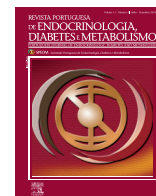




Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.spedmjournal.com



Caso Clínico

Síndrome Poliglandular Autoimune Tipo III



Carla Eira^a, Ângela Mota^a, Rachel Silvério^a, Rita Monteiro^a, Marina Bastos^a, António Monteiro^a

^a Serviço de Medicina, Centro Hospitalar Tondela-Viseu, Viseu, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 27 de junho de 2016

Aceite a 17 de julho de 2017

Online a 30 de dezembro de 2017

Palavras-chave:

Diabetes Mellitus Tipo 1

Doença de Hashimoto

Hepatite Autoimune

Poliendocrinopatias Autoimunes

Tiroidite Autoimune

R E S U M O

As síndromes poliglandulares autoimunes (SPAS) caracterizam-se por associações de duas ou mais doenças endócrinas autoimunes. Dependendo dos autores, podem dividir-se em três ou quatro tipos. A síndrome poliglandular autoimune (SPA) tipo III caracteriza-se pela presença de doença autoimune da tiróide (DAT) associada a outras doenças autoimunes (DAIS), excluindo-se o envolvimento da glândula suprarrenal. A DAT é a doença autoimune com maior prevalência e, como tal, a SPA tipo III é o tipo mais frequente. Os autores apresentam um caso de SPA tipo III que associa tiroidite de Hashimoto, hepatite autoimune e diabetes autoimune latente do adulto. Os diagnósticos foram feitos sequencialmente ao longo de vários anos. A tiroidite de Hashimoto foi o primeiro diagnóstico a ser estabelecido. Por elevação persistente das transaminases séricas, e após exclusão de outras causas de doença hepática, a doente foi submetida a biópsia hepática e estabelecido o diagnóstico de hepatite autoimune de acordo com os critérios do Grupo Internacional de Hepatites Autoimunes. Simultaneamente, a doente previamente com bom controlo da diabetes *mellitus*, teve deterioração do controlo e necessidade de terapêutica insulínica. Os níveis de peptídeo C sérico ausentes e anticorpos anti-descarboxilase do ácido glutâmico 65 positivos levaram ao diagnóstico de diabetes autoimune latente do adulto. Indivíduos com uma doença autoimune têm risco superior à população geral de desenvolver outras DAIS. A diabetes *mellitus* tipo 1, por si só, representa um risco acrescido de desenvolver outras DAIS. A tiroidite de Hashimoto é a DAT mais frequentemente associada à diabetes *mellitus* tipo 1. A associação entre hepatite autoimune e outras DAIS é rara.

Polyglandular Autoimmune Syndrome Type III

A B S T R A C T

Autoimmune polyglandular syndromes (APS) are characterized by the association of two or more autoimmune endocrine diseases. Depending on the authors, APS can be divided into three or four types. The APS type III is characterized by the presence of autoimmune thyroid disease (ATD) associated with other autoimmune diseases, excluding the involvement of the adrenal gland. ATD is the most prevalent autoimmune disease and as such, the APS type III is the most common. The authors present a case of APS type III that combines Hashimoto's thyroiditis, autoimmune hepatitis and latent autoimmune diabetes in adults. Diagnoses were made sequentially for several years. Hashimoto's thyroiditis is the first diagnosis to be established. Evaluation of persistently elevated levels of serum transaminases, and after excluding other causes of liver disease, a liver biopsy was performed and autoimmune hepatitis was diagnosed according to the International Autoimmune Hepatitis Group criteria. Simultaneously the patient, previously with good glycemic control with oral antidiabetic medication, showed deterioration and needed insulin therapy. Serum levels of C-peptide and glutamic acid decarboxylase 65 antibodies led to the diagnosis of latent autoimmune diabetes

Keywords:

Diabetes Mellitus, Type 1

Hashimoto Disease

Hepatitis, Autoimmune

Polyendocrinopathies, Autoimmune

Thyroiditis, Autoimmune

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: carla_eira@hotmail.com (Carla Eira)

Serviço de Medicina

Centro Hospitalar Tondela-Viseu

Avenida Rei D. Duarte

3504-509 Viseu

Portugal

in adults. Patients with an autoimmune disease have a higher risk to developing other autoimmune hepatitis. Type 1 diabetes patients are at an increased risk to developing other autoimmune hepatitis. Hashimoto's thyroiditis is the ATD most often associated with type 1 diabetes. The association between autoimmune hepatitis and other autoimmune diseases is rare.

