

# Doença de Addison e Doença de Graves: implicações clínicas das manifestações poliglandulares a propósito de um caso clínico

Meira C<sup>1</sup>, Guerreiro E<sup>1</sup>, Cruz R<sup>1</sup>, Valle B<sup>2</sup>, Melo P<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Interna Complementar de Medicina Interna do Centro Hospitalar do Alto Minho EPE - VC; <sup>2</sup> Especialista de Medicina Interna; <sup>3</sup> Assistente de Endocrinologia e Director do Serviço de Consulta Externa - Centro Hospitalar do Alto Minho EPE - VC.

## Correspondência:

Dra. Carla Cristina do Rego Meira › Rua do Barroco, n.º 84, Vila Nova de Anha › 4900 Viana do Castelo  
E-mail: carlameira@yahoo.com › Telefone: 964764720

## RESUMO

A Doença de Graves representa um dos principais desafios nas disfunções tiroideias. As variações da resposta ao tratamento exigem acompanhamento atento, apreciação crítica da evolução clínica e analítica e adaptação da intervenção terapêutica. Apresenta-se o caso de uma doente de 29 anos, com D. Graves diagnosticada em Outubro 2004, medicada com Metibazol® com bom controlo da função tiroideia. Em Março de 2007 recorreu ao SU por vômitos, epigastralgias, astenia e emagrecimento progressivo. Apresentava Hg: 11,3 g/dl, Ureia/Creatinina: 64/1,33 mg/dL, Na/K: 127/6 mmol/L, T3 livre: 7,47 pg/mL, T4 livre: 1,89 ng/dl, TSH: 0,02 uIU/mL. Sem outras alterações de relevo nos exames auxiliares de diagnóstico nomeadamente ECG e ecografia abdominal. A doente foi orientada para a consulta de Medicina Interna onde referiu hiperpigmentação cutânea progressiva. Colocando-se a hipótese de insuficiência supra-renal (SR) procedeu-se ao doseamento dos níveis plasmáticos de cortisol [5,4 ug/dl às 8 h] e ACTH [2334 pg/mL às 8 h] confirmando-se o diagnóstico. Outras causas para a insuficiência SR foram excluídas. Iniciou corticoterapia sistémica com melhoria clínica e normalização da função tiroideia.

Este caso mostra que perante a descompensação inusitada de um doente com patologia tiroideia auto-imune dever ser equacionada a possibilidade de envolvimento poliglandular, após exclusão de outras situações comuns como o abandono da terapêutica. A Doença de Addison associada à Doença de Graves integra a Síndrome Poliglandular Auto-imune de tipo II (Schmidt) e exige especial atenção pela morbimortalidade potencialmente resultante do agravamento da tirotoxicose num contexto de insuficiência supra-renal aguda.

## PALAVRAS-CHAVE

Hipertiroidismo; Síndrome poliglandular; Doença de Addison.

## SUMMARY

Graves disease represents one of the main challenges in thyroid dysfunctions. The variations in response to the treatment demand a thorough follow up, critical appreciation of clinical and analytical evolution and surgical intervention adaptation. Here is the case of a 29 year old woman, with Graves disease diagnosed in October 2004, taking Metibazol® with good control of thyroid function. In March 2007 came to the ER with vomits, epigastralgia, astheny and progressive lost of weight. Presented Hg: 11,3 g/dl, Urea/Creatinine: 64/1.33 mg/dL, Na/K: 127/6 mmol/L, T3 livre: 7,47 pg/mL, T4 free: 1,89 ng/dl, TSH: 0,02 uIU/mL. Without any other changes in auxiliary diagnosed exams such as ECG and abdominal echography. The patient was advised to Internal Medicine where she mentioned progressive skin hyperpigmentation. Suggesting the hypothesis of supra-renal failure (SR) it was administrated the dosage of plasmatic levels of cortisol [5,4 ug/dl at 8 am] e ACTH [2334 pg/mL at 8 am] thus confirming the diagnosis. Other causes for supra-renal failure were left out. She begun systemic

