



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA**

RAFAEL OLIVEIRA DA SILVA GONÇALVES

**RASTREIO DE DOENÇAS AUTOIMUNES NO DIABETES MELLITUS DO TIPO 1
E SÍNDROMES POLIGLANDULARES AUTOIMUNES**

RIO DE JANEIRO

2024

Rafael Oliveira da Silva Gonçalves

**RASTREIO DE DOENÇAS AUTOIMUNES NO DIABETES MELLITUS DO TIPO 1 E
SÍNDROMES POLIGLANDULARES AUTOIMUNES**

Trabalho de Conclusão de Curso
(especialização) apresentada, ao Programa de
Residência Médica em Clínica Médica do
Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
da Universidade Federal do Rio de Janeiro,
como requisito parcial para obtenção do título
de Especialista em Clínica Médica.

Orientador (a) (es): Prof.^a Dra.

Joana Rodrigues Dantas Vezzani

Rio de Janeiro

2024

FOLHA DE APROVAÇÃO
Rafael Oliveira da Silva Gonçalves

**RASTREIO DE DOENÇAS AUTOIMUNES NO DIABETES MELLITUS DO
TIPO 1 E SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOIMUNE**

Trabalho de Conclusão de Curso (especialização) apresentada, ao Programa de Residência Médica em Clínica Médica do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Clínica Médica.

Aprovada em:

Orientadora: Joana Rodrigues Dantas Vezzani, Doutorado UFRJ

Gloria Maria Benamor Teixeira, Mestrado UFRJ

Rodrigo Bernardo Serafim, Doutorado UFRJ

Leonam Martins da Costa, Mestrado UFRJ

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer aos meus pais pelo apoio e amor incondicional.

Minha mãe, professora, mestre e doutora, pela inspiração e compartilhar a rotina, tornando-a mais leve.

Meu pai e meu irmão pelos princípios ensinados, exemplo de homens, meus melhores amigos.

Meus tios queridos, primos, primas, estrutura e rede de apoio essenciais

Agradeço também a universidade federal do Rio de Janeiro e ao HUCFF por me tornar médico e clínico.

Aos seguranças, companheiros de trabalho da saúde, faxineiros, todos os responsáveis por tornar possível o funcionamento do hospital.

Finalmente aos pacientes, pelos ensinamentos, carinho e exemplo de garra e força em momentos adversos, ressignificando muitos valores da minha vida.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Primeira doença a se manifestar em pacientes com SPA

Figura 2 - Associação mais frequente em pacientes com SPA tipo 2

Figura 3 - Desenvolvimento do DM1

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACTH	Hormônio Adrenocorticotrófico
APS	Síndrome Poliglandular Autoimune
CRH	Hormônio Liberador de Corticotrofina
DA	Doença de Addison
DM1	Diabetes Mellitus Tipo 1
GAD	Descarboxilase do Ácido Glutâmico
HbA1c	Hemoglobina Glicada
HLA	Antígeno Leucocitário Humano
IgA	Imunoglobulina A
ITT	Teste de Tolerância à Insulina
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
SPA	Síndrome Poliglandular Autoimune
TPO	Tiroperoxidase
TSH	Hormônio Estimulante da Tireoide
TTGO	Teste de Tolerância à Glicose Oral

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO

2 DEFINIÇÃO

2.1 SPA TIPO 1

2.2 SPA TIPO 2

3 DM 1: APRESENTAÇÃO CLÍNICA

4 DIAGNÓSTICO do DM 1

5 RASTREIO DE PRINCIPAIS CONDIÇÕES IMUNES ASSOCIADAS

5.1 DOENÇAS TIREOIDIANAS

5.2 DOENÇA CELÍACA

5.3 INSUFICIÊNCIA ADRENAL PRIMÁRIA

5.4 GASTRITE AUTOIMUNE

CONCLUSÃO

REFERÊNCIAS

1 INTRODUÇÃO

Após realizar o diagnóstico de uma doença endócrina autoimune, tanto pela presença da disfunção hormonal como de autoanticorpos, deve-se iniciar o tratamento adequado, mas também buscar ativamente sinais e ou sintomas de outras endocrinopatias imunomediadas, as quais podem estar associadas ou então se manifestarem posteriormente.

O Diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é uma das doenças crônicas mais comuns da infância e adolescência, decorre da destruição autoimune das células beta pancreáticas produtoras de insulina, evoluindo insulinopenia e hiperglicemia. Os autoanticorpos pancreáticos são os principais marcadores desse processo autoimune.

Pacientes com esse diagnóstico apresentam risco elevado de desenvolver outras doenças imunomediadas, dentre as quais tanto a tireoidite autoimune como a doença celíaca são as mais comumente associadas.

Conforme estudo realizado no Reino Unido, avaliando 1072 casos de DM1, a prevalência de autoanticorpos nessa população relacionados a doença celíaca, tireoidite autoimune e gastrite autoimune foram de 9%, 9,6% e 8,2% respectivamente. Mulheres apresentaram maior risco para autoimunidade, além de que 3,1% de todos os pacientes tinham dois ou mais autoanticorpos. (Kozhakhmetova, et. al., 2018).

As síndromes poliglandulares autoimunes correspondem a esses casos com múltiplas doenças imunomediadas, muitos desses pacientes também apresentam o diagnóstico de DM 1. Geralmente aqueles pacientes com DM1 que expressam antígeno leucocitário humano (HLA-DR3), têm maior predisposição a outras endocrinopatias associadas. Essa genotipagem não está disponível de rotineiramente, não sendo recomendada a sua realização para estimar esse risco.

2 DEFINIÇÃO

As síndromes poliglandulares autoimune (SPA) são endocrinopatias imunes raras caracterizadas pela coexistência de pelo menos 2 insuficiências de glândulas endócrinas de cunho autoimune.

Importante ressaltar que pode haver associação com doenças imunomedidas não necessariamente endócrinas, como artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico e miastenia grave.

Podem ser classificadas principalmente em tipo 1, 2, 3 e 4; sendo os dois subtipos principais a tipo 1 e 2. Elas são distinguidas de acordo com a idade de apresentação, combinações de doenças autoimunes, além das diferentes formas de herança genética. A SPA do tipo 2 é a mais comum, afetando cerca de 1,4-2/100.000 habitantes.

2.1 SAP TIPO 1

SAP tipo 1 trata-se de doença autoimune autossômica recessiva extremamente rara em que há mutações no gene AIRE, sendo assim monogênica, o qual se encontra no cromossomo 21q22.3 (Scott, et. al., 1998; Nagamine, et. al., 1998; Heino, et al., 1999). Não existe de fato correlação exata entre mutações genéticas e fenótipo, pois a progressão clínica é variável de acordo com fatores ambientais e com a mutação específica do gene AIRE.

O diagnóstico clínico é realizado pela presença de pelo menos dois dos seguintes: hipoparatireoidismo, candidíase mucocutânea crônica e insuficiência adrenal.

Tanto o hipoparatireoidismo quanto a candidíase mucocutânea são usualmente as primeiras doenças da síndrome a se manifestarem, aparecendo durante a infância ou adolescência.

O hipoparatireoidismo pode ou não estar associado com autoanticorpos contra os receptores sensíveis a cálcio. Já a candidíase mucocutânea leva ao acometimento oral significativo, podendo ser uma apresentação clínica isolada ou associado ao acometimento dos leitos ungueais ou até mesmo uma forma mais disseminada. (Ahonen, et al., 1990)

Já a insuficiência adrenal ocorre mais tarde, aproximadamente entre os 10-15 anos de idade, com a presença de autoanticorpos específicos, como os direcionados às

enzimas 17 e 21-alfa hidroxilases. (Ahonen, Miettinen, Perheentupa, 1987; Gylling, et. al., 2000).

