

# Het syndroom van Mauriac

## EEN ZELDZAME COMPLICATIE VAN DIABETES MELLITUS TYPE 1

Anne V.N. Schmetz, Mariëlle H. Dekker-Maas, Marianne P. den Breejen en Theo C.J. Sas

### Dames en Heren,

In de afgelopen decennia is de zorg rondom kinderen met diabetes mellitus type 1 (DM1) aanzienlijk verbeterd. Tegenwoordig worden de meeste kinderen met DM1 behandeld met meerdere insuline-injecties per dag – meestal 4– of met continue-subcutane-infusie van insuline via een insulinepomp. Met deze behandelingen zou het mogelijk moeten zijn om elk kind met DM1 goed in te stellen. Daarbij blijft echter de mate van inzet en compliantie van de patiënt en diens familieleden van groot belang. Door matige compliantie lukt het bij een groot deel van de kinderen met DM1 niet om een HbA<sub>1c</sub>-waarde rond de 53 mmol/mol (oude eenheid 7%) te krijgen. Vooral kinderen met een persisterend sterk verhoogde HbA<sub>1c</sub>-waarde hebben een relatief hoog risico op verschillende complicaties op jongvolwassen en volwassen leeftijd. Een wat minder bekende complicatie, die vooral op de kindereleeftijd voorkomt, is het syndroom van Mauriac. Dit syndroom bestaat uit hepatomegalie, verminderde lengtegroei en cushingoide uiterlijke kenmerken. Door de verbeterde behandeling van DM1 komt dit syndroom tegenwoordig minder vaak voor, maar het is nog zeker niet verdwenen. In deze klinische les beschrijven wij onze ervaringen met 2 patiënten met het syndroom van Mauriac. Wij bespreken de klinische verschijnselen en pathofysiologie van dit syndroom en van de ‘volwassen vorm’ van dit syndroom. Tevens benadrukken wij het belang van vroegtijdige herkenning voor efficiëntere diagnostiek en behandeling.

**Patiënt A**, een meisje van 12 jaar, kwam naar de SEH met zwelling van de enkels en het gezicht sinds 1 dag. Op de leeftijd van 7 jaar was bij het meisje DM1 vastgesteld. Aanvankelijk was zij in het buitenland suboptimaal behandeld met insuline; 2 jaar later kwam zij in ons ziekenhuis onder controle. Tot enkele maanden geleden had zij een insulinepomp gebruikt. Wegens zeer slechte compliantie, ondanks intensieve begeleiding, was ze overgestapt naar subcutane injecties 2 maal daags met een mix van middellangwerkende en snelwerkende insuline. Patiënte had vaak hoge glucosewaarden en in de afgelopen jaren had ze telkens een hoge HbA<sub>1c</sub>-waarde (gemiddeld 97 mmol/mol (11%)). In het verleden was zij meerdere malen opgenomen geweest in ons ziekenhuis met een diabetische keto-acidose.

*Sophia Kinderziekenhuis, afd. IC kinderen,  
Erasmus MC, Rotterdam.*

*Drs. A.V.N. Schmetz, anios kindergeneeskunde,  
Albert Schweitzerziekenhuis, afd.  
Kindergeneeskunde, Dordrecht.*

*Drs. M.H. Dekker-Maas; drs. M.P. den Breejen,  
kinderartsen; dr. T.C.J. Sas,  
kinderarts-endocrinoloog.*

*Contactpersoon: drs. A.V.N. Schmetz  
(anne\_schmetz@hotmail.com).*

## UITLEG

De tanner-stadia van puberteitsontwikkeling zijn te vinden op [www.aafp.org/afp/990700ap/209.html](http://www.aafp.org/afp/990700ap/209.html).