*corticotherapy with clinical improvement and normalisation of thyroid function. This case shows that when facing an unusual decompensation of a patient with an auto-immune thyroid pathology one must consider the possibility of a polyglandular situation, after excluding other common situations like the abandonment of the therapeutics. Addison disease associated with Graves disease is a part of Type II Auto-immune Polyglandular Syndrome (Schmidt) and demands special attention due to the morbidity/mortality potentially resultant from the aggravation of thyrotoxicosis in a context of acute supra-renal failure.*

#### KEY-WORDS

*Hyperthyroidism; Polyglandular syndrome; Addison Disease.*

## INTRODUÇÃO

A Síndrome Poliglandular Auto-imune (SPA) inicialmente foi definida como insuficiência endócrina multiglandular associada a uma doença auto-imune. Neufeld & Blizzard em 1980 sugeriram a classificação da SPA em 4 tipos baseados em critérios clínicos.

A SPA tipo I é caracterizada por candidíase crónica, hipoparatiroidismo crónico e Doença de Addison. A SPA tipo II, também designada síndrome de Schmidt, caracteriza-se pela coexistência de doença de Addison (sempre presente), doença auto-imune da tiróide e/ou diabetes mellitus tipo 1. O tipo III é caracterizado por doença auto-imune da tiróide associada a outra doença auto-imune (excluindo doença de Addison e/ou hipoparatiroidismo). O tipo IV corresponde às diferentes combinações clínicas de doenças auto-imunes não incluídas nos grupos prévios<sup>1</sup>.

A SPA tipo II é uma doença rara, com uma incidência de 1,4-4,5 casos por cada 100 mil habitantes<sup>2</sup>, e uma prevalência de 1,4 a 2,0 por 100 mil habitantes<sup>3</sup>. Embora possa ocorrer em qualquer idade, é mais comum na faixa dos 30 a 40 anos de idade, sendo as mulheres três vezes mais afectadas que os homens<sup>2</sup>. Em cerca de 50 por cento dos casos de SPA II, a insuficiência supra-renal (SR) é a alteração endócrina inicial<sup>4</sup>. A incidência da insuficiência SR primária é estimada em cerca de cinco casos por 100 mil pessoas nos Estados Unidos<sup>5</sup>. Na Europa, o número de novos casos estima-se em 11 a 14 por 100 mil<sup>3</sup>. Na primeira metade de século XX a tuberculose era a causa mais comum mas actualmente as doenças auto-imunes representam 44 a 94% dos casos.

Na SPA II a doença tiroideia auto-imune ocorre em 69% a 82% dos casos conforme as

séries<sup>1</sup>. De acordo com revisão de C. Betterle 50% apresentavam tiroidite crónica e 21% apresentavam doença de Graves. Habitualmente a doença de Graves desenvolve-se antes da doença de Addison enquanto a tiroidite crónica desenvolve-se simultaneamente ou depois.

Outras doenças auto-imunes que também se podem desenvolver num contexto de SPA incluem – hipogonadismo hipergonadotrófico (4 a 9%), vitiligo (4,5 a 11%), alopecia (1 a 4%), hepatite auto-imune (4%), gastrite atrófica crónica, anemia perniciososa (4,5 a 11%)<sup>1</sup>.

O quadro clínico desta síndrome é dominado pelas manifestações de insuficiência SR, com um conjunto de sinais e sintomas algo inespecíficos mas que no seu todo sugerem este problema: astenia, fadiga, náuseas, vômitos, aumento da pigmentação cutânea e hipotensão arterial.

O teste padrão para diagnóstico de insuficiência SR é a estimulação com cositropina, mas o nível de cortisol entre as 6:00 e as 8:00 também pode ser usado para diagnóstico porque quando este é baixo é altamente sugestivo de insuficiência<sup>3</sup>. A avaliação destes quadros envolve igualmente o estudo funcional (doseando-se TSH e T4 livre) e auto-imune da tiróide, nos doentes com tiroidite de Hashimoto os anticorpos anti-peroxidase e anticorpos anti-tiroglobulina encontram-se elevados em 80 a 90% e 60 a 70% respectivamente<sup>5</sup>. Anticorpos anti-córtex da SR são muitas vezes encontrados na SPA II, e os anticorpos [anti] 21-hidroxilase são altamente sensíveis e específicos para a insuficiência primária SR auto-imune<sup>6</sup>.

