



Caso Clínico

## Síndrome Poliglandular Autoimune Tipo 2: Uma Apresentação Invulgar de uma Doença Rara



Henrique Santos <sup>a,\*</sup>, Anusca Paixão <sup>b</sup>, Fernando Salvador <sup>b</sup>, Francisco Esteves <sup>a</sup>

<sup>a</sup>Serviço de Medicina Intensiva, Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro, Vila Real, Portugal;

<sup>b</sup>Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro, Vila Real, Portugal.

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

*Historial do artigo:*

Received/ Recebido: 2020-12-06

Accepted/Aceite: 2021-03-06

Publicado / Published: 2021-08-05

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2021. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2021. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

*Palavras-chave:*

Poliendocrinopatias Autoimunes/diagnóstico

*Keywords:*

Polyendocrinopathies, Autoimmune/diagnosis

### R E S U M O

A síndrome poliglandular autoimune (SPGA) é uma doença caracterizada pela associação de pelo menos duas doenças endócrinas do foro autoimune. A síndrome de Schmidt, consiste numa insuficiência suprarrenal primária associada a tiroidite autoimune.

Descreve-se o caso de uma doente com antecedentes pessoais de hipotireoidismo autoimune, que recorreu ao hospital por prostração, dor abdominal difusa e choque de etiologia pouco clara.

Admitida no Serviço de Medicina Intensiva, pela suspeita de insuficiência suprarrenal, iniciou terapêutica com corticoterapia. Após melhoria clínica e laboratorial, a doente foi transferida para enfermaria com a hipótese diagnóstica de SPGA tipo II.

Neste caso pretende-se destacar a dificuldade inerente ao diagnóstico, a sua gravidade na apresentação e a necessidade de intervenção precoce. Realça-se a importância do diagnóstico de doenças raras e com apresentação atípica.

### Type 2 Polyglandular Autoimmune Syndrome: An Unusual Presentation of a Rare disease

#### A B S T R A C T

Autoimmune polyglandular syndrome (SPGA) is a disease characterized by the association of at least two autoimmune endocrine diseases. Schmidt's syndrome is a primary adrenal insufficiency associated with autoimmune thyroiditis.

We describe the case of a patient with a personal history of autoimmune hypothyroidism, who went to the hospital with prostration, diffuse abdominal pain and shock of unclear etiology.

Admitted to the Department of Intensive Care Medicine, due to the suspicion of adrenal insufficiency, she began therapy with corticosteroids. After clinical and laboratory improvement, the patient was transferred to the ward with the possible diagnosis of type II SPGA.

In this case it is intended to highlight the difficulty inherent in the diagnosis, its severity in presentation and the need for early intervention. The importance of diagnosing rare diseases with atypical presentation is emphasized.

\* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: [mrsantos.henrique@gmail.com](mailto:mrsantos.henrique@gmail.com) (Henrique Santos)

Rua dos Lagoeiros, 43, 5000-508 Vila Real, Portugal

## Introdução

As síndromes poliglandulares autoimunes (SPGA) são um grupo heterogêneo de doenças raras e poligênicas. São caracterizadas pela associação de pelo menos duas patologias autoimunes e que afetam pelo menos uma glândula endócrina.<sup>1</sup>

Neufeld e Blizzard em 1980 classificaram pela primeira vez as SPGA em dois grandes grupos, hoje divididos em quatro.<sup>2</sup>

A SPGA tipo II é a entidade do grupo com maior prevalência, de 2 para 100 000 habitantes, com predomínio em mulheres adultas de 3 para 1, pela maior prevalência de tiroidite autoimune neste gênero. A sua apresentação clínica é bastante heterogênea, com disfunção suprarrenal primária associada a pelo menos uma das seguintes patologias autoimunes, tiroidite autoimune (síndrome Schmidt), e/ou diabetes *mellitus* (DM) tipo I autoimune (síndrome de Carpenter).<sup>3-6</sup>

Apenas em 10% dos casos se verifica a presença síncrona das 3 patologias. Habitualmente a cronologia está bem definida, com o diagnóstico inicial de DM1, seguido da doença de Addison e da tiroidite autoimune.<sup>5</sup>

A sua fisiopatologia parece basear-se numa desregulação autoimune contra as glândulas endócrinas. Foram propostos mecanismos que apontam para a perda de seleção negativa de autoimunidade, a supressão da apoptose periférica e função das células T CD4+ CD25+ e a presença de um *trigger* externo com mimetização antigénica capaz de desencadear uma resposta imune com lesão progressiva de órgão.<sup>5</sup>

Tem índole genética e incidência familiar, estando descritos casos de transmissão autossômica dominante, de penetrância variável.<sup>1</sup>

Associa-se a antigénios que conferem maior risco para DM tipo 1, doença de Addison e doença celíaca, (HLA-DR3, DR4, A1 e B8) e a polimorfismos do gene *MIC-A* (codifica uma proteína maturadora dos linfócitos T), *PTPN22* (selecção/apoptose de células T) e *CTLA-4* (ligando de CD28, inibe a ativação e proliferação de linfócitos T), que aumentam o risco de apresentar estas doenças.<sup>5</sup>

## Caso Clínico

Mulher de 45 anos, autônoma, agricultora, com história pregressa de hipotireoidismo medicado com L-tiroxina (T4L 13,6 pmol/L, TSH 0,06 mIU/L). Sem antecedentes familiares relevantes.

