

Síndrome de Schmidt – a propósito de um caso

Schmidt's syndrome – a clinical case

José N. Raposo*, Susana Sousa**, João Namora***, Aurora Tomaz[§], Luísa Raimundo^{§§}, Carlos Fernandes^{§§§}, José M. Ferreira#

Resumo

Os autores apresentam o caso de uma doente de 43 anos internada por náuseas, vômitos, astenia intensa e emagrecimento. Na observação salientava-se hipotensão arterial e hiperpigmentação cutânea. Laboratorialmente verificou-se grave hiponatremia. Estes aspectos orientaram para o diagnóstico de insuficiência do córtex supra-renal. A constatação de valores baixos de cortisol e elevados de ACTH permitiu o diagnóstico de doença de Addison. Verificaram-se alterações da função tiroideia e anticorpos anti-tiroideus, compatíveis com tiroidite auto-imune. Esta associação com a doença de Addison é característica do síndrome de Schmidt. A evolução clínica e laboratorial após terapêutica com corticosteróides foi favorável.

Palavras chave: doença de Addison, síndrome poliglandular auto-imune

Abstract

A 43-year-old woman was admitted because of nausea, vomiting, weakness and weight loss. On examination hypotension and cutaneous hyperpigmentation were detected. The sodium level was very low. Those findings suggested adrenal failure. The diagnosis of Addison disease was made because of low levels of cortisol and high

levels of adrenocorticotrophic hormone. Mild elevation of thyroid-stimulating hormone, normal levels of free thyroxine and free iodothyronine, associated to high levels of antithyroid antibodies, suggested chronic lymphocytic thyroiditis. The association between Addison disease and autoimmune thyroid disease is the hallmark of Schmidt's syndrome. The patient showed a positive evolution after the beginning of glucocorticoid replacement therapy.

Key words: Addison disease, polyglandular autoimmune syndrome

Introdução

A insuficiência primária do córtex supra-renal foi pela primeira vez descrita em 1855 por Thomas Addison. É uma doença rara, com um espectro clínico variável, mas que, em regra, se caracteriza por emagrecimento, astenia, fraqueza muscular, hipotensão arterial e hiperpigmentação cutânea, além de alterações laboratoriais características. Se na primeira metade do século XX a tuberculose era a causa mais frequente desta doença nos países desenvolvidos, actualmente a etiologia auto-imune é a predominante, responsável por cerca de 65 a 84% dos casos.^{1,2,3,4}

Mais recentemente foram encontradas associações entre várias doenças endócrinas de origem auto-imune, os denominados Síndromes Poliglandulares Auto-imunes.^{5,6,7} Se em 1980 Neufeld e Blizzard desenvolveram a primeira classificação dos síndromes glandulares auto-imunes em dois grandes grupos, actualmente estão identificados três tipos destes síndromes: tipo I, muito raro, que se manifesta na infância e se caracteriza por hipoparatiroidismo (79%), insuficiência do córtex suprarenal (72%), hipogonadismo hipergonadotrófico, sobretudo ovárico (60%) e candidíase mucocutânea crónica; tipo II, que ocorre em adultos, com insuficiência do córtex suprarenal, doença tiroideia e diabetes mellitus tipo 1; tipo III, menos bem definida, que também ocorre em adultos, não envolve o córtex suprarenal, e pode incluir doença tiroideia, diabetes mellitus tipo 1, anemia perniciosa, alopecia e vitiligo. Neste último caso, se posteriormente vier a surgir também insuficiência do córtex suprarenal, o síndrome poliglandular auto-imune passa a ser classificado como tipo II.^{8,9,10}

A doença de Addison associada à doença auto-imune da tiroideia é conhecida como síndrome de Schmidt.

