

# Hiperidrose Gustativa na Diabetes Mellitus – A Propósito de um Caso Clínico

## *Gustatory Hyperhidrosis in Diabetes Mellitus – About of a Clinical Case*

F. Gil<sup>1</sup>, A. Figueiredo<sup>2</sup>, M. Dias<sup>3</sup>, J. Aranha<sup>4</sup>, M.C. Esteves<sup>5</sup>

1 - Interno de Formação Específica de Dermatovenereologia, Serviço de Dermatologia, Hospital Distrital de Santarém, Portugal.

2 - Interna de Formação Específica de Medicina Interna, Serviço de Medicina IV, Hospital Distrital de Santarém, Portugal.

3 - Assistente Hospitalar de Neurologia, Serviço de Neurologia, Hospital Distrital de Santarém, Portugal.

4 - Assistente Hospitalar Graduado de Dermatovenereologia, Serviço de Dermatologia, Hospital Distrital de Santarém, Portugal.

5 - Assistente Hospitalar Graduada Sénior de Medicina Interna, Serviço de Medicina IV, Hospital Distrital de Santarém, Portugal.

### Resumo

**Introdução:** A síndrome da hiperidrose gustativa, caracterizada por uma hipersudorese craniofacial despoletada pelas refeições, pode ter várias etiologias, entre as quais a Diabetes Mellitus.

**Caso Clínico:** Relata-se o caso de um homem de 64 anos, com Diabetes Mellitus com 15 anos de evolução, insulinotratado desde há 2, com mau controlo metabólico, apresentando queixas de hiperidrose na face, couro cabeludo e pescoço, durante e imediatamente após as refeições, e com manifestações de polineuropatia periférica de predomínio sensitivo.

**Discussão:** Baseado na apresentação clínica e na excelente resposta terapêutica ao anticolinérgico oral firmou-se o diagnóstico de hiperidrose gustativa diabética.

**Conclusões:** Trata-se de uma manifestação rara de disautonomia do diabético, subdiagnosticada, que importa reconhecer pelo impacto evidente na qualidade de vida dos doentes.

**Palavras-chave:** síndrome da hiperidrose gustativa, Diabetes Mellitus, disautonomia do diabético

### Abstract

**Introduction:** Gustatory hyperhidrosis syndrome, characterized by excessive craniofacial sweating triggered by meals, has many etiologies, with Diabetes Mellitus among them.

**Clinical Case:** We report the case of a 64-year-old man, with Diabetes Mellitus diagnosed 15 years earlier, insulin-treated for the last 2, with an insufficient metabolic control, presenting with hyperhidrosis involving the face, scalp and neck, during and immediately after meals, and with manifestations of a predominantly sensitive peripheral polyneuropathy.

**Discussion:** Based on the symptoms and the excellent therapeutic response to the oral anticholinergic, the diagnosis of diabetic gustatory hyperhidrosis was established.

**Conclusions:** It is a rare manifestation of dysautonomia in the diabetic patients, underdiagnosed, that must be recognized due to its major impact on their quality of life.

**Keywords:** gustatory hyperhidrosis syndrome, Diabetes Mellitus, dysautonomia

### CORRESPONDÊNCIA

Francisco Saraiva Gil  
Hospital de Santarém - Serviço de Dermatologia  
Av. Bernardo Santareno, 4º piso  
2005-177 Santarém  
E-mail: franciscosgil@gmail.com

### > INTRODUÇÃO

A hiperidrose gustativa é uma entidade caracterizada por um aumento da sudorese envolvendo a face, o couro cabeludo e o pescoço, frequentemente acompanhado de rubor facial durante e imediatamente após uma refeição. <sup>(1)</sup> É despoletada apenas pela ingestão de comida ou bebida, <sup>(2)</sup> não ocorrendo sintomatologia pela mastigação de outras substâncias. <sup>(1,3)</sup>

Uma ligeira sudação simétrica da cabeça e pescoço é uma resposta fisiológica a comidas particularmente condimentadas ou picantes. <sup>(1,3)</sup> A síndrome da hiperi-

drose gustativa, por seu lado, pode ter diversas causas, sendo reconhecidamente as mais frequentes a forma idiossincrática e a síndrome de Frey.