Por mais que seja uma doença classicamente da pediatria, há uma forma não clássica de síndrome autoimune poliglandular do tipo 1 na qual a candidíase, cujas manifestações são similares às descritas acima, se manifesta mais tarde e não na infância, podendo estar relacionada ou não à síndrome autoimune poliglandular do tipo 2.

2.2 SPA TIPO 2

A SPA do tipo 2, é muito mais comum, sendo as manifestações mais frequente a tireoidite autoimune , DM tipo 1 e insuficiência adrenal, sendo possível identificar os autoanticorpos. Diferentemente da SPA 1, o padrão de herança é poligênico, não sendo encontrado um único gene responsável.

Estudos divergem sobre a doença mais prevalente na SPA2 , há relatos de que a insuficiência adrenal primária é sua principal manifestação, como no estudo da universidade de Baltimore nos Estados Unidos, através da revisão de 295 casos de pacientes com diagnóstico de doença de Addison (Neufeld, Maclaren, Blizzard; 1981).

Porém, na série de casos realizada pela Universidade Johannes Gutenberg de Mainz na Alemanha, analisando 151 pacientes no período de 1990 a 2003, a insuficiência adrenal foi prevalente em apenas 18,5% dos pacientes, sendo a doença autoimune da tireoide mais comum com 65,6% dos casos, DM1 em 60,9% e falência gonadal em 5,3%. Outras doenças autoimunes não endócrinas como anemia perniciosa, vitiligo e alopecia areata também foram descritas. Nessa população de pacientes com SPA 2, a primeira doença a se manifestar foi o DM tipo 1, com o diagnóstico em média, entre 20-29 anos (figura1). A associação mais comum foi DM e doença autoimune da tireoide (figura 1.2), sendo a doença tireoidiana a primeira a ser diagnosticada nesses pacientes com DM 1 (figura 1.1).

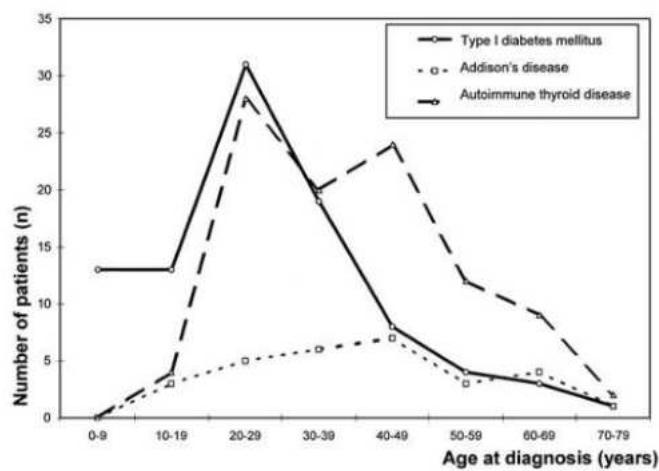


Figura 1 .

Idade na manifestação dos três principais componentes das endocrinopatias autoimunes em 151 pacientes com PAS II acompanhados em nossa instituição.