Caso clínico

Doente do sexo feminino, de 43 anos, casada, doméstica, sem queixas até cerca de um ano antes do internamento, altura em que surgiram progressivamente astenia, anorexia, fraqueza muscular e emagrecimento de 10 quilos. A estes sintomas associaram-se epigastralgias, disfagia para

*Interno do Internato Complementar de Medicina Interna

**Interna do Internato Complementar de Pneumologia

***Assistente Hospitalar Graduado de Medicina Interna

[§]Assistente Hospitalar Graduada de Medicina Interna

^{§§}Assistente Hospitalar Graduada de Endocrinologia

^{§§§}Assistente Hospitalar de Endocrinologia

#Chefe de Serviço de Medicina Interna

Serviços de Medicina e Endocrinologia do Hospital Garcia de Orta, Lisboa

Recebido para publicação a 27.02.2004

Aceite para publicação a 02.07.2004

sólidos e ainda escurecimento da pele e aparecimento de hiperpigmentação cutânea nas regiões axilares, inframamárias e inguinais. Quatro semanas antes do internamento ocorreram náuseas e vômitos frequentes, diarreia líquida e intensa astenia, que motivaram a vinda ao serviço de urgência.

Nos antecedentes pessoais havia a salientar osteomielite com cirurgia ortopédica da perna direita na juventude, episódio de alopecia difusa aos 25 anos. Tinha sido seguida em consulta de endocrinologia, seis anos antes, por aumento de volume da tiroideia, confirmado por ecografia, com T3 livre 24,66 pg/ml (1,5 - 5,0), T4 livre 1,37 ng/dl (0,8 - 1,5), TSH 0,04 µU/ml (0,1 - 4,0), valores confirmados e que posteriormente normalizaram sem tratamento, tendo a doente abandonado a consulta. Referia ainda história ginecológica irrelevante (Gesta1, Para1) e negava outras patologias, como hipertensão arterial e tuberculose pulmonar. A doente afirmava também terem sido detectados dois doseamentos de glicemia elevada em análises de rotina efectuadas vários anos antes.

Dos antecedentes familiares destacava-se pai falecido com neoplasia cerebral, mãe falecida com diabetes mellitus não insulino-tratada e isquemia dos membros inferiores, dois irmãos com diabetes mellitus não insulino-tratada, um irmão com vitíligo, uma irmã com tuberculose pulmonar diagnosticada 6 meses antes, 3 irmãos e 1 filho saudáveis.

A observação inicial revelava uma doente emagrecida (altura 1,54 m; peso 40,9 kg, índice de massa corporal 17), TA 90-50 mmHg, pulso 78/mn rítmico, pele e mucosas descoradas, áreas de hiperpigmentação cutânea nas regiões axilares, inframamárias, inguinais e ainda na face dorsal das mãos (Fig. 1 e 2); tiroideia não aumentada; não foram detectadas adenomegalias; a auscultação cardiopulmonar era normal; não se palpavam organomegalias abdominais; observava-se uma cicatriz na perna direita hiperpigmentada, não havia edemas dos membros inferiores, os pulsos distais eram todos palpáveis e simétricos; o exame neurológico não revelou alterações.

Da avaliação complementar inicial havia a referir hemoglobina 15,6 g/dl, hematócrito 44,2%, eritrócitos 5770000/mm³, volume globular médio 76,7 µm³, leucócitos 10.240/mm³ (52,8 - 2,2- 0,5 - 34,2 - 7,6 %), plaquetas 376.000/mm³, proteína C reactiva 2,0 mg/dl, tempo de protrombina 87%, APTT 1,25, glicemia 103 mg/dl, ureia 20 mg/dl, creatinina 0,7 mg/dl, AST 32 UI/L, ALT 18 UI/L, DHL 267 UI/L, CPK 57 UI/L, Na⁺ 108 mEq/L, K⁺ 4,6 mEq/L, Cl⁻ 89 mEq/L, gasimetria arterial com pH 7,45, pCO₂ 33,9, pO₂ 86,5, HCO₃ 23,1, Sat.O₂ 97%, urina II com densidade 1014, com raras células e leucócitos > 20/campo. O electrocardiograma e o radiograma torácico eram normais.

