

SÍNDROMES POLIGLANDULARES AUTOIMUNES: UMA REVISÃO GERAL EM BUSCA NOVAS EVIDÊNCIAS

Recebido em: 28/08/2023

Aceito em: 26/09/2023

DOI: 10.25110/arqsaude.v27i9.2023-024

Francisco Rômulo Soares Tavares¹
Ligia Cristina Lopes de Farias²
Alana Abrantes Nogueira de Pontes³
Catia Sueli de Sousa Eufrazino Gondim⁴
Manuella Nery Dantas Crisanto⁵
Jamilly Veríssimo Meira Teixeira⁶

RESUMO: As Síndromes Poliglandulares Autoimunes (SPA) são consideradas endocrinopatias raras em que ocorrem alterações autoimunes nas glândulas endócrinas, acompanhadas de outras doenças não endócrinas. Tendo em vista a complexidade de associações em cada subtipo, suas particularidades e gênese dos mecanismos envolvidos, este artigo busca, através de uma meta-análise, equacionar seus aspectos descritivos mais atuais e importantes para a prática clínica. As SPA podem ser classificadas nos tipos I, II, III e IV de acordo com a idade de início e os órgãos afetados. Interações complexas entre fatores genéticos, epigenéticos e ambientais provavelmente contribuem para o desenvolvimento dessas síndromes, que idealmente devem ser diagnosticadas em estágios iniciais, dada a sua alta morbidade e mortalidade. O tratamento adequado de cada uma das alterações é essencial para preservar a qualidade de vida dos pacientes.

PALAVRAS-CHAVE: Síndrome Poliglandular Autoimune; Estudo Genético; Doença de Addison; Hipoparatiroidismo.

AUTOIMMUNE POLYGLANDULAR SYNDROMES: A GENERAL REVIEW IN SEARCH OF NEW EVIDENCE

ABSTRACT: Autoimmune Polyglandular Syndromes (APS) are considered rare endocrinopathies characterized by autoimmune alterations in the endocrine glands, accompanied by other non-endocrine diseases. Bearing in mind the complexity of associations in each subtype, its particularities and the genesis of the mechanisms involved, this article seeks, through meta-analysis, to equate its most current and important descriptive aspects for clinical practice. APS can be classified into types I, II, III and IV according to age of onset and affected organs. Complex interactions between genetic, epigenetic, and environmental factors likely contribute to the development of

¹ Residente em Endocrinologia e Metabologia. Universidade Federal de Campina Grande (UFCG).

E-mail: mtstavares.rt@gmail.com

² Mestra pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Universidade Federal de Campina Grande (UFCG). E-mail: ligia_lopes@msn.com

³ Doutora em Medicina e Saúde pela Universidade Federal da Bahia (UFBA). Universidade Federal de Campina Grande (UFCG). E-mail: alanaabrantess93@gmail.com

⁴ Mestre em Endocrinologia pela Universidade de Pernambuco (UPE). Universidade Federal de Campina Grande (UFCG). E-mail: cattiasse@gmail.com

⁵ Residente em Endocrinologia e Metabologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN). Universidade Federal de Campina Grande (UFCG). E-mail: manuellanerydc@gmail.com

⁶ Mestre em Tecnologia e Saúde pela Universidade Estadual da Paraíba (UEPB). Universidade Federal de Campina Grande (UFCG). E-mail: jamillyteixeiraendocrino@gmail.com

these syndromes, which ideally should be diagnosed at an early stage, given their high morbidity and mortality. Appropriate treatment of each of the alterations is essential to preserve the quality of life of patients.

KEYWORDS: Polyglandular Autoimmune Syndrome; Genetic Study; Addison's Disease; Hypoparathyroidism.

SÍNDROMES POLIGLANDULARES AUTOINMUNES: UNA VISIÓN GENERAL DE LA BÚSQUEDA DE NUEVAS EVIDENCIAS

RESUMEN: Los Síndromes Polilandulares Autoinmunes (SPA) se consideran endocrinopatías raras en las que se producen cambios autoinmunes en las glándulas endocrinas, acompañadas de otras enfermedades no endocrinas. En vista de la complejidad de las asociaciones en cada subtipo, sus particularidades y la génesis de los mecanismos involucrados, este artículo busca, a través de un metaanálisis, considerar sus aspectos descriptivos más actualizados e importantes para la práctica clínica. Las ZEPA podrán clasificarse en los tipos I, II, III y IV según la edad de inicio y los órganos afectados. Las complejas interacciones entre los factores genéticos, epigenéticos y ambientales probablemente contribuyan al desarrollo de estos síndromes, que idealmente deberían ser diagnosticados en etapas tempranas, dada su alta morbilidad y mortalidad. El tratamiento adecuado de cada cambio es esencial para preservar la calidad de vida de los pacientes.

PALABRAS CLAVE: Síndrome Polilandular Autoimmune; Estudio Genético; Enfermedad de Addison; Hipoparatiroidismo.

1. INTRODUÇÃO

As síndromes poliglandulares autoimunes (SPAs) são entidades complexas e heterogêneas que compreendem uma variedade de alterações associadas à hipo/hiperfunção das glândulas endócrinas e a anormalidades imunológicas, podendo ocorrer desde a infância até a idade adulta avançada. Pelo fato dessas condições serem raras e apresentarem elevada variedade de manifestações clínicas, uma abordagem baseada em evidências representa um verdadeiro desafio (BAKER, 2004; PHAM-DABOR *et al*, 2020).

A depender da faixa-etária e dos órgãos envolvidos, as SPAs podem ser subdivididas em quatro tipos (I, II, III e IV). De modo geral, o tipo I ocorre na infância ou adolescência, sendo caracterizado pela tríade clássica de candidíase mucocutânea crônica, hipoparatiroidismo e insuficiência adrenal primária. O tipo II, por sua vez, ocorre na idade adulta e tem como componente endócrino maior e obrigatório a doença de Addison, geralmente combinada a doença autoimune da tireoide e/ou diabetes mellitus tipo 1. O tipo III também ocorre em adultos e é determinada pela existência de uma tríade formada por doença tireoidiana autoimune e outras duas doenças autoimunes, desde que

não haja a doença de Addison. Já o tipo IV representa a forma mais heterogênea, abrangendo uma vasta diversidade de doenças glandulares autoimunes que não são contempladas nos outros subtipos (KAHALY, 2009; ULUAGA, 2013).