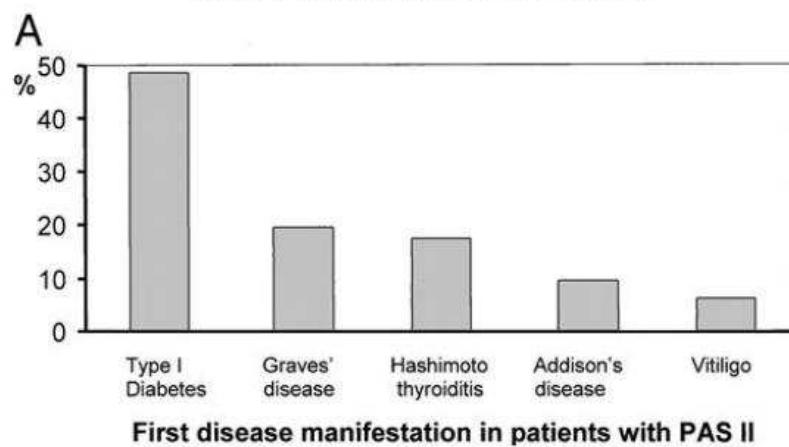
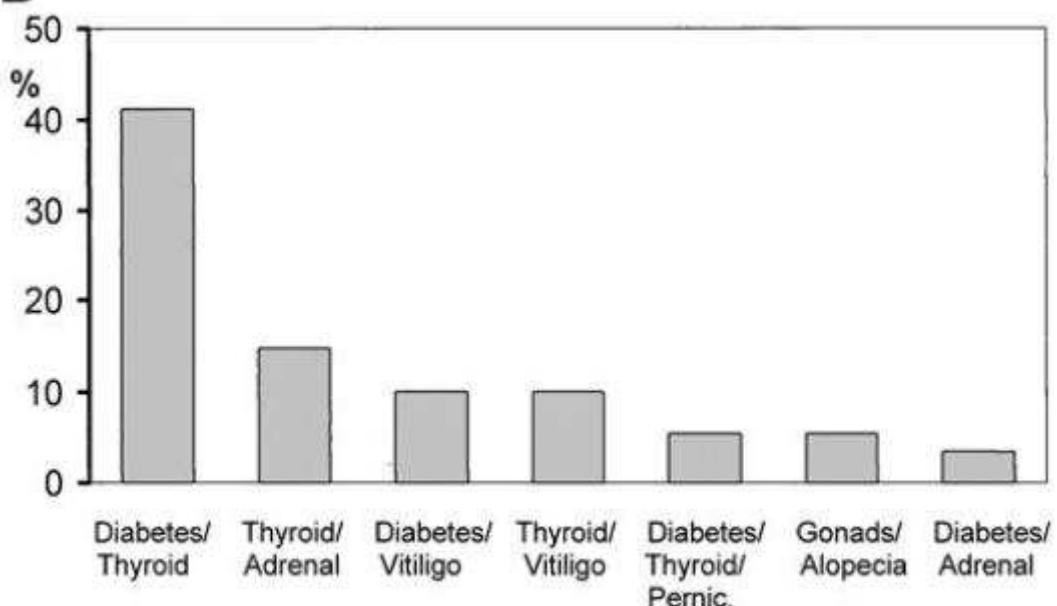


Figura 1 - Primeira doença a se manifestar em pacientes com SPA

B



Most frequent disease combinations in patients with PAS II

Figura 2 - Associação mais frequente em pacientes com SPA tipo 2

3 DM 1: APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Nos pacientes com DM1, os sintomas típicos da hiperglicemia costumam estar presentes, como poliúria, polidipsia, polifagia, perda de peso inexplicada e desidratação. A poliuria ocorre normalmente com níveis glicêmicos acima de 180 mg/dl, pois excede limiar de reabsorção renal de glicose, tornando assim a urina com maior quantidade de glicose e, consequentemente, provocando diurese osmótica, hipovolemia além de desidratação. Outros sugestivos, como noctúria, turvação visual, cansaço, infecções recorrentes (candidíase e periodontite) e má cicatrização de feridas podem gerar a suspeita do diagnóstico. Alguns pacientes podem ser diagnosticados por após um episódio de cetoacidose diabética (aproximadamente 30%), onde a insulinopenia leva a formação de corpos cetônicos, acidose metabólica, hálito cetônico, letargia, coma, podendo levar à óbito. Apesar de incomum, alguns pacientes podem ser diagnosticados em uma fase pré-clínica, indivíduos assintomáticos mas com uma disglicemia leve e com autoanticorpos pancreáticos. Atualmente, o DM1 pode ser divididos em 3 fases, conforme a figura 3.