Perante as queixas apresentadas pela doente, os achados da observação e a grave hiponatremia, foi colocada a hipótese diagnóstica de insuficiência do córtex supra-renal. Procedeu-se então ao doseamento matinal do cortisol plas-



Fig. 1 – Zona de hiperpigmentação na região axilar, e auréola mamária direitas.



Fig. 2 – Em maior ampliação aspecto da zona de hiperpigmentação na região axilar direita.

mático, que revelou valores <1,0 µg/dl (valores normais de referência 7 a 25 a.m. e 2 a 9 p.m.). Não foi possível o doseamento de ACTH plasmático antes do início do tratamento. No entanto, estes achados permitiram orientar para o diagnóstico de doença de Addison.

Para aprofundar a investigação etiológica deste caso foram pedidos vários exames, dos quais se destacam os doseamentos hormonais: renina plasmática 1,7 pg/ml (1,1 - 20,2), aldosterona plasmática <1,0 (decúbito 1,0 a 16 ng/ml; ortostatismo 4,0 - 31), T3 livre 3,57 pg/ml (1,5 - 5,0), T4 livre 1,23 ng/ml (0,8 - 1,5), TSH 6,59 µUI/ml (0,1 - 4,0), FSH 14,5 µUI/ml, LH 8,57 µUI/ml, prolactina 29,5 ng/ml (1,6 - 27), estradiol 88 pg/ml, GH 0,29 ng/ml (< 10) e PTH 26,7 pg/ml (10 - 65).

A ecografia da tiroideia não mostrou alterações.

O doseamento de auto-anticorpos antitiroideos revelou anticorpos anti-tiroglobulina 509 UI/ml (< 40) e anticorpos antiperoxidase > 1000 UI/ml (< 35). Foram negativos



Fig. 3 – Imagem da tomografia axial computadorizada das glândulas supra-renais, com características normais.

os anticorpos antinucleares (ANA), anti-DNA, anti-Sm, ANCA, ASMA e anti-célula parietal do estômago. O doseamento de enzima de conversão da angiotensina (ECA) era normal, bem como as imunoglobulinas séricas e as frações do complemento C3, C4 e CH 50.

Foi realizada endoscopia digestiva alta que apenas detectou hiperemia do terço inferior do esôfago. A tomografia axial computadorizada das glândulas suprarrenais não revelou alterações, nomeadamente calcificações (Fig. 3).

Foram ainda efectuadas coproculturas, exame parasitológico das fezes, urinocultura, cujos resultados foram negativos. A serologia para o VIH 1 e 2 também foi negativa. A reacção de Mantoux foi negativa.

No presente caso clínico, a ocorrência concomitante de doença de Addison de muito provável etiologia auto-imune e de alterações clínicas e laboratoriais altamente sugestivas de tireoidite linfocitária crónica alicerçaram o diagnóstico de Síndrome Poliglandular autoimune tipo II, mais precisamente de Síndrome de Schmidt.

Inicialmente hipotensa e prostrada, a doente foi medicada com hidrocortisona (100 mg 8/8 horas no 1º dia, 50 mg 8/8 horas no 2º dia, 25 mg 8/8 horas no 3º dia, endovenosa), seguida de hidrocortisona oral (30 mg/dia), nistatina, metoclopramida, pantoprazole, tendo ainda sido efectuada reposição hidrossalina.

Apesar de melhoria clínica e laboratorial inicial, ocorreu ao 4º dia um quadro compatível com psicose induzida pelos corticóides, que reverteu com redução daqueles fármacos e com risperidona. Constatou-se progressiva melhoria clínica e laboratorial, nomeadamente com normalização do ionograma, pelo que a doente teve alta ao 11º dia, com valores de Na⁺ 143 mEq/L e K⁺ 4,1 mEq/L.