A associação da hiperidrose gustativa com a Diabetes *Mellitus* (DM) é conhecida há vários anos, tendo sido descrita em detalhe pela primeira vez por Watkins em 1973. <sup>(3)</sup> Grande parte da literatura disponível sobre a hiperidrose gustativa diabética (HGD) consiste em relatos de casos clínicos. <sup>(4)</sup> É uma entidade sub-reconhecida, apesar do impacto significativo na qualidade de vida dos doentes. <sup>(5,6)</sup>

## > CASO CLÍNICO

Doente do sexo masculino, de 64 anos, com DM diagnosticada há 15 e insulinotratado nos últimos 2 anos. Observado em Consulta de Diabetes, no contexto do seu seguimento habitual, o doente queixou-se de hipersudorese profusa da face, pescoço e couro cabeludo, bilateralmente, durante as refeições, desde há cerca de 6 meses. No início do quadro as queixas ocorriam apenas com as refeições principais, almoço e jantar, mas gradualmente passaram a manifestar-se imediatamente após a ingestão de qualquer alimento, desaparecendo logo a seguir. A sudorese era visível, pingava continuamente e molhava a roupa do doente, que se via obrigado a interromper a refeição para se limpar com uma toalha ou a recorrer a um secador, comportando um grande impacto emocional e social com repercussão marcada na sua qualidade de vida. Tendo já sido alertado para essa possibilidade, mediu a glicémia em alguns desses episódios, não documentando hipoglicémias durante os mesmos. Salienta-se que o doente tinha um padrão de sudorese normal fora das refeições, sem alterações em relação ao seu habitual nem outras queixas compatíveis com anidrose e/ou hiperidrose compensatória. Por outro lado, não se encontrava a tomar fármacos potencialmente causadores de hiperidrose gustativa. Referia também, além destas queixas, parestesias nos membros inferiores e impotência funcional.

Como antecedentes patológicos relevantes apresentava retinopatia diabética proliferativa, seguido em consulta de Oftalmologia e tendo já realizado laserterapia. Em 2015 foi-lhe diagnosticado um adenocarcinoma pouco diferenciado da ampola de Vater (pT4pN1Mx), tendo sido submetido a duodenopancreatectomia cefálica e a quimio/radioterapia adjuvantes. Cerca de 1 ano mais tarde, por suspeita de recidiva loco-regional, foi reintervencionado, constatando-se infiltração do tecido hepático por adenocarcinoma e a presença de múltiplos implantes peritoneais, o que motivou novo tratamento

quimioterápico adjuvante. Relatava antecedentes de tabagismo, que abandonara há 15 anos, perfazendo um total de 20 unidades maço ano. Não apresentava antecedentes ou clínica de cardiopatia isquémica ou outras complicações macrovasculares.

Além da terapêutica para a DM (insulina glargina, 10 unidades à noite, associada a insulina regular às 3 refeições), encontrava-se medicado com um inibidor da enzima conversora da angiotensina, uma estatina, um inibidor da bomba de prótons, um antidepressivo, enzimas pancreáticas e ferro.

Ao exame objectivo o doente apresentava um índice de massa corporal de 22,7 kg/m<sup>2</sup> e tensão arterial de 143/84 mmHg, sem ortostatismo. Era notória a atrofia muscular dos primeiros interósseos das mãos e eminência tenar bilateralmente e atrofia muscular das coxas. Objectivavam-se hipoestesia álgica em luva e meia e alterações da sensibilidade postural bilateral dos dedos dos pés para movimentos de pequena amplitude, bem como arreflexia miotática. Não existiam alterações dos pares cranianos nem da sensibilidade térmica. Os pulsos arteriais eram palpáveis e simétricos e não se verificavam lesões tróficas ou ulceradas nos membros inferiores. O restante exame objectivo era normal. Laboratorialmente salientava-se unicamente uma glicémia em jejum de 231 mg/dL (referência 83-110) e HbA1c de 9,1% (referência 4.5-6.5). A creatinina era de 1,1mg/dL (referência 0.7-1.3) e os parâmetros do perfil lipídico situavam-se dentro dos valores considerados normais.

Na ausência de sinais piramidais patológicos ou outras alterações autonómicas, admitimos tratar-se de um quadro de polineuropatia periférica de predomínio sensitivo, tendo a clínica de hiperidrose sido interpretada como uma manifestação de disautonomia, diagnóstica de hiperidrose gustativa do diabético.

