;23:32-7.
8. Kasinath BS, Mujais SK, Spargo BH, Katz AI. Non-diabetic renal disease in patients with diabetes mellitus. *Am J Med*. 1983;75:613-17.
9. Cavallo T, Pinto JA, Rajaraman S. Immune complex disease complicating diabetes glomerulosclerosis. *Am J Nephrol*. 1984;4:347-54.
10. McCrory WW, Najjar S, Read CH, Vernier L. Observation on the nature of the nephrotic syndrome occurring in young diabetes. *Am J Dis Child*. 1960;100:764.
11. Robinson GC, McConnell D. Simultaneous onset of diabetes mellitus and nephrotic syndrome. *Can Med Assoc J*. 1961;85:80-1.
12. Peces R, Riera JR, Larrea CL, Alvarez A. Steroid-responsive relapsing nephrotic syndrome associated with early diabetic glomerulopathy in a child. *Nephron*. 1987;46:78-82.
13. Bouissou F, Meissner I, Konrad M, Sommer E, Mytilineos J, Ohayon E, et al. Clinical implications from studies of HLA antigens in idiopathic nephritic syndrome in children. *Clin Nephrol*. 1995;44:279-83.
14. Goldman M, Hebert D, Geary DF. Management of steroid-sensitive nephrotic syndrome in children with type I diabetes. *Pediatr Nephrol*. 2002;17:351-4.

Correspondência:

Dr. Eduardo de A. Rego Filho
Rua Antonio Morais, 120
CEP 86039-610 – Londrina, PR
Fone/Fax: (43) 3339.4251
E-mail: alrego@sercomtel.com.br