Bij lichamelijk onderzoek zagen wij een niet-ziek meisje, met een hartfrequentie van 110/min en een bloeddruk van 120/64 mmHg. Haar lengte was 153,5 cm (-0,5 SD) met een gewicht van 38,5 kg (-1 SD). Het gelaat was diffuus licht gezwollen. Onderzoek van hart en longen leverde geen bijzonderheden op. Patiënte had een bolle buik met niet-afwijkende peristaltiek, maar bij percussie bleek de lever vergroot (figuur 1). De palpatie van het abdomen was moeizaam door actief spierverset. De buik was drukpijnlijk, met name in de rechter onderbuik. Rond beide enkels was er 'pitting' oedeem zichtbaar; de gewrichten waren niet warm of rood en er waren geen bewegingsbeperkingen. Differentiaaldiagnostisch dachten wij aan oedemen ten gevolge van een hypoalbuminemie bij een lever- of nierziekte, een allergische aandoening, het syndroom van Cushing of de zeldzame complicatie bij een kind met zeer slecht ingestelde diabetes mellitus: het syndroom van Mauriac.

Bloedonderzoek toonde de volgende uitslagen (referentiewaarden tussen haakjes): bloedbeeld, CRP, bloedgas en nierfunctie waren niet afwijkend; bilirubine: 12 µmol/l (0-16); γ-GT: 293 U/l (0-17); alkalische fosfatase: 213 U/l (0-424); ASAT: 1798 U/l (0-50); ALAT: 462 U/l (0-38); LDH: 2296 U/l (0-764); albumine: 42 g/l (35-50); glucose: 24,0 mmol/l (3,0-6,5); HbA<sub>1c</sub>: 132 mmol/mol (14,2%) (< 58 mmol/mol (< 7,5%)). De virusserologie was negatief voor toxoplasmosis, hepatitis B en C, en recente infecties met CMV en EBV. Een abdominale echografie toonde een fors vergrote lever met homogene echogeniciteit zonder andere afwijkingen.

Samenvattend ging het om een meisje met in korte tijd ontstane zwelling van het gelaat, een bolle buik met hepatomegalie en verhoogde leverenzymwaarden bij een zeer slecht gereguleerde DM1. Er was geen evidente afbuiging van de lengtegroei, maar groeigegevens uit de periode dat patiënte in het buitenland woonde, waren afwezig. Aangezien het aanvullend onderzoek geen andere oorzaak liet zien had het meisje hoogstwaarschijnlijk het syndroom van Mauriac.

**Patiënt B** was een jongen van 16 jaar en had sinds 2 jaar DM1. Tijdens de policonrole bleek uit screenend laboratoriumonderzoek dat zijn levertransaminasewaarden stijgende waren. Bij lichamelijk onderzoek zagen we een jongen met een kleine gestalte. Zijn lengte was 152,8 cm (-3,5 SD) met een gewicht van 43,1 kg (+0,5 SD). Bij nadere bestudering van zijn groeicurve bleek deze al vanaf zijn

11e jaar af te buigen. Zijn tanner-stadium was: G4 (= genitale ontwikkeling), A2 (= axilaire beharing) en P3 (= pubisbehaaring), met een testisvolume van 15-20 ml beiderzijds (uitlegkader). Er was geen informatie over de leeftijd waarop zijn ouders in de puberteit waren gekomen. Tijdens het lichamelijk onderzoek viel op dat circa 4-5 cm van de lever palpabel was onder de rechter ribbenboog. Het overige lichamelijk onderzoek toonde geen bijzonderheden. Laboratoriumonderzoek toonde de volgende waarden; ASAT: 307 U/l (0-26); ALAT: 252 U/l (0-22); triglyceriden: 3,6 mmol/l (0,4-1,6); cholesterol: 5,3 mmol/l (3,0-5,5); HbA<sub>1c</sub>: 84 mmol/mol (9,8%) (< 58 mmol/mol (< 7,5%)). In verband met de persisterende leverenzymafwijkingen zonder duidelijke oorzaak, werd besloten om een leverbiopt te nemen. Histologisch onderzoek liet glycogeenstapeling en milde steatose zien in de hepatocyten (figuur 2).

Concluderend was er bij deze patiënt sprake van DM1, een afbuigende groeicurve, stijgende levertransaminasewaarden en hepatomegalie door glycogeenstapeling. Zowel het klinische beeld als het leverbiopt pasten bij het syndroom van Mauriac.