Para confirmação laboratorial da doença de Addison, a

doente foi internada de forma programada no serviço de Endocrinologia, cerca de quatro meses mais tarde, para realização de prova de estimulação pela ACTH (Synacten depot 1 mg). Nessa altura, e após suspensão de corticoterapia (48 horas) apresentou valores basais de ACTH de 929,3 pg/ml, e de cortisol sérico basal inferior a 1,0 µg/dl, sem qualquer resposta à estimulação. O resultado desta prova confirmou o diagnóstico de doença de Addison.

Entretanto efectuada, a pesquisa de anticorpos anticélulas dos ilhéus (ICA), anti-insulina, anti-A2 e anti-GAD foi negativa. A pesquisa de anticorpos anti-suprarrenal foi também negativa e os anticorpos anti-ovário foram positivos 1/6 (normal <1/3).

Seguida posteriormente em consulta de endocrinologia, está assintomática, com valores normais de cortisol e ACTH plasmáticos, mantendo terapêutica com hidrocortisona 30 mg/dia oral e, ainda, fludrocortisona 0,05 mg/dia, oral.

Discussão

O Síndrome Poliglandular Auto-imune (SPA) tipo II, sendo uma situação rara, é a mais frequente das SPA. Consiste na associação de insuficiência primária do córtex suprarrenal com doença auto-imune da tiroideia, o denominado síndrome de Schmidt, embora também existam casos de associação entre a insuficiência do córtex suprarrenal com a diabetes tipo 1. Atinge predominantemente o sexo feminino, na 3ª ou 4ª década de vida. Parece existir uma incidência familiar embora, ao contrário da SPA tipo I, em regra autosómica recessiva, não se conheça bem o modo de hereditariedade. Mais recentemente foram encontrados casos de hereditariedade autosómica dominante, com grau de penetrância variável.^{8,9} Também, na maior parte dos casos, há uma associação com a presença dos antígenos HLA DR3 e/ou DR4 e HLA B8.⁹

O síndrome de Schmidt manifesta-se por clínica sugestiva de insuficiência do córtex suprarrenal, com astenia e fadiga intensas, náuseas, vômitos, aumento da pigmentação cutânea, ocorrendo com frequência caímbrias, síncope e hipotensão arterial. Laboratorialmente, surgem hiponatremia e hipercaliemia importantes, sendo também frequentes hipoglicemia e hipercalcemia. Além destes aspectos existem características de doença de Addison, ou falência primária do córtex suprarrenal, com acentuadas diminuições dos valores de cortisol e de aldosterona séricos a par da elevação da ACTH.^{1,2,3,6} No síndrome de Schmidt a insuficiência do córtex suprarrenal está sempre presente, coexistindo, em 70% dos casos, doença tiroideia auto-imune, em regra sob a forma de tireoidite linfocitária crónica, mas, por vezes, cursando com hipotireoidismo ou com tireotoxicose. Por outro lado, neste síndrome, em 30% dos casos ocorre diabetes tipo 1 e, mais raramente, hipogonadismo hipergonadotrófico. É mais rara a associação com anemia perniciosa, sprue celiaco, vitiligo e alopecia.⁹

Como doença auto-imune, a SPA tipo II caracteriza-se pela ocorrência de auto-anticorpos (Ac), salientando-se os Ac anticórtex suprarrenal, como os Ac anti-hidroxilase, em 85% dos casos, contra 70% nos casos de doença de Addison isolada. Trata-se, efectivamente, de anticorpos contra os enzimas envolvidos na clivagem das cadeias laterais dos esteróides, e sua posterior hidroxilação, como os Ac anti-P450 C21, ou 21-hidroxilase (64%), os Ac anti-P450 scc (9%) e os Ac anti- P450 C17, ou 17 alfa-hidroxilase (5%).⁹ Em 70% dos casos há anticorpos antitiroglobulina e antiperoxidase, cuja positividade não significa, contudo, doença tiroideia manifesta. Em 25% aparecem também Ac anticélulas dos ilhéus pancreáticos (contra 50% na diabetes tipo I isolada) e Ac antidescarboxilase do ácido glutâmico e, ainda, Ac anticélula parietal do estômago (40%) e anti-factor intrínseco.^{9,11}

