

Síndrome Poliglandular autoimune tipo III : Associação entre Doença de Graves e Diabetes Mellitus tipo 1

**Autoimmune polyglandular syndrome type III – association
between Graves' disease and type 1 diabetes mellitus**

Isadora Coelho Portilho, Gabriel Bianchi

RESUMO

As síndromes poliglandulares autoimunes (SPA) são caracterizadas por associações de duas ou mais doenças endócrinas de origem autoimune e suas diferentes apresentações permitem a distinção entre quatro subtipos. A maior prevalência da SPA tipo III quando comparada aos outros tipos, acontece, pois, a prevalência de doença autoimune da tireoide é de 40 a 200 vezes maior que a Doença de Addison na população geral. O intuito do caso clínico é relatar uma paciente, sexo feminino ao nascimento, de 22 anos, diagnosticada com crise tireotóxica e DM1 descompensado caracterizando a SPA tipo III.

Palavras-chave: Síndrome poliglandular tipo 3; Doença de Graves; Diabetes Mellitus tipo 1;

ABSTRACT

Autoimmune polyglandular syndromes (PAS) are characterized by associations of two or more endocrine diseases of autoimmune origin and their different presentations allow the distinction between four subtypes. The higher prevalence of SPA type III when compared to other types, happens because the prevalence of autoimmune thyroid disease is 40 to 200

times higher than Addison's disease in the general population. The purpose of the clinical case is to report a patient, female at birth, 22 years old, diagnosed with thyrotoxic crisis and decompensated DM1 characterizing SPA type III.

Key words: Polyglandular syndrome type 3; Graves' Disease; Diabetes Mellitus type 1;

INTRODUÇÃO

As síndromes poliglandulares autoimunes (SPA) são caracterizadas por associações de duas ou mais doenças endócrinas de origem autoimune e suas diferentes apresentações permitem a distinção entre quatro subtipos baseado nos órgãos endócrinos e não endócrinos afetados. A SPA tipo I, caracterizada por candidíase mucocutânea, hipoparatiroidismo e insuficiência adrenal primária; a SPA tipo II, inclui a doença de Addison (DA) associada a doença autoimune da tireoide (DAT) e/ou diabetes mellitus tipo 1 (DM1); e a SPA tipo III, semelhante ao tipo II mas do qual se exclui o envolvimento da glândula suprarrenal. Pacientes que não são incluídos entre estes subgrupos, são classificados como SPA tipo IV (BETTERLE; LAZZAROTTO; PRESOTTO, 2004).

Tanto a SPA tipo II quanto a SPA tipo III podem estar associados a uma ampla variedade de outras condições autoimunes. Distúrbios autoimunes das glândulas endócrinas, como DAT, DM1, DA, insuficiência ovariana prematura, hipoparatiroidismo ou hipofisites podem ser combinados com órgãos não endócrinos, incluindo vitiligo, alopecia, doenças

inflamatórias intestinais, doença celíaca, anemia perniciosa, anemia hemolítica, esclerose múltipla ou miastenia gravis. Assim como distúrbios autoimunes sistêmicos, como artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, psoríase, esclerose sistêmica e polimiosite. Este caso clínico relata uma paciente, sexo feminino ao nascimento, de 22 anos, apresentando associação de crise tireotóxica e DM1 descompensado diagnosticado durante internação hospitalar. Descrevemos as complicações apresentadas pela paciente, o tratamento realizado e sua evolução clínica. A partir do caso descrito, comparamos com dados de epidemiologia, apresentação clínica, métodos diagnósticos e tratamentos disponíveis na literatura com o objetivo de incentivar novas pesquisas e aprimorar o conhecimento da SPA.

RELATO DE CASO

Paciente, 22 anos, foi encaminhada ao serviço de endocrinologia aos seus 17 anos, por queixa de exoftalmopatia com início há 02 anos associado a irritabilidade, insônia, perda de peso, tremores e palpitações. Em exames iniciais apresentava níveis baixos de TSH 0,005 uUI/L (VR 0,51 – 4,30 uUI/L) e altos níveis de T4 livre 7,47 ng/dL (0,93 – 1,70 ng/dL), iniciado tratamento com tionamida e propranolol com melhora dos sintomas, o qual paciente perde seguimento ambulatorial após 2 meses do início.