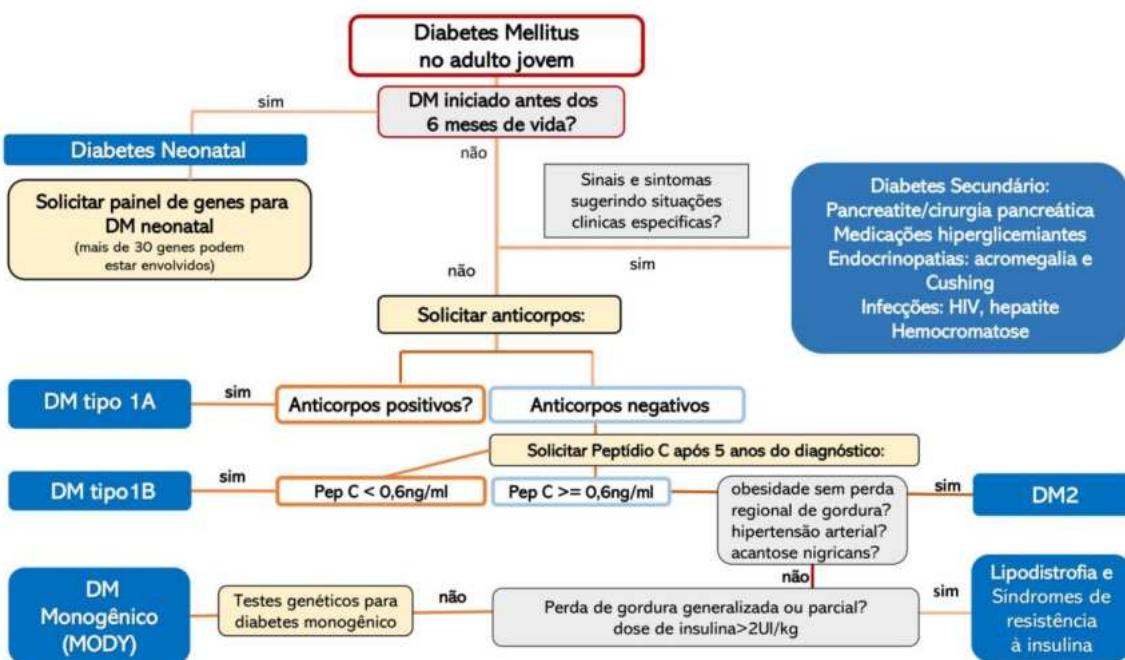


Figura 3 - Desenvolvimento do DM1

O DM 1 tem sua maior frequência na infância e adolescência, porém pode ocorrer em qualquer faixa etária. A cetoacidose é mais frequente nas crianças que nos adultos. Um grupo de pacientes pode ter uma apresentação mais insidiosa, oligossintomática, com reserva

pancreática e sem necessidade de insulina nos primeiros 6 meses de doença, e são chamados de Diabetes Autoimune Latente do Adulto. Tipicamente não fazem cetoacidose ao diagnóstico.

4 DIAGNÓSTICO do DM 1

Para realizar o diagnóstico de DM, deve ocorrer comprovação de hiperglicemia, a qual pode ser confirmada através da glicemia plasmática de jejum (Gj), teste de tolerância à glicose por via oral (TTGO) e a hemoglobina glicada (Hb1ac).

Devem ser realizados em todos os indivíduos com sintomatologia sugestiva ou então assintomáticos que apresentam fatores de risco para desenvolver essa condição.

Os valores para o diagnóstico de diabetes são : glicemia de jejum maior ou igual a 126, a HbA1c maior ou igual a 6,5%, glicemia no TTGO de 1 hora maior ou igual a 209 mg/dl ou 2 horas maior ou igual a 200 mg/dl. Caso apenas um esteja alterado, este deverá ser repetido para a confirmação. Em pacientes com sintomas clássicos de diabetes (poliúria,polidipsia, polifagia) associado à uma glicemia ao acaso maior do que 200 mg/dl já define o diagnóstico de diabetes.