Recorreu ao hospital, via consulta externa para exérese de lipoma na face medial da coxa esquerda, com mau estado geral, prostrada, asténica, adinâmica e com emagrecimento recente de cerca de 10 kg em 45 dias. Apresentou também dor abdominal difusa, vômitos biliaris, dejeções diarreicas diárias nas últimas 3 semanas, assim como débito urinário diminuído. Sem noção de febre e sem toma de outros fármacos, chás ou quaisquer produtos tóxicos.

Ao exame objetivo, a doente apresentava um desconforto abdominal difuso sem sinais de defesa ou irritação peritoneal e uma hiperpigmentação cutânea não habitual. Sem alterações ao exame físico neurológico.

Neste contexto, foi internada no serviço de cirurgia geral para estudo complementar.

Ao final do primeiro dia de internamento, por hipotensão sustentada (tensão arterial sistólica de 55 mmHg), hiperlactacidemia, associada a lesão renal aguda de provável etiologia pré-renal (creatinina 4,6 mg/dL e ureia 107 mg/dL), hiponatremia (127 mg/dL), hipercaliemia (8,7 mg/dL) e hipoglicemia (58 mg/dL), foi ativada

equipa de Medicina Intensiva. Foram iniciadas, de imediato medidas de ressuscitação volêmica com fluidoterapia e de correção hidroeletrólítica e glicémica (Tabela 1).

Tabela 1. Perfil analítico à admissão e à alta

Bioquímica	À admissão	À alta
Glicose (74-106 mg/dL)	58 mg/dL	71 mg/dL
Ureia (<50 mg/dL)	107 mg/dL	27 mg/dL
Creatinina (0,6-1,1 mg/dL)	4,6 mg/dL	0,9 mg/dL
Sódio (135-147 mEq/L)	127 (mEq/L)	143 (mEq/L)
Potássio (3,7-5,1 mEq/L)	8,7 (mEq/L)	3,3 (mEq/L)
Cloretos (96-106 mEq/L)	92 (mEq/L)	109 (mEq/L)

Foi admitida no Serviço de Medicina Intensiva com os diagnósticos de choque hipovolêmico e provável insuficiência suprarrenal, pelo que foi iniciada corticoterapia com hidrocortisona em perfusão e suporte aminérgico por hipotensão sustentada.

Após melhoria do perfil tensional, correção dos distúrbios hidroelectrolíticos, normalização do perfil glicémico e melhoria da função renal, a doente foi transferida para enfermaria ao final de 48 horas.

No curso diagnóstico, a prova de tetracosídeo aos 0' (cortisol = 0,4 mcg/dL, ACTH > 2000) e aos 60' (cortisol = 0,3 mcg/dL) foi compatível com insuficiência suprarrenal primária. O doseamento dos anticorpos anti 21-OH hidroxilase, anticorpos anti-tiroglobulina e anti-tiroideperoxidase foi positivo e o estudo de DM autoimune negativo (Tabela 2). Realizou tomografia computadorizada (TC) toraco-abdomino-pélvica para exclusão de possível lesão ocupante de espaço, que mostrou apenas derrame pleural bilateral de pequeno volume (2 cm) e uma TC crânio-encefálica sem alterações.

Tabela 2. Estudo imunológico

Imunologia	Resultado
Atc anti-transglutaminase IgG (<10 U/mL)	0,3 U/mL
Atc IgA anti-gliadina IgG (<7 U/mL)	0,2 U/mL
Atc IgA anti-gliadina desaminada (<7 U/mL)	0,6 U/mL
Atc anti-tiroglobulina (<40 UI/mL, negativo)	523 UI/mL
Atc anti-tiroide peroxidase (<25 UI/mL, negativo)	61 UI/mL
Atc anti-suprarrenal	Negativo

Após o diagnóstico de síndrome poliglandular autoimune tipo II, foi iniciada terapêutica com hidrocortisona per os 40 + 20 mg/dia e levotiroxina 25 mcg/dia. Teve alta hospitalar ao 10º dia de internamento, clinicamente bem e sem disfunção de órgão. Foi referenciada para consulta externa, medicada com hidrocortisona 10+5+5 mg, fludrocortisona 0,05 mg/dia e levotiroxina 100 mcg/dia.