O envolvimento de uma área anatómica extensa, incluindo o couro cabeludo, e a preferência do doente por uma opção de tratamento mais cómoda, favoreceu, na ausência de contra-indicações, a instituição de terapêutica oral, nomeadamente oxibutinina, na dose de 5mg/dia. Ocorreu um alívio imediato, com resolução do desconforto durante as refeições, embora tenham surgido xerostomia e ligeiros edemas periféricos. Apesar de ter sido alertado previamente para a frequência e elevada probabilidade de surgimento destes efeitos adversos, o doente recorreu ao seu Médico Assistente, que aconselhou, após 2 semanas de tratamento eficaz, a suspensão da oxibutinina. Os sintomas recidivaram e, atendendo ao incómodo que lhe causavam, o doente decidiu, por iniciativa própria, reinstaurar a medicação, novamente com boa resposta. A dose inicial foi de 5mg/dia, plane-

ando-se um aumento gradativo da dose até ao controlo da sintomatologia. Pela excelente resposta clínica, um hipotético acréscimo da dose revelou-se desnecessário.

## > DISCUSSÃO

A forma idiossincrática de hiperidrose gustativa traduz-se em hipersudorese e rubor faciais, geralmente após a ingestão de uma comida ou bebida específicas: <sup>(2)</sup> chocolate e queijo são apontados como desencadeadores frequentes. <sup>(3)</sup>

A síndrome de Frey, segundo alguns autores a forma mais prevalente de hiperidrose gustativa na população <sup>(1,5)</sup>, ocorre na sequência de uma lesão – sob a forma de doença, traumatismo ou cirurgia – do ramo auriculotemporal do nervo mandibular quando este atravessa a glândula parótida. <sup>(1)</sup> Ocorre em até 60% dos doentes submetidos a parotidectomia. <sup>(1)</sup> Consiste em hiperidrose gustativa unilateral localizada e rubor na área facial inervada pelo ramo auriculotemporal do nervo mandibular. <sup>(1)</sup> A explicação fisiopatológica mais aceite assenta na regeneração nervosa aberrante sob a forma de anastomoses entre fibras colinérgicas parassimpáticas salivares previamente responsáveis pelo controlo secretor da parótida e fibras colinérgicas simpáticas sudomotoras que controlam a sudorese das glândulas sudoríparas faciais. <sup>(1,2,3,5)</sup> Cerca de 10% dos casos cursam com dor na mesma área. <sup>(1)</sup> Contrariamente à forma idiossincrática da hiperidrose gustativa, a síndrome de Frey é não-selectiva, ocorrendo com a generalidade dos alimentos. <sup>(5)</sup> Estão também descritos na literatura fenómenos de hiperidrose gustativa desencadeados por lesão da região submentoniana, toracotomia, siringomielia e simpatectomia cervical. <sup>(3)</sup>

Distúrbios da termorregulação têm sido associados à DM. Anidrose nas extremidades com hiperidrose compensatória no tronco constitui um padrão de disfunção sudomotora frequente na neuropatia diabética. <sup>(2)</sup> Hiperidrose gustativa, contudo, tem sido raramente reportada no âmbito da DM. Consiste na sudorese facial profusa, bilateral (ao contrário da mais comum síndrome de Frey), após a ingestão de comida ou bebida. <sup>(7)</sup> A sua fisiopatologia não se encontra totalmente estabelecida, mas pensa-se que seja diferente da disfunção sudomotora acima mencionada, tendo sido propostos diversos mecanismos. <sup>(5)</sup> A teoria fisiopatológica mais sustentada enquadra a HGD como uma manifestação de neuropatia autonómica, através da degeneração de fibras nervosas que veiculam o aporte simpático às glândulas sudoríparas, num mecanismo similar ao defendido para a síndrome de Frey, embora neste caso de incidência bila-

teral. Este fenómeno é compensado pela regeneração nervosa anómala com reinervação das glândulas sudoríparas por fibras colinérgicas parassimpáticas aberrantes que brotam do nervo petroso menor e normalmente inervam a glândula parótida. <sup>(1,3,5)</sup> Assim, a sudorese ocorre na área reinervada quando a salivação é induzida após estimulação colinérgica, resultando numa hiperidrose bilateral simétrica, difusa, limitada à área inervada pelo gânglio cervical superior. <sup>(1,6)</sup> Alguns achados têm, contudo, dado origem a outras explicações para a HGD. A hipótese da autoimunidade teve como base o isolamento de auto-anticorpos contra os gânglios simpáticos num doente portador da entidade clínica. <sup>(2,8)</sup> Existe evidência epidemiológica da ligação estreita da HGD com complicações da própria DM: em até 69% dos doentes com nefropatia e 36% daqueles com neuropatia diabéticas. <sup>(4,5,6)</sup> É, por isso, levantada a possibilidade de que em alguns doentes o desenvolvimento aberrante de fibras nervosas possa não ser a causa da HGD, mas que esta esteja relacionada com a nefropatia, nomeadamente através de um factor metabólico a que a via de controlo seja particularmente sensível. <sup>(5)</sup> Esta ligação explicaria a melhoria sintomatológica e até desaparecimento súbito das queixas após transplante renal, reportados na literatura. <sup>(1,5)</sup> O elo com a neuropatia diabética é evidenciado pelo facto de quase todos os casos descritos na literatura ocorrerem em doentes insulino-tratados com neuropatia avançada <sup>(2)</sup>, geralmente em contexto de DM de longa evolução e com complicações. <sup>(1)</sup> O diagnóstico da HGD é dificultado pela inexistência de métodos simples, fiáveis e reprodutíveis para a medição quantitativa da produção de suor. O teste do amido-iodo é o mais usado mas, embora possa ser útil para propósitos diagnósticos, os resultados não são quantificáveis. <sup>(9)</sup>