Diferenças étnicas podem influenciar na medida da Hb1ac, principalmente em indivíduos afrodescendentes, já que apresentam naturalmente valores mais elevados e, consequentemente, possíveis testes falsamente positivos para o diagnóstico. (Ziemer, et. al., 2010).

Após o diagnóstico de diabetes, é importante definir se este é autoimune, DM 1, ou associado à resistência à insulina, diabetes mellitos tipo 2, ou até mesmo à formas monogenéticas (mais raras).

Para a confirmação da autoimunidade pancreática, devem ser dosados os seguintes anticorpos::anti-descarboxilase do ácido glutâmico (GAD), anticorpo anti-ilhotas, anti-insulina, anti-tirosina fosfatase IA-2 e IA-2B, e o antitransportador de zinco. Na população européia caucasiana, 98,2% dos pacientes com DM1 tinham ao menos 1 desses 4 anticorpos pancreáticos.

A aferição de mais de um autoanticorpo aumenta tanto a sensibilidade quanto especificidade diagnóstica apesar de ser mais custosa. No adulto,anti-GAD é o mais frequente e permanece detectável por mais tempo.

Portanto os marcadores de autoimunidade acompanhados de anamnese e exames ajudam na investigação de DM em pacientes adultos com a finalidade de diferenciar entre tipo 1 e 2. Importante observar que ao iniciar insulina, dentro de 10 a 14 dias, anticorpos podem se formar devido à exposição ao medicamento exógeno e, por isso, devem ser prontamente

dosados para não causar falso positivo. A avaliação da função pancreática através do peptídeo C pode ser útil em alguns casos específicos, especialmente após 3-5 anos do diagnóstico do diabetes, já que os pacientes com DM 1 podem ter uma produção pancreática residual nos primeiros anos do diabetes.

5 RASTREIO DE PRINCIPAIS CONDIÇÕES IMUNES ASSOCIADAS

Indivíduos com DM1 apresentam maior risco de comorbidades autoimunes quando comparados à população geral, 20 a 25% dos pacientes com DM1 são diagnosticados com outras doenças autoimunes, mas a doenças tireoidianas as mais frequentes (11,12).

5.1 DOENÇAS TIREOIDIANAS

A SBD orienta avaliação da função tireoidiana com pesquisa tanto de TSH como do anti-TPO no diagnóstico e posteriormente durante acompanhamento clínico. De acordo com os resultados, os exames podem ser repetidos anualmente, de 2 em 2 anos conforme resultados ou então a qualquer momento em que se suspeite de hipo ou hipertireoidismo.

5.2 DOENÇA CELÍACA

Nos pacientes mais jovens, recomenda-se a investigação de doença celíaca no momento do diagnóstico do DM1, assim como nos próximos anos, durante acompanhamento, em caso de sintomas gastrointestinais, baixa estatura ou diminuição da velocidade de crescimento.

É de extrema importância saber da associação da doença celíaca com o DM1 pois há diferentes formas de apresentação, sejam elas assintomáticas ou oligossintomáticas, ou com manifestações inespecíficas, como hipoglicemias inexplicáveis, controle metabólico ruim e queixas gastrointestinais vagas. (Puñales, et. al., 2019). Diarreia recorrente, constipação, perda ponderal inexplicada, dor abdominal, distensão abdominal, eructações e intolerância à lactose são os sintomas típicos gastrointestinais da doença celíaca, nem sempre presentes. Anemia ferropriva, deficiência de folato e/ou vitamina B12, elevação persistente de enzimas hepáticas, dermatite herpetiforme, fadiga, cefaleias, perdas fetais recorrentes, fertilidade reduzida, estomatite aftosa persistente, hipoplasia de esmalte, assim como doença metabólica óssea também podem sugerir o diagnóstico (Rúpolo, et. al., 1998).

