



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Endocrinologia

Síndrome Poliglandular Autoimune tipo 2: Caso Clínico e Breve Revisão

Margarida Calado Martins Sousa Neves

Orientado por:

Dra. Ema Lacerda Nobre

Maio'2022

Resumo

As Síndromes Poliglandulares Autoimunes (SAPG) caracterizam-se pela presença de, no mínimo, duas doenças autoimunes do foro endócrino. As SAPG englobam um vasto espectro fenotípico e são classificadas em três tipos principais, consoante a sua etiopatogenia e associação de disfunções autoimunes.

A Síndrome Poliglandular Autoimune tipo 2, também conhecida por Síndrome de Schmidt e Síndrome de Carpenter, a forma mais comum de SAPG, é uma doença poligénica, com manifestações fenotípicas variadas, que atinge mais frequentemente mulheres na idade adulta. Devemos considerar esta hipótese diagnóstica no caso de um doente com Doença de Addison autoimune, associado a disfunção tiroideia autoimune e/ou Diabetes Mellitus tipo 1.

Para ilustrar esta síndrome apresenta-se o caso de um doente, de 20 anos, com o diagnóstico de Insuficiência suprarrenal autoimune, na sequência da instalação de quadro de astenia, anorexia, perda ponderal, hipotensão postural, mialgias generalizadas, dores abdominais e hiperpigmentação mucocutânea. Na sequência do seu seguimento em consulta de Endocrinologia, e cerca de 3 anos depois, inicia queixas de palpitações, nervosismo, insónias, taquicardia e tremor fino das mãos, sugestivas de hipertiroidismo. Os exames complementares realizados confirmaram tratar-se de um hipertiroidismo autoimune (Doença de Graves). A associação de insuficiência suprarrenal e hipertiroidismo autoimunes estabeleceu o diagnóstico de SAPG tipo II.

No âmbito deste caso clínico faz-se uma revisão sobre o diagnóstico e terapêutica de SAPG tipo 2.

Palavras-chave:

Síndrome Poliglandular Autoimune; Autoimunidade; Doença de Addison; Doença de Graves; Diabetes Mellitus tipo 1;

O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentado.

Abstract

Autoimmune Polyglandular Syndromes (APS) are characterized by the presence of, at least two autoimmune endocrine diseases. The SAPGs encompass a vast phenotypic spectrum and are classified into three main types, depending on their etiopathogenesis and association of autoimmune disorders.

Polyglandular Autoimmune Syndrome type 2, also known as Schmidt and Carpenter Syndrome, the most common type of APS, is a polygenic disease with varied phenotypic manifestations. It mostly affects women in adulthood. We should consider this diagnostic hypothesis in the case of a patient with autoimmune Addison's disease associated with autoimmune thyroid disease and/or type 1 diabetes mellitus.

To illustrate this syndrome, we present the case of a 20-year-old patient with the diagnosis of autoimmune adrenal insufficiency, following the installation of asthenia, anorexia, weight loss, postural hypotension, myalgias symptoms, abdominal pain and mucocutaneous hyperpigmentation. About 3 years later, on an Endocrinology follow-up visit, he complains of palpitations, nervousness, insomnia, tachycardia and fine hand tremor, suggestive of hyperthyroidism. The diagnostic findings of the exams that were carried out confirmed the diagnosis of autoimmune hyperthyroidism (Graves disease). The association of primary adrenal insufficiency and autoimmune hyperthyroidism established the diagnosis of APS type II.

Within the scope of this clinical case, we review the diagnosis and treatment of APS type 2.

Keywords:

Autoimmune Polyglandular Syndrome; Autoimmunity; Addison disease; Graves disease; Type 2 Diabetes Mellitus

The final work is the sole responsibility of the author, with no responsibility being placed on the Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa.

Índice

Introdução	7
Caso Clínico	10
Epidemiologia	13
Imunogenética	14
Patogénese	17
Entidades Clínicas na SAPG tipo 2: Abordagem diagnóstica e terapêutica	19
Doença de Addison	20
Doença tiroideia autoimune	26
Diabetes Mellitus tipo 1	34
Seguimento e prognóstico em doentes com SAPG tipo 2	40
Conclusão	43
Agradecimentos	45
Bibliografia	46

Abreviaturas

ACTH – *Adrenocorticotropic hormone*

CTLA-4 - *Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4*

DA - Doença de Addison

DG – Doença de Graves

DM – Diabetes Mellitus

ft3 – Fração de triiodotironina livre

ft4 – Fração de tiroxina livre

HLA – *Human Leucocyte Antigen*

MIC-A – *MHC I Chain-related*

MSH – *Melanocyte-stimulating hormone*

SAPG - Síndrome Poliglandular Autoimune

IPEX – *Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome*

TH – Tiroidite de Hashimoto

TSH – *Thyroid-stimulating hormone*

TRABS – *Thyroid-stimulating hormone receptor antibody*

Introdução

As Síndromes Poliglandulares Autoimunes definem-se pelo diagnóstico de duas ou mais patologias endócrinas autoimunes no mesmo doente, como a disfunção adrenal ou tiroideia, podendo verificar-se também a presença de outras patologias não endócrinas autoimunes, tais como vitiligo, doença celíaca ou anemia perniciosa. (Martins et al., 2019)

As SAPG podem classificar-se em três tipos principais. A SAPG tipo 1 manifesta-se pela associação entre candidíase mucocutânea crónica, hipoparatiroidismo e insuficiência adrenal primária, e surge frequentemente na infância ou adolescência. A SAPG tipo 2, que iremos aprofundar, caracteriza-se pela associação entre Doença de Addison (DA) autoimune e disfunção tiroideia autoimune e/ou Diabetes Mellitus (DM) tipo 1. A SAPG tipo 3, bastante mais rara que os subtipos 1 e 2, é semelhante ao tipo 2 no que diz respeito ao seu espectro fenotípico à exceção do envolvimento da glândula suprarrenal, que não se manifesta neste tipo. (Sperling et al., 2021)

É também descrita uma SAPG tipo 4, que associa características de poliendocrinopatias autoimunes que não preenchem critérios para os subtipos já descritos. A manifestação simultânea de DA autoimune e gastrite autoimune constitui um bom exemplo. (Gouveia et al., 2010)

Atualmente, consoante autores, são também descritos outros subtipos de SAPG:

- I. síndrome IPEX, bastante rara, ligada ao cromossoma X e caracterizada por fenómenos de imunodesregulação, múltiplas endocrinopatias e enteropatia; (Singh & Jialal, 2021)
- II. poliendocrinopatia iatrogénica, associada a fármacos usados como agentes imunorreguladores em doentes com neoplasia, como o Ipilimumab. (Singh & Jialal, 2021)

Classification and Characteristics of Autoimmune Polyendocrine Syndromes

	APS-1	APS-2	IPEX
Main manifestations	Addison's disease Hypoparathyroidism Chronic mucocutaneous candidiasis	Addison's disease Autoimmune thyroid disease Type 1 diabetes	Autoimmune enteropathy Neonatal type 1 diabetes mellitus Eczema
Other associated manifestations	Oophoritis, autoimmune thyroid disease, type 1 diabetes Gastritis, enteritis with malabsorption, hepatitis, pancreatitis, pneumonitis, nephritis Vitiligo, alopecia, nail dystrophy, enamel hypoplasia, keratitis, retinitis	Autoimmune gastritis, alopecia, vitiligo, celiac disease, oophoritis	Autoimmune thyroid disease, hemolytic anemia, thrombocytopenia
Typical age of onset	Childhood, adolescent	Adolescent to adult	Infancy
Frequency	1:100 000	1:100	1:1 000 000
Treatment	Replacement of hormones, anti-fungal therapy, immunosuppressive therapy for hepatitis, malabsorption, nephritis, pneumonitis, and keratitis	Replacement of hormones	Replacement of hormones, bone marrow transplantation
Complications, including death	Adrenal and hypocalcemic crises, cancer in mouth and esophagus	Adrenal crisis, diabetic complications	Infections
Genes and mode of inheritance	AIRE, autosomal recessive and dominant	Polygenic, MHC and others	FOXP3, X-linked
Immune phenotype	Autoantibodies against interferon omega and alpha (>95%), and organ-specific intracellular proteins	Autoantibodies against 21-hydroxylase, GAD-65, IA2, TSH-receptor, and TPO	Autoantibodies against GAD-65, lymphocytosis, eosinophilia, overproduction of cytokines, hyper IgE

Abbreviations: AIRE, autoimmune regulator; FOXP3, forkhead box P3; GAD, glutamic acid decarboxylase-65; IA2, Islet cell antigen; MHC, major histocompatibility complex; TPO, thyroperoxidase; TSH, thyroid

Figura 1. Retirada de *Autoimmune Polyendocrine Syndromes, ES et al., 2018*, esquematiza SAPG tipo 1, SAPG tipo 2 e síndrome IPEX, 3 dos principais subtipos de SAPG descritos na evidência científica.

A Síndrome Poliglandular tipo 2 (SAPG tipo 2), a forma mais frequente de SAPG, compreende um conjunto de expressões fenotípicas variadas, que se caracteriza pela manifestação clínica de insuficiência adrenal primária associada a disfunção tiroideia e/ou DM tipo 1, também conhecida por Síndrome de Schmidt ou Síndrome de Carpenter. Estas condições clínicas podem surgir espaçadas no tempo, pelo que a presença de uma destas patologias pode fazer-nos pensar num caso de SAPG tipo 2 futuramente diagnosticada. Outras manifestações clínicas podem surgir também na SAPG tipo 2, como a gastrite crónica autoimune ou a doença celíaca. O diagnóstico precoce desta síndrome possibilita uma redução pertinente da morbidade e mortalidade nestes doentes, no que diz respeito à gestão do doente com défice hormonal presente na insuficiência adrenal primária autoimune, por exemplo. (Gouveia et al., 2010)

Aprofundando o contexto histórico das SAPG, a associação entre a DA e Diabetes Mellitus foi descrita pela primeira vez em 1866 por Oegle, contudo a insuficiência da glândula suprarrenal descrita era causada por tuberculose. Dois casos de coexistência de DA autoimune e tiroidite linfocítica crónica, ainda que nenhum dos doentes

apresentasse manifestações clínicas de disfunção tiroideia, foram reportados por Schmidt em 1926, ficando conhecidos por Síndrome de Schmidt. (C. Betterle et al., 2004)

Alguns anos depois, em 1930, foi descrita uma estreita relação entre DA e disfunção tiroideia autoimune por Wells, quando comparada com a proporção de doentes que apresentavam insuficiência suprarrenal de etiologia tuberculosa e disfunção tiroideia autoimune concomitantes. Em 1931, foi reportado o primeiro caso com associação de DA, hipertiroidismo e Diabetes Mellitus por Rowntree and Snell, sendo que no ano seguinte Gowen reportou um caso de DA, hipotiroidismo e Diabetes Mellitus. Mais tarde, Carpenter estabeleceu também uma associação entre a Síndrome de Schmidt e DM tipo 1 na revisão de 142 casos, passando a denominar-se Síndrome de Carpenter à tríade de DA, disfunção tiroideia autoimune e DM tipo 1. (C. Betterle et al., 2004)

Este trabalho retrata o caso clínico de um doente diagnosticado com SAPG tipo 2, pela presença concomitante de DA autoimune e hipertiroidismo por Doença de Graves, focando a evidência científica recente no que diz respeito ao seu diagnóstico e terapêutica.

Caso Clínico

F.A.V.S.N., 20 anos, sexo masculino, leucodérmico, estudante, autónomo nas atividades de vida diárias, sem antecedentes patológicos conhecidos. Negava hábitos alcoólicos, tabágicos ou toxicofílicos, desconhecia alergias. Não fazia qualquer terapêutica habitual. Negava antecedentes familiares de patologia endócrina.

Doente encaminhado para consulta de especialidade de Endocrinologia do Hospital de Santa Maria com o diagnóstico de DA, realizado na sequência de internamento no Hospital de Santarém em maio de 2008.

Previamente ao internamento no Hospital de Santarém, o doente apresentava um quadro clínico com evolução de 3 meses de astenia, anorexia e perda ponderal, que não sabia quantificar. Referia ainda mialgias generalizadas e dores abdominais. Ao exame objetivo encontrava-se emagrecido ($IMC = 18\text{kg}/\text{m}^2$) com hiperpigmentação cutânea generalizada.