A compreensão e manejo das SPAs é de extrema importância para o médico, uma vez que a não identificação leva ao subdiagnóstico da condição, impactando a qualidade de vida dos indivíduos afetados. Dessa forma, a detecção precoce levaria à reposição hormonal adequada, - que é de vital importância, particularmente quando associada à insuficiência adrenal ou tireoidiana -, além de viabilizar um acompanhamento familiar próximo, considerando o padrão de herança apresentado pelas variantes dessa síndrome (PHAM-DOBOR *et al*, 2020).

Tendo em vista a dificuldade que parcela significativa da comunidade médica em reconhecer essas entidades e a escassez de publicações referentes ao tema na literatura científica brasileira, enxergou-se a oportunidade de realizar uma análise das SPAs, investigando não somente os aspectos clínicos e fisiopatológicos, mas também as nuances teóricas e práticas que essas síndromes engendram. Sendo assim, o objetivo deste estudo é sintetizar os aspectos clínicos, epidemiológicos, classificatórios, genéticos, imunológicos e terapêuticos que envolvem as SPAs.

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática desenvolvida com base no *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis: The PRISMA Statement* e propõe a compilação de conclusões de diversas publicações sobre as Síndromes Poliglandulares Autoimunes (SPAs).

A busca dos artigos se deu em junho de 2023. Para a execução dessa etapa, valeu-se de duas bases de dados: Publisher Medline (PubMed) e Scientific Electronic Library Online (SciELO). Utilizou-se o descritor “Poliendocrinopatias Autoimunes” e o seu correspondente em inglês “ Polyendocrinopathies, Autoimmune”, extraídos das plataformas *Descritores em Ciências da Saúde (DeCS)* e *Medical Subject Headings (MeSH)*, respectivamente.

Os critérios de elegibilidade foram definidos a partir da temática da pesquisa e, para a posterior avaliação, foram incluídos artigos publicados entre 2018 e 2023, nos idiomas português e inglês, disponíveis na íntegra de forma gratuita. O processo de exclusão foi realizado com o auxílio do aplicativo *Rayyan*, um *software* que conta com

um sistema prático para viabilizar a execução metodológica de revisões sistemáticas, revelando a existência de artigos duplicados e exibindo os resumos de cada publicação.

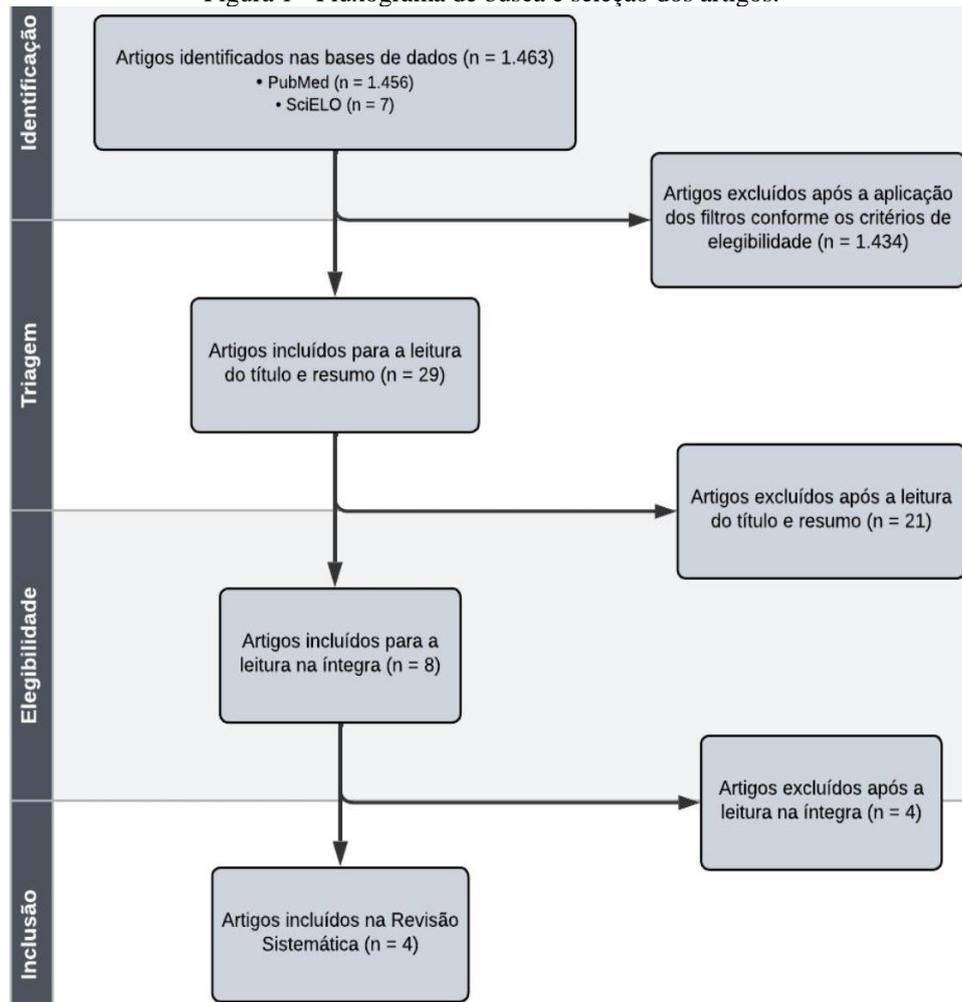
Dessa maneira, os trabalhos encontrados nas bases de dados foram introduzidos no *Rayyan* e excluídos conforme os seguintes critérios: artigos duplicados, artigos pagos, teses, monografias, capítulos de livros, além daqueles com título e resumo julgados inadequados. Estudos sobre tratamentos inovadores para a SPAs (a exemplo da terapia com diferenciação de células pluripotentes) e realizados majoritariamente *in vitro* também foram desconsiderados.