No caso descrito, a doente apresentava clínica muito sugestiva de insuficiência do córtex suprarrenal. Laboratorialmente, apesar da grave hiponatremia característica, a caliemia era normal, muito provavelmente em consequência da diarreia prolongada, que também pode surgir nesta situação.

Foram excluídas as principais etiologias, como a tuberculosa, infecciosa por outros agentes, como o VIH, a sarcoidose, isquémica, infiltrativa e tumoral, pelo que a etiologia auto-imune, sendo a mais frequente, era a mais provável. Para esta última etiologia, o doseamento de anticorpos anti-suprarrenal é útil, mas a sua negatividade não a exclui.

A doente tinha sido seguida em consulta de endocrinologia seis anos antes, por tireotoxicose com valores alterados de T3, T4 e TSH e aumento de volume da tiroideia, confirmado por ecografia. Abandonou, no entanto, a consulta, não tendo feito qualquer tratamento. Durante o actual internamento surgiram alterações laboratoriais compatíveis com hipotiroidismo subclínico e foram detectados títulos elevados de anticorpos antitiroglobulina e anti-peroxidase. Todos estes aspectos apontam para a existência de tiroidite linfocitária crónica, ou tiroidite de Hashimoto. Os títulos elevados de anticorpos antitiroglobulina e antiperoxidase, não sendo patognomónicos, são muito característicos da tiroidite de Hashimoto.^{2,12}

Face aos valores normais do restante estudo endocrinológico, nomeadamente dos valores de GH, PTH, FSH, LH, estradiol e prolactina, comprova-se, neste caso, a associação de insuficiência do córtex suprarrenal com a doença auto-imune da tiroideia, característica principal do Síndrome de Schmidt.

Bibliografia

1. Williams GH, Dluhy RG. Diseases of the adrenal cortex, in Harrison's Principles of Internal Medicine 14 th Ed, McGraw-Hill 1988; 332: 2035-2056.
2. Stewart PM. The adrenal cortex, in Williams Textbook of Endocrinology, tenth Ed, Saunders 2003; 14:525-551.

3. Chen Q, Kukreja A, Maclaren NK. The autoimmune polyglandular syndromes. in DeGroot LJ, Jameson JL, eds. Endocrinology. Vol 1. 4th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders 2001: 587-599.
4. Oelkers W. Adrenal insufficiency. N Eng J Med 1996; 335: 1206.
5. Baker JR: Autoimmune endocrine disease. JAMA 1997 ; 278 (22) :131.
6. Odeke S, Nagelberg SB. Addison disease. eMedicine 2002.
7. Obermayer-Straub P, Manns MP: Autoimmune polyglandular syndromes. Bailliers Clin Gastroenterol 1998; 12(2): 293-315.
8. Akinsoto OPA, Jarbour SA. Polyglandular autoimmune syndrome Type I. e-Medicine 2001.
9. Akinsoto OPA, Jarbour SA. Polyglandular autoimmune syndrome Type II. e-Medicine 2002.
10. Aung KK, Salmon M. Polyglandular autoimmune syndrome Type III. e-Medicine 2002.
11. Seissler J, Schott M, Steinbrenner H, Peterson P, Scherbaum WA. Auto-antibodies to adrenal cytochrome P450 antigens in isolated Addison's disease and in autoimmune polyendocrine syndrome Type II. Exp.Clin Endocrinol Diabetes 1999; 107: 208-213.
12. Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. N Eng J Med 1996; 335 (2): 99-107.