Figura 2. Hiperpigmentação cutânea observada no doente

Encontrava-se hipotenso (TA: 85-50 mmHg). À data da admissão, apresentava hiponatremia (Na: 121 mEq/L), tendo sido internado, com a suspeita diagnóstica de Insuficiência Suprarrenal Primária.

Da avaliação analítica realizada no decurso do internamento destacam-se os seguintes valores laboratoriais: ACTH de 3153 pg/mL (vr: 10-50 pg/dL), cortisol sérico (08h00) <0,2 ng/dL e anticorpos anti suprarrenal (anti-hidroxilase 21) positivos. O doseamento de ácidos gordos de cadeia muito longa foi normal. A TC abdominal realizada revelou glândulas suprarrenais atrofiadas bilateralmente, sem calcificações, massas ou outras alterações relevantes. Pelo quadro descrito, em associação com os achados dos exames complementares de diagnóstico, foi feito o diagnóstico de Doença de Addison autoimune, e encaminhado para consulta de especialidade, medicado com hidrocortisona 15 mg por dia.

Na consulta de endocrinologia o doente referia melhoria clínica subjetiva, mas mantinha alguma astenia. Apresentava uma tensão arterial de 100/70 mmHg, pulso de 70 bpm, IMC de 22,49 kg/m² e hiperpigmentação cutânea generalizada. Laboratorialmente, destaca-se: hemoglobina de 15,7g/dL, leucócitos de 6,07 x 10⁹/L, plaquetas de 201 x 10⁹/L, natrémia de 136 mmol/L, hipercaliémia de 5,7 mmol/L (vr: 3,5-5 mmol/L), clorémia de 104 mmol/L, TSH 2,2 µU/mL, fT4 1,6 ng/dL e ARP:21,9 ng/mL/h (vr: 0,4-5 ng/mL/h).

De acordo com a clínica e alterações laboratoriais, iniciou fludrocortisona 0,5 mg/dia p.o e aumentou a hidrocortisona para 25 mg/dia (15+0+10), com melhoria clínica e laboratorial. Foi-lhe entregue folheto com conteúdo informativo em relação à terapêutica de substituição de corticoides e cartão identificativo da necessidade de realizar terapêutica com hidrocortisona ev, em situação de doença aguda.

O doente continuou a ser acompanhado em consulta regularmente para seguimento em contexto de DA e ajuste da terapêutica, sem queixas sintomáticas relevantes.

Em janeiro de 2011, em consulta de seguimento, o doente referiu queixas de perda ponderal, palpitações, nervosismo e insónias, com cerca de dois meses de evolução. Ao exame objetivo, apresenta-se taquicárdico (FC 110 bpm), eupneico e apirético, palpando-se uma tiroideia ligeiramente aumentada de volume, indolor, simétrica, sem nódulos individualizáveis. Apresentava também tremor fino e sudorese palmar. A avaliação laboratorial revelou as seguintes alterações: TSH < 0,01 µU/mL (vr: 0,5-5 µU/mL), fT4 de 3,43 ng/dL (vr: 0.7-1.8 ng/dL), fT3 de 10,9 ng/dL (vr: 2,3–4,2 ng/dL) e

TRABS de 2,43 U/L (<1 U/L). O doente realizou também ecografia tiroideia, que revelou glândula tiroideia de dimensões ligeiramente aumentadas, com micronódulos, o maior no lado direito com 9 mm e à esquerda com 8 mm, e cintigrafia tiroideia que demonstrou bócio difuso hipercaptante. Desse modo, estabeleceu-se o diagnóstico de Doença de Graves (DG), tendo iniciado terapêutica com tiamazol (10 mg/dia p.o.) e bisoprolol (5 mg/dia p.o.), que cumpriu durante cerca de 18 meses. Mantém-se em remissão.



Figura 3. Cintigrafia tiroideia ilustrando bócio hipercaptante difusamente.

No contexto dos diagnósticos de DA autoimune e hipertireoidismo por DG, assumiu-se o diagnóstico de Síndrome Poliglandular Autoimune tipo II em janeiro de 2011.

Atualmente, o doente continua a ser acompanhado regularmente em consulta de Endocrinologia e em consulta de Nutrição, encontra-se assintomático e a cumprir terapêutica.

Epidemiologia

A SAPG tipo 2 é a forma mais frequente de SAPG. Afeta principalmente indivíduos com idades compreendidas entre os 20 e os 40 anos, mais predominantemente no sexo feminino, numa razão de 3:1. (Singh & Jialal, 2021)

A incidência desta síndrome apresenta o seu pico máximo na terceira e quarta décadas de vida. (Kahaly, 2012)

A desproporção entre géneros na prevalência de SAPG tipo 2 parece dever-se à disfunção tiroideia autoimune, que é mais frequente no sexo feminino. (Gouveia et al., 2010)

Em relação à prevalência desta síndrome, há uma importante oscilação na evidência, que vai desde 1:1000 até 1:20000. (ES et al., 2018)

No que diz respeito à frequência relativa da presença de cada patologia, a DA surge em 100% dos casos de SAPG tipo 2, a disfunção tiroideia autoimune está presente em 69-82% e a DM tipo 1 em 30-52%, sendo que apenas 10% dos doentes apresentam esta tríade completa. (Owen & Cheetham, 2009)

No caso do doente, a faixa etária em que foi feito o diagnóstico de SAPG tipo 2, aos 23 anos, está de acordo com a evidência. Também as patologias que o nosso doente apresenta corroboram os dados de frequência relativa de cada doença na SAPG tipo 2 descritas acima. Ainda assim, verifica-se geralmente uma forte predominância do sexo feminino nesta síndrome, o que não foi o caso do nosso doente.

Imunogenética

A SAPG tipo 2 parece comportar-se como autossômica dominante com penetrância incompleta. Ainda assim, apresenta um *background* genético complexo, com vários genes envolvidos nesta síndrome, nomeadamente o gene HLA, CTLA-4, entre outros. (Queiroz, 2008)

Gene HLA (Human Leucocyte Antigen)

O complexo HLA, nomeadamente o gene HLA e suas porções constituintes, regula a expressão de algumas glicoproteínas, cuja principal função é a apresentação de antígenos às células responsáveis pela resposta imunitária. Estas células apresentadoras de antígeno facilitam a apresentação de autoantígenos, antígenos exógenos e outros fatores regulatórios às células T. (Sperling et al., 2000)

É, por isso, responsável pelo *targeting* de tecidos específicos feitos por células T autorreactivas, quando a apresentação de antígenos e seleção de células T não decorre normalmente, o que culmina em fenómenos de perda de tolerância imunitária e autoimunidade órgão-específica. (Michels & Gottlieb, 2010)

Este gene encontra-se no cromossoma 6 e está dividido em três regiões. A região I relaciona-se com os alelos A1 e B8, a região II está relacionada com os alelos DQ, DR e DP, que codificam o complexo major de histocompatibilidade (MHC) II presente nas células apresentadoras de antígeno, e a região III. Autores descrevem que o desequilíbrio de ligação entre os alelos DR3 (DRB1*0301) e DQ2 (DQA1*0501/DQB1*0201) e entre os alelos DR4 (DRB1*0401/0402/0404/0405) e DQ8 (DQA1*0301/DQB1*0302) associa-se a um aumento de risco para DA autoimune, DM tipo 1 e doença celíaca, assim como os haplótipos A1 e B8 (relacionados com a região I do gene HLA). (Gouveia et al., 2010)

Num indivíduo geneticamente suscetível, o processo de maturação das células T dá-se através de interações moleculares entre o complexo antígeno-HLA e os recetores das células T, ou seja, os fenómenos de autoimunidade relacionados com as SAPG surgem no contexto da seleção das células T no timo em relação com os alelos específicos HLA-

DQ referidos acima. Esta associação predispõe os doentes a DM tipo 1, doença tiroideia autoimune, DA autoimune, doença celíaca e outras patologias autoimunes. (Van den Driessche et al., 2009)

Doentes que apresentem os subtipos DRB1*0401/0402/0405 e DRB1*0404 do alelo HLA DR4, por exemplo, apresentam maior risco para DM tipo 1 e DA autoimune, respetivamente. A presença de DRB1*0404 do alelo HLA DR4 confere a doentes com DM tipo 1 maior risco de DA autoimune. (Michels & Gottlieb, 2010)

No que diz respeito a doença tiroideia autoimune, os haplótipos do gene HLA associados a doença de Graves são DR3- DQA1*0501, DR4-DQB1*0302 e DR5- DQA1*501, e os associados à tiroidite de Hashimoto são DR3-DQB1*0201, DR4-DQA1*0301 e DR5-DQB1*0301, acrescentando que os haplótipos relativos a DR3 ou DR4 estão envolvidos nos fenómenos autoimunidade e predisposição para DA autoimune e DM tipo 1. (Van den Driessche et al., 2009)

Gene CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4)

A molécula codificada pelo gene CTLA-4 está envolvida na regulação da ativação e maturação das células T. Esta molécula liga-se ao CD28 das células apresentadoras de antigénio, prejudicando a correta ativação das células T. Duas *single nucleotide polymorphism* (SNP), CT60 e AG49, estão associadas a níveis menores de CTLA-4, o que leva a menor regulação da ativação de células T, o que contribui para o efeito de autoimunidade órgão-específico. Em função do local onde se origina o polimorfismo neste gene, pode haver uma contribuição importante para predisposição para as doenças autoimunes associadas à SAPG tipo 2. Estudos realizados por Houcken et al. demonstrou uma associação clara entre o polimorfismo CT60 no gene CTLA-4 descrito acima e SAPG. (Houcken et al., 2018)

Gene MIC-A (MHC class I chain-related)

O gene MIC-A codifica a proteína MIC-A que se liga ao receptor NKG2D, que intervém na ativação e maturação dos linfócitos T. Os polimorfismos que ocorrem neste gene estão, à semelhança de outros descritos anteriormente, envolvidos na perda de

tolerância e facilitam os fenómenos de autoimunidade na DA autoimune, DM tipo 1 e doença celíaca. (Gouveia et al., 2010)

Gene PTPN22 (Protein-tyrosine Phosphatase Non-receptor type 22)

O gene PTPN22 codifica uma proteína que, quando mutada, prejudica a seleção negativa das células T autorreactivas. O polimorfismo na posição 620 deste gene interfere com o papel desta proteína na sinalização dos processos envolvidos na regulação das células T. Isto sugere que o gene PTPN22 esteja associado ao surgimento de DA autoimune, DM tipo 1, DG e artrite reumatóide. (Van den Driessche et al., 2009)

Patogénese

Os mecanismos envolvidos na imunidade celular são muito relevantes na patogénese das SAPGs. A infiltração linfocítica nos tecidos glandulares está na base do processo fisiopatológico que produz danos órgão-específicos por autoimunidade nas SAPG, sendo que na SAPG tipo 2 a fisiopatologia é multifatorial. (Singh & Jialal, 2021)

Localization of the different autoantigen(s) and the corresponding autoimmune endocrine and non-endocrine diseases.

Disease	Autoantigen	Tissue/cells
Type 1 diabetes	GAD ₆₅ , IA-2, Insulin, IC, ZnT8	β-cells
Graves' disease	TSH receptor	Thyocytes
Hashimoto's thyroiditis	TPO/Tg	Enzyme/Protein
Addison's disease	21-OH, CYP450sc	Enzyme
Hypogonadism	17-OH, CYP450sc	Leydig-/Theca cells
Hypoparathyroidism	Ca ²⁺ sensitive receptor	Parathyroid
Immune gastritis	H ⁺ , K ⁺ -ATPase	Parietal cells
Pernicious anaemia	Intrinsic factor	Chief cells (stomach)
Celiac disease	Transglutaminase, Gliadin	Small intestine
Vitiligo	Tyrosinase	Melanocytes
Alopecia	Tyrosinhydroxylase	Hair follicles

Figura 4. Retirada de *Autoimmune polyglandular diseases*, Kahaly and Frommer, 2019, sistematiza a relação entre as patologias compreendidas na SAPG e respetivos autoantígenos, células e tecidos envolvidos.

Ao longo deste capítulo, são descritos os mecanismos envolvidos na fisiopatologia da SAPG tipo 2 propostos ao longo dos últimos anos, com base na evidência.

