

Diagnosticar síndrome de Schmidt na Adolescência

Diagnosing Schmidt Syndrome in Adolescence

Miguel Costa^{1,5}, Sofia Martins^{2,5}, Filipe Mota^{3,5}, Olinda Marques^{4,5}, Ana Antunes^{2,5}

¹ Interno de Pediatria, Serviço de Pediatria, Hospital de Braga, Braga

² Assistentes Hospitalares de Pediatria, Serviço de Pediatria, Hospital de Braga, Braga

³ Interno de Endocrinologia, Serviço de Endocrinologia, Hospital de Braga, Braga

⁴ Assistente Hospitalar Graduada de Endocrinologia, Serviço de Endocrinologia, Hospital de Braga, Braga

⁵ Consulta de Grupo Endocrinológico Pediátrico, Hospital de Braga, Braga

Correspondência: Miguel Costa › Serviço de Pediatria do Hospital de Braga › Sete Fontes, S. Victor › Apartado 4710-243 BRAGA › Portugal › zmiguelcosta@gmail.com

RESUMO

A poliendocrinopatia autoimune tipo II divide-se em dois síndromes: o síndrome de Schmidt que se caracteriza pela associação entre doença de Addison (DA) e tiroidite autoimune e o síndrome de Carpenter em que há associação entre estas e diabetes tipo 1. É uma patologia rara, particularmente, em idade pediátrica.

Apresenta-se o caso de uma adolescente de 14 anos, do sexo feminino, orientada, para a Consulta de Grupo Endocrinológico Pediátrico, por hipotireoidismo primário, no contexto de tiroidite de Hashimoto, estando medicada há cerca de um mês com levotiroxina. Negava sintomatologia característica ou infeções recentes. Na observação apresentava cabelo fino e ralo, hiperpigmentação difusa e brilho cutâneo.

Perante este quadro clínico foi colocada a hipótese de DA que foi confirmada analiticamente. Iniciou tratamento com hidrocortisona e fludrocortisona com melhoria clínica.

PALAVRAS-CHAVE

Síndrome de Schmidt; Hipotireoidismo; Doença de Addison; Hiperpigmentação cutânea.

ABSTRACT

Polyglandular autoimmune syndrome type II is divided in two syndromes: Schmidt syndrome that is characterized by the association between Addison's disease (AD) and autoimmune thyroid disease and Carpenter syndrome characterized by the association between these two and type 1 diabetes. This is a very rare disease, particularly, in pediatric age.

The authors present the case of a 14 year old female, sent for evaluation, at our Pediatric Endocrinology Group Consultation, in the context of primary hypothyroidism caused by a Hashimoto's Thyroiditis, on levotyroxin therapy for a month. She had no characteristic symptoms or recent infections. On physical exam she presented scarce and thin hair, diffuse hyperpigmentation and shiny skin.

Facing this clinical picture, the hypothesis of AD was confirmed by laboratory analysis. Our patient began treatment with hydrocortisone and fludrocortisone with clinical improvement.

KEYWORDS

Schmidt Syndrome; Hypothyroidism; Addison's disease; cutaneous hyperpigmentation.

INTRODUÇÃO

A insuficiência primária do córtex suprarrenal foi descrita pela primeira vez por Thomas Addison em 1855. É uma doença rara, com clínica variável, em que habitualmente ocorre emagrecimento, astenia, fraqueza muscular, hipotensão arterial e hiperpigmentação cutânea. O seu diagnóstico é confirmado por alterações laboratoriais características. Se na primeira metade do século passado a tuberculose era a causa mais frequente desta doença nos países desenvolvidos, atualmente a etiologia autoimune é a predominante, responsável por cerca de 65 a 84% dos casos^{1,2,3}.

