

Uma associação rara de síndrome poliglandular tipo 2 com outras condições autoimunes

Lucas Miranda Capóssoli , João Carlos Ramos-Dias 

Resumo: A síndrome poliglandular autoimune (SPA) é definida como um grupo heterogêneo de doenças poliendócrinas, que pode ser classificada em tipo I e II (SPA2). A SPA2 é uma condição poligênica rara representada pela presença de insuficiência adrenal primária autoimune, associada a *diabetes mellitus* tipo 1 e/ou doença autoimune da tireóide. A coexistência dessas três doenças, presente em 10% dos casos de SPA2, é denominada como síndrome de Carpenter. Na SPA2 podem coexistir outras complicações que tornam essa condição ainda mais incomum. Neste relato apresentamos um caso muito raro de uma mulher de 41 anos de idade com SPA2 e a tríade clássica das doenças autoimunes que caracterizam essa morbidade, associada a outras condições de autoimunidade, a saber: vitiligo, paniculite autoimune, síndrome de Sjögren, gastrite autoimune e doença celíaca. Em conjunto, todas as alterações presentes em nossa paciente representam menos de 1% da população com SPA2. Assim, lembramos que determinados sinais e sintomas presentes num mesmo paciente podem fazer parte de um conjunto de diferentes doenças autoimunes que tem concomitância entre si.

Palavras-chave: Síndrome Poliglandular Autoimune Tipo 2, Doenças autoimunes, Diabetes Mellitus Tipo 1, Doença de Addison, Tireoidite Autoimune.

Introdução:

A síndrome poliglandular autoimune (SPA) pode ser definida como um grupo heterogêneo de doenças poliendócrinas, onde há concomitância de pelo menos duas deficiências de glândulas endócrinas devido a mecanismos autoimunes, e pode ser classificada em tipo I (SPA1) e II (SPA2)^{1,2}.

A SPA1, também conhecida como SPA juvenil, *Poliendocrinopatia Autoimune-Candidíase-Distrofia Ectodérmica* (APECED) ou ainda Síndrome de Whitaker, é uma manifestação monogênica autossômica recessiva definida pela presença de candidíase mucocutânea crônica, hipoparatiroidismo e insuficiência adrenal primária autoimune (IAPA)^{1,3,4}. Ela é originada a partir de disfunções no gene *AIRE* (regu-

lador autoimune) e apesar de rara aparece geralmente na infância e no sexo feminino^{1,3,4}.

Em relação à SPA2, esta é uma condição poligênica representada pela presença de IAPA, associada a *diabetes mellitus* tipo 1 (DM1) e/ou doença autoimune da tireóide^{1,5}. A coexistência dessas três doenças, presente em 10% dos casos de SPA2, é intitulada como síndrome de Carpenter^{1,5,6}. Apesar de rara, a SPA2 é a forma mais prevalente de SPA, estando presente em 1,4 a 2 indivíduos/100 mil habitantes, além de ser mais prevalente em mulheres adultas (3:1) e na segunda a quarta décadas de vida^{1,2,5,6}. Sua fisiopatologia é complexa, mas apesar de poligênica merecem destaque haplótipos do antígeno leucocitário humano (*HLA*), como o *DQ* e *DR*^{1,4,5,6,7}. Na SPA2 podem coexistir outras complica-

Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde Sorocaba. Departamento de Clínica. Sorocaba, (SP), Brasil.



Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Attribution, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições, desde que o trabalho original seja corretamente citado.

<https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.rmrp.2024.214223>

ções menos frequentes (4-11% dos casos), como vitiligo, hipogonadismo hipergonadotrófico, doença celíaca, alopecia, gastrite autoimune, além de outras manifestações raras (<1%), como a Síndrome de Sjögren, *Miastenia Gravis* e artrite reumatoide^{6,8}. O diagnóstico precoce da SPA2 é importante para evitar morbimortalidades futuras, e engloba quadro clínico, laboratorial (incluindo dosagens hormonais e de anticorpos contra os órgãos-alvo) e imagens, sendo individualizado para cada patologia^{1,2,5,6}. O tratamento consiste em terapias isoladas para cada doença e reposição das diversas deficiências hormonais^{1,4,5,6}.

Relatamos um caso extremamente raro a respeito de uma mulher com SPA2 com a tríade clássica das doenças autoimunes que caracterizam essa morbidade, associada a outras condições de autoimu-

nidade. A aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) está registrada sob o número 5.945.897.