Relativamente à imunidade celular, cada subclasse de células T envolvida produz diferentes padrões de citocinas. As células Th1 produzem interferão- γ , IL-2 e TNF- α e as células Th2 produzem IL-4, IL-5 e IL-10, entre outros. Na autoimunidade verificada nas SAPG, uma resposta maioritariamente Th2 está associada a DG e uma resposta polarizada no sentido de Th1 está mais associada a DM tipo 1. Para além disso, na patologia endócrina autoimune e respetivos mecanismos imunológicos, é descrito um predomínio de células T-helper vs. um défice de células T supressoras. No que diz respeito à patogénese das SAPG, foi também proposto que uma etiologia infecciosa (bacteriana ou viral) possa estar relacionada com estes mecanismos, sugerindo que um trigger infeccioso contribuiria para o início dos fenómenos de autoimunidade que ocorrem num indivíduo já geneticamente predisposto. A evidência realça o papel da

perda de tolerância imunitária nos processos fisiopatológicos que se verifica nestes doentes. (Kahaly & Frommer, 2019)

A tolerância é o mecanismo que possibilita ao sistema imunitário reconhecer antígenos self, para impedir que ocorram fenómenos de autoimunidade. A tolerância pode classificar-se em central e periférica: a central envolve a seleção positiva de células T que ocorre no córtex do timo e a negativa que ocorre na medula do timo, ao passo que a periférica inativa quaisquer células T com capacidade de autorreatividade que tenham sobrevivido ao processo de dupla seleção no timo. (Kindt et al., 2007)

Assim sendo, o que se pensa ter implicações na SAPG tipo 2 é maioritariamente a perda de tolerância central, que altera o processo de seleção das células com capacidade de autorreatividade descritas acima, pelo que persistem subclasses de células T com perturbação do reconhecimento de autoantígenos e antígenos exógenos, culminando na indução de apoptose dos tecidos envolvidos e dano de órgão. Também a perda de tolerância periférica, que se traduz num defeito da função supressora das células T acima referido, tem implicações na autoimunidade verificada na SAPG tipo 2. (Owen & Cheetham, 2009)

Entidades Clínicas na SAPG tipo 2: Abordagem diagnóstica e terapêutica

A SAPG tipo 2 apresenta um vasto espectro fenotípico endócrino e não-endócrino. As patologias que a definem são a insuficiência adrenal primária, ou Doença de Addison de etiologia autoimune, associada a doença tiroideia autoimune e/ou Diabetes Mellitus tipo 1. No que concerne a patologia não-endócrina, as entidades mais relatadas na SAPG tipo 2 são a gastrite crónica autoimune, a doença celíaca, a anemia perniciosa, alopecia areata, vitiligo, miastenia gravis e hipogonadismo. (Dittmar & Kahaly, 2003)

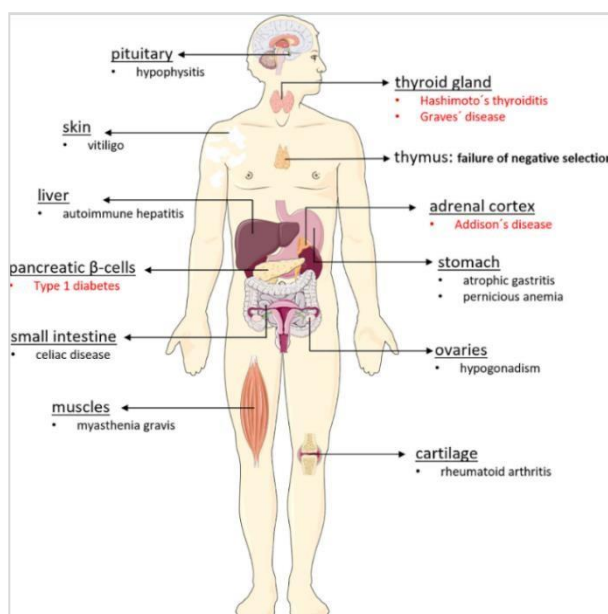


Figura 5. Retirada de *Polyglandular Autoimmune Syndromes: Immunogenetics and Long-Term Follow-Up*, Dittmar and Kahaly, 2003, esquematiza as patologias mais frequentes na SAPG tipo 2, com as manifestações principais a vermelho. Neste trabalho serão abordadas as patologias mais frequentemente relatadas em doentes diagnosticados com SAPG tipo 2.

Doença de Addison

A Doença de Addison é uma insuficiência adrenal primária que resulta na destruição do córtex suprarrenal bilateralmente. Estes mecanismos de destruição glandular traduzem-se na diminuição das hormonas produzidas pela glândula suprarrenal, nomeadamente os mineralocorticóides (aldosterona), os glucocorticóides (cortisol) e os androgénios. A alteração inicial desta patologia consiste habitualmente no défice de glucocorticóides, seguida de défice de mineralocorticóides, ocorrendo de forma insidiosa. Pode também ter uma evolução mais aguda, especialmente quando despoletada por triggers, tais como infeções ou fármacos. (Munir et al., 2022)

A Doença de Addison surge mais frequentemente em doentes do sexo feminino, entre os 30 e os 50 anos de idade. (C. Betterle et al., 2019)

No que diz respeito à etiologia, a principal causa de Doença de Addison nos países industrializados é autoimune, ainda que haja uma grande variedade de causas, tais como genética (hipoplasia congénita, síndrome de deficiência familiar de glucocorticóides, síndrome de Allgrove, síndrome Smith-Lemli-Opitz ou síndrome Kearns-Sayre), infecciosa (tuberculose, infeção por HIV, sépsis) ou fármacos (antifúngicos, anticonvulsionantes, imunoterapia com um inibidor de checkpoint, rifampicina ou mitotano). (Saverino & Falorni, 2020)

A fase inicial desta patologia é geralmente subclínica, pelo que as manifestações clínicas da insuficiência adrenal tipicamente surgem após 90% do tecido glandular estar danificado. Pela mesma razão, e por facilmente ser erradamente diagnosticada como outra patologia, é muitas vezes subdiagnosticada até que se instale um quadro clínico grave. (Brandão Neto & Carvalho, 2014)

Deve suspeitar-se de Doença de Addison num doente com evolução aguda ou crónica de quadro de astenia, mialgias generalizadas, anorexia, perda ponderal, hipotensão ou hiperpigmentação da pele e mucosas, acompanhada de hiponatrémia, hipercaliémia e hipoglicémia. Estes doentes apresentam também frequentemente febre e dores abdominais. O nível de suspeição de patologia torna-se mais elevado na presença de doente com manifestações clínicas de outras doenças autoimunes ou em doentes que

apresentem factores associados à DA, tais como infeção por HIV ou tuberculose, ou toma de fármacos como antifúngicos (cetonazol) ou anticonvulsionantes (carbamazepina ou fenitoína). (Barthel et al., 2019)

Habitualmente, a DA precede as outras manifestações. Ainda assim, a DA pode desenvolver-se de forma indolente, pelo que em doentes com doença tiroideia autoimune ou DM tipo 1 diagnosticada, se deve suspeitar do diagnóstico se a clínica o sugerir. (Ten et al., 2001)

O diagnóstico precoce de insuficiência adrenal é fundamental, uma vez que se verifica uma morbilidade e mortalidade importante nestes doentes, principalmente devido às crises adrenais. (Ten et al., 2001)

Podemos agrupar os sintomas e sinais clínicos da Doença de Addison em função da hormona responsável pelas alterações produzidas. (Nieman et al., 2018)

Alteração hormonal	Manifestações clínicas	Alterações laboratoriais
Hipoaldosteronismo	Hipotensão; <i>Salt craving</i>	Hiponatremia, hipercaliémia e acidose metabólica com anion gap normal
Hipocortisolismo	Perda ponderal, anorexia, fadiga, letargia e depressão; Dores musculares e fraqueza muscular; Queixas gastrointestinais (náuseas, vômitos, diarreia); <i>Sugar craving</i> ; Hipotensão ortostática	Hipoglicémia e hiponatremia
Hipoandrogenismo	Diminuição da libido; Perda de pêlos axilares e púbicos	DHEA-S diminuída
ACTH elevada	Hiperpigmentação cutânea (também em zonas habitualmente não expostas ao sol: mucosa oral ou região palmar)	MSH elevada

Quadro 1. Manifestações clínicas dos diferentes deficits hormonais que se verificam na Doença de Addison.

No que diz respeito à hiperpigmentação verificada nestes doentes, muito sugestiva de DA, pensa-se que a principal causa se deve a um aumento do precursor de ACTH, a pró-opiomelanocortina (POMC). A diminuição do cortisol sérico estimula a síntese de ACTH, que é secretada, como referido sob a forma de um precursor, POMC. A POMC, quando clivada, dá origem à ACTH e MSH simultaneamente. A MSH estimula os melanócitos, por meio da *melanocyte-stimulating hormone*, a produzir melanina, que confere um tom bronzeado à pele. (Mosca et al., 2021)

Para confirmar o diagnóstico de DA, perante um quadro clínico sugestivo, o primeiro passo é determinar os valores de ACTH e cortisol, preferencialmente antes de iniciar a terapêutica de substituição hormonal (a medição do cortisol deve ser realizada às 8 da manhã, preferencialmente). Em doentes com DA, verifica-se uma baixa concentração sérica de cortisol e níveis aumentados de ACTH, sendo uma hipótese diagnóstica muito provável se a concentração sérica de cortisol for <5ng/dL e se o valor de ACTH for pelo menos o dobro do limite superior do intervalo de referência utilizado. No que diz respeito ao défice de mineralocorticóides, verifica-se uma concentração elevada de renina plasmática e uma concentração normal ou baixa de aldosterona sérica. (Barthel et al., 2019)

Em caso de dúvida no diagnóstico, para além da quantificação sérica do cortisol e da ACTH, deve também avaliar-se a resposta do cortisol à ACTH, também conhecida por Prova do Tetracosactido (Synacthen). Nesta prova, são administrados ao doente 250mcg de tetracosactido intravenoso, um péptido que mimetiza que os 24 aminoácidos da ACTH, e determina-se o valor de cortisol antes da administração, 30 e 60 minutos após a administração. Para o diagnóstico de insuficiência adrenal primária, é globalmente aceite um valor de cortisol pós-estimulação abaixo de 18ng/dL. (Bornstein et al., 2016)

A Doença de Addison apenas é critério diagnóstico para uma SAPG tipo 2 se for de etiologia autoimune, pelo que na suspeita de insuficiência adrenal primária autoimune, é relevante pedir os anticorpos anti suprarrenais. Devem, por isso, pesquisar-se os anticorpos anti-21-hidroxilase e anti-células do córtex suprarrenal, que são específicos para a DA. (Corrado Betterle et al., 2002)

Se os anticorpos anti-suprarrenais se revelarem negativos, é necessário investigar outras causas de DA, como a etiologia infecciosa, iatrogénica, infiltrativa ou hemorrágica. Esta pesquisa inclui a realização de serologias virais, TC abdominopélvica ou outros meios complementares de diagnóstico. Em doentes do sexo masculino com diagnóstico de insuficiência suprarrenal primária, deve realizar-se doseamento de ácidos gordos de cadeia muito longa, para excluir a hipótese diagnóstica de Adrenoleucodistrofia. (Bornstein et al., 2016)

A adrenoleucodistrofia é uma patologia genética de transmissão recessiva ligada ao X, causada por uma mutação no gene ABCD1, e surge mais frequentemente em jovens do sexo masculino. Manifesta-se por insuficiência suprarrenal, defeitos cognitivos e perda progressivas das capacidades, motoras, visuais e auditivas. (Engelen et al., 2021)

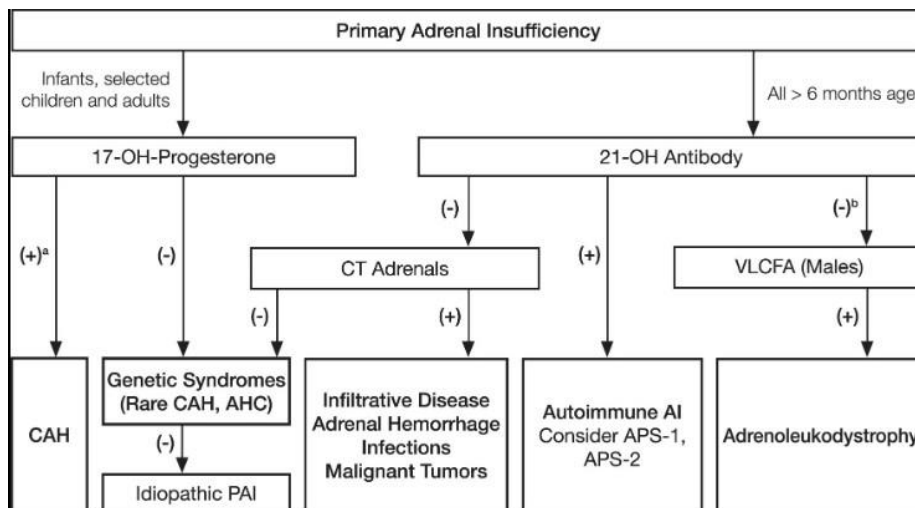


Figura 6. Retirado de *Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline*, Bornstein et al., 2016, sistematiza as recomendações estabelecidas no que concerne ao diagnóstico da DA.