Introdução

As síndromes poliglandulares autoimunes (SPAS) caracterizam-se por associações de duas ou mais doenças endócrinas autoimunes.¹ Podem associar-se também as doenças autoimunes (DAIS) não endócrinas.

O primeiro caso foi descrito em 1855 com a associação entre vitiligo, anemia perniciosa e insuficiência suprarrenal.²

Em 1980, Neufeld *et al* dividiu as SPAS em três tipos de acordo com critérios clínicos:

- Tipo I, que associa doença de Addison, candidíase mucocutânea crônica ou hipoparatiroidismo idiopático;
- Tipo II, que inclui a doença de Addison associada a doença autoimune da tireóide (DAT) e/ou diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1);
- Tipo III, na presença de DAT associada a outras DAIS; semelhante ao tipo II mas do qual se exclui o envolvimento da glândula suprarrenal.^{3,4}

Doentes com síndrome poliglandular autoimune (SPA) tipo III podem desenvolver insuficiência da glândula suprarrenal e deverão ser classificados como SPA tipo II.⁵

Neufeld *et al* dividiram ainda a SPA tipo III em três grupos:

- A – associação entre DAT e DM1;
- B – associação entre DAT e anemia perniciosa;
- C – associação entre DAT e vitiligo e/ou alopecia e/ou outras DAIS.⁶

Dado o vasto espectro atual de DAIS, alguns autores defenderam recentemente uma divisão da SPA tipo III em quatro subgrupos de acordo com os sistemas envolvidos (Tabela 1).²

Outros autores advogam ainda a existência da SPA tipo IV quando apresentam associações de DAIS que não cumprem critérios para nenhum dos tipos anteriores.^{2,4}

As SPAS são mais prevalentes na mulher e pensa-se que possam ter um componente hereditário associado ao antígeno leucocitário humano (HLA) classe II.⁵ Surgem habitualmente na meia-idade. A DM1 também está associada ao HLA classe II.⁷ Alguns estudos mostram que os fatores ambientais podem estar implica-

dos.⁶ Também as infecções virais podem desencadear uma resposta imune com conseqüente insuficiência glandular.

A DAT é muitas vezes citada como “o paradigma das DAIS”.⁸

Uma vez que a DAT é a doença autoimune (DAI) mais prevalente na população geral, a SPA tipo III é o tipo mais frequente.²

Os autores apresentam um caso de SPA tipo III que associa tireoidite, hepatite e diabetes autoimunes, cujos diagnósticos foram feitos sequencialmente ao longo de vários anos.

Caso Clínico

Mulher de 43 anos, caucasiana, empregada doméstica. Referenciada à consulta de DAIS em 2008 por fotossensibilidade, xerostomia, xerofthalmia e anticorpos anti-nucleares (ANA) positivos.

Referia antecedentes de diabetes *mellitus* com três anos de evolução, psoríase, hipertensão arterial, hipotireoidismo e doença hepática não esclarecida, medicada com levotiroxina 0,05 mg/dia, gliclazida 60 mg/dia, fosinopril 20 mg/dia e fenofibrato 200 mg/dia.

Ao exame objetivo apresentava hiperemia conjuntival bilateral e teste de Schirmer positivo.

Analicamente destacava-se um aumento de alanina transaminase (ALT) e aspartato transaminase (AST), sem outras alterações das enzimas hepáticas (Tabela 2). A velocidade de sedimentação era normal, assim como os doseamentos de imunoglobulinas IgA, IgG e IgM e eletroforese das proteínas séricas. Excluiu-se hepatite por vírus B e C, infecção por citomegalovírus, vírus Epstein-Barr e vírus da imunodeficiência humana (VIH).