3. RESULTADOS

Do total de 1.463 artigos identificados com a busca dos descritores, 1.456 foram encontrados no PubMed e sete no SciELO. Após a aplicação dos critérios de elegibilidade mediante a ferramenta de filtros própria das bases de dados, foram excluídas automaticamente 1.434 publicações.

A seguir, foi realizada a leitura do título e resumo das 29 pesquisas remanescentes, descartando-se 21 pelo fato de não se enquadrarem nos objetivos desta pesquisa. Após a leitura completa dos oito trabalhos que permaneceram, excluíram-se mais quatro por terem sido julgados como desinteressantes pelos autores para a construção deste estudo. Por diversos fatores, o de maior preponderância foi a falta de significância estatística e correlação de patológicas não habituais aquelas já reconhecidas em livros textos. Sendo assim, a presente revisão foi composta de quatro artigos (Figura 1) e o Quadro 1 exibe a síntese dos seus principais achados.

Figura 1 - Fluxograma de busca e seleção dos artigos.



Fonte: Elaboração dos autores, 2023.

Quadro 1 - Informações sintetizadas dos artigos selecionados.

| Autores e ano | Tipo de estudo | Achados relevantes |
|------------------------------|---------------------|--|
| CONSTANTINE ; LIONAKIS, 2019 | Revisão sistemática | <ul style="list-style-type: none"> Recentemente, descobriu-se que o fenótipo clínico de pacientes com SPA-1 é muito mais amplo e profundo do que se pensava: existem mais de 30 manifestações distintas, sendo que 25 formas afetam órgãos não endócrinos. Reconhecer essas manifestações adicionais que surgem precocemente no decurso da doença pode diminuir o atraso diagnóstico e permitir uma intervenção terapêutica imediata. O estudo propõe a incorporação da erupção urticariforme, da hipoplasia do esmalte dentário e da má absorção intestinal aos critérios clássicos da tríade diagnóstica da SPA-1 utilizada atualmente nos Estados Unidos. A aplicação desses critérios expandidos viabilizaria um diagnóstico em média quatro anos mais cedo se comparado aos critérios diagnósticos da tríade clássica, prevenindo complicações graves e potencialmente fatais |

| | | |
|---|---|---|
| <p>PHAM-DOBOR <i>et al.</i>, 2020</p> | <p>Meta-análise</p> | <ul style="list-style-type: none"> • A triagem das SPAs enfrenta barreiras econômicas e temporais, pois a busca por autoanticorpos orgãoespecíficos é cara e a manifestação da segunda doença autoimune pode ser tardia, levando décadas. • A prevalência de doenças tireoidianas autoimunes na população geral é 40-200 vezes maior que a doença de Addison, levando a mais diagnósticos de SPA-3 comparado a SPA-2. • A categorização dos pacientes que sofrem de duas ou mais doenças autoimunes que compõem subtipos das SPAs não é uma tarefa clara para os clínicos, fazendo com que suas condições sejam manejadas individualmente e não como parte de uma síndrome. • É imperioso o desenvolvimento de protocolos relevantes de triagem para identificar esses pacientes em tempo hábil, bem como estimar a prevalência real das associações. |
| <p>SAVVATEEVA <i>et al.</i>, 2021</p> | <p>Ensaio clínico</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Foi realizado um ensaio multiplex baseado em microarranjos de DNA para detecção simultânea de autoanticorpos orgãoespecíficos (anti-21-OH, anti-GAD-65, anti-IA2, anti-ICA, anti-TG e anti-TPO) e específicos de SPA-1 (anti-IFN-ω, anti-IFN-α-2a e anti-IL-22). • A prevalência de autoanticorpos diferiu entre os grupos de controle saudáveis, pacientes com doenças endócrinas não autoimunes, pacientes com doenças endócrinas autoimunes isoladas e pacientes com SPA. • Os pacientes com SPA-1 foram caracterizados pela presença de pelo menos dois autoanticorpos específicos (especificidade de 99,5% e sensibilidade de 100%), sendo que 89% deles apresentou positividade para os três. • Embora desempenhe um papel auxiliar em vez de absoluto no diagnóstico da SPAs, a detecção de autoanticorpos circulantes, especialmente mais de um, pode ser uma ferramenta altamente eficaz para revelar autoimunidade oculta. |
| <p>ZHAN; CAO, 2021</p> | <p>Relato de caso e revisão integrativa</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Foi descrito um caso SPA-1 de início tardio com sintomas de tetania persistente devido a hipocalcemia. Avaliações clínicas extensas revelaram que o paciente apresentou manifestações além da tríade clássica, e o sequenciamento genético evidenciou uma mutação no gene regulador autoimune (AIRE). • Devido à sua raridade e alta diversidade de manifestações, a SPA-1 pode ser facilmente diagnosticada de forma equivocada ou com atraso. Sendo assim, o diagnóstico baseado principalmente na tríade clássica pode ser considerado desatualizado. • A variabilidade clínica significativa, mesmo entre irmãos com genótipo AIRE idêntico, aponta para a possibilidade de interação entre fatores genéticos, epigenéticos e ambientais. |

Fonte: Elaboração dos autores, 2023.

4. DISCUSSÃO

4.1 Classificações e Aspectos Epidemiológicos

4.1.1 Síndrome poliglandular autoimune tipo I (SPA-1)

A SPA-1 ou poliendocrinopatia autoimune, candidíase e distrofia ectodérmica (APECED) começa a manifestar-se na infância, com um pico entre 3 e 5 anos de idade, ou na adolescência. Acontece em 1 a cada 100.000, sendo relatada uma maior frequência em populações oriundas da Suíça, da Finlândia, do norte da Itália e naquelas em que há um elevado grau de consanguinidade, representando um enriquecimento para mutações "assinatura" fundadoras correspondentes no gene AIRE. Além disso, é relativamente predominante em indivíduos do sexo feminino, com uma relação feminino/masculino de 0,8:2,4 (KAHALY, 2009; CONSTANTINE, 2019).

