

Relato de Caso: Diabetes *Flatbush* – da Cetoacidose ao Tratamento Não-Farmacológico

RESUMO

Um subgrupo de pacientes, em sua maioria negros ou hispânicos e obesos, tem a cetoacidose diabética (CAD) como forma de apresentação de diabetes mellitus (DM), mas, devido à sua evolução clínica, posteriormente é classificado como DM tipo 2. Estes indivíduos têm pesquisa de auto-anticorpos anti-GAD, anti-IA2 e anti-insulina negativa, mas frequentemente em associação com HLA classe II de risco para DM tipo 1 (DRB1*03 e/ou DRB1*04). Este subtipo peculiar de DM é denominado diabetes *flatbush*. Neste artigo, relatamos o caso de uma paciente de origem caucasiana com tais características, na qual foi possível retirada da insulino-terapia. Os possíveis fatores associados a esta evolução favorável serão discutidos. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2007;51/1:131-135**)

Descritores: Diabetes mellitus; Cetoacidose diabética; Diagnóstico

ABSTRACT

Case Report: Diabetes *Flatbush* – from Ketoacidosis to Non Pharmacological Treatment.

A subgroup of patients presents diabetic ketoacidosis at the onset of diabetes mellitus (DM) but later is classified as type 2 DM based on the clinical follow-up. These individuals, most commonly obese of African or Hispanic origin, have negative auto-antibodies associated with type 1 DM, but frequently HLA class II DRB1*03 and/or DRB1*04 are detected. This peculiar subtype of DM is commonly referred to as diabetes *flatbush*. Here we report the case of a Caucasian patient that exhibited the described evolution and in whom it was possible to withdraw insulin therapy. The possible factors associated with this favorable development are also discussed. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2007;51/1:131-135**)

Keywords: Diabetes mellitus; Diabetic ketoacidosis; Diagnosis

A CETOACIDOSE DIABÉTICA (CAD) é uma complicação metabólica aguda do diabetes mellitus (DM) caracterizada por hiperglicemia, cetose e acidose. Apesar de ser tradicionalmente considerada como uma característica específica do DM tipo 1, tem se tornado cada vez mais claro que esta complicação pode ocorrer também em pacientes com DM tipo 2 (1). Há relatos em diversas populações, especialmente de etnia hispânica ou africana, de indivíduos que apresentam CAD como forma de apresentação inicial do DM, porém subseqüentemente desenvolvem curso clínico compatível com DM tipo 2, muitas vezes sendo possível a interrupção da insulino-terapia. Neste subgrupo de pacientes, não são identificados auto-anticorpos associados ao DM 1 e frequentemente há preservação ou recuperação da função pancreática endócrina. Entretanto, é

apresentação de caso

MELANIE RODACKI
LENITA ZAJDENVERG
GIOVANA APARECIDA B. LIMA
REINALDO CAVALCANTE NUNES
ADOLPHO MILECH
JOSÉ EGÍDIO PAULO DE OLIVEIRA

Serviço de Nutrologia, Hospital
Universitário Clementino Fraga
Filho, Universidade Federal do
Rio de Janeiro, RJ.

Recebido em 06/04/06
Aceito em 30/06/06

comum a associação com haplotipos HLA classe II de alto risco para DM tipo 1. Esta subclasse tão peculiar de DM é freqüentemente denominada diabetes *flatbush*, por ter sido descrita em um subúrbio de Nova York que recebe o mesmo nome (1,2). Neste artigo, relatamos o caso de uma paciente de origem caucasiana com características compatíveis com esta condição.