O rastreamento para tal condição se faz através da detecção de anticorpos IgA transglutaminase tecidual ou endomísio, caso o paciente não apresente deficiência de IgA. Esta é imunodeficiência congênita mais comum, com prevalência média de 1:700 nascidos

vivos, e pode levar a falso negativos para doença celíaca (Rúpolo, et. al., 1998). Dependendo dos níveis séricos dos anticorpos, a endoscopia digestiva alta pode não ser necessária para o diagnóstico.

5.3 INSUFICIÊNCIA ADRENAL PRIMÁRIA

Apesar do rastreamento de insuficiência adrenal autoimune e gastrite autoimune não ser recomendado rotineiramente, em caso de suspeita clínica, deve-se buscar autoanticorpos relacionados, devido à sua associação com casos de DM1.

A insuficiência adrenal primária (doença de Addison – DA) de etiologia autoimune é uma doença rara, com taxa de incidência de 90 a 140 pessoas por milhão.

Mais da metade dos pacientes com DA apresentam outras doenças autoimunes, principalmente doenças associadas às síndromes autoimunes poliglandulares (SAP)

A presença de autoanticorpos contra o córtex adrenal é característica da insuficiência adrenal autoimune assim como na oofrite autoimune. Nos adultos com DM1, 1% a 2% desenvolvem DA, porém, a incidência de DM1 em pacientes com DA é de 10% a 18%.

Fadiga, hipotensão, perda de peso não intencional, diminuição do apetite, náuseas, desejo de alimentos salgados, hiperpigmentação da pele e mucosas, hipoglicemias inexplicáveis além de redução da demanda de insulina podem sugerir o diagnóstico de DA. Alterações laboratoriais como eosinofilia não explicável, hiponatremia e hipercalemia também podem ser encontradas. A DA deve ser investigada nos pacientes com DM 1 e hipoglicemias frequentes não justificáveis mesmo sem os sintomas clássicos da insuficiência adrenal.

Como a dosagem dos autoanticorpos anti 21 hidroxilase e anti17 hidroxilase não estão disponíveis amplamente, o diagnóstico deve ser feito pela dosagem do cortisol basal, com os de estimulação com ACTH/CRH (que tem custo elevado) e o teste de hipoglicemia induzida por insulina (chamado teste de tolerância à insulina -ITT). A hipoglicemia estimula a secreção de cortisol. No teste, aplica a insulina regular no paciente para induzir a hipoglicemia, e após 30 e 60 minutos da hipoglicemia, os níveis de cortisol no sangue são medidos com a finalidade de avaliar incremento ou não do cortisol basal.

5.4 GASTRITE AUTOIMUNE

Em pessoas com DM1 a prevalência é de três a cinco vezes maior do que na população geral, principalmente nas quais há presença de anticorpos anti-células parietais e anti-fator intrínseco. Caso paciente apresente anemia, especialmente macrocítica, associada ou não a sintomas gastrointestinais, recomenda-se pesquisar os anticorpos. Não há uma recomendação formal para rastreamento de rotina, porém deve-se ter elevada suspeição diagnóstica.

Endoscopia digestiva alta com biópsia também pode auxiliar, principalmente nos casos de anemias por deficiência de ferro, vitamina B12 ou níveis séricos elevados de gastrina.

CONCLUSÃO

Tanto o rastreio como a suspeição de doenças autoimunes em pacientes com diabetes tipo 1 ou doenças endócrinas autoimunes é uma prática necessária que pode proporcionar benefícios substanciais em termos de saúde geral e qualidade de vida dos pacientes. A instalação de protocolos de rastreio efetivos, a promoção da conscientização entre profissionais de saúde e pacientes são passos fundamentais para a gestão otimizada dessas condições crônicas.