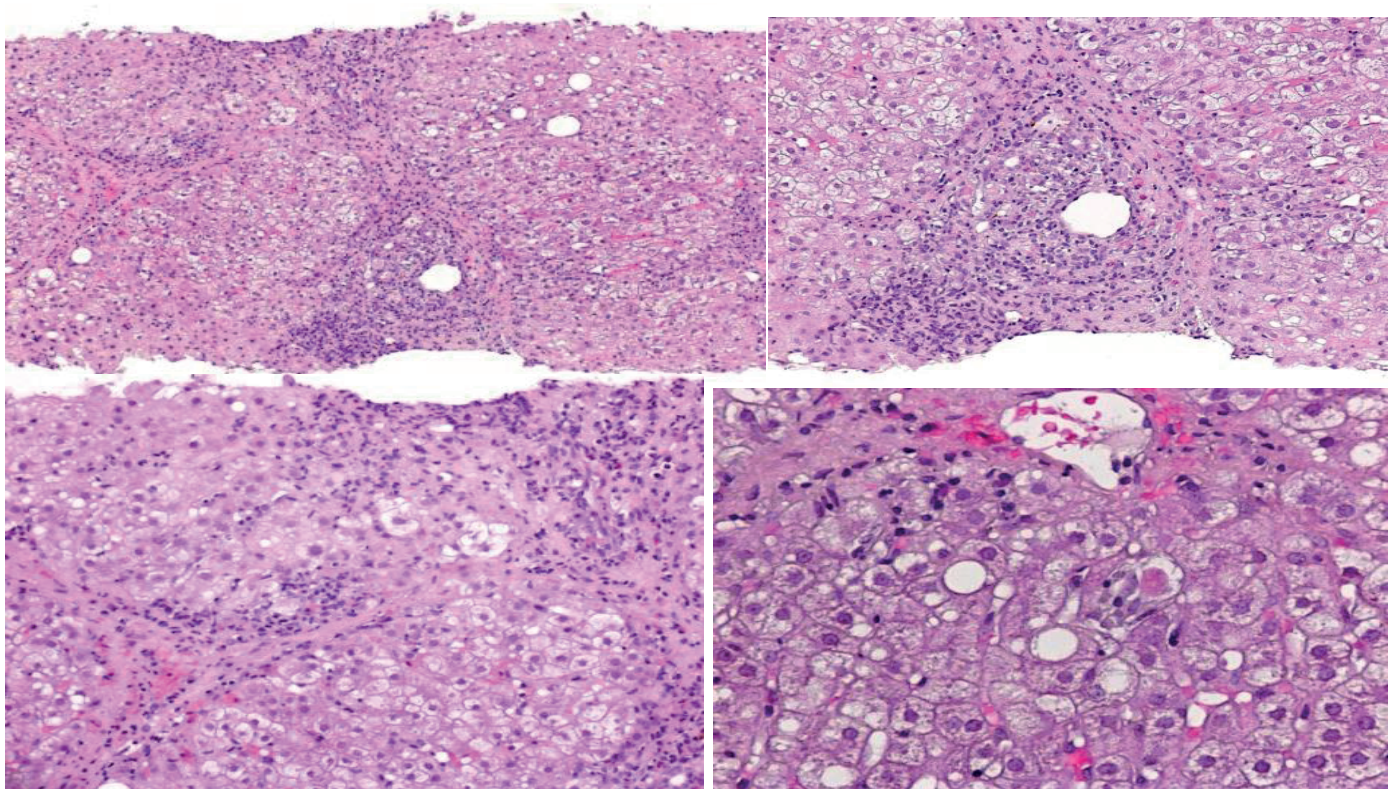
O estudo autoimune realizado (ANA, anticorpos anti-ácido desoxirribonucleico de dupla cadeia (anti-dsDNA), anticorpos anti-antígenos nucleares extraíveis (anti-ENA) (SSA, SSB, RNP, Sm, Scl-70, Jo-1, PM-Scl, antígeno de proliferação celular (PCNA), centrômero, histonas, nucleosomas, proteína P ribossomal) foi negativo. Reunia apenas um critério diagnóstico para síndrome de Sjögren (teste de Schirmer positivo) de acordo com os critérios de classificação do Grupo de Consenso Americano-Europeu de 2002.

Tabela 1. Classificação da SPA tipo III.²

Doença autoimune da tireóide Tireoidite de Hashimoto, mixedema idiopático, tireoidite assintomática, doença de Graves +			
III A	III B	III C	III D
Doenças endócrinas	Sistema gastrointestinal	Pele Sistema hematológico Sistema nervoso	Doenças do tecido conjuntivo Vasculites
Diabetes <i>mellitus</i> tipo 1 Síndrome de Hirata	Gastrite atrófica Anemia perniciosa Doença celíaca Doença inflamatória intestinal	Vitiligo Alopecia Anemia hemolítica autoimune Trombocitopenia autoimune Síndrome antifosfolipídico	Lúpus eritematoso sistêmico Lúpus eritematoso discóide Doença mista do tecido conjuntivo Artrite reumatóide Esclerose sistêmica Síndrome de Sjögren
Falência ovárica prematura Neurohipofisite linfocítica	Hepatite autoimune Cirrose biliar primária Colangite esclerosante	Miastenia gravis Esclerose múltipla Síndrome de <i>Stiff-man</i>	Vasculite sistêmica

Tabela 2. Resumo das principais alterações analíticas.