Existem associações entre várias doenças endócrinas de origem autoimune, os denominados Síndromes Poliglandulares Autoimunes. Foram identificados três tipos principais: tipo I, muito raro, que se manifesta na infância e se caracteriza por hipoparatiroidismo (79%), insuficiência do córtex suprarrenal (72%), hipogonadismo hipergonadotrófico, sobretudo feminino (60%) e candidíase mucocutânea crónica; tipo II, que ocorre tipicamente em adultos, com insuficiência do córtex suprarrenal e doença tiroideia, podendo também ocorrer diabetes mellitus tipo 1 e, entre outros, hipogonadismo primário e doença celíaca; tipo III, menos bem definida, que também ocorre em adultos, não envolve o córtex suprarrenal, em que ocorre doença tiroideia associada a outras duas doenças autoimunes, tais como, diabetes mellitus tipo 1, anemia perniciosa, alopecia e vitiligo⁴. No Síndrome Poliglandular Autoimune tipo I a transmissão é autossómica recessiva e este foi relacionado com mutações no gene denominado por regulador autoimune (AIRE), localizado no cromossoma 21q22.35. Em relação aos tipos II e III, a hereditariedade é poligénica, com transmissão, na maioria dos casos, autossómica dominante com penetrância variável. Foram relacionados com diferentes alelos dos genes HLA classe II^{6,7}.

A poliendocrinopatia autoimune de tipo II consiste na associação de DA e tiroidite autoimune, conhecida como síndrome de Schmidt ou destas duas patologias e diabetes tipo 1 (síndrome de Carpenter). Tem uma prevalência estimada de 1,4 -2 / 100 000⁴. É mais frequente no sexo feminino (3-4:1) e surge tipicamente na 3ª ou 4ª década de vida⁴.

DESCRIÇÃO DO CASO

Descreve-se o caso de uma adolescente de 14 anos, do sexo feminino, orientada para a consulta de Grupo Endocrinológico por hipotiroidismo no contexto de tiroidite de Hashimoto detetado em análises de “rotina”. Encontrava-se desde há um mês sob terapêutica com levotiroxina.

Não existiam antecedentes patológicos de relevo, nomeadamente, infeções recentes. O desenvolvimento psico-motor e estatura-ponderal (Peso P10-25; Estatura P10-25; IMC: P25) eram dentro da normalidade para a idade e sexo. A menarca havia ocorrido aos 13 anos e os ciclos menstruais eram irregulares.

Os antecedentes familiares eram irrelevantes, não existindo, nomeadamente, história familiar de doenças autoimunes ou consanguinidade parental.

Ao exame objetivo apresentava cabelo fino e ralo, hiperpigmentação difusa da pele e mucosas, mais acentuada nas pregas cutâneas, brilho cutâneo (mais notório ao nível dos membros) (Figs. 1 a 5), não existiam sinais de desidratação e a palpação da tiroide revelou bócio difuso de pequeno volume (grau 1 a). O estágio de Tanner era V.

Foi colocada a hipótese de DA que se confirmou analiticamente: nível sérico de cortisol baixo e de ACTH aumentado (Quadro 1). Esta foi corroborada pela falha de resposta da suprarrenal à estimulação com Tetracosatido (Synacthen®) (Quadro 2). De referir que a glicemia, a calcemia, a

FIGURAS 1,2,3,4 e 5: Hiperpigmentação e brilho cutâneo



QUADRO 1: Resultados analíticos

TSH (0,35 - 5) (μUI/ml)	T4 Livre (0,7 -1,48) (ng/dl)	Atc anti- TPO (0-60) (UI/ml)	Na ⁺ (136-145) (meq/l)	K ⁺ (3,5-5) (meq/l)	Cortisol (4,3-22,4) (μg/dl)	17-Hidroxi- progesterona (0,2-4) (ng/ml)	DHEA-SO4 (35-430) (μg/dl)	ACTH (<46) (pg/ml)	Ac. Anti- Supra-renal
10,2	0,79	1348,9	131	4,5	1,24	2,3	<15	>1250	Não reactiva

QUADRO 2: Prova de estimulação com Synacthen®

Cortisol (4,3-22,4) (μg/dl)	Cortisol 30' (4,3-22,4) (μg/dl)	Cortisol 60' (4,3-22,4) (μg/dl)
1,82	1,84	1,69

hemoglobina e doseamento de Vitamina B12 eram normais, a ecografia abdomino-pélvica não revelou alterações e que os anticorpos anti-tiroglobulina e anti-transglutaminase estavam negativos.

Foi iniciada terapêutica com hidrocortisona (14 mg/m²/d) e fludrocortisona (0,1 mg/d) com diminuição progressiva da hiperpigmentação.