RELATO DE CASO

CM, 36 anos, sexo feminino, caucasiana, obesa (índice de massa corporal ou IMC: 37,1 kg/m²), sem história prévia de DM, mas com história familiar positiva para a doença (pai), iniciou quadro de perda de peso, poliúria, polidipsia e astenia em novembro de 2000 (aproximadamente 20 kg em 3 meses), com piora progressiva nos três meses subseqüentes, até o desenvolvimento de queda do nível de consciência, dispnéia e taquicardia. Foi então encaminhada ao Serviço de Emergência do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), quando apresentava-se torporosa, desidratada (++/4+), com hálito cetônico, PA: 120 x 80 mmHg, FC: 98 bpm, FR: 28 irpm, ritmo cardíaco regular, murmúrios vesiculares universalmente audíveis, abdome sem alterações. Identificada celulite em face interna da coxa direita. Os exames laboratoriais iniciais solicitados indicavam a presença de acidose metabólica à gasometria arterial, cetonúria ao EAS (+++) e hiperglicemia (glicemia ocasional: 395 mg/dl). Foi estabelecido o diagnóstico de cetoacidose diabética, com celulite em coxa como provável fator desencadeante. O tratamento foi então instituído, com hidratação venosa, insulino-terapia (inicialmente infusão endovenosa contínua, seguida de injeções subcutâneas intermitentes) e antibioticoterapia (cefalexina por via endovenosa por 7 dias). Houve resposta satisfatória ao tratamento, com resolução da complicação aguda. A paciente recebeu alta hospitalar em uma semana, após orientação para perda de peso e início de atividade física, em uso de insulina NPH (22 unidades pela manhã e 12 unidades à noite ou 0,33 unidades/kg de peso corporal).

Houve adesão imediata às recomendações fornecidas, com início progressivo de perda ponderal significativa. Apesar de ter permanecido hiperglicêmica nos 15 dias subseqüentes à alta hospitalar (avaliação através de glicemias capilares), após este período passou a apresentar hipoglicemias freqüentes, o que motivou redução progressiva da dose de insulina. Em maio de 2001 (3 meses após o episódio de CAD), foi

realizada dosagem de peptídeo C após estímulo com glucagon (6 minutos após injeção endovenosa de 1 mg de glucagon) e pesquisa de auto-anticorpos anti-GAD e anti-IA2. O primeiro exame revelou preservação da função pancreática (peptídeo C após estímulo com glucagon: 5,4 ng/ml). As dosagens de auto-anticorpos anti-GAD e anti-IA2 foram negativas. Também foi realizada tipagem HLA classe II DRB1/DQB1 no DNA genômico por PCR (SSP), que foi sugestiva de DRB1*03/DRB1*13. Metformina foi introduzida em associação com a insulina NPH, inicialmente na dose de 850 mg/dia, com aumento gradual até 2.550 mg/dia, com boa tolerância. Com base na evolução clínica da paciente, marcada por episódios repetidos de hipoglicemia, e nos exames complementares indicativos de função pancreática preservada e ausência de auto-anticorpos associados ao DM tipo 1, optamos na ocasião por maior redução da dose de insulina em uso até sua retirada completa, com manutenção da metformina 2.550 mg/dia. A paciente manteve o novo estilo de vida saudável e o IMC foi reduzido de 37,1 para 24,6 kg/m² em 6 meses. A dose de metformina foi reduzida progressivamente, nos 7 meses subseqüentes, até a retirada total em dezembro de 2001. O peso corporal se manteve estável durante todo esse período. O controle glicêmico, avaliado através da dosagem de hemoglobina glicosilada, manteve-se satisfatório durante todo o período e não houve novos episódios de cetoacidose. Nos 12 meses subseqüentes, este quadro permaneceu inalterado, sem qualquer medicação mas com manutenção de dietoterapia e atividade física, sem alterações no peso corporal.

Em fevereiro de 2003, foi constatada gestação. Foi realizado rastreamento para diabetes gestacional com curva glicêmica no primeiro semestre, cujos valores estavam dentro dos níveis de normalidade (glicemia de jejum e 60, 120 e 180 minutos após a administração de 100 g de glicose de 87, 133, 84 e 54 mg/dl, respectivamente). O exame foi repetido no segundo semestre e se manteve dentro dos limites normais (glicemia de jejum e 60, 120 e 180 minutos após a administração de 100 g de glicose de 82, 129, 97 e 43 mg/dl, respectivamente). Apenas no terceiro trimestre, com idade gestacional de 33 semanas, apresentou glicemia de jejum alterada (103 mg/dl), mantendo as demais glicemias aferidas durante a curva glicêmica dentro da normalidade (glicemia 60, 120 e 180 minutos após a administração de 100 g de glicose de 174, 126, 85 mg/dl, respectivamente). Em todas as ocasiões em que a curva glicêmica foi realizada a paciente foi orientada a suspender temporariamente a dieta (nos três dias antecedentes). Neste momento, foi