O tratamento da Doença de Addison consiste na reposição hormonal de mineralocorticóides e glucocorticóides, uma vez que atualmente, não existe terapêutica que permita impedir a destruição autoimune da glândula suprarrenal. Os fármacos considerados mais adequados para a reposição glucocorticóide são a hidrocortisona e a

prednisolona, ao passo que para repor mineralocorticóides é a fludrocortisona. (Michels & Michels, 2014)

A hidrocortisona é o fármaco de 1ª linha para reposição de glucocorticóides na insuficiência suprarrenal primária, utilizado habitualmente num esquema de 2 a 3 doses diárias, completando 15 a 25 mg/dia, recomendando-se que, para simular o ciclo circadiano, a primeira dose (a dose tomada ao acordar) seja mais elevada que as restantes. Em doentes em que a adesão terapêutica seja uma problemática a privilegiar, pode optar-se pela toma de prednisolona 3-5mg/dia num esquema de uma a duas doses. No caso de crianças ou gravidez, a hidrocortisona proporciona melhor controlo e é mais segura, pelo que é recomendada. (Bornstein et al., 2016)

Um estudo realizado em 1999 demonstrou que para diminuir o risco de insónia e resistência à insulina no período da noite, a última dose diária deve ser tomada no máximo 4 a 6 horas antes da hora de deitar. O estudo sugere que alterações no perfil do cortisol sérico ao longo do dia leva a desregulações no perfil de glucose. O aumento da concentração de cortisol no período noturno leva a um aumento da concentração sérica de glucose e resistência à insulina, que é mais pronunciada nesta altura do dia. (Plat et al., 1999)

Deve ter-se em atenção que em doentes com DA, deve ajustar-se a dose de reposição de glucocorticóides em determinados contextos, tais como procedimentos cirúrgicos, procedimentos dentários, parto, doença aguda ou stress psicológico e emocional. No caso de cirurgia major, por exemplo, deve administrar-se uma dose mais elevada de hidrocortisona em bólus de infusão, em cuidados pré e pós-operatórios imediatos. Posteriormente, a dose de hidrocortisona deve manter-se duplicada durante 24 a 48 horas, retomando-se posteriormente a dose normal gradualmente. No caso de um procedimento dentário, o doente deve tomar uma toma adicional 1 hora antes do início do procedimento (em dose igual à da sua primeira toma diária). Ainda assim, cada contexto é particular, pelo que deve ser revisto caso a caso, no que concerne ao ajuste de dose. (Allolio, 2015)

A terapêutica de primeira linha para reposição de mineralocorticóides é a fludrocortisona, com uma dose inicial de 50-100ng/dia, num esquema de uma toma no

início da manhã. A monitorização e ajuste da dose terapêutica adequada é feita consoante existência de clínica ou parâmetros laboratoriais concordantes com hipoaldosteronismo. Os doentes devem também ser encorajados a fazer uma dieta com consumo de sal. (Barthel et al., 2019)

No contexto da Doença de Addison, é muito relevante abordar a crise adrenal, também conhecida por insuficiência adrenal aguda, que se define por diminuição aguda e grave de glucocorticóides em circulação, que carece de tratamento médico emergente, por apresentar morbidade e mortalidade importante. Pode ser a apresentação inicial de um doente com insuficiência adrenal por diagnosticar, ou decorrer em doentes com insuficiência suprarrenal já conhecida, após descontinuação abrupta de terapêutica com glucocorticóides ou em situações de stress agudo. (KM et al., 2022)

Uma crise adrenal manifesta-se por quadro de hipotensão, hipovolémia ou alteração do estado de consciência, acompanhada por sintomas típicos de insuficiência adrenal referidos anteriormente (astenia, anorexia, fraqueza muscular, febre ou dor abdominal). Por se tratar de uma emergência médica, o tratamento deve ser iniciado mesmo sem o estudo diagnóstico estar completo. Estes doentes devem ser avaliados e tratados em local com capacidade de monitorização contínua de sinais vitais e avaliação frequente de eletrólitos. Assim sendo, os valores séricos de cortisol e ACTH podem ser pedidos, mas o tratamento emergente com 100mg de hidrocortisona intravenosa em bólus é prioritário, ou por via intramuscular em caso de dificuldade de obter acessos. Este bólus deve ser seguido pela administração de 200mg de hidrocortisona por 24h, que pode ser administrada tanto por via endovenosa, como, se necessário, por via intramuscular em doses de 50mg a cada 6 horas. Nestes doentes, doses superiores a 50mg por dia de hidrocortisona têm efeito nos receptores de mineralocorticóides, pelo que não é necessária terapêutica com mineralocorticóides nesta fase. Deve administrar-se também fluidoterapia, com 1 L de soro salino isotónico em infusão IV inicialmente, sendo posteriormente administrada consoante as necessidades de cada doente. Pode também ser necessário administrar glucose por via parentérica, em caso de hipoglicémia. (Dineen et al., 2019)

Um doente com quadro de crise adrenal recente deve ser avaliado por equipa de Endocrinologia, ainda em contexto de internamento se possível. No caso de o doente ter diagnóstico de DA conhecido, toda a sua terapêutica deve ser revista. No caso de doente com quadro inaugural de DA, deve iniciar-se a reposição hormonal assim que necessário. Em todos os doentes, deve apostar em estratégias de prevenção de crise adrenal, procurando esclarecer todas as dúvidas que o doente possa ter, bem como reforçar a importância da adesão terapêutica e da vigilância de sinais de alarme. Doentes com insuficiência adrenal devem fazer-se acompanhar sempre por um cartão que indica que o doente faz terapêutica com glucocorticóides diária, que lhe é entregue aquando do diagnóstico. (Barthel et al., 2019)

No caso do nosso doente, o quadro de manifestações que o doente apresentou à data do diagnóstico era bastante sugestivo de Doença de Addison, bem como as alterações laboratoriais verificadas. No que foi diz respeito à anamnese não se estabeleceu outro fator etiológico para além da autoimunidade, apresentando serologias negativas e glândulas suprarrenais sem evidência de envolvimento das glândulas suprarrenais infiltrativo, metastático ou hemorrágico. Apresentava anticorpos anti-21-hidroxilase positivos e doseamento de ácidos gordos de cadeia muito longa normal, que contribuiu para o diagnóstico.

O diagnóstico precoce de Doença de Addison neste doente, aos vinte anos, após quadro sintomático de 3 meses, foi determinante para a otimização da sua terapêutica e minimização da morbilidade que estaria envolvida num diagnóstico mais tardio. Desta forma, rapidamente o doente iniciou reposição farmacológica, com bom controlo sintomático.

Doença tiroideia autoimune

A doença tiroideia autoimune é uma das patologias referidas nos critérios de diagnóstico de SAPG tipo 2, que está presente na grande maioria destes doentes e que se reflete por quadros clínicos de hipertiroidismo ou hipotiroidismo. Neste sentido, as patologias que

se verificam com maior frequência são, respetivamente, a Doença de Graves e tiroidite de Hashimoto. (Van den Driessche et al., 2009)

As doenças tiroideias autoimunes resultam de uma disfunção na homeostasia do sistema imunitário, que levam a um ataque das células imunitárias na glândula tiroideia, que produzem lesões no parênquima. Esta disfunção é mediada por células e órgão específica. (Antonelli et al., 2015)

No que diz respeito à epidemiologia da doença tiroideia autoimune, estima-se que a prevalência mundial seja de cerca de 5%, ainda que a prevalência de indivíduos com anticorpos antitiroideus sem evidência de doença clínica seja mais elevada. Atinge mais frequentemente indivíduos do sexo feminino. (*Editorial: Toward Precise Forecasting of Autoimmune Endocrinopathy*, 2004)

Há vários fatores desencadeantes e predisponentes para doença tiroideia autoimune, destacando-se as suas componentes ambiental e genética. Os principais fatores ambientais que podem predispor para disfunção tiroideia são o tabagismo (os hábitos tabágicos são um importante fator de risco para Doença de Graves), infeção (infeções por *Yersinia enterocolitica* ou vírus de Hepatite C) ou fármacos (amiodarona, propranolol, ipilimumab, corticosteróides e anti-inflamatórios não-esteróides). O consumo moderado de álcool constitui um fator protetor para doença tiroideia do foro autoimune, na medida em que pode promover o bom funcionamento do sistema imunitário. Consumos elevados de álcool podem, por outro lado, ter efeitos citotóxicos diretos nos tecidos tiroideus. Em relação à componente genética, podem verificar-se várias mutações génicas nestes doentes, nomeadamente nos genes TSHR, complexo HLA ou CTLA4. A imagem abaixo esquematiza todos os fatores envolvidos na predisposição ou proteção para doença tiroideia autoimune. (Dong & Fu, n.d.)

Em relação à influência da nutrição na predisposição para TH e DG, sabe-se que concentrações adequadas de iodo, selénio e ferro contribuem para o bom funcionamento da glândula tiroideia. (Rayman, 2019)

A tiroidite de Hashimoto (TH) é a patologia tiroideia mais frequentemente verificada em doentes com SAPG tipo 2. É atualmente a principal causa de hipotiroidismo e doentes

com esta patologia apresentam maior risco de doenças cardiovasculares e neoplasias. A TH caracteriza-se por um bócio difuso, infiltração linfocítica do parênquima tiroideu, que leva a fibrose da glândula e atrofia das células tiroideias, e pela presença de anticorpos anti-peroxidase e anti-tiroglobulina. (Ralli et al., 2020a)

A TH manifesta-se como um quadro clínico de hipotireoidismo (laboratorialmente verifica-se TSH elevada com fT4 e fT3 diminuídas), podendo verificar-se um breve período inicial de hipertireoidismo (TSH diminuída com aumento fT4) pela destruição autoimune da glândula que leva à libertação das hormonas tiroideias para a circulação sistémica. No período transitório entre estas duas fases pode verificar-se laboratorialmente um hipotireoidismo subclínico (TSH aumentado com valores de fT4 dentro do intervalo de referência). À medida que a destruição da glândula progride, o quadro definitivo de hipotireoidismo vai-se estabelecendo por diminuição de capacidade de produção das hormonas tiroideias pela tiróide. (Pearce et al., 2009)

A tiroidite de Hashimoto cursa com manifestações sistémicas não específicas relacionadas com o quadro de hipotireoidismo que se instala, tais como mal-estar geral, letargia e cansaço. Ocorrem também alterações ao nível da motilidade intestinal, do sono, alterações do humor (como irritabilidade ou humor depressivo), entre outros, afetando múltiplos sistemas do organismo com grande variabilidade sintomática, habitualmente após período subclínico. (STRAKOSCH, 1986)

Os sintomas sistémicos podem incluir, em hipotireoidismos graves, obstipação, íleus, dores e câibras musculares, bradicardia e bradipneia, xerostomia, sintomas depressivos, alterações da memória e dificuldades na capacidade de concentração. (Caturegli et al., 2014)

Para além do quadro sintomático mais típico, existem várias variantes da HT, tais como: (Ralli et al., 2020a)

- I. *Painless thyroiditis*: doente com bócio difuso não doloroso, em fase transitória de hipotireoidismo que terá tendência a regressar a eutiroideu;
- II. *Painful thyroiditis*: doente com dor aguda e progressivamente mais severa na região anterior do pescoço;

- III. *Postpartum thyroiditis*: manifestação que decorre aproximadamente seis meses após o parto, com clínica sobreponível à da *painless thyroiditis*;
- IV. *Hashimoto's encephalopathy*: doente com clínica clássica de TH, que se apresenta com deterioração cognitiva subaguda, alterações do comportamento e convulsões.

