

## Síndrome poliglandular autoimune Tipo 2 – caso clínico

### *Polyglandular autoimmune syndrome Type 2 – case report*

Filipa Malheiro\*, Rita Mendes\*\*, Eugénia Santos\*, Teresa Mesquita\*, Isilda Rocha\*, Isabel Madruga\*, Alberto Mello e Silva\*\*\*

#### Resumo

Descreve-se o caso de uma doente de 32 anos com o diagnóstico prévio de tiroidite, medicada com levotiroxina e história familiar de hipotiroidismo (irmã).

Durante o primeiro trimestre de gravidez iniciou quadro de agravamento progressivo de astenia marcada, incapacidade de ganho ponderal (3kg no total de tempo de gravidez), alopecia e hiperpigmentação generalizada da pele e mucosas. Manteve a mesma sintomatologia após o parto, tendo-se acentuado a perda ponderal (cerca de 20%). Constatou-se nesta altura também hipotensão. Laboratorialmente salientava-se hiponatremia e hipocloremia, ACTH muito elevada, cortisol e aldosterona plasmáticos muito diminuídos. Os restantes doseamentos hormonais foram normais, assim como a tomografia computadorizada da sela turca e das suprarrenais. O estudo de auto-anticorpos foi positivo para os anticorpos antitiroideos. Não se constatou diabetes mellitus. Após o início de terapêutica com hidrocortisona houve melhoria do quadro clínico e laboratorial descrito.

Discute-se a síndrome poliglandular autoimune tipo 2 a propósito do caso do doente apresentado, lembrando a raridade do aparecimento dos sintomas durante a gravidez.

Palavras chave: Síndrome poliglandular autoimune tipo 2, tiroidite autoimune, doença de Addison.

#### Abstract

*We describe the clinical case of a 32-year-old woman with the previous diagnosis of thyroiditis, medicated with levothyroxin and with family history of hypothyroidism (sister).*

*During the first trimester of pregnancy she begins the clinical picture of worsening weakness, incapability of weight gain (3Kg during whole pregnancy), alopecia and hyperpigmentation of the skin and mucosal surfaces. These symptoms persisted after delivery and weight loss become worse (about 20%). Hypotension was also noticed by this time. Laboratory tests showed hyponatremia and hypochloremia, very high plasma ACTH levels and very low levels of plasma cortisol and plasma aldosterona. Other hormonal plasma levels were within normal range. The computerized tomographies of the adrenals and of the pituitary gland were also normal. The autoantibodies study revealed positive anti-thyroid antibodies. Diabetes mellitus wasn't present. After hydrocortisone was started the clinical and laboratory changes described improved.*

*We discuss the polyglandular autoimmune syndrome type 2 in the context of the reported clinical case, reminding the rarity of presentation of symptoms during pregnancy.*

*Key words: Polyglandular autoimmune syndrome type 2, autoimmune thyroiditis, Addison disease.*

#### Introdução

As doenças autoimunes das glândulas endócrinas são habitualmente limitadas a uma só glândula. No entanto, pode haver envolvimento de mais do que um

destes órgãos no mesmo doente, estando definidas três síndromas de acordo com o padrão das glândulas envolvidas. A detecção de auto-anticorpos, que reflecte as glândulas envolvidas, é habitual.

A síndrome poliglandular auto-imune tipo 2 é a mais frequente destas síndromas e manifesta-se habitualmente por diabetes mellitus tipo 1 ou tiroidite crónica associadas a doença de Addison.<sup>1</sup>

#### Caso clínico

Uma mulher de 32 anos com o diagnóstico prévio de tiroidite e medicada com levotiroxina foi enviada à consulta de Medicina por hiperpigmentação e astenia.

Tratava-se de uma doente a quem tinha sido

\*Assistente Hospitalar de Medicina Interna

\*\*Assistente Graduada de Medicina Geral e Familiar

\*\*\*Chefe de Serviço de Medicina Interna

Serviço de Medicina I e II do Hospital Egas Moniz, Lisboa.