O tratamento hormonal destes quadros poliglandulares é na essência, o mesmo que se recomenda para cada doença individualmente, embora a substituição corticóide deva sempre assumir prioridade.

## DESCRIÇÃO DO CASO CLÍNICO

Apresenta-se o caso clínico de uma mulher de 29 anos, com doença de Graves diagnosticada em Outubro 2004. Nessa altura apresentava anticorpos anti-receptores de TSH (TRAbs) claramente elevados (71,58 – positivo >14) e, ecograficamente uma tiróide moderadamente aumentada, heterogénea e micronodular (Tabela 1).

Apresentava bom controlo da função tiroideia. Na ocasião estava medicada com Metibazol<sup>®</sup> 5 mg/dia (em redução).

Em Março de 2007 recorreu ao SU por vómitos e epigastralgias. Desde Dezembro/06 que tinha episódios esporádicos de náuseas e vómitos, sem relação com a alimentação, que

se tornaram mais frequentes no mês anterior. Referia igualmente anorexia, astenia e emagrecimento que não sabia quantificar. Negava febre, alterações do trânsito intestinal, queixas respiratórias ou queixas urinárias. No exame objectivo apresentava-se consciente, orientada com mucosas coradas e hidratadas. Eupneica, hipotensa (TA: 95/55 mmHg, FC: 85 bpm) e apirética (T. axilar: 36 °C). Auscultação Cardíaca: S1 e S2 presente, sem sopros. Auscultação Pulmonar: sons pulmonares presentes, sem ruídos adventícios. Abdómen: dor à palpação profunda na região epigástrica, sem sinais de irritação peritoneal, sem organomegalias palpáveis. Sem gânglios palpáveis. Sem outras alterações relevantes.

Apresentava Hg: 11,3 g/dl, Ureia/Creatinina: 64/1,33 mg/dL, Na/K: 127/6 mmol/L, T3 livre: 7,47 pg/mL, T4 livre: 1,89 ng/dl, TSH: 0,02 uUI/mL. Na tabela 2 pode observar-se a evolução da função tiroideia desde o diagnóstico até esta altura. A radiografia pulmonar, a análise da urina tipo 2, o electrocardiograma e ecografia abdominal e renal não revelavam alterações.

Foi medicada com metimazol 7,5 mg qd e orientada para a consulta de Medicina Interna e Endocrinologia.

Na consulta de Medicina Interna mantinha as mesmas queixas mas referia também escurecimento progressivo da pele (desde há vários meses). No exame físico não foram detectadas alterações de relevo, excepto a cor da pele comparativamente ao que era evidente numa fotografia que trazia consigo. Na ocasião desta consulta apresentava os presentes resultados analíticos na Tabela 3.

Colocando-se a hipótese de insuficiência supra-renal procedeu ao doseamento dos níveis plasmáticos de cortisol [5,4 ug/dl às 8 h] e ACTH [2334 pg/mL às 8 h] confirmando-se

o diagnóstico. Outras causas para a insuficiência SR foram excluídas. Iniciou corticoterapia sistémica (hidrocortisona 30 mg/dia), transitoriamente esteve medicada com Letter<sup>®</sup> por apresentar hipotiroidismo, com melhoria clínica e posterior normalização da função tiroideia (Tabela 4).

TABELA 1. Ecografia da Tiróide

ECOGRAFIA DA TIRÓIDE: a tiróide com dimensões aumentadas, lobo direito 28x53x19 mm, e o esquerdo 21x57x20 mm, respectivamente de diâmetros transversal, longitudinal e antero-posterior. Os contornos da glândula são lobulados e a ecoestrutura do parênquima é difusamente heterogénea, evidenciando um padrão micronodular, com pequenos nódulos que não excedem os 6 mm. Estes aspectos sugerem um quadro de bócio multinodular.

