

**Folha de rosto****Título:**

Curso clínico de um paciente com síndrome poliglandular tipo 2: um relato de caso

**Autores:**

Yuri Fernando Zuse Patino Cruzatti <sup>1</sup>, Samantha Cristiane Lopes <sup>1</sup>, Gustavo Henrique Fagoti <sup>2</sup>, Itairan da Silva Terres <sup>1,2</sup>

**Afiliação:**

<sup>1</sup> Núcleo de Pesquisa em Ciências Médicas: investigações em saúde - NPCMed, Faculdade de Medicina, Centro Universitário para o Desenvolvimento do Alto Vale do Itajaí - UNIDAVI, Rio do Sul, Santa Catarina, Brasil

<sup>2</sup> Hospital Regional Alto Vale - HRAV, Rio do Sul, Santa Catarina, Brasil

## **Título**

Curso clínico de um paciente com síndrome poliglandular tipo 2: um relato de caso

## **Resumo em português**

A síndrome poliglandular autoimune tipo 2 (SPA 2), conhecida também como síndrome de Schmidt, é composta por insuficiência adrenal primária autoimune associada a doença tiroideia autoimune e/ou diabetes mellitus tipo 1. O objetivo do presente estudo é relatar o caso de uma paciente com síndrome poliglandular tipo 2, possuindo como componentes da síndrome, insuficiência adrenal primária e tireoidite de Hashimoto. O estudo apresenta um delineamento epidemiológico observacional, do tipo relato de caso. Esse relato de caso é uma apresentação típica de insuficiência adrenal primária, em associação com síndrome poliglandular autoimune tipo 2, uma doença relevante, discutindo aspectos do quadro clínico, propedêutica, manejo clínico e prognóstico da doença. A partir desse relato de caso, nós esperamos colaborar na identificação precoce da doença a nível de atenção básica, UBS, ESF, acelerando o encaminhamento para o serviço especializado, repercutindo diretamente na qualidade de vida dos doentes e possuindo importância científica, acadêmica e social.

**Palavras-chave:** Síndrome poliglandular tipo 2. Insuficiência adrenal primária. Hipotireoidismo primário. Relato de caso.

## **Resumo em inglês**

### **Title**

Clinical course of a patient with type 2 polyglandular syndrome: a case report

Polyglandular autoimmune syndrome type 2 (SPA 2), also known as Schmidt's syndrome, is composed of primary autoimmune adrenal insufficiency associated with autoimmune thyroid disease and/or type 1 diabetes mellitus.. The aim of this study is to report the case of a patient with type 2 polyglandular syndrome, with primary adrenal insufficiency and Hashimoto's thyroiditis as components of the syndrome. The study has an observational epidemiological design, of the case report type. This case report is a typical presentation of primary adrenal insufficiency, in association with polyglandular autoimmune syndrome type 2, a relevant disease, discussing aspects of the clinical feature, workup, clinical management and prognosis of the disease. From this case report, we hope to collaborate in the early identification of the disease at the level of primary care, accelerating the referral to the specialized service, directly affecting the quality of life of patients and having scientific, academic and social importance.

**Palavras-chave:** Type 2 polyglandular syndrome. Primary adrenal insufficiency. Primary hypothyroidism. Case report.

## **Introdução**

As síndromes poliglandulares autoimunes (SPA) podem ser compreendidas como a presença de dois ou mais distúrbios autoimunes endócrinos na mesma pessoa. Essas síndromes são classicamente subdivididas em tipo SPA1, SPA2, SPA3, IPEX e possuem prevalência e incidência relativamente baixa. A SPA 2 é marcada por um distúrbio poligênico, repercutindo no desenvolvimento de insuficiência adrenal primária (IAP) de caráter autoimune associada a outro distúrbio autoimune. A SPA 2 possui prevalência de 1/20.000, é três vezes mais comum em mulheres e a idade típica de apresentação varia entre 20 e 40 anos. O seu diagnóstico leva em consideração a IAP autoimune e a confirmação de doença tireóidea autoimune por dosagem de anticorpos como o anti-TPO e TRAb ou de diabetes mellitus tipo 1 e dosagem de anticorpos como o anti-GAD e ICA. Frequentemente a SPA 2 está associada a outros processos de etiologia autoimune como doença celíaca, alopecia, vitiligo e falência ovariana. A presença de IAP com distúrbio autoimune da tireoide e diabetes mellitus, todos os três distúrbios simultaneamente na mesma pessoa, é conhecido também como síndrome de Carpenter. A conduta na SPA 2 é pautada no tratamento da insuficiência adrenal primária, conjuntamente tratando os demais distúrbios apresentados, cada um com a respectiva terapêutica usual. (1) (2) (3) (4) (5) (6)