Centro de Saúde da Penha de França

Recebido para publicação a 13.10.05

Aceite para publicação a 24.04.09

diagnosticado hipotireoidismo cerca de 3 anos e meio antes, estando desde então medicada com levotiroxina. Durante o primeiro trimestre de uma primeira gravidez, cerca de 10 meses antes da primeira observação, iniciara queixas de astenia de agravamento progressivo, dificuldade em ganho ponderal (total de 3kg durante a gravidez) e hiperpigmentação generalizada da pele e mucosas, sem exposição solar. Ao exame objectivo havia a salientar hipotensão (82/42 mmHg), astenia (deslocando-se apenas de cadeira de rodas), hiperpigmentação cutânea acentuada e alopecia generalizada. Laboratorialmente salientava-se anemia discreta (hemoglobina- 11 g/dl), normocítica, normocrómica, sem outras alterações do hemograma, sem alterações da função renal ou das transaminases, sódio sérico- 130 mmol/ml, potássio sérico- 5 mmol/ml, cloro sérico- 96 mmol/ml, glicemia- 63 mg/dl, TSH<0,05 µU/ml, anticorpos anti-microsoma- 404 U/ml (valor referência< 35), ACTH> 1250 pg/ml (valor referência: 0-46), cortisol sérico- 0,1 µg/dl (valor referência: a.m.: 4,3-22,4 p.m.: 3-16,6), cortisol urinário- 3,5 µg/dl (valor referência: 28-213), aldosterona sérica < 1,1 ng/dl (valor referência: 0-16). Os restantes doseamentos hormonais, incluindo FSH, LH, hormona do crescimento, PTH, T3 e T4 totais e livres encontravam-se dentro dos valores normais, anticorpos anti-tiroglobulina e anti-receptor TSH negativos, anticorpos anti-21-hidroxilase negativos. As glicemias mantiveram-se entre 63-84 mg/dl e a prova de tolerância oral à glicose foi normal. A ecografia da tiróide mostrou heterogeneidade e hipocogenicidade do parênquima da glândula, sugerindo processo do tipo tiroidite. As tomografias computadorizadas (TC) da sela turca e das suprarrenais não mostraram alterações.

Perante o quadro clínico e exames complementares descritos foi colocado o diagnóstico de síndrome poliglandular autoimune tipo 2 tendo iniciado terapêutica com hidrocortisona. Clinicamente constatou-se melhoria progressiva significativa com desaparecimento das queixas de astenia, melhoria da hipotensão e diminuição da hiperpigmentação. Laboratorialmente houve melhoria das alterações registadas no ionograma e cortisol urinário.

## Discussão

A síndrome poliglandular autoimune tipo 2 (SPA tipo2) tem transmissão familiar em cerca de metade dos casos, estando descritas várias formas de trans-

missão genética (autossómica recessiva, autossómica dominante e poligénica).<sup>2,3</sup>

Esta síndrome é também chamada síndrome de Schmidt (hipotireoidismo e doença de Addison) e ocorre com uma prevalência de 1,4-2 por 100000 habitantes.<sup>4</sup>

Na maior parte dos doentes (cerca de 50%) a diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é a primeira manifestação da poliendocrinopatia,<sup>5</sup> aparecendo posteriormente a tiroidite autoimune, por vezes em simultâneo com a doença de Addison.<sup>6</sup>

Associados aos componentes “major” desta síndrome podem também surgir menos frequentemente outras doenças autoimunes, nomeadamente hipogonadismo, vitiligo, alopecia, hepatite crónica e gastrite crónica atrofica.<sup>7</sup>

A doente apresentada não tem até ao momento qualquer evidência de DM1, tem, no entanto, a tiroidite autoimune e doença de Addison que caracterizam a síndrome de Schmidt.

É actualmente conhecido que a presença de autoanticorpos antecede em anos o aparecimento dos sintomas da doença de Addison,<sup>8</sup> estando estabelecidos vários estádios de alteração do sistema imunológico até ao aparecimento da sintomatologia (1º susceptibilidade genética, 2º assintomático- ausência de alterações laboratoriais, 3º sintomatologia e alterações laboratoriais sob stress, 4º sintomatologia e alterações laboratoriais permanentes).<sup>7,8</sup> Por este motivo esta doença é reconhecidamente um modelo instrutivo para as alterações observadas nas SPA.<sup>7,8</sup>

Os anticorpos anti-córtex adrenal foram descobertos em 1957.<sup>9</sup> Nesta sequência foram indicados vários critérios sugestivos de doença autoimune, entre os quais se incluem alterações histopatológicas típicas, assim como a presença de outra endocrinopatia autoimune. Está descrita a presença destes anticorpos na fase clínica inicial em cerca de 80% dos doentes com SPA.<sup>7</sup>

O teste standard para a detecção de anticorpos contra o córtex adrenal tem uma sensibilidade de cerca de 70% e especificidade muito elevada.<sup>10</sup>

Na doente apresentada não foram detectados anticorpos anti-suprarrenal. As recomendações são de repetição do doseamento destes anticorpos, não estando, no entanto, definido o intervalo de tempo entre os doseamentos.<sup>8</sup> É também reconhecido que ao fim de vários anos de evolução da doença podem não ser detectados auto- anticorpos.<sup>7</sup>

Tipicamente os exames de imagem da suprarrenal mostram a ausência de lesões, tal como no caso apresentado, ou atrofia com o decorrer da doença, excluindo outras causas de insuficiência suprarrenal nomeadamente tuberculose e neoplasias.<sup>7</sup>