Relato do caso:

Mulher, 41 anos, branca, artesã, em união estável, procedente do interior de São Paulo. Foi encaminhada ao serviço de Endocrinologia Pediátrica quando tinha 4 anos de idade após quadro de coma, para dar sequência ao tratamento de quadro de DM1. Durante seu seguimento apresentou vários internamentos por descompensação diabética, devido ao mau controle metabólico. Além do diabetes, ao longo de sua vida foram sendo diagnosticadas várias outras patologias autoimunes. A cronologia do aparecimento dessas doenças, estão apresentadas no quadro 1.

Quadro 1. Cronologia da idade de aparecimento e diagnóstico das doenças autoimunes apresentadas pela paciente, com suas respectivas características clínico-laboratoriais.

Idade cronológica (anos)	Patologia diagnosticada	Características clínico-laboratoriais
4	Diabetes mellitus tipo 1	Cetoacidose diabética
18	Tireoidite linfocítica crônica (Tireoidite de Hashimoto)	<ul style="list-style-type: none"> - Pele ressecada, fâcies infiltrada, bócio, edema em membros inferiores - TSH⁽¹⁾ = 37,2 mUI/mL (VR: 0,35-4,940 mUI/mL) - T4L⁽²⁾ = 0,6 ng/dL (VR: 0,7-1,8 ng/dL) - anticorpos anti-TPO⁽³⁾ e anti-tireoglobulina positivos
	Vitiligo	Lesões hipocrômicas em mãos e face
	Paniculite autoimune	<ul style="list-style-type: none"> - Processos inflamatórios na pele - Áreas de atrofia e endurecimento cutâneo, em áreas não mais usadas para aplicação de insulina

<p>25</p>	<p>Síndrome de Sjögren</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Ressecamento de olhos e boca - Anti-RO e Anti-La positivos
<p>27</p>	<p>Insuficiência adrenal primária autoimune (IAPA)⁽⁴⁾</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Astenia e hipoglicemia, com confirmação laboratorial pós ITT⁽⁵⁾: pico de cortisol = 12,8 µg/dL (esperado > 18µg/dL)
	<p>Gastrite autoimune</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Náuseas, vômitos, diarreia e dor epigástrica - Anemia, deficiência de vitamina B12, hipergastrinemia - EDA⁽⁶⁾ (com biópsia)
	<p>Doença celíaca</p>	<p>Diarreia e muita flatulência com odor fétido relacionado a massas, pão, leite</p>

⁽¹⁾TSH = Hormônio tireoestimulante; ⁽²⁾T4L = Tiroxina livre; ⁽³⁾TPO = Peroxidase tireoidiana; ⁽⁴⁾IAPA = Insuficiência adrenal primária autoimune; ⁽⁵⁾ITT = Teste de tolerância a insulina; ⁽⁶⁾EDA = Endoscopia digestiva alta.

Além das doenças acima citadas, atualmente a paciente apresenta como comorbidades: hipertensão arterial (em tratamento desde os 17 anos de idade); nefropatia diabética diagnosticada aos 17 anos de idade, com proteinúria macroscópica (449mg/24horas, VR: acima de 300mg/24 horas = macroproteinúria); retinopatia diabética não-proliferativa bilateral (evidenciada em fundoscopia aos 20 anos); dislipidemia; crises convulsivas (ondas lentas

e amplas de projeção parietal direita em eletroencefalografia); neuropatia diabética periférica sensitiva.

Em relação aos antecedentes obstétricos, em 2001, aos 19 anos, a paciente engravidou, apresentando no período gestacional diversas intercorrências, como pré-eclâmpsia, hipoglicemias, cetonúria e furunculose. O parto foi cesariano, com 27 semanas e 5 dias, e o bebê sobreviveu.

Em 2003 apresentou episódio de aborto espontâneo com 4 semanas e meia de gestação. E em 2007 teve sua última gestação com parto de 32 semanas gestacionais, e esse bebê também sobreviveu.

Nos dias atuais, a paciente encontra-se clinicamente estável, com episódios ocasionais de hipoglicemia e recebendo tratamento específico para suas diversas doenças. Ao exame físico, em sua última consulta, apresentava-se em bom estado geral, consciente, orientada, hidratada, acianótica, anictérica, sem edemas, com peso de 74,9 Kg, altura de 159 cm, e índice de massa corpórea compatível com sobrepeso (29,6 Kg/m²). A circunferência abdominal foi de 110 cm, frequência cardíaca de 86 bpm e pressão arterial de 136/88 mmHg. As manchas hipocrômicas do vitiligo se encontram localizadas no rosto, mãos, pés, região genital e coxas. Segundo o estadiamento proposto pela *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)* para doença renal diabética se encontra no estágio G2 A1.