Paciente retorna após 4 anos em emergência médica hospitalar em crise tireotóxica e hiperglicemia sem cetoacidose diabética, referia perda de 20 quilogramas em 5 meses, palpitações, sensação de febre,

nervosismo e sudorese. Em exames admissionais apresentava hemoglobina glicada 17,3% (VR Baixo risco diabetes < 5,7%), T4 livre 3,20 ng/dL, T3 total 3,06 ng/dL e TSH 0,01 uUI/L, estava em uso irregular da medicação. A paciente era tabagista 5 cigarros/dia, negava internações e outras comorbidades além do hipertireoidismo.

Em investigação apresentava autoanticorpos GAD aumentados de 2.000 U/mL (VR < 0,9 U/mL) e Peptídeo C baixo de 0,58 ng/mL (VR 1,03 a 4,79 ng/ml). Foi instituído reposição hidroeletrólítica, insulina endovenosa, tiamida, beta bloqueador e corticoterapia.

A paciente evoluiu durante a internação com agranulocitose induzida pelo uso de tiamida, sendo necessário suspender medicação e iniciar uso de lítio e solução de lugol a 1%. Além disso, apresentou complicações infecciosas, rebaixamento do nível de consciência com necessidade de intubação orotraqueal em UTI e antibioticoterapia. Enquanto esteve internada em ambiente intensivo a paciente apresentou difíceis controles glicêmicos. Devido falha de extubação e ventilação mecânica prolongada foi indicado traqueostomia e realizado ao mesmo tempo cirúrgico tireoidectomia total tendo em vista efeito adverso grave da tiamida para controle da doença de Graves. Paciente teve sangramento significativo no intraoperatório, necessitando de drogas vasoativas devido choque hipovolêmico, além de múltiplas transfusões. Paciente pós tireoidectomia total e traqueostomia, tratadas infecções, retirados dispositivos invasivos e mantendo estabilidade clínica

e hemodinâmica, foi optado por alta hospitalar, ficando internada por 50 dias. Atualmente, paciente mantém seguimento ambulatorial em doses otimizadas de insulinoterapia e levotiroxina (evoluiu com hipotireoidismo pós tireoidectomia), com boa adesão medicamentosa.

DISCUSSÃO

A SPA é uma doença rara, com incidência de 1:100.000/ano, sendo mais comum na 3^a e 4^a década de vida. As DATs apresentam uma prevalência que chega de 27 a 448 por 100.000 indivíduos/ano, e na Doença de Graves essa prevalência é de 21 a 120 por 100.000 indivíduos/ano (FROMMER; KAHALY, 2019). A maior prevalência da SPA tipo III quando comparada aos outros tipos, acontece, pois, a prevalência da DAT é de 40 a 200 vezes maior que a Doença de Addison na população geral (PHAM-DOBOR et al., 2020). A SPA III é mais prevalente em mulheres do que em homens, com uma proporção de 3:1, com maior quantidade de genes compatíveis com a doença no sexo feminino (HORIE et al., 2012 HANSEN; MATHEIS; KAHALY, 2015).

A SPA adulta possui etiologia multifatorial, com herança poligenética, principalmente com o cromossomo 6 o qual de acordo com a mudança no padrão imunogenético, há também mudanças nos subgrupos da doença. Na SPA tipo III os pacientes apresentam aumento do HLA-DRB 1*03,*04, DQA1*03 e DQB1*02 quando comparados com pacientes que apresentam DAIT isolada. Os genes da SPA acrescentam maior suscetibilidade para DM1. Os

fatores clínicos para o aparecimento da doença incluem o consumo de nicotina, infecções e influência hormonal (KAHALY; FROMMER, 2018). Ainda é estudado que a proteína FYB possui fator patogênico a suscetibilidade de DM1 e possivelmente SPA tipo III (ADDOBBATI et al., 2015). Também são evidenciados na SPA tipo III a presença de anti-GAD em 70% da população, sendo mais frequente que na população com DM1 isolado (HORIE et al., 2012). Em nosso caso não foi realizado estudo genético por sua ausência. O caso relatado apresentava anticorpo anti-GAD reagente que pode ser testado.