O sinal mais específico da insuficiência suprarrenal primária é a hiperpigmentação da pele e mucosas. A maior parte dos sintomas de deficiência de cortisol, isto é, fadiga, anorexia, perda de peso e fraqueza, surgem de forma insidiosa e são inespecíficos.<sup>10</sup> Alguns doentes têm como sintomas iniciais dor abdominal, náuseas, vômitos e diarreia.<sup>7</sup> Laboratorialmente é habitual encontrar-se hiponatremia, hipercaliemia, hipoglicemia, anemia normocítica, normocrômica ligeira, valor baixo de aldosterona e elevado de renina plasmática. Como teste de rastreio pode ser feito o doseamento de cortisol sérico durante a manhã, sendo o valor sérico de ACTH usado para distinguir entre insuficiência renal primária/secundária. Nos doentes em que se mantém a suspeita de insuficiência suprarrenal, sendo os doseamentos prévios dentro dos valores normais, deve fazer-se o teste da ACTH.<sup>7,10</sup>

A doença de Addison geralmente condiciona infertilidade devido a anovulação crónica, podendo algumas doentes manter-se férteis sob terapêutica adequada. São raros os casos descritos de sucesso obstétrico.<sup>11</sup>

De forma ainda mais rara o SPA pode complicar a gravidez e confundir-se com a *hyperemesis gravidarum* ao causar hipoglicemia e alterações do ionograma durante o primeiro trimestre.<sup>12</sup> No caso descrito o quadro clínico de insuficiência suprarrenal desenvolveu-se durante a gravidez, sem evidência de qualquer complicação ou manifestação clínica no recém-nascido, tal como já tem sido descrito.<sup>13</sup>

A terapêutica deste síndrome é a de substituição hormonal, de acordo com as glândulas afectadas.

É actualmente aceite que os doentes com doença de Addison isolada devem ser monitorizados quanto à co-existência de outras endocrinopatias autoimunes, devendo ser mantidos sob vigilância em sendo negativa uma primeira abordagem neste sentido.<sup>7,8</sup> Devem ser rastreados igualmente os familiares directos dos doentes com SPA quando já conhecida neles qualquer das endocrinopatias descritas.<sup>1,7,8</sup>

O caso descrito é ilustrativo do síndrome poliglandular autoimune tipo 2 e da necessidade de vigilância do aparecimento de outras endocrinopatias

autoimunes em estando diagnosticada já uma delas. A insuficiência suprarrenal manifestou-se durante a gravidez, o que acontece de forma rara. Foram já publicados em Portugal alguns casos de síndrome poliglandular autoimune tipo 1<sup>14</sup> e tipo 2<sup>15</sup> mas não foram encontrados casos semelhantes com diagnóstico durante a gravidez. ■

## Bibliografia

1. Baker JR. Autoimmune Endocrine Disease. JAMA 1987;278:1931-1937.
2. Spinner MW, Blizzard RM, Childs B. Clinical and genetic heterogeneity in idiopathic Addison's disease and hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 1968;28:795.
3. Neufeld M, Maclaren NK, Blizzard RM. Two types of autoimmune Addison's disease associated with different polyglandular autoimmune syndromes. Medicine 1981 Sep; 60(5):355-362.
4. Chen QY, Kukreja A, Maclaren NK. The autoimmune polyglandular syndromes. In: De Croot LJ, Jameson JL. ed. Endocrinology 4<sup>th</sup> edition. Philadelphia: WB Saunders Co 2001:587-599.
5. Dittmar M, Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes: immunogenetics and long-term follow-up. J Clin Metab 2003; 88(7):2983-2992.
6. Betterle C, Volpato M, Creggion N, Presott F. Type 2 polyglandular autoimmune disease (Schmidt's syndrome). J Pediatr Endocrinol Metab 1996 ;9 (1):113-123.
7. Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens and their applicability in diagnosis and disease prediction. Endocr Rev 2002;23:327-364.
8. Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. NEJM 2004;350:2068-2079.
9. Anderson JR, Goudie RB, Gray KG, Timbury GC. Autoantibodies in Addison's disease. Lancet 1957;1:1123-1124.
10. Oelkers W. Adrenal Insufficiency. NEJM 1996;335:1206-1212.
11. Espinosa GM, Kuttothara A, Iturbide JA, Barronvallejo J. Successful course of pregnancy in a patient with polyglandular Schmidt's syndrome treated with hormonal replacement therapy. Ginecol Obstet Mex 1998;66:55-56.
12. Gaither K, Wright R, Appuzzio JJ, Gittens L, Ganesh V. Pregnancy complicates by autoimmune polyglandular syndrome type II: a case report. J Matern Fetal Med 1998;7(3):154-156.
13. Betterle C et al. Assessment of adrenocortical function and autoantibodies in a baby born to a mother with autoimmune polyglandular syndrome type 2. J Endocrinol Invest. 2004 ;27(7):618-621.
14. Paiva I, Gomes L, Ribeiro C, Carvalheiro M, Ruas M. Hipofisite autoimune ou linfocítica. Acta Médica Portuguesa 2003; 16:459-464.
15. Namora J, Tomaz A, Raimundo L, Fernandes C, Ferreira J. Síndrome de Schmidt- a propósito de um caso. Medicina Interna 2004; 11:183-186.