## BESCHOUWING

Paul Mauriac beschreef in 1930 voor het eerst een syndroom bestaande uit hepatomegalie, verminderde lengtegroei en cushingoïde uiterlijke kenmerken bij kinderen met DM1.<sup>3,4</sup> Het syndroom van Mauriac treedt alleen op bij kinderen met DM1 met slechte metabole controle. Het syndroom komt meestal tot uiting tijdens de adolescentie, hoewel er een casus is beschreven van een 3-jarig kind.<sup>4</sup>



**FIGUUR 1** Patiënte A bleek tijdens lichamelijk onderzoek een bolle buik met een percutoir vergrote lever te hebben. De rechter onderbuik was drukpijnlijk.

Bij het syndroom van Mauriac is er sprake van hepatomegalie, veroorzaakt door glycogeenstapeling in de hepatocyt, en kunnen er cushingoïde uiterlijke kenmerken optreden, zoals een vollemaansgezicht, vetafzettingen op de schouders en centrale adipositas.<sup>2,4</sup> De groei van kinderen met het syndroom van Mauriac vertoont vaak een afbuiging en deze kinderen hebben ook een vertraging in de puberteitsontwikkeling.<sup>1,3,5</sup> Groeiachterstand kan overigens ook voorkomen bij kinderen met DM1 zonder het syndroom van Mauriac.<sup>3</sup>

Bij volwassenen met DM1 of 2 kunnen eveneens stijgende levertransaminasenwaarden voorkomen met of zonder hepatomegalie. Dit wordt vaak geassocieerd met niet-alcoholische levervetting ('non-alcoholic fatty liver disease', NALFD). Sporadisch worden de leverafwijkingen veroorzaakt door glycogene hepatopathie, wat vergelijkbaar is met het syndroom van Mauriac, echter zonder de aanwezigheid van de andere genoemde verschijnselen.<sup>6</sup>

De huidige incidentie van het syndroom van Mauriac in de westerse wereld is onbekend. Er zijn slechts een tiental publicaties over het syndroom van Mauriac verschenen in de afgelopen 30 jaar, waarvan de meeste casuïstiek was. In het verleden kwam dit syndroom waarschijnlijk regelmatig voor, maar tegenwoordig is het in de westerse wereld een zeldzaamheid geworden door de continue beschikbaarheid van insulinepreparaten.

De exacte pathofysiologie van het syndroom van Mauriac is niet bekend, maar de hepatomegalie ontstaat door glycogeendepositie in de hepatocyten. Bij een patiënt met slecht ingestelde DM1 zijn er grote fluctuaties in de glucose- en de insulinewaarden. Door hoge serumglucosewaarden ontstaat remming van glycogenolyse en stimulering van glycogeensynthese, resulterend in glycogeensynthese. Insuline activeert eveneens glycogeensynthese en bevordert daarmee verdere accumulatie van glycogeen in de hepatocyten. Dit proces houdt ook nog enige tijd aan na het dalen van insulinewaarden. De afwisseling van hoge glucose- en insulinewaarden leidt tot glycogeenstapeling in de hepatocyt. Het leverbiopt van een patiënt met het syndroom van Mauriac toont dan ook het typische beeld van glycogeendeposities.<sup>6</sup>

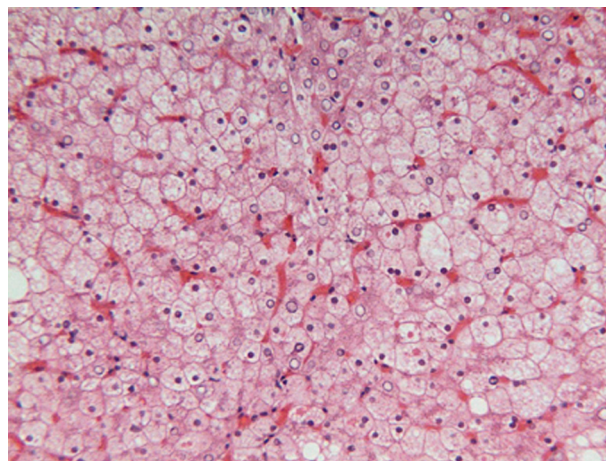
De glycogeenstapeling en de hepatomegalie gaan meestal gepaard met verhoogde levertransaminasenwaarden in het bloed. De leverfuncties blijven echter in bij de meeste patiënten behouden. Het proces van hepatomegalie is reversibel. Bij een adequate behandeling met insuline en verbeterde metabole controle zal deze langzaam volledig verdwijnen. Bij nieuwe problemen in de metabole controle kan hepatomegalie echter weer optreden.<sup>3,4,6</sup>