Medicação em uso: Insulina Glargina 24UI/dia; Insulina Lispro antes das três principais refeições, em doses variáveis, conforme contagem de carboidrato; Levotiroxina 75mcg/dia; Metformina XR 2gr/dia; Prednisona 5 mg/dia; Atorvastatina 40 mg/dia; Colecalciferol 50.000UI cada 15 dias; Losartana 50 mg/dia; Furosemida 40 mg/dia; Pregabalina 150 mg/dia; Citoneurin 5 mil UI/mês; Ácido fólico 5 mg/dia; Bromoprida 10 mg/dia e Nortriptilina 25 mg/dia.

Discussão:

Nosso relato evidencia um caso raro em que há ocorrência da Síndrome de Carpenter, ou seja, presença de IAPA, asso-

ciada a DM1 e doença autoimune da tireóide. Esta tripla associação de deficiências de glândulas endócrinas devido a mecanismos autoimunes encontra-se presente na minoria das pessoas acometidas pela SPA2; uma combinação pouco frequente de patologias de etiologia imunológica, que na maioria das vezes expressa apenas duas deficiências^{1,5,6}.

A associação com outras doenças autoimunes torna este quadro ainda mais raro^{6,7}. Deste modo, o evento observado na situação descrita, mostra uma paciente que além de manifestar a SPA2, também expressa um grupo de complicações autoimunes bastante raras nesses indivíduos, uma vez que ela apresenta como manifestações adicionais: vitiligo, paniculite autoimune, gastrite autoimune, doença celíaca e Síndrome de Sjogren.

Embora as doenças autoimunes ainda não tenham uma causa estabelecida, sabe-se que o complexo HLA está envolvido em sua patogênese. O gene HLA, presente no cromossomo 6p21 da célula apresentadora de antígeno, possui diferentes haplótipos, os quais quando alterados podem gerar diversos fenômenos autoimunes no indivíduo. É importante ressaltar que apenas um subtipo do complexo HLA modificado pode estar relacionado a diferentes patologias autoimunes. Os locus do gene HLA-DR e HLA-DQ são responsáveis pela susceptibilidade de diversas doenças autoimunes, como: DM1, doença celíaca, doença autoimune da tireoide, insuficiência suprarrenal primária autoimune, vitiligo e Síndrome de Sjogren. Pode ser que este tipo de evento tenha influenciado diretamente na gênese das autoimunidades presentes em nosso relato.^{8,9,10,11,12}

Ademais, devemos salientar que

essa mulher, além de diversas doenças autoimunes que se manifestaram antes dos 30 anos de idade, passou a apresentar ainda em sua juventude, várias complicações associadas, como hipertensão arterial, nefropatia diabética, retinopatia diabética não-proliferativa bilateral, neuropatia diabética, dislipidemia, episódios de hipoglicemia e crises convulsivas. De tal maneira, faz-se necessário o tratamento e/ou estabilização dessas diversas doenças e comorbidades de forma isolada através do uso da polifarmácia. As intervenções medicamentosas específicas são necessárias para que se evite também morbimortalidade futura, decorrente de tais condições, como complicações cardiovasculares, neurológicas e de diversos tecidos/órgãos.

Nossa paciente, apesar de todas essas patologias e comorbidades, em especial o DM1, que se manifestou ainda na primeira infância, conseguiu ter duas gestações bem sucedidas com o tratamento proposto. Considerando que a paciente é atendida no âmbito do Sistema de Saúde pública, é um grande desafio para as equipes de saúde manter sob controle todas as suas doenças, mas somente assim ela terá maior probabilidade de prosseguir estável, sem morbidades que comprometam de forma importante sua qualidade de vida.

Conclusão:

Relatamos um caso muito raro de SPA2 com várias doenças autoimunes, presentes em menos de 1% dessa população. Lembramos que os profissionais de saúde responsáveis pelo acompanhamento de quaisquer pacientes com doenças autoimunes devem estar sempre alertas que certos sinais e sintomas presentes num mesmo paciente podem fazer parte

de um conjunto de diferentes doenças que têm concomitância entre si, e o reconhecimento de tal fato tem implicações diretas não só na qualidade, mas também na sobrevivência dessas pessoas.