É evidente o papel genético na etiologia da DAT e a DM1, contudo também é demonstrado que a administração de hormônios tireoidianos em humanos sem comorbidades induz a resistência insulínica (DIMITRIADIS et al., 1985). Apesar disso, a tireotoxicose é mais comum na Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) por sua atuação em conjunto com a insulina e a glicose. O hormônio tireoidiano realiza maior absorção de glicose intestinal, aumenta a gliconeogênese no fígado por efeito direto do hormônio ou indireto pela via do glucagon e catecolaminas, intensifica no tecido adiposo a lipólise aumentando-se os ácidos graxos o qual leva ao aumento da resistência insulínica e capta mais glicose no músculo esquelético através da expressão de GLUT4, todos esses fatores contribuem para a resistência insulínica na DM2 (NISHI, 2018). Pode-se pressupor que talvez o aumento dos hormônios tireoidianos pode acabar acelerando o início da DM no paciente com SPA, devido ao papel desses hormônios

no metabolismo da glicose. Em um estudo evidenciou-se que em 60% dos pacientes com PAS III, desenvolveram DG antes do início da DM1, com intervalo inferior a 10 anos na maioria dos casos e 10% iniciaram as 2 doenças simultaneamente (HORIE et al., 2012). Apesar disso, no caso relatado a crise tireotóxica pode ter ampliado os níveis hiperglicêmicos, deflagrando assim, o estado clínico ainda mais grave do paciente com difíceis controles glicêmicos enquanto esteve internada e ainda altos níveis de hemoglobina glicada demonstrada em exames.

Uma revisão sistemática encontrou 26 casos globais concomitantes de crise tireotóxica e Cetoacidose Diabética (CAD), sendo considerado uma condição rara e fatal com mortalidade de 15% e maior prevalência no sexo feminino e a principal causa foi má adesão terapêutica (RATHISH; KARALLIYADDA, 2018). É proposto que os hormônios tireodianos poderiam levar à estados hiperglicêmicos, o que eventualmente pode levar a CAD (POTENZA; VIA; YANAGISAWA, 2009).

Em até um quarto dos pacientes que apresentam DM1, podem desenvolver a SPA tipo III, que será caracterizado pela presença de DAT (SILVA et al., 2015). Para o diagnóstico em estágio inicial da SPA III é necessário a consideração da presença de autoimunidade em pacientes com a síndrome ainda incompleta, com exames de triagem para pacientes com esse risco evitando-se complicações agudas

graves ou crônicas como do caso relatado. Isso pode acontecer caso seja considerado uma prevalência aumentada de outras doenças autoimunes já no diagnóstico de uma DM1 ou DAT e assim ponderar a possibilidade de outras doenças autoimunes associadas para uma triagem.

Em nosso caso não foi realizado rastreio de outras doenças autoimunes no início do acompanhamento da DG e posteriormente a paciente já perdeu o seguimento. Inúmeros fatores podem ter levado a isso, mas uma triagem de DM1 já no diagnóstico da DG poderia evitar as complicações do quadro clínico de paciente.

Na SPA III em conjunto com as DATs, podem associar-se as seguintes doenças: Duas endocrinopatias autoimunes (DM1 e Falência ovariana), seis outras doenças não endócrinas específica de órgãos (Vitiligo, hepatite autoimune, anemia perniciososa, miastenia gravis, doença celíaca e alopecia) e quadro doenças sistêmicas (Artrite reumatoide, Lúpus Eritematosa Sistêmico, Doença de Sjögren e psoríase) (PHAM-DOBOR et al., 2020). O rastreio dessas doenças pode ser realizado em consultas de rotina ou em caso o paciente refira sintomas específicos de cada doença. Em nosso caso foi pesquisado ainda doença celíaca que apresentou anticorpos não reagentes.

O tratamento da SPA tipo III até o momento é baseado na reposição dos hormônios deficientes de acordo com as diretrizes atuais para o tratamento do órgão específico afetado.

Nas pesquisas mais atuais evidenciaram novas formas monogênicas de SPA e melhores ferramentas de diagnóstico, tanto testes genéticos quanto análises de autoanticorpos. Dito isso, os novos trabalhos devem se concentrar na prevenção e no tratamento direcionado das doenças autoimunes. A combinação de diagnósticos precoces e refinados com genômica personalizada pode permitir que os médicos apliquem terapia imunomoduladora precoce para interromper o processo autoimune antes que ocorram danos irreversíveis aos órgãos (HUSEBYE; ANDERSON; KÄMPE, 2018).

CONCLUSÕES

O intuito deste caso foi evidenciar o largo espectro das manifestações da SPA, a correlação entre excesso do hormônio tireoidiano, as complicações hiperglicêmicas e o surgimento precoce da DM1, além dos desafios na prevenção e no tratamento direcionado das doenças autoimunes. Até o momento, o tratamento da SPA consiste em terapia do órgão específico envolvido com o objetivo de repor deficiências hormonais.