Parâmetros laboratoriais	Resultados					Valores de referência
	2008	2009	2010	2011	2012	
Alanina transaminase (ALT)	140 UI/L	58 UI/L	38 UI/L	68 UI/L	614 UI/L	3-31 UI/L
Aspartato transaminase (AST)	76 UI/L	57 UI/L	38 UI/L	48 UI/L	266 UI/L	3-31 UI/L
Fosfatase alcalina	34 UI/L	28 UI/L	36 UI/L	39 UI/L	66 UI/L	25-100 UI/L
Tiroxina (T4) livre	0,8 ng/dL	0,9 ng/dL	0,9 ng/dL	1,0 ng/mL	1,0 ng/mL	0,9-1,8 ng/dL
Hormona estimulante da tireóide (TSH)	12,790 mUI/L	9,580 mUI/L	8,630 mUI/L	7,060 mUI/L	2,212 mUI/L	0,350-5,500 mUI/L
Anticorpos anti-TPO	334 UI/mL					0-60 UI/mL
Anticorpos anti-TRABs	36,3 UI/L					Positivo se > 1,5 UI/L
Hemoglobina glicada	5,3%	5,1%	5,3%	5,5%	8,5%	4,0-6,5%
Anticorpos anti-GAD					> 200 UI/mL	Positivo se ≥ 5 U/mL
Anticorpos anti-insulina					5,1 UI/mL	Inconclusivo de 5-10 UI/mL
Anticorpos anti-dsDNA					36,0 U/mL	0-15 U/mL
Cortisol sérico					13,2 mcg/dL	4,3-22,4 mcg/dL (ritmo circadiano da manhã)
ACTH					19,7 pg/mL	4,7-48,8 pg/mL
ANA	Negativos				Positivo 1/160	> 1/40
IgG					Padrão granular 1762 mg/dL	650-1600 mg/dL

**Figura 1.** Histologia de fragmentos de biópsia hepática (coloração hematoxilina-eosina, ampliações x100, x200 e x400).

Apesar do tratamento com levotiroxina, a doente manteve elevação da hormona estimulante da tireóide (TSH) hipotiroidismo subclínico, aumentando-se a dose para 0,075

mg/dia. A ecografia mostrava uma glândula tireóide de dimensões reduzidas e atrófica. Realizou estudo autoimune dirigido à tireóide, que mostrou anticorpos anti-tiroperoxidase (anti-TPO) e

anti-recetores da hormona estimulante da tiróide (anti-TRABs) positivos, anticorpos anti-tiroglobulina (anti-TG) negativos.

Nos controlos analíticos seriados persistia o hipotiroidismo (com necessidade de aumento de dose de levotiroxina até 0,15 mg/dia) e a elevação discreta das transaminases (ALT e AST), sem alterações na ecografia abdominal.

A doente manteve seguimento em consulta e quatro anos mais tarde (2012) verificou-se uma elevação significativa das transaminases séricas, sem alterações das bilirrubinas, fosfatase alcalina (FA) ou gama-glutamilttransferase (GGT). A ecografia abdominal demonstrava agora a presença de esteatose hepática. Simultaneamente houve deterioração do controlo glicémico - hemoglobina glicada de 8,5% (prévia de 5,3%), e necessidade de instituir terapêutica insulínica: iniciou insulina glargina 10 unidades à noite, com necessidade de aumento até às 18 unidades e foi suspensa a gliclazida. Repetido rastreio autoimune com anticorpos anti-dsDNA e ANA positivos, anti-ENA negativos.

Os anticorpos anti-descarboxilase do ácido glutâmico 65 (anti-GAD) foram positivos, anti-insulina inconclusiva e anti-fosfatase da tirosina (anti-IA2) negativos. O peptídeo C sérico encontrava-se ausente (2 horas pós prandial). Os níveis séricos de cortisol e hormona adrenocorticotrófica (ACTH) estavam dentro dos valores normais, excluindo-se o envolvimento da glândula suprarrenal. Foi realizado novo doseamento das imunoglobulinas com IgG aumentada e a eletroforese das proteínas séricas mostrava um pico da fração gama, sem supressão da produção das restantes imunoglobulinas. Os doseamentos de ceruloplasmina, alfa 1 antitripsina, alfa-fetoproteína, cobre, ferro e ferritina séricos não mostravam alterações.