## **Metodologia**

Esta pesquisa caracteriza-se por ser um estudo observacional e descritivo do tipo relato de caso. Foi realizada análise de um prontuário de uma clínica privada que realiza atendimento em endocrinologia, localizada em Rio do Sul, Santa Catarina.

Foram coletados do prontuário somente os dados pertinentes ao relato do caso. Os dados coletados foram ajustados e descritos em ordem cronológica atendendo aos objetivos descritos anteriormente. Por tratar-se de um relato de caso, portanto um estudo descritivo, não são realizadas análises estatísticas, somente discussão a partir da literatura científica. O acesso ao prontuário foi previamente autorizado pelo paciente, por meio do Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE), pelo guardião de prontuários da instituição e pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

## **Descrição do caso**

Paciente feminina, 53 anos, nega alergias, relata cansaço progressivo, tosse seca e desconforto na garganta. Foi diagnosticada inicialmente com tireoidite de Hashimoto (TH) em 2020. De exames laboratoriais, apresentava hormônio tireoestimulante (TSH) 7,98  $\mu$ UI/mL, presença de anti-TPO positivo 111 UI/mL. Realizou uma ultrassonografia de tireoide que evidenciou áreas hipoeecóicas difusamente e um pequeno cisto de 7 mm, com discreto aumento do volume da glândula. A paciente passou a fazer acompanhamento com o endocrinologista e começou terapia medicamentosa com levotiroxina 75 mcg, com melhora significativa nos valores do TSH (Tabela 1), apresentando a primeira dosagem após início do uso do medicamento em 5,76  $\mu$ UI/mL.

Após 12 meses do diagnóstico de TH, paciente retornou para acompanhamento periódico da disfunção tireoidiana, relatando fraqueza generalizada e hiperpigmentação cutânea nas duas mãos. Foi iniciado protocolo para investigação de insuficiência adrenal primária (IAP). Os valores do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) (Tabela 1), cortisol (Tabela 1), sódio e potássio foram solicitados. Os resultados obtidos foram de ACTH de 1.250 pg/ml e cortisol de 2,7 mcg/dl, conclusivos para IAP. A paciente apresentava um quadro de hiponatremia, com sódio de 132 mEq/L e normocalemia, com potássio de 4,6 mEq/L. Foi iniciado o uso de glicocorticóide, prednisona 10 mg, e mineralocorticóide, fludrocortisona 0,1 mg, ambos VO, em junho de 2021. Três meses após o início do tratamento, uma nova análise para avaliação da efetividade da terapia medicamentosa evidenciou ACTH 1.250 pg/ml e cortisol 5,6 mcg/dl.

A paciente segue em acompanhamento regular com endocrinologista, com quadro estável do distúrbio da tireóide e da adrenal. Os últimos valores dos exames laboratoriais estão dispostos na tabela 1.

**Tabela 1.** Análise bioquímica hormonal antes e após o início do tratamento para hipotireoidismo primário e insuficiência adrenal primária.

DATA	TSH ( $\mu$ UI/mL)	ACTH (pg/ml)	CORTISOL (mcg/dl)
08/07/2020 T0	7,98	-	-
23/04/2021 T1	5,76	-	-
25/05/2021 T1	3,57	-	-
28/06/2021 T0	-	1250	2,7
17/09/2021 T1	2,37	1250	5,6
22/04/2022 T1	-	1250	-
02/05/2022 T1	-	-	3,5
22/05/2022 T1	0,73	-	-

**Legenda:** T0 Antes do tratamento - T1 após o início do tratamento.

## Discussão

A insuficiência adrenal primária (IAP) é um distúrbio na síntese de hormônios produzidos na região do córtex da glândula adrenal, mineralocorticóides, glicocorticóides e andrógenos, possuindo uma prevalência relatada de 82 a 144 casos por milhão de pessoas. Os estudos epidemiológicos mostram

uma maior taxa da doença em mulheres entre 30 e 50 anos, em relação aos homens. A causa mais comum de IAP em adultos é a doença autoimune, com mais de 50% dos casos diagnosticados, exceto em países onde a tuberculose ainda é endêmica. A adrenalite autoimune, distúrbios infiltrativos, hemorrágicos e doenças infecciosas, configuram-se como os principais agentes etiológicos. (7)