constatado ao USG que o peso fetal apresentava-se no percentil 50–90. Manteve-se bem controlada apenas com reforço da dietoterapia até 37 semanas de gestação, quando passou a apresentar hiperglicemia predominantemente pós-prandial, sendo iniciada insulina regular antes das principais refeições. Seu peso corporal havia aumentado em 16 kg desde o início da gestação (peso inicial: 69 kg; peso na ocasião: 85 kg). No semana seguinte, passou a apresentar também hiperglicemia de jejum, quando foi associada insulina NPH noturna. Após a instituição deste tratamento, permaneceu com bom controle metabólico até o parto (cesárea; peso fetal: 3,170 kg, Apgar 9–10, Capurro: 39 semanas). Após o parto, manteve-se com bom controle metabólico sem necessidade de insulino-terapia ou qualquer outro tratamento. Três meses após o término da gestação foi realizada nova dosagem de glicemia de jejum e também duas horas após administração de 75 gramas de glicose anidra, com valores dentro da normalidade (glicemia de jejum: 78 mg/dl; glicemia 2 horas após administração de glicose: 101 mg/dl). Como de costume, qualquer restrição dietética foi suspensa para a realização do exame. O peso corporal não foi restabelecido, mantendo desde a gestação IMC consideravelmente mais elevado do que no período pré-gestacional e preenchendo critérios para obesidade (30–33 kg/m²). A atividade física foi interrompida e a adesão à dietoterapia se tornou falha. Apesar disso, manteve glicemias adequadas sem qualquer medicação hipoglicemiante desde então, durante os últimos 24 meses.

DISCUSSÃO

Na maioria das vezes, a apresentação clínica do DM nos permite classificar facilmente os pacientes em uma das principais categorias desta enfermidade: DM tipo 1, DM tipo 2 ou diabetes gestacional. Em alguns casos, entretanto, a classificação adequada da doença pode ser um pouco mais complexa e necessitar acompanhamento evolutivo em associação com exames complementares. Neste relato, descrevemos o caso de uma paciente adulta jovem, obesa, de origem caucasiana, com DM diagnosticado através de um episódio de CAD, complicação aguda considerada classicamente como característica do DM tipo 1, que, após a reversão deste quadro, apresentou curso clínico compatível com DM tipo 2, auto-anticorpos negativos e função de célula β pancreática preservada. Este tipo de evolução configura a presença de um subtipo peculiar de DM denominado diabetes *flatbush*. A causa

do aparecimento de CAD neste subgrupo, muitas vezes sem fator desencadeante evidente, ainda não está completamente esclarecida, mas parece estar associada a uma queda transitória da função pancreática endócrina. É possível que isto se deva a uma alta sensibilidade aos efeitos da glicose ou lipotoxicidade na inibição da secreção pancreática destes indivíduos. Outras possibilidades seriam algum distúrbio na secreção de glucagon, o principal hormônio cetogênico em humanos, ou um componente genético que tornasse um subgrupo de pacientes com DM 2 particularmente propensos à CAD (3). Entretanto, apesar de os pacientes com diabetes *flatbush* apresentarem uma elevada prevalência de história familiar de DM 2, seus parentes não são necessariamente predispostos a essa complicação aguda (1,4).

Este caso desperta atenção para alguns pontos interessantes. Em primeiro lugar, apesar de tal curso clínico ser mais observado em indivíduos de origem hispânica ou africana, também pode ocorrer e deve ser suspeitado em caucasianos. Balasubramanyam e cols. estudaram a classificação de DM em um grupo multi-étnico de pacientes adultos que apresentaram CAD. Apesar de uma proporção especialmente elevada de casos de DM tipo 2 ter sido observada nos grupos de pacientes não-brancos (hispânicos e/ou afro-descendentes) com esta complicação aguda, mesmo no grupo de pacientes caucasianos uma proporção considerável de pacientes foi classificada como DM tipo 2, quer seja de longa duração ou recém-diagnosticado (cerca de 18% dos casos). (5). De forma semelhante, Pitteloud e cols. demonstraram, em um grupo de adultos com CAD exclusivamente caucasianos, que em 16% dos casos provavelmente tratava-se de DM tipo 2 (6).