Perante a suspeita de doença hepática autoimune, realizou estudo autoimune dirigido: anticorpos anti-mitocôndria (AMA), anti-actina, anti-antigénio solúvel do fígado (SLA/LP), anti-fração microsomal do fígado e rim (LKM 1), anti-músculo liso (ASMA) e anti-citosol hepático tipo 1 (anti-LC-1) negativos.

A doente foi submetida a biópsia hepática, cujo resultado histológico foi compatível com hepatite crónica (Fig. 1).

Foi estabelecido o diagnóstico de hepatite autoimune (HAI) de acordo com os critérios modificados do Grupo Internacional de Hepatites Autoimunes^{9,10} (Tabela 3) e pelos respetivos critérios simplificados^{10,11} (Tabela 4).

Iniciou tratamento com prednisolona 40 mg/dia, com redução progressiva da dose durante os primeiros 2 meses até 10 mg/dia. A pesquisa de interferon-gama foi negativa e após exclusão de tuberculose latente, iniciou azatioprina 50 mg/dia (1 mg/kg/dia) ao fim do primeiro mês. Manteve tratamento com levotiroxina 0,15 mg/dia e, devido à introdução de corticoterapia, foi ajustado o esquema de insulino-terapia: aumentou progressivamente a dose de insulina glargina até 28 unidades/dia, associada a insulina humana de ação rápida nas refeições (4 unidades ao pequeno-almoço, 6 unidades ao almoço e jantar).

Aos 3 meses de *follow-up*, a doente apresentava transaminases séricas em curva descendente. Manteve prednisolona 10 mg/dia e azatioprina 50 mg/dia. Aos 6 meses apresentava normalização das enzimas hepáticas e dos níveis séricos de IgG.

A doente mantém-se em vigilância clínica e analítica, sem alterações das provas hepáticas ou das hormonas tiroideias e com bom controlo glicémico (valores de hemoglobina glicada entre 5,8% e 7,1%). Sem diagnóstico de outras DAIS até ao momento.

Discussão

Os indivíduos com uma DAI têm maior risco que a popu-

Tabela 3. Critérios modificados para diagnóstico de HAI.^{9,10}

Parâmetros	Pontuação
Sexo feminino	+2
Ratio FA:AST (ou ALT)	
< 1,5	+2
1,5 – 3,0	0
> 3,0	-2
Imunoglobulinas ou IgG acima do normal	
> 2,0	+3
1,5 – 2,0	+2
1,0 – 1,5	+1
< 1,0	0
ANA, ASMA ou LKM 1	
> 1:80	+3
1:80	+2
1:40	+1
< 1:40	0
AMA positivos	-4
Serologias de hepatite vírica	
Positivas	-3
Negativas	+3
Consumo de drogas	
Sim	-4
Não	+1
Hábitos alcoólicos	
< 25 g/dia	+2
> 60 g/dia	-2
Histologia hepática	
Hepatite de interface	+3
Infiltrado linfoplasmocítico predominante	+1
Rosetas de hepatócitos	+1
Nenhum dos anteriores	-5
Alterações biliares	-3
Achados atípicos	-3
Outras doenças autoimunes	+2
Parâmetros adicionais	
Outros anticorpos positivos	+2
HLA DR3 ou DR4	+1
Pontuação final pré-tratamento	
HAI definitiva	> 15
HAI provável	10 – 15

lação geral de desenvolver outras DAIS.^{4,12,13} Raramente estão presentes várias DAIS na apresentação inicial, podendo decorrer vários anos entre os diferentes diagnósticos.^{4,14} Como tal, após o diagnóstico de uma SPA, espera-se o desenvolvimento sequencial de outras DAIS.⁴

Há controvérsia quanto à necessidade de rastreio de outras DAIS⁴, no entanto, poderão ser diagnosticadas outras DAIS clinicamente não evidentes, permitindo um tratamento atempado.

A DM1 representa um risco aumentado de desenvolver outras DAIS endócrinas¹⁵ e até um terço dos doentes com DM1 desenvolve uma SPA.¹³ Como tal, é importante considerar a possibilidade de uma SPA em doentes com DM1, mesmo que clinicamente assintomáticos para outras DAIS.

A evolução da DM1 pode ser extremamente variável, desde lentamente progressiva até perda completa de secreção de insulina logo após o diagnóstico.