Referências:

1. Martins MA, Carrilho FJ, Alves VA, Castilho EA, Cerri GG. Clínica Médica, volume 5: doenças endócrinas e metabólicas, doenças ósseas, doenças reumatológicas. 2. ed. Barueri: Manole; 2016. 224-31 p.
2. Martins SC, Venade G, Teixeira M, Olivério J, Machado J, Marques J, et al. Autoimmune Polyglandular Syndrome type 2. Rev Assoc Med Bras [Internet]. 2019 Dec [cited 2023 Mai 30]; 65(12): 1434–7. Available from: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.65.12.1434>
3. Weiler FG, Dias-da-Silva MR, Lazaretti-Castro M. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1: case report and review of literature. Arq Bras Endocrinol Metab [Internet]. 2012 Feb [cited 2023 Mai 30]; 56(1): 54–66. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302012000100009>
4. Vilar L. Endocrinologia clínica. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2022. 1063-68 p.
5. Singh G, Jialal I. Polyglandular Autoimmune Syndrome Type II. StatPearls [Internet]. 2023 Jan [cited 2023 Mai 30]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525992/>
6. Oliveira EA, Ribeiro ES, Dantas R, Guimarães J, Geraldo P. Um caso particular de síndrome poliglandular autoimune tipo 2. Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo [Internet]. 2013 [cited 2023 Mai 30]; 8(2): 100-2. Disponível em: <https://www.spedmjournal.com/section.php?id=340>
7. Nascimento JL, Falcão TR, Castro AG, Cavalcante MR. Síndrome poliglandular

- autoimune tipo 2: relato de caso. *Revista Contemporânea* [Internet]. Set 2023 [cited 2023 Out 6]. Disponível em: <https://ojs.revistacontemporanea.com/ojs/index.php/home/article/view/1462>
8. Silva CS. Frequência dos alelos HLA-DQ2 e HLA-DQ8 associados com a doença celíaca em portadores de doenças autoimunes da tireoide. Universidade Federal de Pelotas [Internet]. 2019 Set [cited 2023 Nov 26]. Disponível em: https://guaiaca.ufpel.edu.br/bitstream/handle/prefix/7595/Dissertacao_Cledia_Silveira_Flores_da_Silva.pdf?sequence=1&isAllowed=y
9. Ramalho S, Nortadas R. Anticorpos na Diabetes Mellitus Tipo 1. *Revista Portuguesa de Diabetes* [Internet]. 2021 Fev [cited 2023 Nov 26]. Disponível em: http://www.revportdiabetes.com/wp-content/uploads/2021/07/RPD_Junho_2021_ARTIGO-DE-REVISAO_73-79.pdf
10. Neto IM, Lages AM, Melo JM. Impacto da Imunoterapia no Sistema Endócrino: Uma Revisão Sistemática. Universidade de Coimbra [Internet]. 2022 Mar [cited 2023 Nov 26]. Disponível em: <https://estudogeral.uc.pt/bitstream/10316/102499/1/Tese%20de%20Mestrado%20Isabel%20Neto.pdf>
11. Marchioro HZ, Castro CC, Fava VM, Sakiyama PH, Dellatorre G, Miot HA. Atualização na patogênese do vitiligo. *Anais Brasileiros de Dermatologia* [Internet]. 2022 Jul [cited 2023 Nov 26]. Disponível em: <https://www.anaisdedermatologia.org.br/pt-Atualizacao-na-patogenese-do-vitiligo-articulo-S266627522200087X>
12. Barreto FV, Paula MC, Guimarães YA, Tironi TS, Carvalho DC, Peixoto BC. Manejo Estomatológico da Síndrome de Sjogren. *Revista Educação e Saúde: Fundamentos e Desafios* [Internet]. 2022 Ago [cited 2023 Nov 26]. Disponível em: <https://uniptan.emnuvens.com.br/educacaoesaude/article/view/605/458>

Indicação sobre contribuições específicas de cada autor:

LMC- Contribuição substancial no esboço do estudo ou na interpretação dos dados;

LMC- Participação na redação da versão preliminar;

JCRD- Participação na revisão e aprovação da versão final;

JCRD- Conformidade em ser responsável pela exatidão ou integridade de qualquer parte do estudo.

Financiamento: Próprio.

Agradecimentos: Agradeço meus pais e irmã por sempre me apoiarem. Agradeço a colaboração da paciente.

Autor Correspondente:

Lucas Miranda Capóssoli

lucasmcapossoli@gmail.com

Recebido: 11/07/2023

Aprovado: 25/11/2024

Editor: Profa. Dra. Ada Clarice Gastaldi