TABELA 2.

	Out/2004 (ocasião do diagnóstico de D. Graves)	2/Março/2007	17/Março/2007 (no serviço de urgência)	Valores de Referência
T3L	>20	3,35	7,47	2,3-4,2 pg/ml
T4L	6,88	1,01	1,89	0,89-1,76 ng/dl
TSH	0,008	1,86	0,02	0,35-5,5 µUI/ml

Os valores da função tiroideia desde o diagnóstico até à altura que recorreu ao serviço de urgência.

TABELA 3.

Hg (g/dl)	MCV (fl)	Leuc (10 EXP9)	N/L (%)	PlaQ (10 EXP9)	U/C (mg/dl)	Na/k (mmol/L)	Glicose (mg/dl)
10,6	83,6	5,06	35/50	325	71/1,13	132/6,6	76
T3 L (pg/mL)	T4 L (ng/dl)	TSH (µUI/mL)	Cálcio/Fósforo (mg/dl)				
7,47	1,89	0,02	9,3/5,1				

Os resultados analíticos observados na consulta da Medicina Interna

TABELA 4.

	Valores de Referência	
T3 L	1,45	2,3-4,2 pg/ml
T4 L	< 0,4	0,89-1,76 ng/dl
TSH	86,55	0,35-5,5 µUL/ml
CORTISOL	2	4,3-22,4
ACTH	2334	9-52 pg/ml

Os valores analíticos da função tiroideia, cortisol e ACTH

## COMENTÁRIO

Calcula-se que um quarto dos doentes com uma doença auto-imune irá desenvolver outra doença auto-imune durante sua vida<sup>3</sup>.

Cinquenta por cento dos doentes com insuficiência SR auto-imune podem desenvolver SPA II motivo pelo qual a doença da tiróide e DM deve ser avaliada cada 5 anos<sup>1</sup>. Por outro lado só 1% dos doentes com patologia da tiróide irão desenvolver insuficiência SR<sup>3</sup>.

A doença de Graves representa um dos principais desafios nas disfunções tiroideias. As variações da resposta ao tratamento exigem acompanhamento atento, apreciação crítica da evolução clínica e analítica, e adaptação da intervenção terapêutica.

Este caso mostra-nos que perante a descompensação inusitada de um doente com patologia tiroideia auto-imune dever ser equacionada a possibilidade de envolvimento poliglandular, após exclusão de outras situações comuns como, por exemplo, o abandono da terapêutica. A doença de Addison associada à doença de Graves integra a Síndrome Poliglandular Auto-imune de tipo II (Schmidt) e exige especial atenção pela morbi-mortalidade potencialmente resultante do agravamento da tirotoxicose num contexto de insuficiência supra-renal aguda.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Betterle C, Zanchetta R. Update on autoimmune polyendocrine syndromes. *Acta Biomed* 2003; 74(1): 9-33.
2. Chen QY, Kukreja A, Maclaren NK. The autoimmune polyglandular syndromes. In: *Endocrinology* 4<sup>th</sup> Edition. De Groot LJ, Jameson JL (Eds.) W.B. Saunders Company. Philadelphia 2001; Chapter 41: 587-99.
3. Majeroni BA, Patel P. Autoimmune Polyglandular Syndrome, Type II. *Am Fam Physician* 2007; 75: 667-70.
4. Schatz DA, Winter WE. Autoimmune polyglandular syndrome. II: Clinical syndrome and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002; 31: 339-52.
5. Falorni A, Laurenti S, Santeusano F. Autoantibodies in autoimmune polyendocrine syndrome type II. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002; 31: 369-89.
6. Falorni A, Laureti S, De Bellis A, Zanchetta R, Tiberti C, Arnaldi G et al, for the SIE Addison Study Group. Italian Addison network study: update of diagnostic criteria for the etiological classification of primary adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1598-604.