A manifestação inicial costuma ser a candidíase (70-80% dos pacientes) que, majoritariamente, é restrita à mucosa oral, apresentando-se como forma leve de queilite. Normalmente, acomete menos de 5% da superfície corporal e formas generalizadas podem acontecer em pacientes imunocomprometidos (KAHALY, 2009; PUN, 2011).

O hipoparatiroidismo (70-93%) é, em geral, a primeira desregulação endócrina a ocorrer. Sua apresentação varia conforme o sexo, afetando 98% das meninas e 71% dos meninos. Complicações como convulsões, cardiomiopatia dilatada, calcificações cerebrais, vasculares podem acontecer em decorrência do desequilíbrio do metabolismo fosfocálcico (PUN, 2011).

A insuficiência adrenal (60-100%) geralmente surge antes dos 15 anos de idade. A avidez pelo sal, a hiperpigmentação cutânea, a desidratação na hiponatremia e hipercalcêmica são sinais sugestivos. Há também a possibilidade do diagnóstico casual ao realizar um controle analítico, com clínica silenciosa, só perceptível na descompensação (KAHALY, 2009; PUN, 2011).

Além disso, pode haver hipogonadismo hipergonadotrófico (12%-60%), com prevalência 3 vezes maior em mulheres. A doença tireoidiana autoimune é muito menos frequente no SPA-1 do que no SPA-2, com prevalência de hipotireoidismo de 3-10%. (KAHALY, 2009; OWEN, 2009).

Sugere-se que o Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) esteja presente em 18% dos casos. Anomalias ectodérmicas (ceratoconjuntivite e hipoplasia do esmalte dentário), vitiligo e alopecia também estão correlacionadas. Menos comumente, a deficiência de somatotropina é encontrada como resultado de insuficiência hipofisária, gastrite atrófica,

anemia perniciosa, hepatite autoimune, nefrite túbulo-intersticial, bronquite, hipertensão pulmonar, síndrome de Sjögren, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, vasculite, blefarite, urticária ou miastenia gravis (GUIMARÃES, 2012).

4.1.2 Síndrome poliglandular autoimune tipo II (SPA-2)

A SPA-2 é a forma mais comum das imunoendocrinopatias, sendo caracterizada pela coexistência entre a doença de Addison (DA), a doença autoimune da tireoide e/ou o DM1. O hipogonadismo primário, a anemia perniciosa e a doença celíaca também são comumente associadas. A sua prevalência varia de 4-5 a cada 100.000 habitantes ou 1 a 20.000 habitantes. Manifesta-se principalmente em jovens adultos e é mais frequente na população feminina, com proporção de 3:1 (NEUFELD, 1980; OWEN, 2009; PHAN-DOBOR, 2020).

Para estabelecer o diagnóstico da SPA-2, a DA combinada a doença autoimune da tireoide e/ou DM1 é necessária como base. Aproximadamente 10% dos pacientes apresentam a tríade completa. Os menores critérios encontrados são somados para completar o espectro clínico e a abordagem terapêutica de cada caso (NEUFELD, 1980; ROBLES, 2002).

No estudo de Betterle, a doença autoimune da tireoide foi identificada de 70% a 90% dos pacientes e a DM1 em 20% a 50%. A primeira alteração endócrina a aparecer foi a insuficiência adrenal, em 50% dos pacientes; doença autoimune da tireoide em 30% e DM1 20%. A doença autoimune da tireoide compreendeu uma variedade de distúrbios, incluindo tireoidite de Hashimoto, hipotireoidismo atrófico e, menos comumente, doença de Graves ou tireoidite pós-parto (BETTERLE, 2002).

Por outro lado, no estudo de Van (2009), o achado mais frequente foi doença de Addison associada à tireoidite autoimune (80%), seguido da associação de tireoidite com anemia perniciosa (60%). Também foi observada uma alta frequência de deficiência de vitamina B12 em pacientes com comprometimento neuronal grave. Como consequência desse déficit no metabolismo axonal, a anemia megaloblástica foi associada à gastrite linfocítica crônica, sendo evidenciada por biópsias que orientaram o envolvimento de células parietais pelo sistema imunológico e o achado hematológico que indicou o diagnóstico de anemia megaloblástica (VAN, 2009).

4.1.3 Síndrome poliglandular autoimune tipo III (SPA-3) e IV (SPA-4)

A SPA-3 é uma condição autossômica dominante e poligênica que se manifesta na idade adulta. Caracteriza-se pela presença de doença tireoidiana autoimune, juntamente com outras duas doenças autoimunes que podem incluir diabetes mellitus tipo 1A, anemia perniciosa ou doença autoimune não endócrina, como vitiligo, alopecia, sarcoidose, síndrome de Sjögren, artrite reumatoide hepatite autoimune, miastenia gravis, vasculite, cirrose biliar primária ou doença celíaca, desde que não haja DA (KAHALY, 2009; ULUAGA, 2013).

Em uma série de casos de 107 pacientes com distúrbio autoimune da tireoide, 103 tinham tireoidite de Hashimoto ou doença de Graves coexistente com doenças gastrointestinais autoimunes como a doença celíaca, gastrite autoimune crônica. (HANSEN, 2015).

Dentro da SPA-3, foram denominados, ainda, três subtipos específicos: IIIA, com tireoidite autoimune e diabetes mellitus tipo 1A; IIIB, com tireoidite autoimune e anemia perniciosa; e IIIC (mais comum), com tireoidite autoimune, vitiligo e alopecia, além de outras doenças autoimunes específicas de órgãos (KAHALY, 2009; ULUAGA, 2013).

Uma outra classificação digna de nota da síndrome poliglandular é o tipo IV (SPA-4), que refere-se à combinação de duas ou mais doenças autoimunes que não se enquadra nas outras subdivisões da síndrome. Um exemplo mais tangível da SPA-4 seria um indivíduo que apresenta simultaneamente a doença de Addison e o hipogonadismo (ULUAGA, 2013).