Os hormônios adrenais, principalmente a aldosterona, o cortisol, a dehidroepiandrosterona e a androstenediona, atuam diretamente na manutenção da homeostase em vários sistemas. A aldosterona desempenha o papel de manutenção do equilíbrio hidroeletrólítico, criando repercussões sistêmicas, principalmente no sódio e na pressão arterial, quando em desequilíbrio. As ações mais conhecidas do cortisol são a atuação no metabolismo dos carboidratos, estimulando a gliconeogênese, proteínas, estimulando a proteólise, e lipídios, estimulando a lipólise. Outra atuação de grande relevância desse hormônio é a sua ação anti-inflamatória, podendo impedir a progressão de processos inflamatórios. A dehidroepiandrosterona e androstenediona estão vinculadas à biossíntese de hormônios sexuais.

As manifestações clínicas mais frequentemente encontradas são hiperpigmentação da pele, astenia, fadiga, anorexia, emagrecimento, diarreia, vômito, hipotensão postural, dores musculares e articulares ou até mesmo a crise adrenal, sendo essa considerada uma emergência médica. Achados laboratoriais atípicos como hiponatremia, hipercalemia e azotemia podem ser os primeiros indícios da doença.

O diagnóstico de (IAP) leva em consideração a dosagem de cortisol sérico basal. Valores inferiores a 5 µg/dl são indicativos de insuficiência adrenal. A presença de cortisol com valor < 5 µg/dl e de corticotropina (ACTH) elevado mais de 2 vezes acima do limite superior, 63-66 pg/ml, tem forte valor confirmatório para o diagnóstico. Em casos de valores dúbios, o teste de estimulação com corticotropina medindo os níveis de cortisol antes e 30 ou 60 minutos após a administração deve ser usado para confirmação. O tratamento está baseado na reposição hormonal. De forma geral, os esquemas terapêuticos podem ser feitos com glicocorticóides de ação curta como a hidrocortisona, duas a três doses fracionadas, ou glicocorticóides de ação prolongada como a prednisona ou prednisolona, na dose usual 5 mg/dia avaliando a necessidade de ajuste. A reposição de mineralocorticóides é feita com a fludrocortisona em dose usual de 0,1 mg/dia. (8) (9) (10)

O hipotireoidismo primário pode ser entendido como produção deficiente do hormônio tireoidiano pela glândula tireóide, sendo a tireoidite de Hashimoto, distúrbio autoimune, sua principal causa. A redução da secreção de tiroxina (T4) e tri-iodotironina (T3) leva a uma queda nas concentrações séricas dos dois hormônios, o que resulta em um aumento compensatório da secreção do hormônio TSH. Esse distúrbio atinge em maior número mulheres, entre 30-40 anos. A apresentação clínica leva em consideração fadiga, ganho de peso, presença de bócio, intolerância ao frio, constipação, pele fria, alopecia e distúrbios reprodutivos. O diagnóstico é pautado na dosagem de TSH sérico, T4 livre e anticorpos anti-TPO, na investigação de doença autoimune. O tratamento é feito com reposição de levotiroxina, em dose corrigida para o peso ideal, e acompanhamento do TSH a cada 6-8 semanas para ajuste de dose se necessário. (11) (12)

No caso que relatamos, após a confirmação da insuficiência adrenal primária e exclusão de etiologia infecciosa, neoplásica ou hemorrágica, podemos definir, com base em dados epidemiológicos, a origem autoimune como a mais provável. O diagnóstico de insuficiência adrenal primária de caráter autoimune, em concomitante associação com doença autoimune da tireoide e/ ou diabetes mellitus tipo 1 (DM1), configura a síndrome poliglandular autoimune tipo 2.