## Discussão

A SPGA tipo 2 consiste numa insuficiência suprarrenal autoimune associada a disfunção tiroideia autoimune e/ou DM tipo I. Pode também coexistir com outras doenças autoimunes *minor*, nomeadamente gastrite autoimune, hipogonadismo primário, vi-

tiligo, alopecia, hepatite autoimune, doença celiaca, síndrome de Sjögren, entre outras.<sup>1,4</sup>

Os autores descrevem o caso de uma síndrome de Schmidt numa mulher adulta, que chega ao hospital via consulta externa, com sintomas típicos de insuficiência suprarrenal, nomeadamente astenia, adinamia, fadiga intensa, náuseas e vômitos, mas não tão comumente, em choque e, portanto, necessidade de suporte vasopressor. A hiperpigmentação cutânea foi também um achado observado.<sup>3</sup>

Dada a forma exuberante de apresentação e sua gravidade, esta necessitou de cuidados em ambiente de Medicina Intensiva.

Em concordância com o descrito, constataram-se desequilíbrios hidroeletrólíticos com hiponatremia e hipercaliemia, associado a hipoglicemia grave, corrigidos progressivamente após terapêutica médica. A literatura aponta que a corticoterapia seja semelhante à de libertação endógena, tal como hidrocortisona 100 mg 6/6 horas.<sup>6</sup>

Sivarajah et al diz-nos que a terapêutica de reposição tiroideia pode precipitar uma insuficiência suprarrenal, inclusivamente num contexto ameaçador de vida. Desta forma, embora não possamos inferir nenhum nexo de causalidade, aponta-se o facto de tratar-se de uma doente com patologia tiroideia previamente conhecida e medicada com suplementação tiroideia.<sup>7</sup>

Em casos de hipotireoidismo recém-diagnosticados, a terapia de reposição tiroideia deve ser protelada até avaliação da função suprarrenal. Como a corticoterapia inicial, por si só, pode causar melhoria da função tiroideia, optou-se por terapêutica única com corticóide.<sup>7</sup>

A suplementação tiroideia na dose habitual foi apenas iniciada após estabilização completa da doente, tendo em mente o possível efeito secundário referido anteriormente.<sup>6</sup>

À data da alta, a doente foi medicada com um glicocorticóide, hidrocortisona 10+5+5 mg, associado a um mineralocorticóide em dose terapêutica, fludrocortisona 0,05 mg/dia e levotiroxina 100 mcg/dia, em concordância com o sugerido.

A evolução desta síndrome mostra-se muito imprevisível, pelo que é recomendado um seguimento a longo prazo, regular e personalizado para cada doente, tendo em conta os antecedentes familiares, a autoimunidade de cada indivíduo e a correlação entre as patologias constatadas, tendo em vista a relação custo/benefício de cada atitude na redução da morbi-mortalidade de cada patologia envolvida.<sup>5</sup>

Trata-se de uma situação rara e de difícil diagnóstico pelo elevado número de possibilidades diagnósticas, que complicam o enquadramento numa síndrome primária. Neste caso, o diagnóstico foi obtido numa fase limite e com necessidade de intervenção rápida. Destaca-se a importância do diagnóstico precoce, com a necessidade de criação de protocolos de diagnóstico e seguimento/orientação dos doentes com patologia autoimune, para melhoria da sobrevida e da qualidade de vida.

## Responsabilidades Éticas

**Conflitos de Interesse:** Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

**Fontes de Financiamento:** Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

**Confidencialidade dos Dados:** Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

**Consentimento:** Consentimento do doente para publicação obtido.

**Proveniência e Revisão por Pares:** Não comissionado; revisão externa por pares.

## Ethical Disclosures

**Conflicts of Interest:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Financing Support:** This work has not received any contribution, grant or scholarship.

**Confidentiality of Data:** The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

**Patient Consent:** Consent for publication was obtained.

**Provenance and Peer Review:** Not commissioned; externally peer reviewed.

## References / Referências

- Gouveia S, Gomes L, Ribeiro C, Carrilho F. Screening for autoimmune polyglandular syndrome in a cohort of patients with type 1 diabetes melitus. *Arq Brasil Endocrinol Metab.* 2013; 733-8.
- Neufeld M, Maclaren N, Blizzard R. Autoimmune polyglandular syndromes. *Pediatr Ann.* 1980;9:154-62.
- Raposo J, Sousa S, Namora J, Tomaz A, Raimundo L, Fernandes C, et al. Schmidt's syndrome - a clinical case. *Med Intern.* 2004; 11:183-6.
- Navarrete-Tapia U. Polyglandular autoimmune syndrome. *Rev Méd Hosp Gen México.* 2013; 76: 143-52.
- Gouveia S, Ribeiro C, Gomes L, Carvalheiro M. Autoimmune polyglandular syndrome type 2: clinical and laboratorial findings, management and follow-up recommendations. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab.* 2010; 2: 69-82.
- Oliveira E, Ribeiro E, Dantas R, Guimarães J, Geraldo P. Um caso particular de síndrome poliglandular autoimune tipo 2. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab.* 2013; 8: 100-2
- Sivarajah S. Type II polyglandular autoimmune syndrome. *Medscape.* 2016. [consultado Out 2020] Disponível em: <https://emedicine.medscape.com/article/124287-overview>
- Checa I, Machuca S, Espinosa V. Síndromes poliglandulares autoinmunes. Diagnóstico Y seguimiento en Atención primaria. *MEDIFAM.* 2001; 11: 627-631