Existem poucos trabalhos com bom número de populações estudadas com SPA, isso se deve ao seu subdiagnóstico e poucos casos descritos de crise tireotóxica e hiperglicemias. Sugerimos que novos trabalhos devem ser realizados para melhor elucidação.

Além disso, ressaltamos a importância da triagem em pacientes com síndrome autoimune monoglandular

para detectar outras doenças endócrinas e prevenir complicações tanto agudas quanto crônicas.

REFERÊNCIAS

1. BETTERLE, C.; LAZZAROTTO, F.; PRESOTTO, F. Autoimmune polyglandular syndrome Type 2: the tip of an iceberg?. **Clinical & Experimental Immunology**, [s. l.], v. 137, ed. 2, p. 225-233, 2004. DOI 10.1111/j.1365-2249.2004.02561.x.
2. WEETMAN , A.P. Diseases associated with thyroid autoimmunity: explanations for the expanding spectrum. **Clinical Endocrinology**, [s. l.], v. 74, ed. 4, p. 411-418, 2011. DOI 10.1111/j.1365-2265.2010.03855.x.
3. FROMMER, Lara; KAHALY, George J. Autoimmune Polyendocrinopathy. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [s. l.], v. 104, ed. 10, p. 4769-4782, 2019. DOI 10.1210/jc.2019-00602.
4. PHAM-DOBOR, G *et al.* Prevalence of other autoimmune diseases in polyglandular autoimmune syndromes type II and III. **Journal of Endocrinological Investigation**, [s. l.], v. 43, p. 1327–1335, 2020. DOI 10.1007/s40618-020-01229-1.

5. HORIE, Ichiro *et al.* Clinical and Genetic Characteristics of Autoimmune Polyglandular Syndrome Type 3 Variant in the Japanese Population. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [s. l.], v. 97, ed. 6, p. E1043–E1050, 2012. DOI 10.1210/jc.2011-3109.
6. HANSEN, Martin P; MATHEIS, Nina; KAHALY, George J. Type 1 diabetes and polyglandular autoimmune syndrome: A review. **World Journal of Diabetes**, [s. l.], v. 6, ed. 1, p. 67-79, 2015. DOI 10.4239/wjd.v6.i1.67.
7. KAHALY, G. J.; FROMMER, L. Polyglandular autoimmune syndromes. **Journal of Endocrinological Investigation**, [s. l.], v. 41, p. 91-98, 2018. DOI 10.1007/s40618-017-0740-9.
8. ADDOBBATI, C.J.C. *et al.* FYB polymorphisms in Brazilian patients with type I diabetes mellitus and autoimmune polyglandular syndrome type III. **Genetics and Molecular Research**, [s. l.], v. 14, ed. 1, p. 29-33, 2015. DOI 10.4238/2015.January.15.4.
9. DIMITRIADIS, G. *et al.* Effect of thyroid hormone excess on action, secretion, and metabolism of insulin in humans. **American Physiological Society Journal**, [s. l.], v. 248, ed. 5, p. E593-601, 1985. DOI 10.1152/ajpendo.1985.248.5.E593.

10. NISHI, Masahiro *et al.* Diabetes mellitus and thyroid diseases. **Diabetology International**, [s. l.], v. 9, ed. 2, p. 108-112, 2018. DOI 10.1007/s13340-018-0352-4.
11. RATHISH, Devarajan; KARALLIYADDA, Senuri. Concurrent presentation of thyroid storm and diabetic ketoacidosis: a systematic review of previously reported cases. **BMC Endocrine Disorders**, [s. l.], v. 19;49, ed. 1, p. 1-8, 2018. DOI 10.1186/s12902-019-0374-3.
12. POTENZA, Matthew; VIA, Michael A.; YANAGISAWA, Robert T. Excess Thyroid Hormone and Carbohydrate Metabolism. **Endocrine Practice**, [s. l.], v. 15, ed. 3, p. 254-262, 2009. DOI 10.4158/EP.15.3.254.
13. SILVA, J. de Azevêdo *et al.* Meta-analysis of STAT4 and IFIH1 polymorphisms in type 1 diabetes mellitus patients with autoimmune polyglandular syndrome type III. **Genetics and Molecular Research**, [s. l.], v. 14, ed. 4, p. 17730-17738, 2015. DOI 10.4238/2015.December.21.46.
14. HUSEBYE, Eystein S; ANDERSON, Mark S; KÄMPE, Olle. Autoimmune Polyendocrine Syndromes. **The New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 378, ed. 12, p. 1132-1141, 2018. DOI 10.1056/NEJMra1713301.