4.2 Imunidade

As SPAs afetam indivíduos geneticamente predispostos com infiltração linfomonocitária constatada. As bases dos mecanismos etiológicos e patológicos apoiam-se em processos multifatoriais de agressão imune às glândulas. Essa condição decorre principalmente da perda da imunotolerância contra autoantígenos, que podem representar a alteração na supressão de células auto-reativas ou a presença de antígenos estranhos ao organismo (SIMÕES, 2010; MORALES, 2012; BECKER, 2015).

Esse processo hipotético teria como início a ação de células apresentadoras de antígenos (células dendríticas) que ativariam células T auxiliares específicas de antígenos, ocasionando processos citotóxicos (Th-1) contra as glândulas. Em seguida, através da ativação de citocinas, haveria a amplificação da cascata de eventos. Monócitos

e macrófagos também são ativados nesses processos. Além disso, defeitos na regulação do CD4 CD25+ e em sua capacidade supressora podem ser identificados. Então, quando a perda da regulação imunológica é gerada, a autoagressão aparece (MICHELS, 2009; QUEIROZ, 2008).

A SPA-1, por sua vez, segue um padrão de herança autossômico recessivo, relacionada a mutações no gene AIRE que está localizado no cromossomo 21q22.3. Tal gene é expresso majoritariamente no timo, linfonodos e fígado fetal, indicando a sua contribuição no funcionamento adequado do sistema imunológico. Além disso, o AIRE codifica uma proteína que desempenha um papel nos processos de autoimunidade e imunodeficiência, o que explica a diversidade de manifestações observadas nesse subtipo específico. A ausência dessa proteína resulta na falha na seleção negativa de linfócitos T autorreativos, levando a um ataque multiorgânico. Ademais, a presença de anticorpos direcionados contra antígenos de diferentes órgãos, principalmente enzimas intracelulares, desempenha um papel fundamental no desenvolvimento da SPA-1 (PONRANJINI, 2012).

Outra sugestão seria que o desenvolvimento da autoimunidade múltipla no contexto das SPAs possa ser justificado por um ou mais epítomos compartilhados, sejam eles agentes ambientais ou um autoantígeno comum presente em vários tecidos endócrinos. Uma hipótese existente é que os órgãos derivados da mesma camada germinativa expressariam autoantígenos específicos, os quais teriam como alvo os órgãos acometidos. Segundo essa teoria, o SPA-2 resultaria do comprometimento de diferentes camadas: o mesoderma (córTEX adrenal) e a endoderme (glândula pancreática e/ou tireoidiana), por dois autoantígenos distintos ou por um único autoantígeno comum a ambas as camadas (BECKER, 2015).

Diante disso, as SPAs em geral são marcadas por um estágio potencial na qual são detectados anticorpos circulantes contra células-alvo, mas sem alteração funcional aparente. Posteriormente, ocorre um estágio subclínico de infiltração mononuclear com predomínio de linfócitos e uma destruição glandular progressiva, sendo possível verificar alterações nos testes funcionais. Por fim, há um estágio final com manifestações clínicas bem definidas que corroboram a insuficiência glandular (SIMÕES, 2010; MORALES 2012).

A doença caracteriza-se pela substituição de tecido fisiológico por um tecido fibroso, havendo, assim, uma redução significativa no peso glandular. Um exemplo disso

é o que acontece com a glândula adrenal que passa a ter um peso aproximado de apenas 1g, em comparação com o seu peso normal de 3 a 5g. Essa condição distingue-se da insuficiência adrenal de etiologia tuberculosa, em que massas e calcificações são frequentemente observadas (SIMÕES, 2010; BECKER, 2015).

Conforme observado, viu-se que em todos os subtipos da SPA há infiltração de linfócitos das glândulas endócrinas, o que leva à sua destruição e subsequente disfunção. Na SPA-2 e na SPA-3, em particular, há uma alteração na resposta imune humoral e celular, além de uma suscetibilidade genética associada ao antígeno de histocompatibilidade (HLA). Isso leva a um desequilíbrio na produção de citocinas pelos linfócitos T auxiliares, uma função deficiente do T regulador na autorregulação e a formação de autoanticorpos com infiltração de linfócitos contra antígenos da superfície tireoidiana, células pancreáticas, fator intrínseco e receptores de insulina (MICHELS, 2009; VITA, 2017).

4.3 Anticorpos

As SPAs acontecem a partir da destruição glandular mediada por células T, sendo precedida por um período pré-clínico no qual é possível detectar no sangue periférico anticorpos que reagem contra antígenos específicos, como proteínas, moléculas de superfície ou enzimas intracelulares. Pacientes que apresentam resultados positivos para a presença desses anticorpos são considerados de alto risco para o desenvolvimento de sintomas de hipofunção glandular. Todavia, é importante destacar que a identificação de tais anticorpos nem sempre resulta em deficiências glandulares adicionais (NEUFELD, 1981).

Numerosos autores sugerem a introdução de anticorpos anti-interferon (Abs IFN- ω e Abs INF- α 2) nos critérios diagnósticos do SPA-1, devido à elevada sensibilidade (86% a 98%) e especificidade (99%) na descoberta de mutações do gene AIRE. Recomenda-se a busca desses anticorpos em pacientes jovens com apresentações atípicas da síndrome, como hepatite inexplicável, ceratopatia, erupção cutânea associada a febre, diarreia crônica ou anemia perniciosa. Cabe salientar que esses anticorpos também podem ser detectados em pacientes com miastenia gravis e timoma (NEUFELD, 1981).

O surgimento de anticorpos contra várias citocinas, IL-17A, IL17F, IL-22 são apontadas como fator que colabora para a suscetibilidade à *Candida Albicans* em pacientes com SPA-1. Anticorpos contra enzimas esteroideogênicas como 21-hidroxilase

(21-OH), 17 α hidroxilase (17-OH) e colesterol desmolase (citP450sc) são comumente vistos em pacientes com insuficiência adrenal, os dois últimos, juntamente com anticorpos contra células produtoras de esteroides (anti-StCA) também são marcadores de insuficiência gonadal no contexto de uma SPA. O 21-OH é conhecido por ser o principal autoantígeno identificado tanto no SPA-2 quanto na insuficiência adrenal isolada (HUSEBYE, 2010).