SAP é uma condição complexa que envolve a disfunção de múltiplas glândulas endócrinas devido à autoimunidade. Essa síndrome pode levar a uma série de doenças associadas, como diabetes tipo 1, tireoidite autoimune, doença celíaca, insuficiência adrenal, ooforite autoimune, entre outras.

Podem apresentar um impacto significativo na vida dos pacientes, apesar de muitas vezes os sinais clínicos ou exames laboratoriais sejam sutis. Além disso, as comorbidades de base podem mascarar possíveis diagnósticos associados e, portanto, sua compreensão é vital para um diagnóstico e tratamento eficazes.

REFERÊNCIAS

- AHONEN, P.; MIETTINEN, A.; PERHEENTUPA, J. Adrenal and steroid cell antibodies in patients with autoimmune polyglandular disease type I and risk of adrenocortical and ovarian failure. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 64, p. 494, 1987.
- AHONEN, P.; MYLLÄRNIEMI, S.; SIPILÄ, I.; PERHEENTUPA, J. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dysplasia (APECED) in a series of 68 patients. **The New England Journal of Medicine**, v. 322, p. 1829, 1990.
- GYLLING, M. et al. ss-cell autoantibodies, human leukocyte antigen II alleles, and type 1 diabetes in autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dysplasia. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 85, p. 4434, 2000.
- HEINO, M. et al. Análises de mutação de pacientes norte-americanos com APS-1. **Human Mutation**, v. 13, p. 69, 1999.
- HUGHES, J. W. et al. Autoimmune diseases in children and adults with type 1 diabetes from the T1D Exchange clinic registry. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 101, n. 12, p. 4931-4937, 27 set. 2016.
- J. PEDIATR. (RIO J.). IgA deficiency, immunoglobulins, immunodiffusion, IgA, IgA secretory. **Jornal de Pediatria**, v. 74, n. 6, p. 433-440, 1998.
- KOZHAKHMETOVA, A. et al. Um quarto dos pacientes com diabetes tipo 1 tem autoimunidade não-ilhota coexistente: as descobertas de um estudo familiar baseado na população do Reino Unido. **Clinical and Experimental Immunology**, v. 192, p. 251, 2018.
- KRZEWSKA, A.; BEN-SKOWRONEK, I. Effect of associated autoimmune diseases on type 1 diabetes mellitus incidence and metabolic control in children and adolescents. **Biomedical Research International**, v. 2016, p. 6219730, 20 jul. 2016.
- MANTOVANI, R. M.; MANTOVANI, L. M.; DIAS, V. M. A. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: prevalence and risk factors. **Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism**, v. 20, n. 6, p. 669-675, jun. 2007.
- MERGER, S. R.; LESLIE, R. D.; BOEHM, B. O. The broad clinical phenotype of Type 1 diabetes at presentation. **Diabetic Medicine**, v. 30, p. 170, 2013.

NAGAMINE, K. et al. Clonagem posicional do gene APECED. **Nature Genetics**, v. 17, p. 393, 1997.

NEUFELD, M.; MACLAREN, N. K.; BLIZZARD, R. M. Dois tipos de doença de Addison autoimune associados a diferentes síndromes poliglandulares autoimunes (PGA). **Medicine (Baltimore)**, v. 60, p. 355, 1981.

PUÑALES, M. et al. Prevalence of celiac disease in a large cohort of young patients with type 1 diabetes. **Pediatric Diabetes**, v. 20, n. 4, p. 414-420, 3 abr. 2019.

SCOTT, H. S. et al. Mutações comuns em pacientes com poliendocrinopatia autoimune-candidíase-distrofia ectodérmica de diferentes origens. **Molecular Endocrinology**, v. 12, p. 1112, 1998.

ZIEMER, D. C. et al. Glucose independent, black-white differences in hemoglobin A1c levels: a cross-sectional analysis of 2 studies. **Annals of Internal Medicine**, v. 152, n. 12, p. 770-777, 15 jun. 2010. DOI: 10.7326/0003-4819-152-12-201006150-00004.