Differentiaaldiagnostisch kan bij kinderen met DM en

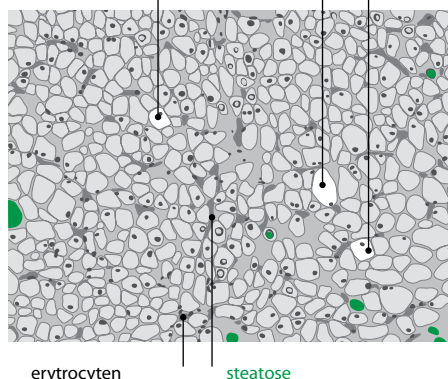
glycogeenstapeling gedacht worden aan een glycogeenstapelingsziekte (GSD) type III. Deze aandoening en het syndroom van Mauriac kunnen bij sommige patiënten klinisch niet goed van elkaar te onderscheiden zijn. Histologisch wordt bij het syndroom van Mauriac echter, in tegenstelling tot GSD III, steatose gezien.

Zoals eerder genoemd worden leverafwijkingen bij volwassenen met diabetes vaak verklaard door niet-alcoholische levervetting. Om deze te onderscheiden van glycogene hepatopathie is histologisch onderzoek nodig. Deze differentiatie heeft een prognostisch belang, aangezien zowel het syndroom van Mauriac als glycogene hepatopathie reversibele aandoeningen zijn. Niet-alcoholische levervetting kan daarentegen door progressie tot irreversibele leverschade leiden (levercirrose).<sup>6</sup>

Het pathofysiologische mechanisme achter de groeivertraging bij het syndroom van Mauriac is niet bekend.



bleke hepatocyten passend bij glycogeenstapeling



erythrocyten

steatose

**FIGUUR 2** Leverbiopt van patiënt B (HE-kleuring, vergroting 200x). Glycogeenstapeling en milde steatose in de hepatocyten.

## LEERPUNTEN

- Het syndroom van Mauriac is een zeldzame complicatie die optreedt bij kinderen met slecht ingestelde DM1.
- Het syndroom van Mauriac bestaat uit een combinatie van hepatomegalie, verhoogde levertransaminasewaarden en cushingöide uiterlijke kenmerken. Daarbij kan er sprake zijn van een afbuigende groeicurve en vertraagde puberteitsontwikkeling.
- Bij volwassenen met DM1 of 2 komt een vergelijkbare complicatie voor, namelijk glycogene hepatopathie, zich uitend in hepatomegalie en stijgende levertransaminasewaarden.
- Hepatomegalie ontstaat bij zowel kinderen als volwassenen door glycogeendeposities in de hepatocyten.
- Door verbeterde metabole controle verdwijnen de hepatomegalie en de cushingöide uiterlijke kenmerken.

Mogelijke verklaringen zijn een insufficiënte beschikbaarheid van glucose voor de weefsels, verlaagde concentratie van insulineachtige groeifactor 1 (IGF-1) of productie van ineffectief IGF-1, en relatieve groeihormoonresistentie.<sup>3,4</sup> De cushingöide uiterlijke kenmerken treden waarschijnlijk op als gevolg van secundair hypercortisolisme in kinderen met zeer slecht ingestelde DM. Hypercortisolisme kan ook tot groeivertraging leiden.<sup>3</sup>