As opções de tratamento para esta entidade deverão ser adaptadas à gravidade do quadro e à inconveniência causada ao doente. A estimulação colinérgica como mecanismo fisiopatológico mais aceite para HGD tornou os anticolinérgicos uma opção conveniente no tratamento destes doentes. Os anticolinérgicos, quer orais, quer tópicos, são tidos como eficazes <sup>(2,9,10)</sup>, embora possam conduzir a efeitos adversos inaceitáveis. <sup>(9)</sup> Glicopirrolato e oxibutinina orais foram associados a xerostomia e obstipação, visão turva, retenção urinária e obrigam a precauções no seu emprego em doentes com insuficiência cardíaca e/ou arritmias. A difícil tolerância de alguns doentes pode obrigar à interrupção da terapêutica. <sup>(1,3,4,6,7,9)</sup>

Os anticolinérgicos tópicos suscitaram interesse na medida em que se associariam a uma penetração cutânea

lenta e a menos efeitos adversos. Inicialmente reportado como eficaz em doentes com síndrome de Frey, <sup>(6)</sup> o glicopirrolato tópico foi investigado como tratamento específico para a HGD. No ensaio controlado aleatorizado de Shaw, <sup>(9)</sup> envolvendo 13 doentes, demonstrou-se uma redução drástica da frequência e gravidade dos episódios de hiperidrose. Através do uso diário, ou prévio a um evento indutor, e promovendo a resolução praticamente completa do quadro sem os efeitos adversos geralmente associados aos anticolinérgicos orais, o glicopirrolato tópico assume-se como uma opção efectiva, bem tolerada e segura. <sup>(6,9)</sup> Tendo o glaucoma de ângulo fechado como única contra-indicação absoluta, <sup>(7, 10)</sup> o glicopirrolato pode também originar uma dermatite de contacto alérgica <sup>(10)</sup> e, com relevância prática no caso clínico acima descrito, tem uma aplicabilidade limitada em doentes cuja hiperidrose afecta o couro cabeludo, uma vez que não pode ser aplicado posterior à linha de implantação do cabelo. <sup>(9,10)</sup> O facto de não ser facilmente acessível e o custo significativo têm também sido avançados como contrariedades à generalização do uso de glicopirrolato tópico <sup>(4,11)</sup> neste contexto.

A oxibutinina, geralmente utilizada no tratamento da incontinência urinária pelo seu efeito antiespasmódico, tem assumido um papel crescente no tratamento da hiperidrose, quer focal quer generalizada, com boa resposta em grupos diversos de doentes. <sup>(12)</sup> Antagoniza os receptores muscarínicos da acetilcolina M1, M2 e M3 e diversos relatos testemunham a sua eficácia em baixa dose, apenas com a xerostomia como efeito adverso frequente, embora raramente com necessidade de suspensão do tratamento. <sup>(1,13)</sup> Eficaz, segura, de baixo custo e com excelente biodisponibilidade, tem sido advogada como primeira linha terapêutica na hiperidrose craniofacial, idealmente com aumentos progressivos da dose, embora um protocolo de tratamento não tenha sido definitivamente estabelecido. <sup>(12)</sup> Partilha com o glicopirrolato a contra-indicação absoluta no glaucoma de ângulo fechado. <sup>(12)</sup>

Clonidina, um agonista adrenérgico do receptor  $\alpha_2$ , revelou-se eficaz, <sup>(1)</sup> embora também cause habitualmente xerostomia. <sup>(2)</sup>