No que diz respeito ao diagnóstico de TH, é feito com base no quadro sintomático que o doente apresenta, na presença de anticorpos específicos e alterações histológicas. Os anticorpos anti-TPO estão presentes em 95% dos doentes com TH e são um passo muito relevante da marcha diagnóstica, bem como os anticorpos anti-Tg, embora estes segundos sejam menos sensíveis para diagnóstico de doença tiroideia autoimune. A ecografia tiroideia com estudo de Doppler está também indicada, que relata frequentemente diminuição da ecogeneidade tiroideia, com hipervascularização heterogénea e presença de micronódulos hipoecogénicos com margem ecogénica. (Ralli et al., 2020a)

A biópsia por aspiração com agulha fina é realizada perante a suspeita de malignidade de um nódulo ou aumento abrupto do volume da glândula tiroideia, para excluir neoplasia. O principal critério para distinção entre TH e neoplasia da tiróide no exame citológico de um nódulo é a presença de linfócitos em contacto com as células tiroideias. (Harvey et al., 2012)

As alterações histopatológicas mais frequentes da TH consistem numa infiltração linfocítica dos tecidos (já descrita anteriormente), fibrose tecidular, atrofia do parênquima tiroideu e presença de células de Hurtle. (Hiromatsu et al., 2013)

O tratamento da TH consiste fundamentalmente na terapêutica crónica com levotiroxina sintética oral numa dose diária de 1,6-1,8mcg/kg de peso corporal, que deve ser prologada de forma vitalícia. Esta terapêutica não interfere na fisiopatologia da TH, tratando-se de uma terapêutica que é dirigida ao quadro sintomático destes doentes. (Ralli et al., 2020b)

A tireoidectomia raramente está indicada na TH, exceto em casos de sintomatologia muito severa por compressão das estruturas vizinhas ou em caso de citologia sugestiva de malignidade. (Ragusa et al., 2019)

A Doença de Graves é a causa mais frequente de hipertiroidismo, sendo a mais causa mais importante de doença tiroideia autoimune que causa hiperfunção da glândula. É marcada pela presença de anticorpos *TRAbs* (*thyroid stimulating hormone receptor antibody*). (Subekti & Pramono, 2018)

O hipertiroidismo por DG é causado por anticorpos *TRAbs* que se ligam aos recetores de TSH nas células da tiroide e estimulam a hipersecreção, hipertrofia e hiperplasia da glândula tiroideia, nomeadamente dos folículos tiroideus, o que resulta no bócio referido anteriormente e no aumento de hormonas tiroideias em circulação. À semelhança da TH, verifica-se uma infiltração linfocítica no parênquima tiroideu, devido a fenómenos de autoimunidade. (Van den Driessche et al., 2009)

Caracteriza-se classicamente pela tríade de Merseburger, composta por bócio difuso, oftalmopatia (exoftalmia, retração palpebral e disfunção da mobilidade ocular) e tirotoxicose. A dermatopatia, neste caso mixedema pré-tibial, apesar de rara, também se pode verificar nestes doentes. Outros sinais e sintomas muito relacionados com DG são palpitações, taquicardia, fibrilhação auricular, hipertensão arterial, agitação, intolerância ao calor, tremores, hiperreflexia, aumento do apetite, perda de peso, fadiga, fraqueza muscular e, no caso de mulheres, distúrbios do ciclo menstrual. (Subekti & Pramono, 2018)

O diagnóstico de DG é feito tendo em conta o quadro clínico que o doente apresenta e as alterações analíticas que se verificam (laboratorialmente verifica-se TSH diminuída com fT4 aumentada). De notar que a interpretação do valor de fT3 é importante nos casos em que a TSH está diminuída e o valor de fT4 não se encontra aumentado, aumentando o nível de suspeição para DG. (Brent, 2008)

Os anticorpos *TRAbs* são utilizados e monitorização terapêutica e de remissão, pois são anticorpos com alta especificidade para DG. (Subekti & Pramono, 2018)

Para além de uma abordagem clínica e laboratorial, outros meios complementares de diagnóstico utilizados são a ecografia tiroideia e a cintigrafia tiroideia. (Luigi Bartalena, 2013)

Na ecografia tiroideia de um doente com DG verifica-se habitualmente um aumento das dimensões da tiroide. Quando realizado estudo ecográfico com Doppler, constata-se frequentemente hipervascularização tiroideia. No que diz respeito à cintigrafia tiroideia, é utilizada nos casos em que a apresentação clínica sugere um bócio multinodular ou adenoma tóxico para obtenção de diagnóstico, e observa-se geralmente uma glândula tiroideia difusamente hipercaptante. (Goichot et al., 2018)

Ao contrário da TH, o tratamento utilizado na DG atua na fisiopatologia da doença. As estratégias usadas na terapêutica baseiam-se no uso de fármacos antitiroideos, cirurgia e tratamento com iodo-131 radioactivo, sendo que o método escolhido depende da gravidade da tirototoxicose, da idade do doente, do volume do bócio, das comorbilidades verificadas, da resposta a tratamentos anteriores e da acessibilidade às diferentes modalidades de tratamento. (Ross et al., 2016)

O uso de fármacos antitiroideos, como o metimazol (ou tiamazol) e o propiltiouracilo, que inibem a produção de hormonas tiroideias, é a terapêutica de primeira linha na DG, que deve ser realizada durante pelo menos 12 a 18 meses e suspensa ao fim deste período se os anticorpos *TRAbs* forem negativos e o valor da TSH for normal. O valor de anticorpos *TRAbs* ao fim de 18 meses de terapêutica é um bom predictor de recorrência ou remissão. A dose inicial de antitiroideos usada varia consoante o valor de *fT4* no momento do diagnóstico, e deve ser reajustada periodicamente. Os efeitos adversos descritos com maior frequência são o prurido, rash cutâneo, urticária, dispepsia, náuseas e artralgias e, com maior gravidade, agranulocitose, hepatotoxicidade e vasculite. A nível global, a terapêutica com antitiroideos é a mais aceite como a abordagem terapêutica preferencial. (Kahaly, 2020)

Se após 18 meses de terapêutica com fármacos antitiroideos, o doente apresenta recorrência da patologia, pode considerar-se a tiroidectomia ou a ablação com iodo radioactivo. A tiroidectomia total está também indicada em casos de doente com sintomatologia compressiva, suspeita de malignidade pós biópsia, nódulos tiroideos

com tamanho superior a 4cm ou oftalmopatia moderada a severa. No que diz respeito ao tratamento com iodo radioactivo (iodo-131), é indicado principalmente em doentes com comorbilidades que apresentem alto risco cirúrgico ou doentes com contra-indicação para fármacos anti-tiroideus ou refratários a esta terapêutica. Posteriormente a estas opções terapêuticas, deve realizar-se follow-up com monitorização bioquímica de TSH e fT4. (Ross et al., 2016)

Nos doentes com hipertiroidismo clínico está indicado o uso de inibidores beta bloqueantes, para controlo dos sintomas adrenérgicos até se atingir o eutiroidismo. (Ross et al., 2016)

Nos doentes tratados com iodo radioactivo (iodo-131) com risco de progressão para orbitopatia de Graves, tais como doentes com hábitos tabágico, hipertiroidismo severo ou níveis elevados de *TRAbs*, deve realizar-se profilaxia com prednisolona oral numa dose ajustada ao seu risco individual. (L. Bartalena et al., 2021)

É importante destacar duas situações na DG que merecem avaliação e tratamento cuidadosos, a oftalmopatia de Graves e a tempestade tiroideia. (Subekti & Pramono, 2018)

A oftalmopatia de Graves é a manifestação extra-tiroideia mais frequente da DG, tratando-se de uma patologia inflamatória com envolvimento primário da órbita e músculos extra-oculares. Em relação à patogénese, à semelhança dos fenómenos de autoimunidade que ocorrem na tiroide, os *TRAbs* presentes na cavidade orbitária ligam-se aos receptores TSH presentes nos tecidos da cavidade orbitária, levando a infiltração linfocítica dos tecidos orbitários, que se traduz em inflamação e libertação de citocinas pelas células T CD4+ que contribuem para a fibrose dos tecidos. Simultaneamente, os fibroblastos presentes na cavidade orbitária são estimulados a produzir ácido hialurónico e outros glicosaminoglicanos, que pelo efeito osmótico que produzem, levam a aumento do volume do espaço retro-orbitário por passagem de água para o espaço intersticial. Por estimulação dos receptores *IGF-1 factor*, ocorre também adipogénese, contribuindo para o aumento do volume da cavidade orbitária. (Smith & Wall, 2018)

A oftalmopatia de Graves manifesta-se pela presença de sintomas e sinais oftalmológicos, nomeadamente exoftalmia, retração palpebral e disfunções da motilidade ocular, percepção de dor ou pressão ocular, diplopia e fotossensibilidade. A exoftalmia é mais frequentemente uma manifestação bilateral. Os exames de imagem utilizados para o diagnóstico e seguimento desta patologia são a TC e RM orbitárias, que confirmam a evidência de exoftalmia, bem como o envolvimento dos músculos extra-oculares e, no caso da RM, o envolvimento/compressão dos nervos ópticos, permitindo avaliar a progressão da doença. (Subekti et al., 2019)

A oftalmopatia de Graves merece observação regular pela Oftalmologia, carecendo de terapêutica própria tendo em conta a gravidade. No caso de oftalmopatia de Graves ligeira, os doentes devem realizar suplementação com selénio durante seis meses, visto que comprovadamente tem impacto benéfico nas manifestações oculares e previne a progressão de orbitopatia de Graves para quadros mais graves, e cumprir medidas de tratamento local, como a aplicação de lágrimas artificiais. Em doentes com oftalmopatia de Graves moderada a severa, a terapêutica de primeira linha consiste numa combinação de metilprednisolona intravenosa com micofenolato de sódio oral, ou, em casos discretamente mais severos, metilprednisolona intravenosa na sua dose cumulativa mais alta (7,5g por ciclo). Em caso de apresentações clínicas *sight-threatening*, deve administrar-se 0,5-1g/dia de metilprednisolona durante 3 dias consecutivos ou em dias alternados. Em caso de ausência de resposta, deve proceder-se a intervenção cirúrgica, com descompressão orbitária urgente. (L. Bartalena et al., 2021)

Em relação à tempestade tiroideia, tratando-se de uma emergência médica, requer terapêutica imediata e reconhecimento dos sinais e sintomas precocemente. O diagnóstico de tempestade tiroideia é estabelecido na presença de: (Satoh et al., 2016)

- I. Evidência de tirotoxicose e pelo menos uma manifestação do sistema nervoso central em conjunto com febre, taquicardia, insuficiência cardíaca congestiva ou manifestações gastrointestinais/hepáticas;
- II. Evidência de tirotoxicose e pelo menos três das seguintes manifestações: febre, taquicardia, insuficiência cardíaca congestiva ou manifestações gastrointestinais/hepáticas.

A tempestade tiroideia é tratada recorrendo à identificação do factor desencadeante e respetiva terapêutica, em conjunto com fármacos antitiroideos, fármacos que bloqueiam a secreção de hormonas tiroideias, como o iodeto de sódio, betabloqueantes, fluidoterapia e glucocorticóides. (Satoh et al., 2016)

A recidiva pós terapêutica é uma realidade nestes doentes, pelo que devem ser cuidadosamente monitorizados após suspenderem os antitiroideos de síntese. Há benefício em realizar titulação frequente dos fármacos tiroideos e cessação tabágica nestes doentes. A presença de oftalmopatia, hábitos tabágicos e níveis elevados de anticorpos e hormonas tiroideias podem predizer maior probabilidade de apresentar recidivas no futuro. (Liu et al., 2017)

O rácio de FT3:FT4 pode funcionar como um preditor dos doentes com DG que podem beneficiar de terapêutica radical precoce para evitar recidivas futuras. (Minasyan et al., 2020)

O doente do nosso caso clínico apresentava quadro sintomático muito sugestivo de DG, confirmada com recurso à avaliação laboratorial, pesquisa de autoanticorpos específicos para TH e estudo ecográfico.

O seguimento regular deste doente em Endocrinologia permitiu o diagnóstico atempado da sua Doença de Graves, e reflete o intervalo de tempo que pode decorrer em doentes com SAPG entre cada apresentação clínica das patologias que definem esta síndrome, destacando a importância do acompanhamento a longo prazo nas SAPG.

Diabetes Mellitus Tipo 1

A Diabetes Mellitus define-se por um grupo de doenças metabólicas caracterizadas por hiperglicemia crónica. No caso da DM tipo 1, resulta da destruição autoimune das células-beta pancreáticas, que leva a uma insuficiência na produção e secreção de insulina, incluindo a diabetes autoimune latente na idade adulta. (Subekti & Pramono, 2018)

A DM tipo 1 surge habitualmente na infância, sob a apresentação de cetoacidose diabética em cerca de um terço dos casos, com alteração do estado de consciência.