Outro ponto interessante a ser discutido é o que determina a forma de evolução clínica desses indivíduos. Estudos prévios mostram que o curso clínico de pacientes com diabetes *flatbush* é extremamente variável e que retirada da insulino-terapia é possível em 37–76% desses indivíduos (7-9). Nesta paciente, no início do acompanhamento, a dietoterapia adequada associada a atividade física levaram a perda de peso significativa, e foi possível redução progressiva da insulina utilizada para o tratamento, com sua substituição por metformina. Posteriormente, essa droga também pôde ser retirada, sem prejuízo ao controle metabólico. A seguir, entretanto, houve o desenvolvimento de uma condição associada a uma redução da sensibilidade insulínica, a gestação, além de recuperação do peso perdido, devido ao acentuado ganho de peso no período. Mesmo na vigência destes fatores, houve manutenção da euglicemia na maior

parte do tempo, sem necessidade de tratamento farmacológico, exceto no final da gravidez. Essa evolução nos permite questionar até que ponto o curso clínico desta paciente foi afetado pela adesão às medidas não-farmacológicas, já que o abandono das mesmas não resultou em necessidade de retorno do tratamento farmacológico após o parto. É possível, contudo, que a adesão mesmo que temporária a dietoterapia e atividade física tenha permitido reversão da lipo e glicotoxicidade e restauração da função de células β . Entretanto, de acordo com Maldonado e cols., a adesão a estas medidas não-farmacológicas não é um fator determinante para a permitir a retirada da insulino-terapia em pacientes com diabetes *flatbush*. Para estes autores, os fatores fortemente associados à possibilidade de sua interrupção seriam os níveis de peptídeo C mensurados seis meses após a complicação aguda, o número de consultas médicas após o evento agudo e a duração do DM, sendo tão mais provável a retirada quanto menor o tempo de diagnóstico (10). Hsin Yu e cols. demonstraram ainda que, ao menos em pacientes de origem asiática, a idade acima de 40 anos e o IMC ≥ 25 kg/m² também são importantes fatores capazes de influenciar essa evolução (11).

Outro fator possivelmente relacionado a uma evolução favorável no diabetes *flatbush* neste caso seria o bom controle metabólico no período que se seguiu ao episódio de CAD, independentemente de como foi alcançado, nesta paciente. De fato, Umpierrez e cols. demonstraram que o bom controle metabólico após reversão da CAD resultou em melhora significativa da função da célula β pancreática e da sensibilidade à insulina, permitindo retirada da insulina em 72% dos casos por um *follow-up* médio de cerca de 9 semanas (12,13). Além disso, os achados de Mauvais-Jarvis e cols. sugerem que a hiperglicemia seja um importante fator de risco para a recorrência de CAD em pacientes com diabetes *flatbush* (14).

Poderíamos também especular que a forma de evolução clínica no diabetes *flatbush* poderia ser determinada por outros fatores, como por exemplo genéticos. É possível que o gene do PAX4 seja associado ao desenvolvimento de deficiência insulínica pronunciada e transitória nestes indivíduos, ao menos em não-caucasianos. O PAX4 é um fator de transcrição que desempenha um papel importante na diferenciação embrionária das células β pancreáticas. Variantes desse gene foram associadas a DM tipo 2 propenso a CAD em descendentes africanos (variante R133W) (15). Este teste genético ainda não foi realizado na paciente estudada.

Dessa forma, relatamos o caso de uma paciente obesa, de origem caucasiana, com diabetes *flatbush* em que foi possível suspensão completa do tratamento farmacológico. Este caso demonstra que devemos estar alertas para o fato de que casos de CAD em adultos de origem caucasiana nem sempre se tratam de DM tipo 1. Dúvidas sobre a classificação devem ser levantadas especialmente em pacientes obesos. A dosagem de auto-anticorpos e a avaliação da função de células β pancreáticas podem ser úteis nestes casos, para estabelecimento do diagnóstico adequado. Caso seja observada preservação da função pancreática e dosagem negativa de auto-anticorpos, pode ser tentada retirada da insulina em uso, de acordo com julgamento clínico, com substituição por drogas antidiabéticas orais ou até mesmo apenas dietoterapia. Ainda não estão completamente esclarecidos os mecanismos associados ao aparecimento da CAD em um subgrupo de pacientes com DM 2 nem os fatores associados à evolução clínica destes indivíduos. Estudos posteriores são necessários para esclarecimento destas questões, para que possamos estabelecer as condutas adequadas nestes casos.