A diabetes autoimune latente do adulto (LADA) representa uma forma tardia de DM1 secundária a uma lenta destruição

Tabela 4. Critérios simplificados para diagnóstico de HAI. ^{10,11}

Parâmetros	Pontuação
ANA ou ASMA	
≥ 1:40	+1
≥ 1:80	+2
ou LKM 1 ≥ 1:40	+2
ou SLA/LP (qualquer título)	+2
IgG ou gamaglobulinas	
> limite superior do normal	+1
> 1.1 x do limite superior do normal	+2
Histologia hepática	
Compatível com HAI	+1
Típica de HAI	+2
Atípica	0
Ausência de hepatite vírica	
Sim	+2
Não	0
Pontuação final	
HAI definitiva	≥ 7
HAI provável	≥ 6

autoimune das células beta pancreáticas, levando a uma apresentação clínica insidiosa e sem manifestações patognomônicas, em que os doentes podem manter bom controlo metabólico com cuidados alimentares e antidiabéticos orais, havendo intervalo de anos até à necessidade de terapêutica insulínica.¹⁴ Muitas vezes são erradamente classificados como diabetes *mellitus* tipo 2. A presença de anticorpos anti-GAD com níveis de peptídeo C reduzidos ou ausentes devem levar à suspeita de LADA.¹⁶

O doseamento de peptídeo C sérico é preferível ao doseamento de insulina sérica quando queremos avaliar a função das células beta pancreáticas, desempenhando assim um papel importante na diabetes de longa evolução e permitindo a diferenciação entre a diabetes tipo 1 e tipo 2.¹⁷

Um ou mais auto-anticorpos contra as células beta pancreáticas estão presentes em cerca de 90% dos doentes com diagnóstico recente de DM1. Estudos prospetivos mostram que os doentes com DM1 e anticorpos anti-GAD positivos desenvolvem falência das células beta pancreáticas cinco anos após o diagnóstico.¹⁸

Cerca de 20% dos doentes com DM1 desenvolvem DAT,¹ e portanto, doentes com DM1 devem ser submetidos a rastreio periódico de DAT.⁴

Os anticorpos anti-TPO estão presentes em cerca de 25% – 50% dos doentes com DM1¹⁹ e até 50% desses doentes evoluem para doença tiroideia clinicamente evidente.¹³ Os anticorpos anti-TPO constituem o grande marcador de tiroidite autoimune, estando presentes em cerca de 90% dos casos.²⁰

A tiroidite de Hashimoto (TH) é a DAT mais frequentemente associada à DM1¹³ e representa uma das principais causas de hipotireoidismo nos países em que a alimentação fornece um correto aporte de iodo.²⁰ Define-se pelo aumento sérico da TSH associada à presença de anticorpos anti-TPO ou anti-TG positivos mas há também casos com anticorpos positivos e eutireoidismo.¹³

O hipertireoidismo autoimune (doença de Graves) é muito menos comum¹³ e define-se pela presença de TSH suprimida e anticorpos anti-TRABs positivos. No entanto, os anticorpos anti-TRABs também podem estar presentes noutras tiroidites de base autoimune, funcionando como anticorpos estimuladores (anti-TRABs e) na doença de Graves ou anticorpos bloqueadores (anti-TRABs b) nas outras tiroidites.²⁰ Os anticorpos anti-TRABs estão presentes em cerca de 10% dos doentes com TH e têm um

papel importante no desenvolvimento e gravidade do hipotireoidismo, sendo detetáveis frequentemente nos doentes com tiroidites atróficas.²⁰

A associação entre HAI e outras DAIS além da cirrose biliar ou colangite esclerosante primárias é rara.²¹ Excetuando essas, a doença autoimune mais frequente nos doentes com HAI é a DAT, presente em 8% – 10% dos casos.²¹ Atualmente, a cirrose biliar primária é designada por colangite biliar primária.