Apesar disto, a doença pode manifestar-se em qualquer fase da vida, surgindo também na vida adulta. (Desai & Deshmukh, 2020)

No que diz respeito a estes fenómenos, sabe-se que a presença persistente de dois ou mais autoanticorpos é um preditor bastante preciso de hiperglicemia clínica e diabetes. (“Classification and Diagnosis of Diabetes,” 2017)

Os autoanticorpos que mais se verificam na DM tipo 1 são os seguintes: anti-ilheus de Langerhans (ICA), anti-insulina (IAA), anti-tirosina fosfatase (IA2), anti-GAD (GADA) e os Acs anti-ZnT8. O ritmo de progressão da DM tipo 1 depende da idade do doente à primeira deteção de autoanticorpos, número de autoanticorpos detetados e especificidade dos autoanticorpos. Os valores de glucose e hemoglobina glicada A1C aumentam primeiro relativamente ao aparecimento de manifestações clínicas da DM tipo 1, o que torna o diagnóstico prévio a manifestações graves possível. (Haak et al., 2019)

Table 2.1—Staging of type 1 diabetes (4,5)

	Stage 1	Stage 2	Stage 3
Stage	<ul style="list-style-type: none"> • Autoimmunity • Normoglycemia • Presymptomatic 	<ul style="list-style-type: none"> • Autoimmunity • Dysglycemia • Presymptomatic 	<ul style="list-style-type: none"> • New-onset hyperglycemia • Symptomatic
Diagnostic criteria	<ul style="list-style-type: none"> • Multiple autoantibodies • No IGT or IFG 	<ul style="list-style-type: none"> • Multiple autoantibodies • Dysglycemia: IFG and/or IGT • FPG 100–125 mg/dL (5.6–6.9 mmol/L) • 2-h PG 140–199 mg/dL (7.8–11.0 mmol/L) • A1C 5.7–6.4% (39–47 mmol/mol) or $\geq 10\%$ increase in A1C 	<ul style="list-style-type: none"> • Clinical symptoms • Diabetes by standard criteria

Figura 7. Retirado de “Classification and Diagnosis of Diabetes,” 2017, esquematiza os estádios da progressão clínica verificada em doentes com DM tipo 1, que se inicia com a deteção de múltiplos autoanticorpos (estadio 1), progredindo para uma fase subclínica (estadio 2) e posteriormente para uma fase clínica definitivamente estabelecida (estadio 3).

Para além de mecanismos de autoimunidade, a DM tipo 1 pode também ser idiopática, apesar de raro. Estes doentes apresentam uma diminuição dos níveis de insulina contínua com episódios repetidos de cetoacidose diabética sem presença de autoanticorpos. Este subtipo é hereditário, com alta penetrância, e é mais frequente em indivíduos asiáticos e africanos. (Imagawa et al., 2000)

Em relação aos fatores de risco e protetores para DM tipo 1, há evidência de que a obesidade paterna ou materna pré-concepcional, a obesidade materna na gravidez, idade materna avançada, excesso de peso na infância e ingestão excessiva de proteínas do leite de vaca parecem constituir fatores predisponentes para os fenómenos de autoimunidade que se verificam. Obesidade, infecções recorrentes ou persistentes por enterovírus e stress psicológico podem contribuir para a progressão desta patologia. Alguns dos fatores protetores de DM tipo 1 conhecidos são níveis maternos adequados de vitamina D, amamentação, vacinação contra o Rotavírus e uso adequado de probióticos. (Kordonouri & Kerner, 2021)

O pico de incidência desta patologia ocorre na infância e adolescência, e os doentes apresentam classicamente um quadro de polidipsia, poliúria e perda ponderal com umas semanas de evolução. No entanto, é essencial saber reconhecer apresentações mais atípicas, para prevenir a evolução para quadros mais graves, como a cetoacidose diabética. Alguns quadros menos típicos podem sugerir DM tipo 1, tais como dor abdominal aguda pela acidose que pode simular um abdómen agudo, fazendo lembrar uma apendicite, ou um quadro de poliúria e enurese, que podem fazer o clínico pensar numa infecção do trato urinário como principal hipótese diagnóstica, atrasando o diagnóstico desta patologia. Na idade adulta, o diagnóstico não é tão claro, uma vez que frequentemente estes doentes são classificados como doentes com DM tipo 2. (“Classification and Diagnosis of Diabetes,” 2017)

Muitos estudos sugerem que a pesquisa de autoanticorpos associados a DM tipo 1, nomeadamente os anti-ilhéus de Langerhaans, pode identificar atempadamente doentes que venham a desenvolver DM tipo 1. Um estudo realizado com uma amostra de doentes da Finlândia, Alemanha e Estados Unidos da América revelou que, nas crianças da amostra que apresentaram dois ou mais autoanticorpos positivos, 70% foram diagnosticadas com DM tipo 1 nos 10 anos seguintes, e 84% ao fim de 15 anos. (Ziegler et al., 2013)

O diagnóstico de DM tipo 1 baseia-se na clínica e num conjunto de parâmetros laboratoriais que refletem o perfil glicémico do doente. São utilizados para diagnóstico os valores de glicémia em jejum, que deve ser inferior a 126mg/dL, de hemoglobina

glicada A1C, que deve ser inferior a 6,4%, e a prova de tolerância oral à glicose (PTGO), que deve ser inferior a 200mg/dL 120min após ingestão de 75g de glicose por via oral. Estes testes são utilizados tanto em contexto de pré-diabetes e diabetes como para monitorização terapêutica, nomeadamente no caso da hemoglobina glicada A1C. No caso do uso do valor da hemoglobina glicada A1C, é importante ressaltar que este valor pode ser influenciado por outros fatores glicose-independentes que influenciam a glicação da hemoglobina, como a idade, a etnia e presença de anemia ou hemoglobinopatias, tratando-se de um método indireto de medição dos valores médios de glicose no sangue. NA DM tipo 1, o valor de glicemia sérica é preferível ao de hemoglobina glicada nestes doentes, bem como um painel de autoanticorpos dirigidos à patologia. (“Classification and Diagnosis of Diabetes,” 2017)

FPG \geq 126 mg/dL (7.0 mmol/L). Fasting is defined as no caloric intake for at least 8 h.*
OR
2-h PG \geq 200 mg/dL (11.1 mmol/L) during an OGTT. The test should be performed as described by the WHO, using a glucose load containing the equivalent of 75 g anhydrous glucose dissolved in water.*
OR
A1C \geq 6.5% (48 mmol/mol). The test should be performed in a laboratory using a method that is NGSP certified and standardized to the DCCT assay.*
OR
In a patient with classic symptoms of hyperglycemia or hyperglycemic crisis, a random plasma glucose \geq 200 mg/dL (11.1 mmol/L).
*In the absence of unequivocal hyperglycemia, results should be confirmed by repeat testing.

Figura 8. Retirada de “Classification and Diagnosis of Diabetes,” 2017, esquematiza os critérios diagnósticos para DM tipo 1.

A terapêutica da DM tipo 1 consiste na administração de insulina por via subcutânea. Sendo na infância que se realiza grande parte dos diagnósticos de DM tipo 1, é importante apostar na adesão terapêutica e a educação dos doentes e respetivos familiares, o que pode constituir um desafio. Atualmente, já estão desenvolvidos dispositivos que auxiliam na correta administração da insulino-terapia e controlo metabólico, como as bombas de insulina e os sensores de medição de glicose subcutâneos. A combinação destes aparelhos possibilita a administração automatizada

de insulina, melhorando a qualidade de vida destes doentes. A dose de insulina diária recomendada é de aproximadamente 0,4 a 1U/kg peso corporal diária, sendo que 50% corresponde a dose basal e os restantes 50% a dose prandial. (Kordonouri & Kerner, 2021)

No que diz respeito à educação dos doentes em relação à instituição da terapêutica, o treino e instrução deve ser abordado assim que possível. Em caso de apresentação com cetoacidose diabética, este passo deve ser feito preferencialmente antes do término do internamento. Esta celeridade na informação que se transmite ao doente e respetiva família deve ser tida em conta tanto em contexto de diagnóstico recente como em caso de alterações na terapêutica. No caso de doentes com doenças concomitantes, problemas associados a situações agudas, como hipoglicémias, ou atividade laboral que dificulte a terapêutica, no caso de doentes que trabalhem por turnos, deve ser dada ajuda concreta e clara na compreensão e abordagem destas problemáticas. Também deve ser dado ênfase à prevenção de complicações macro e microvasculares da DM tipo 1, como doença cardiovascular, retinopatia, nefropatia, neuropatia, entre outros. Devem ser incentivados a manutenção de um peso saudável, uma dieta equilibrada e a prática de exercício físico regular. (Haak et al., 2019)

Abordando a DM tipo 1, é importante referir mais aprofundadamente a cetoacidose diabética. A cetoacidose diabética pode ocorrer tanto em doentes ainda sem diagnóstico de DM tipo 1, como em doentes com incumprimento terapêutico ou insuficiente dose de insulina, em contexto infeccioso ou até em doentes com patologia aguda como evento coronário. (Evans, 2019)

A cetoacidose diabética decorre quando há uma diminuição relativa ou absoluta dos níveis de insulina em relação ao aumento de hormonas produzidas pelos mecanismos de feedback negativo envolvidas (glucagina, catecolaminas e cortisol, por exemplo), com consequente hiperglicémia, cetonémia e acidose metabólica. (Cashen & Petersen, 2019)

Esta condição clínica desenvolve-se rapidamente, com sintomas de hiperglicémia como poliúria, polidipsia, polifagia e perda de peso, que podem já estar presentes há algumas semanas. Sintomas com instalação mais aguda como dor abdominal, náuseas, vómitos e sensação de fraqueza em conjunto com os sintomas hiperglicémicos são muito

sugestivos de cetoacidose diabética. Em casos severos, os doentes podem apresentar-se desidratados, hipotensos, taquicárdicos, com respiração de Kussmaul, em choque e com alteração do estado de consciência. (Nyenwe & Kitabchi, 2016)

Os critérios usados para diagnóstico de cetoacidose diabética são os seguintes: glucose > 200mg/dL, pH sangue < 7,3 ou bicarbonato < 15mmol/L e cetonémia > 3mmol/L ou cetonúria moderada a grave. (Cashen & Petersen, 2019)

Nestes doentes, a abordagem deve incluir avaliação ABCDE (airway-breathing-circulation-disability-environment), uma avaliação laboratorial com colocação de acessos venosos, avaliação do peso corporal para avaliação do grau de desidratação e monitorização cardiorrespiratória com monitorização ECG contínua. (Levy Gomes, 2019)

A abordagem destes doentes é emergente, devendo instituir-se terapêutica com a maior brevidade possível. O tratamento consiste na fluidoterapia com infusão salina isotónica a 15-20mL/kg peso corporal/hora e insulino-terapia intravenosa pelo menos uma hora depois, com um bólus inicial de 0,1U/kg de peso corporal seguida de infusão contínua de 0,1U/kg/hora. Muitas vezes estes doentes apresentam hipercaliémia pela acidose metabólica. Ainda assim, a insulino-terapia e fluidoterapia diminuem bruscamente a concentração de potássio, pelo que se deve fazer correção do potássio, em doentes que apresentem bom débito urinário, se o mesmo atingir valores < 3,5mEq/L, com cloreto de potássio a 7,5%. O uso de bicarbonato na terapêutica é controverso, porque alguns autores consideram que a insulino-terapia corrige a cetoacidose sem necessidade de recorrer ao bicarbonato, ao passo que outros autores defendem que a terapêutica com bicarbonato previne defeitos na contratilidade do miocárdio e complicações gastrointestinais em doentes com acidose severa. (Nyenwe & Kitabchi, 2016)

Seguimento e prognóstico de doentes com SAPG tipo 2

Para além das patologias que mais frequentemente compõem a SAPG tipo 2, descritas anteriormente, outras entidades clínicas estão envolvidas nesta síndrome, como a doença celíaca, gastrite autoimune, vitiligo, alopecia, amenorreia primária ou secundária e insuficiência gonadal prematura. Desta forma, quando observamos um doente diagnosticado com SAPG tipo 2, deve manter-se em mente que o espectro de fenótipos é muito vasto, e que pode haver outras patologias glandulares autoimunes que ainda não se manifestaram clinicamente. (Sperling et al., 2021)