REFERÊNCIAS

1. Winter WE, Maclaren NK, Riley WJ, Clarke DW, Kappy MS, Spillar RP. Maturity-onset diabetes of youth in black Americans. **N Engl J Med** 1987;316(6):285-91.
2. Banerji MA, Chaiken RL, Huey H, Tuomi T, Norin AJ, Mackay IR, et al. GAD antibody negative NIDDM in adult black subjects with diabetic ketoacidosis and increased frequency of human leukocyte antigen DR3 and DR4. Flatbush diabetes. **Diabetes** 1994;43(6):741-5.
3. Linfoot P, Bergstrom C, Ipp E. Pathophysiology of ketoacidosis in type 2 diabetes mellitus. **Diabetes Med** 2005; 22(10): 1414-9.
4. Sobngwi E, Gautier J-F. Adult-onset idiopathic type I or ketosis-prone type II diabetes: evidence to revisit diabetes classification. **Diabetologia** 2002;45:283-5.
5. Balasubramanyam A, Zern JW, Hyman DJ, Pavlik V. New profiles of diabetic ketoacidosis: type 1 vs type 2 diabetes and the effect of ethnicity. **Arch Int Med** 1999;159(19):2317-22.
6. Pitteloud N, Philippe J. Characteristics of Caucasian type 2 diabetic patients during ketoacidosis and at follow-up. **Schweiz Med Wochenschr** 2000;130(16):576-82.
7. Kitabchi AE. Ketosis-prone diabetes – a new subgroup of patients with atypical type 1 and type 2 diabetes? **J Clin Endocrinol Metab** 2003;88(11):5087-9.
8. Maldonado M, Hampe CS, Gaur LK, D'Amico S, Iyer D, Hammerle LP, et al. Ketosis-prone diabetes: dissection of a heterogeneous syndrome using an immunogenetic and β -cell functional classification, prospective analysis, and clinical outcomes. **J Clin Endocrinol Metab** 2003;88(11):5090-8.
9. Westphal SA. The occurrence of diabetic ketoacidosis in non-insulin-dependent diabetes and newly diagnosed diabetic adults. **Am J Med** 1996;101(1):19-24.
10. Maldonado MR, Otiniano ME, Cheema F, Rodriguez L, Balasubramanyam A. Factors associated with insulin discontinuation in subjects with ketosis-prone diabetes but preserved β -cell function. **Diabet Med** 2005;22(12):1744-50.

11. Hsin Yu E, Guo HR, Wu TJ. Factors associated with discontinuing insulin therapy after ketoacidosis in adult diabetic patients. **Diabet Med** 2003;20(4):333.
12. Umpierrez GE, Woo W, Hagopian WA. Immunogenetic analysis suggests different pathogenesis for obese and lean African-Americans with Diabetic Ketoacidosis. **Diabetes Care** 1999;22:1517-23.
13. Banerji MA, Chaiken RL, Lebovitz HE. Prolongation of near normoglycemic remission in black NIDDM subjects with chronic low-dose sulfonylurea treatment. **Diabetes** 1995; 44: 466-70.
14. Mauvais-Jarvis F, Sobngwi E, Porcher R, Riveline JP, Kevorkian JP, Vaisse C, et al. Ketosis-prone type 2 diabetes in patients of sub-Saharan African origin: clinical pathophysiology and natural history of beta-cell dysfunction and insulin resistance. **Diabetes** 2004; 53(3): 645-53.
15. Mauvais-Jarvis F, Smith SB, Le May C, Leal SM, Gautier JF, Molokhia M, et al. PAX4 gene variations predispose to ketosis-prone diabetes. **Hum Mol Genet** 2004;13(24):3151-9.

Endereço para correspondência:

Melanie Rodacki
Rua Maria Angélica 46, apto. 402
22470-202 Rio de Janeiro, RJ
E-mail: mrodacki@hucff.ufrj.br