Apesar da maioria dos doentes com HAI não apresentarem sintomas, cerca de 40% dos casos apresentam hepatite aguda e poderão manifestar-se também por falência hepática aguda.¹⁰

O diagnóstico de HAI requer achados laboratoriais sugestivos, histologia hepática compatível e exclusão de outras possíveis causas para doença hepática crónica.¹¹ A história de consumo de álcool ou drogas hepatotóxicas não excluem a possibilidade de HAI, desde que o dano hepático persista após a sua suspensão.²² Os primeiros critérios diagnósticos para HAI surgiram em 1993 pelo Grupo Internacional de Hepatites Autoimunes, foram modificados em 1999 e, recentemente (2008) foram propostos os critérios simplificados, fáceis de aplicar na prática clínica diária.¹¹ Os critérios modificados são úteis quando há dificuldades no diagnóstico.¹¹

A possibilidade de uma HAI levanta-se quando estamos perante uma elevação mantida da ALT e/ou AST, habitualmente associada a elevação de imunoglobulinas.^{10,11} A elevação sérica de IgG com valores normais de IgA e IgM é particularmente sugestiva.¹¹

A incidência de HAI é cerca de 3 – 4 vezes superior na mulher em relação ao homem.¹⁰ Na maioria dos casos não se identifica um fator precipitante, no entanto, infeções por vírus da hepatite A ou E, citomegalovírus, vírus Epstein-Barr ou fármacos podem estar implicados.¹⁰

A HAI caracteriza-se por destruição progressiva do parênquima hepático, levando a colestase intra-hepática, cirrose, falência hepática e morte.^{11,23}

Os achados analíticos são insuficientes para estabelecer o diagnóstico definitivo de HAI¹⁰ e a biópsia hepática é um pré-requisito para o seu diagnóstico.¹¹ Hepatite de interface, necrose de interface ou “*piecemeal necrosis*” (diferentes designações para a mesma identidade) é o achado histológico típico da HAI e caracteriza-se por inflamação dos hepatócitos na interface entre o espaço porta e o parênquima hepático.¹⁰

Os anticorpos antinucleares (ANA) são os marcadores tradicionais da HAI.²³ Neste caso estamos perante uma HAI tipo 1, uma vez que apenas houve positividade para ANA. A HAI tipo 1 representa cerca de 75% dos casos.¹⁰

A HAI foi a primeira doença hepática crónica na qual a terapêutica médica melhorou o prognóstico, estimando-se uma sobrevivência de 80% - 93% aos 10 anos com a terapêutica imunossupressora e de apenas 10% na sua ausência.²²

Os doentes com elevação da AST (5 vezes superior ao normal) e das imunoglobulinas (2 vezes superior ao normal) ou necrose de interface beneficiam do tratamento imunossupressor.¹⁰ O tratamento *standard* inicial consiste na associação entre prednisolona (30 mg/dia ou 1 mg/kg/dia) e azatioprina (50 mg/dia ou 1 mg/kg/dia).^{9,10} A azatioprina só deve ser iniciada após 2 semanas de tratamento com prednisolona.¹¹

Habitualmente, os níveis das imunoglobulinas e das transaminases séricas normalizam durante o tratamento.¹⁰ Se houver descida das transaminases séricas, a dose de prednisolona deve ser reduzida progressivamente até 5 mg/dia^{9,10} ou 10 mg/dia.¹¹ Em cerca de 80% - 90% dos casos as transaminases séricas diminuem ao fim

de 2 semanas de tratamento.¹⁰ O tratamento com prednisolona em baixa dose e azatioprina deve ser mantido por 2 anos.^{9,10}

A associação entre DAT e DM1 é a forma mais frequente de apresentação da SPA tipo III.²⁴

O tratamento da SPA é idêntico ao tratamento das várias doenças na sua forma isolada.²⁴ É importante manter vigilância regular da função suprarrenal pois a qualquer momento, uma SPA tipo III pode ser reclassificada em SPA tipo II. A normalidade da cortisolémia isolada ou da cortisolúria das 24 horas não permitem excluir o diagnóstico de insuficiência suprarrenal.²⁵

A terapêutica de reposição com hormona tiroideia aumenta o metabolismo hepático dos corticóides e pode precipitar, por si só, uma crise adrenal.²⁴

A morbi-mortalidade da SPA tipo III é determinada pelos componentes individuais da síndrome.

As SPAS têm um largo espectro de apresentação, podendo haver DAIS clinicamente assintomáticas. A classificação da SPA é dinâmica, pode mudar ao longo do tempo, de acordo com o aparecimento de novas disfunções endócrinas ou outras DAIS não endócrinas. No entanto, a necessidade de rastreio com do-seamentos seriados de anticorpos mantém-se controversa.

Conclui-se que neste caso há uma sobreposição entre a SPA tipo III A e B.

A combinação destas três identidades é rara, existindo até ao momento poucos casos descritos na literatura.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Proteção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors report no conflict of interest.

Funding Sources: No subsidies or grants contributed to this work.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data.

Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

Referências

1. Oki K, Yamane K, Koide J, Mandai K, Nakanishi S, Fujikawa R, et al. A case of polyglandular autoimmune syndrome type III complicated with autoimmune hepatitis. *Endocr J.* 2006 ;53:705-9.
2. Tincani A, Ceribelli A, Cavazzana I, Franceschini F, Sulli A, Cutolo M. Autoimmune polyendocrine syndromes. In: Shoenfeld Y, Cervera R, Gershwin ME, editors. *Diagnostic criteria in autoimmune diseases.* New Jersey: Humana Press; 2008. p. 265-269.
3. Kim SJ, Kim SY, Kim HB, Chang Hyukwon, Cho HC. Polyglandular autoimmune syndrome type iii with primary hypoparathyroidism. *Endocrinol Metab.* 2013;28:236-240.
4. Cutolo M. Autoimmune polyendocrine syndromes. *Autoimmun Rev.* 2014;13:85-9.
5. Briscoe NK, Mezei MM. Polyglandular autoimmune syndrome type 3 in a patient with ocular myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2009;40:1064-5.
6. Adriana G. Prevalence of polyglandular autoimmune syndrome type III in a group of adults with thyroid diseases and diabetes mellitus. *Eur Sci J.* 2013 ;2013:575-81.
7. Shimomura H, Nakase Y, Furuta H, Nishi M, Nakao T, Hanabusa T, et al. A rare case of autoimmune polyglandular syndrome type 3. *Diabetes Res Clin Pract.* 2003;61:103-8.
8. Wémeau JL, Proust-Lemoine E, Ryndak A, Vanhove L. Thyroid autoimmunity and polyglandular endocrine syndromes. *Hormones.* 2013;12:39-45.
9. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2010;51:2193-213.
10. Gleeson D, Heneghan MA. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. *Gut.* 2011;60:1611-29.
11. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2015;63:971-1004.
12. Cosgun S, Sar F, Kurnaz S, Bozkurt OB, Temel M, Ozturk S, et al. a case of autoimmune hepatitis and thyroiditis associated with Sjögren's syndrome. *BANTAO J.* 2009; 7: 52-4.
13. Van den Driessche A, Eenkhoo V, Van Gaal L, De Block C. Type 1 diabetes and autoimmune polyglandular syndrome: a clinical review. *Neth J Med.* 2009;67:376-87.
14. Matejkova-Behanova M. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) and autoimmune thyroiditis. *Endocr Regul.* 2001;35:167-72.
15. Husebye ES, Anderson MS. Autoimmune polyendocrine syndromes: clues to type 1 diabetes pathogenesis. *Immunity.* 2010; 32: 479-87.
16. Iwahashi A, Nakatani Y, Hirobata T, Nakata H, Funakoshi S, Yamashita Y, et al. Autoimmune polyglandular syndrome III in a patient with idiopathic portal hypertension. *Intern Med.* 2013;52:1375-8.
17. Jones AG, Hattersley AT. The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes. *Diabet Med.* 2013;30:803-17.
18. Stenström G, Gottsäter A, Bakhtadze E, Berger B, Sundkvist G. Latent autoimmune diabetes in adults: definition, prevalence, beta-cell function, and treatment. *Diabetes.* 2005;54 Suppl 2:S68-72.
19. Liu E, Eisenbarth GS. Type 1A diabetes mellitus-associated autoimmunity. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2002;31:391-410, vii-viii.
20. Melo M. Tiroidites autoimunes. *Acta Med Port.* 2006; 19:387-94.
21. Teufel A, Weinmann A, Kahaly GJ, Centner C, Piendl A, Wörns M, et al. Concurrent autoimmune diseases in patients with autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2010;44:208-13.
22. Manns MP, Vogel A. Autoimmune hepatitis, from mechanisms to therapy. *Hepatology.* 2006;43(2 Suppl 1):S132-44.
23. Yu H, Qiu H, Pan J, Wang S, Bao Y, Jia W. Hashimoto's thyroiditis concomitant with sequential autoimmune hepatitis, chorea and polyserositis: a new entity of autoimmune polyendocrine syndrome? *Intern Med.* 2013;52:255-8.
24. Queiroz MS. Diabetes melito tipo 1 no contexto das poliendocrinopatias auto-imunes. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008;52:198-204.
25. Hagg E, Asplund K, Lithner F. Value of basal plasma cortisol assays in the assessment of pituitary-adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol.* 1987;26:221-6.