Perante uma suspeita de SAPG tipo 2, deve realizar-se uma observação detalhada do doente, com anamnese extensa no que concerne a antecedentes pessoais, familiares, história da doença atual com caracterização minuciosa dos sintomas descritos e exame objetivo pormenorizado. No que diz respeito à avaliação laboratorial, deve ser pedida tendo em conta a suspeita clínica presente e, verificando-se suspeita de SAPG tipo 2, podem ser pedidos autoanticorpos específicos para doenças glandulares autoimunes. A presença destes autoanticorpos para uma patologia específica, sem evidência de quadro clínico, pode prever a evolução para a patologia em questão, permitindo diagnosticar estas patologias atempadamente e diminuir a morbidade associada às mesmas. Podemos orientar o seguimento destes doentes, tendo em consideração os autoanticorpos positivos que apresentam em conjunto com os antecedentes familiares, de forma a ajustá-lo às necessidades de cada doente. (de Coimbra, E. P. E., 2010)

Acs anti-células do córtex supra-renal; Acs anti-21-OH ⁸	<ul style="list-style-type: none"> • Se positivos, determinar actividade plasmática da renina, cortisol pós-administração de tetracosactídeo, ACTH/cortisol às 18-23 horas e ACTH/cortisol às 8 horas da manhã, anualmente
Acs anti-GAD, Acs anti-IA-2, Acs anti-insulina e ICA ⁸	<ul style="list-style-type: none"> • Se positivos, realizar glicemia em jejum anualmente • Eventualmente poder-se-á realizar a prova de tolerância à glicose oral ou a prova de tolerância à glicose endovenosa
Acs anti-TPO, Acs anti-TG ⁸	<ul style="list-style-type: none"> • Se positivos, avaliar TSH e T₄L anualmente
Acs anti-células produtoras de esteróides em mulheres ⁸	<ul style="list-style-type: none"> • Se positivos, determinar níveis de FSH, LH e esteróides sexuais anualmente
Anticorpos anti-transglutaminase tecidual ou anti-endomísio ⁸	<ul style="list-style-type: none"> • Se positivos, realizar biopsia intestinal.
Anticorpos anti-células parietais gástricas (rastrear apenas se marcadores de auto-imunidade para a disfunção tiroideia auto-imune ou DM tipo 1 forem positivos) ¹⁸	<ul style="list-style-type: none"> • Se estes forem positivos, avaliar hemograma, cinética do ferro, doseamentos de vitamina B12 e de gastrina anualmente.

Figura 9. Retirada de *REVISTA PORTUGUESA DE ENDOCRINOLOGIA, DIABETES E METABOLISMO*, de Coimbra, E. P. E., 2010, esquematiza linhas orientadoras no pedido de autoanticorpos nestes doentes.

Na prática clínica, a abordagem terapêutica e seguimento dos doentes com SAPG tipo 2 são dirigidos a cada uma das patologias que apresentam, como se cada doença se apresentasse individualmente, ainda que se deva ter em atenção alguns contextos específicos. (Owen & Cheetham, 2009)

É importante saber que a terapêutica com levotiroxina em doentes que apresentem DA subclínica ou por diagnosticar pode precipitar uma insuficiência adrenal aguda e grave, pelo efeito que a tiroxina tem no metabolismo hepático dos corticosteróides, aumentando a sua depuração. Desta forma, é crucial garantir que o doente não apresenta DA, antes de iniciar terapêutica com levotiroxina. Por outro lado, em doentes com diagnóstico conhecido de DA que apresentem hipertiroidismo de novo, devem duplicar a dosagem de glicocorticóides até que se encontrem eutiroideus. (C. Betterle et al., 2004)

Além disso, alguns doentes com DA autoimune apresentam um discreto aumento nos níveis de TSH transitório, que volta a descer até aos valores recomendados sem que haja necessariamente um quadro de hipotiroidismo estabelecido, pelo que iniciar terapêutica para reposição hormonal tiroideia prontamente é desadequado. Da mesma

forma, em doentes com DM tipo 1 que apresentem DA autoimune de novo, deve reavaliar-se a dose de insulina diária do doente, na medida em que pode ser necessário reduzir até melhor controlo da patologia adrenal. Doentes com DM tipo 1 que surjam com hipertiroidismo podem precisar de aumentar a dose de insulina até que retornem a estado eutiroideu. Em relação à doença celíaca e à gastrite auto-imune, há um aumento do risco de neoplasia, pelo que estes doentes devem ser devidamente vigiados para reduzir a morbimortalidade associada a esta condição. (de Coimbra, E. P. E., 2010)

No que diz respeito a prognóstico, doentes com SAPG tipo 2 apresentam menor qualidade de vida e sobrevida do que a restante população. Os doentes com diagnóstico de SAPG tipo 2 podem sentir-se assoberbados e enfrentar múltiplos desafios relacionados com a complexidade desta síndrome. Devido à multiplicidade de patologia endócrina e não-endócrina de que estes doentes padecem simultaneamente, é relevante que os mesmos sejam acompanhados por uma equipa multidisciplinar orientada pela Endocrinologia, prevenindo assim equívocos e abordagens contraditórias na abordagem terapêutica global do doente e melhorando os outcomes clínicos. Uma boa comunicação e interligação disciplinar permite cuidados mais personalizados, práticos e simples de compreender e manter pelo doente, o que contribui para uma melhoria da adesão terapêutica e da qualidade de vida, bem como uma diminuição da morbimortalidade. (Singh & Jialal, 2021)

Atualmente, a abordagem desta síndrome foca-se na terapêutica de reposição farmacológica das hormonas em falta. O progresso na abordagem terapêutica destes doentes no futuro poderá passar por compreender melhor os mecanismos fisiopatológicos e imunológicos que decorrem na SAPG tipo 2, almejando terapêuticas que foquem esta vertente das patologias, permitindo prevenir os danos tecidulares multissistémicos que se verificam atualmente. (C. Betterle et al., 2004)

Conclusão

A Síndrome Poliglandular Autoimune tipo 2 é uma entidade clínica com uma vasta variedade de apresentações e manifestações clínicas que se instalam de forma insidiosa, que dificultam o seu diagnóstico atempado, resultando em quadros clínicos severos, por vezes *life-threatening*, e lesão multissistémica dos tecidos endócrinos e não-endócrinos, condicionando terapêutica crónica.

A abordagem da SAPG tipo 2 implica uma observação integrada, com foco numa anamnese detalhada, que enfatize tanto a patologia subjacente ao quadro do doente como o risco de comorbilidades associadas à síndrome. A marcha diagnóstica destes doentes envolve uma integração do quadro sintomático que apresentam, em conjunto com avaliação laboratorial extensa e uso de meios complementares de diagnóstico adequados, que varia consoante a nossa suspeita clínica. A abordagem terapêutica consiste na restituição da homeostase endocrinológica e multissistémica, bem como na remissão sintomática.

É importante reter que as apresentações de cada patologia descrita na SAPG tipo 2 podem estar separadas por vários anos, pelo que um seguimento atento é muito importante, na medida em que o diagnóstico atempado de outras patologias da SAPG tipo 2 que possam surgir no futuro é muitas vezes dificultado pelo vasto espectro fenotípico. O acompanhamento destes doentes por uma equipa multidisciplinar contribui para um aumento da sobrevida.

O caso clínico apresentado realça a importância da observação cuidada destes doentes, bem como de uma marcha diagnóstica e terapêutica atempada, bem como o desafio que o diagnóstico de uma SAPG representa. Ainda assim, o diagnóstico precoce da Doença de Addison e da Doença de Graves neste doente possibilitou um tratamento adequado e a prevenção de futuras complicações e apresentações clínicas graves com mortalidade importante.

No nosso doente, a terapêutica com reposição farmacológica de mineralocorticóides e glucocorticóides, e posteriormente de fármacos antitiroideus e betabloqueantes teve um impacto significativo na sua qualidade de vida e na diminuição da morbimortalidade

inerente a uma SAPG tipo 2. Estes doentes devem manter um seguimento regular multidisciplinar numa unidade hospitalar especializada.

Agradecimentos

Gostaria de agradecer a todos aqueles que contribuíram para a realização do meu Trabalho Final de Mestrado, que marca o fim de uma etapa muito importante da minha vida.

Ao Professor Doutor João Martins, por me ter permitido realizar este trabalho integrado na Clínica Universitária de Endocrinologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa.

À Doutora Ema Lacerda Nobre por todos os conhecimentos que me transmitiu, pela orientação, dedicação e conselhos prestados ao longo do desenvolvimento deste trabalho.

À minha família, pelo apoio, incentivo e aconchego dados ao longo de todo o meu percurso académico.

Aos meus amigos e namorado, pela companhia em todas as horas e inspiração para fazer mais e melhor.

Bibliografia

- Allolio, B. (2015). Extensive expertise in endocrinology. Adrenal crisis. *European Journal of Endocrinology*, 172(3), R115–R124. <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0824>
- Antonelli, A., Ferrari, S. M., Corrado, A., Di Domenicantonio, A., & Fallahi, P. (2015). Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmunity Reviews*, 14(2), 174–180. <https://doi.org/10.1016/J.AUTREV.2014.10.016>
- Bartalena, L., Kahaly, G. J., Baldeschi, L., Dayan, C. M., Eckstein, A., Marcocci, C., Marinò, M., Vaidya, B., Wiersinga, W. M., Ayvaz, G., Konuk, O., Ciric, J., Beleslin, B., Boschi, A., Burlacu, M. C., Morris, D., Le Moli, R., Marino, A., McKee, J., ... Baretic, M. (2021a). The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *European Journal of Endocrinology*, 185(4), G43–G67. <https://doi.org/10.1530/EJE-21-0479>
- Bartalena, L., Kahaly, G. J., Baldeschi, L., Dayan, C. M., Eckstein, A., Marcocci, C., Marinò, M., Vaidya, B., Wiersinga, W. M., Ayvaz, G., Konuk, O., Ciric, J., Beleslin, B., Boschi, A., Burlacu, M. C., Morris, D., Le Moli, R., Marino, A., McKee, J., ... Baretic, M. (2021b). The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *European Journal of Endocrinology*, 185(4), G43–G67. <https://doi.org/10.1530/EJE-21-0479>
- Bartalena, Luigi. (2013). Diagnosis and management of Graves disease: a global overview. *Nature Reviews Endocrinology* 2013 9:12, 9(12), 724–734. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.193>
- Barthel, A., Benker, G., Berens, K., Diederich, S., Manfras, B., Gruber, M., Kanczkowski, W., Kline, G., Kamvissi-Lorenz, V., Hahner, S., Beuschlein, F., Brennand, A., Boehm, B. O., Torpy, D. J., & Bornstein, S. R. (2019). An Update on Addison's Disease. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes : Official Journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*, 127(2–03), 165–170. <https://doi.org/10.1055/A-0804-2715>
- Betterle, C., Lazzarotto, F., & Presotto, F. (2004). Autoimmune polyglandular syndrome

Type 2: the tip of an iceberg? *Clinical and Experimental Immunology*, 137(2), 225.
<https://doi.org/10.1111/J.1365-2249.2004.02561.X>

Betterle, C., Presotto, F., & Furmaniak, J. (2019). Epidemiology, pathogenesis, and diagnosis of Addison's disease in adults. *Journal of Endocrinological Investigation*, 42(12), 1407–1433. <https://doi.org/10.1007/S40618-019-01079-6>

Betterle, Corrado, Dal Pra, C., Mantero, F., & Zanchetta, R. (2002). Autoimmune Adrenal Insufficiency and Autoimmune Polyendocrine Syndromes: Autoantibodies, Autoantigens, and Their Applicability in Diagnosis and Disease Prediction. *Endocrine Reviews*, 23(3), 327–364. <https://doi.org/10.1210/EDRV.23.3.0466>

Bornstein, S. R., Allolio, B., Arlt, W., Barthel, A., Don-Wauchope, A., Hammer, G. D., Husebye, E. S., Merke, D. P., Murad, M. H., Stratakis, C. A., & Torpy, D. J. (2016). Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 101(2), 364–389. <https://doi.org/10.1210/JC.2015-1710>

Brandão Neto, R. A., & Carvalho, J. F. de. (2014). Diagnosis and classification of Addison's disease (autoimmune adrenalitis). *Autoimmunity Reviews*, 13(4–5), 408–411. <https://doi.org/10.1016/J.AUTREV.2014.01.025>