A abordagem terapêutica após a confirmação da síndrome poliglandular autoimune tipo 2 jamais pode ser feita com a reposição isolada de levotiroxina sem glicocorticóide, visto que pode levar a um desfecho negativo, com a instalação de um quadro potencialmente letal conhecido como crise adrenal. (13) A presença de síndrome poliglandular do tipo 2, frequentemente está associada a outras doenças de etiologia autoimune, como doença celíaca, vitiligo e falência ovariana, cabendo uma maior investigação clínica detalhada. (14)

### **Conclusão**

De acordo com o exposto, pode-se destacar a importância do conhecimento sobre a existência da síndrome poliglandular tipo 2, os principais distúrbios endócrinos e não-endócrinos associados, às variadas manifestações e apresentações clínicas existentes e principalmente sua correlação clínica com disfunção autoimune da tireoide e diabetes mellitus tipo 1. É válido lembrar ainda que nem sempre o diagnóstico de insuficiência adrenal primária autoimune e outra doença de caráter autoimune que configura a síndrome é feito conjuntamente, deixando clara a necessidade de uma investigação detalhada quando diagnosticado um dos componentes da síndrome. Após a instituição do plano terapêutico os pacientes devem passar por seguimento regular no serviço especializado mais próximo.

### **REFERÊNCIAS**

1. Singh G, Jialal I. Polyglandular Autoimmune Syndrome Type II [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): **StatPearls Publishing**; 2022.
2. Silajdzija E, Sofie Bliddal, Borgwardt L, Rossing M, Jarløv AE, Nielsen CJ, et al. Severe weight loss in a hypothyroid patient as an acute presentation of autoimmune polyglandular syndrome type II. **Hormones (Athens)**. 2022 Feb 19;21(2):317–22.
3. V BV. A Case of Autoimmune PolyGlandular Glandular Syndrome Type 2 (Schmidt's Syndrome). **The Journal of the Association of Physicians of India**. 2023 Jan 1;71(1):1.
4. Pham-Dobor G, Hanák L, Hegyi P, Márta K, Párniczky A, Gergics M, et al. Prevalence of other autoimmune diseases in polyglandular autoimmune syndromes type II and III. **Journal of Endocrinological Investigation**. 2020 Aug 17;43(9):1–9.
5. Bakkour A, Zakkor MD, Taha Khairy L, Horo R, Mohammed sharif Ahmed E, Alhussein H. Autoimmune polyglandular syndrome type 2: A case report. **Annals of Medicine and Surgery**. 2022 Jun;78:103742.

6. Akhila Swathanthra P, Kumar J, Dileep Unnikrishnan, Raj R. Case of autoimmune polyglandular syndrome type 2: how we uncovered the diagnosis. **BMJ Case Reports**. 2019 Feb 26;12(2):e227187–7.
7. Nascimento FH, Yochida BMR, Fortes BMF, De Souza BSC, De Souza DSC, De Souza ER, et al. Insuficiência adrenal - aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos e manejo terapêutico. **Brazilian Journal of Development**. 2023 Jan 13;9(1):3165–74.
8. BUONOCORE, Federica; ACHERMANN, John C. Primary adrenal insufficiency: New genetic causes and their long-term consequences. **Clinical Endocrinology**, London, v. 92, n. 1, p. 11-20, out./2019.
9. HELLESEN, Alexander; BRATLAND, Eirik; HUSEBYE., Eystein S. Autoimmune Addison's disease: An update on pathogenesis. **The Annales d'Endocrinologie**, Paris, v. 79, n. 3, p. 157-163,
10. Primary Adrenal Insufficiency Guideline Resources. **Endocrine Society**. [cited 2023 Jun 4].
11. Weetman AP. An update on the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. **Journal of Endocrinological Investigation**. 2020 Dec 17;
12. Ralli M, Angeletti D, Fiore M, D'Aguanno V, Lambiase A, Artico M, et al. Hashimoto's thyroiditis: An update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation. **Autoimmunity Reviews**. 2020 Oct;19(10):102649.
13. Calado M, Sousa M, Ema D, Nobre L. Síndrome Poliglandular Autoimune tipo 2: Caso Clínico e Breve Revisão. Maio de 2022. [cited 2023 Jun 5]. Available from: <https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/57673/1/MargaridaCNeves.pdf> .
14. Martins SC, Venade G, Teixeira M, Olivério J, Machado J, Marques J, et al. Autoimmune Polyglandular Syndrome type 2. *Revista Da Associação Médica Brasileira* . 2019 Dec