Dada a curta duração de acção e efeitos adversos potenciais dos anticolinérgicos, a neurotoxina botulínica tipo A foi estudada como opção terapêutica pelo bloqueio da libertação pré-sináptica de acetilcolina. Eficaz na síndrome de Frey, um estudo alargou o seu interesse à HGD, com bons resultados, benefício terapêutico durante vários meses e boa tolerabilidade. <sup>(10)</sup>

No caso clínico relatado, a ausência de história de traumatismo ou cirurgia da cabeça e pescoço e o facto de o

surgimento das queixas não ser selectivo para algum alimento argumentavam contra a síndrome de Frey e a hiperidrose gustativa idiossincrática, respectivamente. O uso de glicopirrolato tópico era inexequível pelo facto de a hiperidrose afectar uma área extensa e incluir o couro cabeludo. A preferência do doente por uma terapêutica oral e a ausência de contra-indicações promoveram também a escolha da oxibutinina, largamente sustentada na literatura. <sup>(1,12,13,14)</sup> A excelente resposta clínica à terapêutica instituída e a recidiva da sintomatologia quando esta foi temporariamente interrompida reforçaram a hipótese diagnóstica formulada e a adequação e eficácia da oxibutinina neste quadro clínico.

## > CONCLUSÃO

A HGD é uma manifestação de disfunção autonómica na DM, de gravidade variável e cuja sintomatologia os doentes podem não reportar espontaneamente, contribuindo para o seu subdiagnóstico. É importante, contudo, reconhecer e tratar estes doentes pelos potenciais efeitos na sua vida social, como isolamento e depressão. Pelo incómodo que causa e a disrupção que pode implicar no padrão alimentar do doente, inibindo uma ingestão adequada, a HGD configura o risco de episódios de hipoglicémia e pode ser mais um factor a dificultar o controlo metabólico adequado. <

## Conflito de interesses

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses.

## BIBLIOGRAFIA

1. Van der Linden J, Sinnige H, van den Dorpel M. Gustatory sweating and diabetes. *Neth J Med*. 2000; 56(4): 159-62.
2. Mealey B. Bilateral gustatory sweating as a sign of diabetic neuropathy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1994; 77(2): 113-5.
3. Watkins P. Facial Sweating after Food: A New Sign of Diabetic Autonomic Neuropathy. *Br Med J*. 1973; 1(5853): 583-7.
4. Edick C. Oral glycopyrrolate for the treatment of diabetic gustatory sweating. *Ann Pharmacother*. 2005; 39(10): 1760.
5. Shaw J, Parker R, Hollis S, Gokal R, Boulton AJ. Gustatory sweating in diabetes mellitus. *Diabet Med*. 1996; 13(12): 1033-7.
6. Urman J, Bobrove A. Diabetic gustatory sweating successfully treated with topical glycopyrrolate: report of a case and review of the literature. *Arch Intern Med*. 1999; 159(8): 877-8.
7. Atkin S, Brown P. Treatment of diabetic gustatory sweating with topical glycopyrrolate cream. *Diabet Med*. 1996; 13(5):493-4.
8. Ho K, Rabinow S. Anti-sympathetic ganglia antibodies in a patient with gustatory sweating. *J Diabetes Comp*. 1990; 4: 193-5.

9. Shaw J, Abbott C, Tindle K, Hollis S, Boulton A. A randomised controlled trial of topical glycopyrrolate, the first specific treatment for diabetic gustatory sweating. *Diabetologia*. 1997; 40(3): 299-301.
10. Restivo D, Lanza S, Patti F, Giuffrida S, Marchese-Ragona R, Bramanti P et al. Improvement of diabetic autonomic gustatory sweating by botulinum toxin type A. *Neurology*. 2002; 12: 1971-3
11. Davies M, McNally P, Hall A. Consensus guidelines for the management of insulin- dependent (type 1) diabetes mellitus (IDDM) in childhood and adolescence. *Diab Med*. 1995; 595-7.
12. Campanati A, Gregoriou S, Kontochristopoulos G, Offidani A. Oxybutynin for the Treatment of Primary Hyperhidrosis: Current State of the Art. *Skin Appendage Disord*. 2015; 1(1): 6-13.
13. Chideckel EW. Oxybutynin for diabetic complications (letter). *Am Med Assoc*. 1990; 264(23): 2994.
14. Millan-Cayetano J, Boz J, Toledo-Pastrana T, Nieto-Guindo M, Garcia-Montero P, Troya-Martin M. Initial study of transdermal oxybutynin for treating hyperhidrosis. *The Journal of Dermatology*. 2017; 44 (6): 717-20.