Brent, G. A. (2008). Clinical practice. Graves' disease. *The New England Journal of Medicine*, 358(24), 2594–2605. <https://doi.org/10.1056/NEJMCP0801880>

Cashen, K., & Petersen, T. (2019). Diabetic Ketoacidosis. *Pediatrics In Review*, 40(8), 412–420. <https://doi.org/10.1542/PIR.2018-0231>

Caturegli, P., De Remigis, A., & Rose, N. R. (2014). Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmunity Reviews*, 13(4–5), 391–397. <https://doi.org/10.1016/J.AUTREV.2014.01.007>

Classification and diagnosis of diabetes. (2017). *Diabetes Care*, 40, S11–S24. <https://doi.org/10.2337/dc17-S005>

Desai, S., & Deshmukh, A. (2020). Mapping of Type 1 Diabetes Mellitus. *Current Diabetes*

- Reviews*, 16(5), 438–441. <https://doi.org/10.2174/1573399815666191004112647>
- Dineen, R., Thompson, C. J., & Sherlock, M. (2019). Adrenal crisis: prevention and management in adult patients. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, 10. <https://doi.org/10.1177/2042018819848218>
- Dittmar, M., & Kahaly, G. J. (2003). Polyglandular autoimmune syndromes: immunogenetics and long-term follow-up. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 88(7), 2983–2992. <https://doi.org/10.1210/JC.2002-021845>
- Dong, Y. H., & Fu, D.-G. (n.d.). *Figure 1. The multifactorial etiology of autoimmune thyroid disease: A Venn diagrammatic depiction.*
- Editorial: Toward Precise Forecasting of Autoimmune Endocrinopathy.* (2004). <https://doi.org/10.1210/jc.2003-032142>
- Engelen, M., Kemp, S., & Eichler, F. (2021). Endocrine dysfunction in adrenoleukodystrophy. *Handbook of Clinical Neurology*, 182, 257–267. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819973-2.00018-6>
- ES, H., MS, A., & O, K. (2018). Autoimmune Polyendocrine Syndromes. *The New England Journal of Medicine*, 378(12), 204–218. <https://doi.org/10.1056/NEJMRA1713301>
- Evans, K. (2019). Diabetic ketoacidosis: update on management. *Clinical Medicine*, 19(5), 396–398. <https://doi.org/10.7861/CLINMED.2019-0284>
- Goichot, B., Leenhardt, L., Massart, C., Raverot, V., Tramalloni, J., & Iraqi, H. (2018). Diagnostic procedure in suspected Graves' disease. *Annales d'Endocrinologie*, 79(6), 608–617. <https://doi.org/10.1016/J.ANDO.2018.08.002>
- Haak, T., Gölz, S., Fritsche, A., Fuchtenbusch, M., Siegmund, T., Schnellbacher, E., Klein, H. H., Uebel, T., & Droßel, D. (2019). Therapy of Type 1 Diabetes. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*, 127(S 01), S27–S38. <https://doi.org/10.1055/A-0984-5696/ID/R-0029>
- Harvey, A. M., Truong, L. D., & Mody, D. R. (2012). Diagnostic pitfalls of

- Hashimoto's/lymphocytic thyroiditis on fine-needle aspirations and strategies to avoid overdiagnosis. *Acta Cytologica*, 56(4), 352–360. <https://doi.org/10.1159/000338738>
- Hiromatsu, Y., Satoh, H., & Amino, N. (2013). Hashimoto's Thyroiditis: History and Future Outlook. *Hormones* 2013 12:1, 12(1), 12–18. <https://doi.org/10.1007/BF03401282>
- Houcken, J., Degenhart, C., Bender, K., König, J., Frommer, L., & Kahaly, G. J. (2018). PTPN22 and CTLA-4 Polymorphisms Are Associated With Polyglandular Autoimmunity. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 103(5), 1977–1984. <https://doi.org/10.1210/JC.2017-02577>
- Imagawa, A., Hanafusa, T., Miyagawa, J., & Matsuzawa, Y. (2000). A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. Osaka IDDM Study Group. *The New England Journal of Medicine*, 342(5), 301–307. <https://doi.org/10.1056/NEJM200002033420501>
- Kahaly, G. J. (2012). Polyglandular Autoimmune Syndrome Type II. *La Presse Médicale*, 41(12), e663–e670. <https://doi.org/10.1016/J.LPM.2012.09.011>
- Kahaly, G. J. (2020). Management of Graves Thyroidal and Extrathyroidal Disease: An Update. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 105(12), 3704–3720. <https://doi.org/10.1210/CLINEM/DGAA646>
- Kahaly, G. J., & Frommer, L. (2019). Autoimmune polyglandular diseases. *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism*, 33(6). <https://doi.org/10.1016/J.BEEM.2019.101344>
- KM, R., M, N., & M, S. (2022). Addisonian Crisis. *Emergency Medicine*, 4(3), 151–152. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2026.1992.tb00075.x>
- Kordonouri, O., & Kerner, W. (2021). Type 1 diabetes: an update. *Internist*, 62(6), 627–637. <https://doi.org/10.1007/S00108-021-01009-W/TABLES/1>
- Liu, J., Fu, J., Xu, Y., & Wang, G. (2017). Antithyroid Drug Therapy for Graves' Disease and Implications for Recurrence. *International Journal of Endocrinology*, 2017.

<https://doi.org/10.1155/2017/3813540>

- Martins, S. C., Venade, G., Teixeira, M., Olivério, J., Machado, J., Marques, J., & Matos, L. C. (2019). Autoimmune Polyglandular Syndrome type 2. *Revista Da Associacao Medica Brasileira (1992)*, 65(12), 1434–1437. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.65.12.1434>
- Michels, A. W., & Gottlieb, P. A. (2010). Autoimmune polyglandular syndromes. *Nature Reviews. Endocrinology*, 6(5), 270–277. <https://doi.org/10.1038/NRENDO.2010.40>
- Minasyan, M., Duleba, A., Smalarz, A., Stręk, M., Bryniarski, P., Przybylik-Mazurek, E., & Hubalewska-Dydejczyk, A. (2020). ft3:ft4 ratio in Graves' disease — correlation with TRAbs level, goiter size and age of onset. *FOLIA MEDICA CRACOVIENSIA, LX*, 15–27. <https://doi.org/10.24425/fmc.2020.135010>
- Mosca, A. M., Barbosa, M., Araújo, R., & Santos, M. J. (2021). Addison's Disease: A Diagnosis Easy to Overlook. *Cureus*, 13(2). <https://doi.org/10.7759/CUREUS.13364>
- Munir, S., Quintanilla Rodriguez, B. S., & Waseem, M. (2022). Addison Disease. *StatPearls*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28723023/>
- Nyenwe, E. A., & Kitabchi, A. E. (2016). The evolution of diabetic ketoacidosis: An update of its etiology, pathogenesis and management. *Metabolism*, 65(4), 507–521. <https://doi.org/10.1016/J.METABOL.2015.12.007>
- Owen, C. J., & Cheetham, T. D. (2009). Diagnosis and Management of Polyendocrinopathy Syndromes. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 38(2), 419–436. <https://doi.org/10.1016/J.ECL.2009.01.007>
- Pearce, E. N., Farwell, A. P., & Braverman, L. E. (2009). Thyroiditis. [Http://Dx.Doi.Org/10.1056/NEJMra021194](http://Dx.Doi.Org/10.1056/NEJMra021194), 348(26), 2646–2655. <https://doi.org/10.1056/NEJMRA021194>
- Plat, L., Leproult, R., L'Hermite-Baleriaux, M., Fery, F., Mockel, J., Polonsky, K. S., & Van Cauter, E. (1999). Metabolic effects of short-term elevations of plasma cortisol are more pronounced in the evening than in the morning. *The Journal of Clinical*

Endocrinology and Metabolism, 84(9), 3082–3092.
<https://doi.org/10.1210/JCEM.84.9.5978>

Queiroz, M. S. (2008). [Type 1 diabetes and autoimmune polyendocrine syndromes]. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, 52(2), 198–204.
<https://doi.org/10.1590/S0004-27302008000200007>

Ragusa, F., Fallahi, P., Elia, G., Gonnella, D., Paparo, S. R., Giusti, C., Churilov, L. P., Ferrari, S. M., & Antonelli, A. (2019). Hashimotos' thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 33(6), 101367. <https://doi.org/10.1016/J.BEEM.2019.101367>

Ralli, M., Angeletti, D., Fiore, M., D'Aguanno, V., Lambiase, A., Artico, M., de Vincentiis, M., & Greco, A. (2020a). Hashimoto's thyroiditis: An update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation. *Autoimmunity Reviews*, 19(10).
<https://doi.org/10.1016/J.AUTREV.2020.102649>

Ralli, M., Angeletti, D., Fiore, M., D'Aguanno, V., Lambiase, A., Artico, M., de Vincentiis, M., & Greco, A. (2020b). Hashimoto's thyroiditis: An update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation. *Autoimmunity Reviews*, 19(10), 102649.
<https://doi.org/10.1016/J.AUTREV.2020.102649>

Rayman, M. P. (2019). Multiple nutritional factors and thyroid disease, with particular reference to autoimmune thyroid disease. *Proceedings of the Nutrition Society*, 78(1), 34–44. <https://doi.org/10.1017/S0029665118001192>

Ross, D. S., Burch, H. B., Cooper, D. S., Greenlee, M. C., Laurberg, P., Maia, A. L., Rivkees, S. A., Samuels, M., Sosa, J. A., Stan, M. N., & Walter, M. A. (2016). 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*, 26(10), 1343–1421.
<https://doi.org/10.1089/THY.2016.0229/ASSET/IMAGES/LARGE/FIGURE1.JPEG>

Satoh, T., Isozaki, O., Suzuki, A., Wakino, S., Iburi, T., Tsuboi, K., Kanamoto, N., Otani, H.,

- Furukawa, Y., Teramukai, S., & Akamizu, T. (2016). 2016 Guidelines for the management of thyroid storm from The Japan Thyroid Association and Japan Endocrine Society (First edition). *Endocrine Journal*, 63(12), 1025–1064. <https://doi.org/10.1507/ENDOCRJ.EJ16-0336>
- Saverino, S., & Falorni, A. (2020). Autoimmune Addison's disease. *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism*, 34(1). <https://doi.org/10.1016/J.BEEM.2020.101379>
- Singh, G., & Jialal, I. (2021). Polyglandular Autoimmune Syndrome Type II. *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525992/>
- Smith, T. J., & Wall, J. (2018). New advances in understanding thyroid-associated ophthalmopathy and the potential role for insulin-like growth factor-I receptor. *F1000Research* 2018 7:134, 7, 134. <https://doi.org/10.12688/f1000research.12787.1>
- Sperling, M. A., Angelousi, A., & Yau, M. (2000). Autoimmune Polyglandular Syndromes. *Endotext*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25905375/>
- Sperling, M. A., Angelousi, A., & Yau, M. (2021). Autoimmune Polyglandular Syndromes. *Endotext*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279152/>
- STRAKOSCH, C. R. (1986). Thyroiditis. *Australian and New Zealand Journal of Medicine*, 16(1), 91–100. <https://doi.org/10.1111/J.1445-5994.1986.TB01138.X>
- Subekti, I., & Pramono, L. A. (2018). Current Diagnosis and Management of Graves' Disease. *Acta Medica Indonesiana*, 50(2), 177–182. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29950539/>
- Subekti, I., Soewondo, P., Soebardi, S., Darmowidjojo, B., Harbuwono, D. S., Purnamasari, D., Tarigan, T. J. E., Wisnu, W., Tahapary, D. L., Kurniawan, F., Sidik, M., Nusanti, S., Dewiputri, S., Suharko, H., Suardana, G. G., Suroyo, I., Wulani, V., Siswoyo, A. D., Gondhowiardjo, S., & Kodrat, H. (2019). Practical Guidelines Management of Graves Ophthalmopathy. *Acta Medica Indonesiana*, 51(4), 364–

371. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32041923/>

Ten, S., New, M., & Maclaren, N. (2001). Clinical review 130: Addison's disease 2001. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 86(7), 2909–2922. <https://doi.org/10.1210/JCEM.86.7.7636>

Ziegler, A. G., Rewers, M., Simell, O., Simell, T., Lempainen, J., Steck, A., ... & Eisenbarth, G. S. (2013). Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *Jama*, 309(23), 2473-2479.