Dentre os anticorpos que desempenham um papel na previsão do hipoparatiroidismo, destacam-se aqueles direcionados à proteína NACHT 5 (NALP5), uma proteína rica em repetições de leucina expressa no citoplasma das células principais da glândula paratireoide, encontrada em cerca de 49% dos pacientes com SPA-1. Além disso, os anticorpos contra o receptor de cálcio sensível (CaSR) também estão envolvidos, embora em menor significância, já que sua presença parece depender do tipo de teste utilizado para detecção e somente ocorre em uma diminuta proporção dos pacientes (ADDISON, 1868).

A doença tireoidiana autoimune caracteriza-se pela presença de anticorpos antitireoglobulina (Tg) e antiperoxidase (TPO), sendo encontrados em aproximadamente 81% dos pacientes com SPA-2. O intervalo temporal entre a detecção de anticorpos e a manifestação da doença tireoidiana autoimune tem demonstrado ser mais longo em comparação com outras condições mediadas pelo sistema imunológico. Por outro lado, a presença de autoanticorpos tireoidianos sem evidência de doença tireoidiana é observada em 27% dos pacientes com SPA-1, mantendo a função tireoidiana normal durante o acompanhamento (ADDISON, 1868; THORPE, 1929).

No que tange ao desenvolvimento de DM1, os anticorpos contra a enzima ácido glutâmico descarboxilase (anti-GAD65), anticorpos anti-insulina (IAA), anticorpos anti-ilhotas pancreáticas (ICA) e anticorpos anti-tirosina fosfatase (IA2) desempenham um papel importante. Entre esses anticorpos, os mais frequentemente encontrados em pacientes com SPA-1 são os anti-GAD65, embora nem sempre estejam associados ao desenvolvimento de DM1. Em vez disso, os anticorpos IA2 mostram alta especificidade, sugerindo serem os melhores preditores para o desenvolvimento de DM1 (THORPE, 1929).

Foram identificados anticorpos contra células parietais em pacientes com gastrite atrófica e anticorpos contra fator anti-intrínseco em pacientes com anemia perniciosa. No contexto da SPA-1, anticorpos direcionados a enzimas como triptofano hidroxilase (TPH)

e histidina hidroxilase (HDG) têm sido associados a disfunções gastrointestinais. Além disso, os anticorpos anti-GAD também foram associados a essa alteração. Especificamente, anticorpos contra enzimas do citocromo P450, como 1A2 (PYP1A2) e 2A6 (CYP2A6), foram encontrados em pacientes com hepatite autoimune. Um quarto dos pacientes com SPA-1 apresentam anticorpos antimicrosômicos fígado-rim (LKM1), mesmo sem alterações nos testes de função hepática (LEONAR, 1946).

Anticorpos contra proteínas hipofisárias também foram encontrados, com TDRD sendo identificado como o maior autoantígeno hipofisário no SPA-1. Nesse sentido, os anticorpos anti-hipófise podem ser úteis na predição do desenvolvimento de hipopituitarismo, mas somente quando se considera o padrão de imunocoloração e seus títulos. No que diz respeito ao vitiligo, pode haver anticorpos contra tirosina hidroxilase, e fatores de transcrição SOX9, SOX10. A presença de autoanticorpos, mesmo sem evidência de disfunção glandular, pode preceder a doença. Por essa razão, alguns autores recomendam o acompanhamento desses pacientes para detectar o aparecimento da doença, repetindo a análise dos anticorpos a cada um ou dois anos (EUSENBARTH, 2004).

4.4 Diagnóstico

O diagnóstico de SPA só é estabelecido uma vez confirmada a insuficiência glandular, porém a detecção de anticorpos nos estágios iniciais antes da apresentação clínica da doença pode predizer uma SPA latente. Nesse sentido, possíveis fatores externos têm sido descritos como gatilhos em pacientes geneticamente suscetíveis, causando o aparecimento súbito de uma deficiência glandular (SIMÕES, 2010).

Pode-se suspeitar de síndrome poliglandular em qualquer paciente com doença endócrina autoimune. Para tal, recomenda-se a realização de alguns exames, dependendo dos achados clínicos, da história coletada e do tipo de síndrome poliglandular a ser investigada. Dentre esses exames, estão os testes funcionais: hemograma, sódio, potássio, cálcio, glicemia de jejum, TSH, T4 livre, níveis de cortisol e de testosterona. Ademais, é importante a dosagem de auto anticorpos contra: glutamato descarboxilase, tireoperoxidase, receptor TSH21, hidroxilase, córtex adrenal, células parietais, fator intrínseco, transglutaminase (PILA, 2013).

Em pacientes com insuficiência adrenal idiopática, cerca de 50% dos casos desenvolvem outra endocrinopatia, portanto, nesses pacientes, a determinação de TSH,

tiroxina, vitamina B12 e glicemia basal é rotineira. Estima-se que um em cada quatro desses pacientes com doença autoimune desenvolverá outra dessas entidades ao longo de suas vidas (ROBLES, 2002).

Caso seja identificada a ocorrência de uma segunda imunoendocrinopatia, é necessário realizar a mensuração de autoanticorpos organo específicos e o rastreamento funcional das endocrinopatias autoimunes em parentes de primeiro grau. O diagnóstico tardio pode resultar em danos irreversíveis com futuras falhas neurológicas e alto risco de potencial insuficiência circulatória (GOLDSBY, 2000).

Tendo em vista a sua herança poligênica com características dominantes, é fundamental estabelecer um protocolo de acompanhamento familiar. Em uma família na qual um caso foi documentado, os parentes devem ser informados acerca dos sinais e sintomas das principais doenças que fazem parte da síndrome. Mesmo na ausência de manifestações clínicas, os pacientes em risco devem ser avaliados a cada três ou cinco anos (SCHATZ, 2002).