## VERVOLG ZIEKTEGESCHIEDENIS

Patiënt A werd enkele weken opgenomen op de kinderafdeling. Zij werd behandeld met insuline-injecties (4x daags; 3x kortwerkend, 1x langwerkend). Tevens werd de psychologische begeleiding geïntensiveerd. Bij ontslag was de hepatomegalie aanzienlijk verminderd, evenals de zwelling van het gelaat en de enkels. De levertransaminasewaarden waren niet meer afwijkend. Na ontslag werd patiënte wekelijks teruggezien op de polikliniek. Na enkele weken bleek haar HbA<sub>1c</sub>-waarde tot 78 mmol/mol (9,3%) te zijn gedaald. In het jaar daarna is zij nog 2 maal opgenomen met een sterk verhoogde HbA<sub>1c</sub>-waarde, hepatomegalie en verhoogde levertransaminasewaarden. Deze normaliseerden na adequate behandeling telkens weer in de loop van enkele weken. Bij onze patiënte zorgden ernstige psychosociale problemen voor zeer

slechte compliantie, zich uitend in een afwijkend eetpatroon en therapieontrouw.

Patiënt B werd door zijn eigen kinderarts poliklinisch vervolgd. De zorg werd geïntensiveerd en hij werd zo optimaal mogelijk ingesteld op insuline. Nadat een betere instelling was bereikt, werd een daling van de levertransaminasewaarden gezien. Patiënt werd niet meer door ons op de polikliniek gezien, daarom hebben wij geen informatie over zijn eventuele inhaalgroei. Gezien zijn lengtegroei-afbuiging ruim vóór hij DM1 kreeg, is het waarschijnlijk dat hij laat in zijn groeispuurt kwam. Hierdoor is het niet goed te bepalen in hoeverre het syndroom van Mauriac zijn lengtegroei heeft vertraagd.

**Dames en Heren**, het syndroom van Mauriac is een zeldzame complicatie van diabetes type 1 (DM1), maar kan voorkomen bij kinderen met persisterend slechte metabole controle. Het is belangrijk om aan dit syndroom te denken bij kinderen met DM1 die zich presenteren met oedemen, een vergrote lever en verhoogde levertransaminasewaarden, al dan niet gepaard gaande met een afbuigende lengtegroei en een vertraagde puberteitsontwikkeling. Bij volwassenen wordt dit fenomeen glycogene hepatopathie genoemd, zich uitend in stijgende levertransaminasewaarden en hepatomegalie. Glycogene hepatopathie kent een vergelijkbare pathologie als het syndroom van Mauriac. Voor beide aandoeningen geldt dat snelle herkenning zal leiden tot efficiëntere diagnostiek en behandeling.

Belangenconflict: M.P. den Breejen ontving voor onderwijs en congresbezoeken vergoedingen van Bosman, Medtronic, Mediq, Lily en Novo Nordisk.

M.H. Dekker-Maas ontving van Teva een vergoeding voor het houden van een lezing. T.C.J. Sas ontving vergoedingen voor lezingen, auteurschap en congresbezoeken van Novo Nordisk, Pfizer en Lily. Financiële ondersteuning voor dit artikel: geen gemeld.

Aanvaard op 4 mei 2012

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2012;156:A4678

➤ [Meer op www.ntvg.nl/klinischepraktijk](http://www.ntvg.nl/klinischepraktijk)

## LITERATUUR

- 1 Elder CJ, Natarajan A. Mauriac Syndrome – A modern reality. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2010;23:311-3.
- 2 Pohl JF. Mauriac Syndrome in a child with a Positive Antinuclear Antibody Screen. *Gastroenterol Res Pract.* 2009;2009:765318.
- 3 Kim MS, Quintos JB. Mauriac Syndrome: Growth Failure and Type I Diabetes Mellitus. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2008;5(Suppl 4):989-93.
- 4 Mahesh S, Karp RJ, Castells S, Quintos JB. Mauriac Syndrome in a 3-year-old boy. *Endocr Pract.* 2007;13:63-6.
- 5 Franzese A, Iorio R, Buono P, Mascolo M, Mozzillo E, Valerio G. Mauriac syndrome still exists. *Diabetes Res Clin Pract.* 2001;54:219-21.
- 6 Van den Brand M, Elving LD, Drenth JP, van Krieken JH. Glycogen hepatopathy: a rare cause of elevated serum transaminases in diabetes mellitus. *Neth J Med.* 2009;67:394-6.