4.5 Tratamento

O tratamento das SPAs depende das deficiências glandulares encontradas, ressaltando o potencial letal de algumas delas, caso não sejam identificadas e tratadas em tempo hábil (KAMRALDT, 2001; CHO, 2011).

Logo, faz-se necessário pontuar algumas informações relevantes: durante a reposição esteroidal em pacientes com insuficiência adrenal e hipoparatiroidismo simultâneos, pode haver um agravamento da hipocalcemia devido aos efeitos da corticoterapia na absorção intestinal e na excreção renal de cálcio; portanto, é fundamental monitorar os níveis de cálcio sérico para ajustes de dose ao longo do tratamento. Ademais, a substituição da função tireoidiana no hipotireoidismo deve ser realizada previamente, descartando a insuficiência adrenal não tratada, pois a restituição dos hormônios tireoidianos pode aumentar a depuração do cortisol hepático e desencadear uma crise adrenal. Já no seguimento de pacientes com DM1, a necessidade progressiva de doses mais baixas de insulina pode levar à suspeita de insuficiência adrenal concomitante (CHO, 2011).

A insuficiência adrenal é tratada com a reposição de esteróides, aumentando a dose em períodos de estresse. A dose inicial recomendada de hidrocortisona 10 a 12,5 mg/m² ao dia é preferível devido a sua meia-vida curta, imitando o ritmo circadiano

normal do cortisol. No caso da deficiência de mineralocorticóides, a reposição é realizada com acetato de fludrocortisona em doses de 0,05 a 0,2 mg/dia, geralmente administrado em dose única. A determinação da pressão arterial, renina plasmática e, especialmente, dos níveis séricos de potássio, podem ser utilizados como diretrizes para regular uma dose adequada de medicação (TADMOR, 1992; KAMRALDT, 2001).

A infecção crônica por *C. albicans* no SPA-1 geralmente é tratada com azóis: clotrimazol, cetoconazol, itraconazol e fluconazol, menção especial tem cetoconazol que pode interferir na esteroidogênese e causar inibição da síntese de cortisol. Lactentes com candidíase mucocutânea devem ser submetidos a avaliações periódicas dos anticorpos de maior predição de deficiência glandular (GIRELLI; BENEDITTI, 2018).

No caso do hipoparatiroidismo, a terapêutica envolve a suplementação de cálcio e vitaminas; porém, pacientes com anemia perniciosa ou gastrite atrófica concomitante podem ter prejuízo na absorção do cálcio (TADMOR, 1992).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A caracterização de uma SPA se dá pela presença de pelo menos duas insuficiências glandulares mediadas por mecanismos autoimunes. A classificação inicial dessa síndrome foi expandida para descrever quatro tipos distintos de hipo/hiperfunção glandular, abrangendo desde os casos que surgem na infância (SPA-1) até aqueles que geralmente se manifestam na idade adulta (SPA-2, SPA-3). É fundamental suspeitar da existência de uma SPA em todos os pacientes com doença endócrina autoimune, devendo-se realizar uma avaliação minuciosa para identificar possíveis danos a outros órgãos, viabilizando a redução de complicações a longo prazo.

Os resultados deste estudo fornecem uma base para a sociedade e a academia com ao promover a conscientização sobre as SPAs, bem como a educação médica continuada para aprimorar o cuidado dos pacientes que sofrem com essas condições muitas vezes debilitantes. Foram apresentadas evidências referentes aos aspectos epidemiológicos, classificatórios, genéticos, imunológicos, clínicos e terapêuticos das síndromes. No entanto, convém reconhecer que esta revisão apresenta limitações inerentes à metodologia de pesquisa. A amostra limitada dos trabalhos selecionados, juntamente com possíveis vieses de seleção, pode restringir a generalização dos resultados. Além disso, as SPAs são diversas em sua apresentação, e algumas variantes podem não ter sido completamente abordadas.

Diante disso, revela-se a necessidade de direcionar investimentos à produção científica sobre as SPAs. Recomenda-se o desenvolvimento de pesquisas abrangentes e multidisciplinares, abarcando ampliação de amostras, estudos longitudinais, investigações das vias autoimunes específicas e análises genéticas avançadas. Tais esforços não apenas enriqueceriam o espectro de evidências disponíveis, mas também pavimentariam o caminho para a publicação de novas revisões que, quando aplicadas na prática clínica, podem melhorar a qualidade de vida dos pacientes afetados pelas SPAs.

REFERÊNCIAS

- BAKER, James R. Autoimmune endocrine disease. **Jama**, v. 278, n. 22, p. 1931-1937, 1997.
- BETTERLE, Corrado et al. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. **Endocrine reviews**, v. 23, n. 3, p. 327-364, 2002.
- BRUSERUD, Øyvind et al. A longitudinal follow-up of autoimmune polyendocrine syndrome type 1. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 101, n. 8, p. 2975-2983, 2016.
- CHAPARRO, José Mauricio Ocampo et al. Type III polyglandular autoimmune syndrome: a case report. **Revista española de geriatría y gerontología**, v. 49, n. 5, p. 244-245, 2014.
- CHO, Judy H.; GREGERSEN, Peter K. Genomics and the multifactorial nature of human autoimmune disease. **New England Journal of Medicine**, v. 365, n. 17, p. 1612-1623, 2011.
- CLAUDE, H.; GOURGEROT, H. Insuffisance pluriglandulaire endocrinienne. **J Physiol Pathol Gen**, v. 10, p. 469-480, 1908.
- CONSTANTINE, Gregory M.; LIONAKIS, Michail S. Lessons from primary immunodeficiencies: autoimmune regulator and autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. **Immunological reviews**, v. 287, n. 1, p. 103-120, 2019.
- DITTMAR, Manuela; KAHALY, George J. Polyglandular autoimmune syndromes: immunogenetics and long-term follow-up. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 88, n. 7, p. 2983-2992, 2003.
- EISENBARTH, George S.; GOTTLIEB, Peter A. Autoimmune polyendocrine syndromes. **New England Journal of Medicine**, v. 350, n. 20, p. 2068-2079, 2004.
- FREELAND, Zachary K. et al. Adrenal crisis and autoimmune polyglandular syndromes. In: **Baylor University Medical Center Proceedings**. Taylor & Francis, 2017. p. 427-428.
- GIRELLI, Kely Marcia; BENEDETTI, Volmir Pitt. Perfil de sensibilidade de *Candida albicans* frente ao fluconazol isolados de diferentes sítios anatômicos. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, v. 22, n. 3, 2018.
- GOLDSBY, R. A.; KINDT, T. J.; OSBORNE, B. A. T-cell maturation, activation, and differentiation. **Immunology**. WH Freeman & Co., New York, NY, p. 221-246, 2002.
- HANSEN, Martin P.; MATHEIS, Nina; KAHALY, George J. Type 1 diabetes and polyglandular autoimmune syndrome: A review. **World journal of diabetes**, v. 6, n. 1, p. 67, 2015.
- HUSEBYE, Eystein S.; ANDERSON, Mark S. Autoimmune polyendocrine syndromes: clues to type 1 diabetes pathogenesis. **Immunity**, v. 32, n. 4, p. 479-487, 2010.

KAHALY, George J. Polyglandular autoimmune syndromes. **European journal of endocrinology**, v. 161, n. 1, p. 11-20, 2009.

KAMRADT, Thomas; MITCHISON, N. Avrion. Tolerance and autoimmunity. **New England Journal of Medicine**, v. 344, n. 9, p. 655-664, 2001.

LEONARD, Martha F. Chronic idiopathic hypoparathyroidism with superimposed Addison's disease in a child. **The Journal of Clinical Endocrinology**, v. 6, n. 7, p. 493-506, 1946.

LETELIER, B. María Carolina. Síndromes endocrinos autoinmunes: cuándo sospechar y estudiar un síndrome poliglandular (SPG). **Revista Médica Clínica Las Condes**, v. 24, n. 5, p. 784-789, 2013.

MARÍN, Marta Elena; MARTINEZ, Jesus Alfonso. Síndromes Poliendocrinos Autoinmunes. **Revista Médica de Risaralda**, v. 14, n. 2, 2008.

MICHELS, A. W.; EISENBARTH, G. S. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 (APS-1) as a model for understanding autoimmune polyendocrine syndrome type 2 (APS-2). **Journal of internal medicine**, v. 265, n. 5, p. 530-540, 2009.

MICHELS, Aaron W.; GOTTLIEB, Peter A. Autoimmune polyglandular syndromes. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 6, n. 5, p. 270-277, 2010.

NEUFELD M, MACLAREN N, BLIZZARD R. Autoimmune polyglandular syndromes. **Pediatric annals.**; 9:154-162,1980

NEUFELD, Michel; MACLAREN, Noel K.; BLIZZARD, Robert M. Two types of autoimmune Addison's disease associated with different polyglandular autoimmune (PGA) syndromes. **Medicine**, v. 60, n. 5, p. 355-362, 1981.

OWEN, Catherine J.; CHEETHAM, Tim D. Diagnosis and management of polyendocrinopathy syndromes. **Endocrinology and metabolism clinics of North America**, v. 38, n. 2, p. 419-436, 2009.

PÉREZ, Rafael Pila et al. Síndrome poliglandular autoinmune tipo II: presentación de un caso. **Revista Archivo Médico de Camagüey**, v. 17, n. 3, p. 301-311, 2013.

PHAM-DOBOR, G. et al. Prevalence of other autoimmune diseases in polyglandular autoimmune syndromes type II and III. **Journal of endocrinological investigation**, v. 43, p. 1-9, 2020.

PONRANJINI, Vedeswari C. et al. Autoimmune polyglandular syndrome type 1. **Journal of Clinical Imaging Science**, v. 2, 2012.

PUN, Teresa; CHANDURKAR, Vikram. Growth hormone deficiency, short stature, and juvenile rheumatoid arthritis in a patient with autoimmune polyglandular syndrome type 1: case report and brief review of the literature. **International Scholarly Research Notices**, v. 2011, 2011.

QUEIROZ, Márcia S. Diabetes melito tipo 1 no contexto das poliendocrinopatias autoimunes. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 52, p. 198-204, 2008.

- ROBLES, David T. et al. The genetics of autoimmune polyendocrine syndrome type II. **Endocrinology and Metabolism Clinics**, v. 31, n. 2, p. 353-368, 2002.
- SAVVATEEVA, Elena N. et al. Multiplex autoantibody detection in patients with autoimmune polyglandular syndromes. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 11, p. 5502, 2021.
- TADMOR, Boaz; NAPARSTEK, Y.; PUTTERMAN, C. Embryonal germ-layer antigens: target for autoimmunity. **The Lancet**, v. 339, n. 8799, p. 975-978, 1992.
- THORPE, EDWARD S.; HANDLEY, HARRY E. Chronic tetany and chronic mycelial stomatitis in a child aged four and one-half years. **American Journal of Diseases of Children**, v. 38, n. 2, p. 328-338, 1929.
- VAN DEN DRIESSCHE, A. et al. Type 1 diabetes and autoimmune polyglandular syndrome: a clinical review. **Neth J Med**, v. 67, n. 11, p. 376-87, 2009.
- VITA, Roberto et al. Serum thyroid hormone antibodies are frequent in patients with polyglandular autoimmune syndrome type 3, particularly in those who require thyroxine treatment. **Frontiers in Endocrinology**, v. 8, p. 212, 2017.
- WEILER, Fernanda Guimarães; DIAS-DA-SILVA, Magnus R.; LAZARETTI-CASTRO, Marise. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1: case report and review of literature. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 56, p. 54-66, 2012.
- ZHAN, Feixia; CAO, Li. Late-onset autoimmune polyendocrine syndrome type 1: a case report and literature review. **Immunologic research**, v. 69, n. 2, p. 139-144, 2021.
- ZULUAGA-SEPULVEDA, María Alejandra; JÍMENEZ-TAMAYO, Sol Beatriz. Síndrome poliglandular autoimune asociado a vitiligo. **CES Medicina**, v. 27, n. 2, p. 227-233, 2013.