COMENTÁRIOS

Nesta doente, apenas a presença de hiperpigmentação cutânea e mucosa, levantou a suspeita de DA, permitindo chegar ao diagnóstico de Síndrome de Schmidt. Trata-se

de uma patologia muito rara, principalmente, em idade pediátrica.

São dados favoráveis a este diagnóstico: doseamento de cortisol matinal normal ou baixo e um valor de ACTH muito elevado. A determinação isolada de cortisol não tem valor diagnóstico, uma vez que pode ser normal e não ocorrer a elevação esperada em situações de stress metabólico como, por exemplo, doença aguda^{3,8}. O diagnóstico pode ser confirmado com uma prova de estimulação com ACTH, em que se verifica ausência da normal elevação dos níveis de cortisol. Na doente apresentada, o valor elevado de ACTH perante doseamentos de cortisol diminuídos, inclusive na prova de estimulação com Tetracosatido, possibilitou a

confirmação diagnóstica definitiva³. A hiponatremia é um dado diagnóstico importante, permitindo inferir insuficiência mineralocorticóide. A utilização de fludrocortisona no tratamento desta adolescente possibilitou não só a compensação do referido défice mineralocorticóide, mas também a utilização de menor dose de glicocorticóide reduzindo os efeitos secundários desta terapêutica. O doseamento da atividade plasmática de renina não foi efetuado, por dificuldades na sua determinação no nosso hospital.

Investigou-se causa autoimune visto ser esta a mais frequente em idade pediátrica. A ausência de causas infecciosas, alterações imagiológicas ou exposição a fármacos, tornaram menos prováveis outras etiologias. Como patologia autoimune, este síndrome caracteriza-se pela presença de auto-anticorpos (Ac), sendo os Ac anti-córtex suprarrenal positivos em 85% dos casos contra 70% nos casos de doença de Addison isolada⁹. A sua negatividade não exclui, no entanto, o diagnóstico desta patologia, como ocorreu neste caso. Os doentes com síndrome poliglandular necessitam de seguimento cuidadoso, no sentido de identificar precocemente outras doenças autoimunes que poderão surgir concomitantemente e evitar a progressão das mesmas. Estas podem surgir em qualquer idade e, como tal, a negatividade inicial dos auto-anticorpos, não permite excluí-las⁴.

O tratamento da insuficiência suprarrenal é um tratamento de substituição para toda a vida, com necessidade de ajustes terapêuticos durante o crescimento e em situações de stress metabólico. Foi efetuado, tal como é recomendado, plano terapêutico de emergência para situações de stress metabólico, de forma a prevenir a descompensação aguda.

Neste caso, o início da terapêutica com levotiroxina terá agravado os sinais clínicos de insuficiência suprarrenal. Dada a precocidade do diagnóstico, evitou-se a forma de apresentação mais grave de crise adrenal aguda e a adolescente não chegou a apresentar sintomatologia significativa.

Realça-se a importância da suspeição diagnóstica de DA perante um quadro clínico de hiperpigmentação cutânea progressiva, particularmente com hipotireoidismo ou outra doença autoimune concomitante.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stewart PM. The adrenal cortex, in Williams Textbook of Endocrinology, tenth Ed, Saunders 2003; 14:525-551.
2. Chen Q, Kukreja A, Maclaren NK. The autoimmune polyglandular syndromes. in DeGroot LJ, Jameson JL, eds. Endocrinology. Vol 1. 4th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders 2001: 587-599.
3. Oelkers W. Adrenal insufficiency. N Engl J Med 1996; 335: 1206-12.
4. Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. N Engl J Med 2004; 350: 2068-79.
5. Scott HS, Heino M, Peterson P, et al. Common mutations in autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy patients of different origins. Mol Endocrinol 1998; 12:1112.
6. Fourati H, Mahfoudh N, Abida O, Kammoun A, Mnif F, Haddouk S, et al. HLA-DRB1/DQB1 susceptibility for autoimmune polyglandular syndrome type II and III in south of Tunisia. Ann Endocrinol (Paris). Jun 2011;72(3):232-8.
7. Obermayer-Straub P, Manns MP. Autoimmune polyglandular syndromes. Baillieres Clin Gastroenterol. Jun 1998;12(2):293-315.
8. Forest MG. Hipofunción suprarrenal. In: Pombo M et al. Tratado de Endocrinologia Pediátrica. 3ªed. Madrid: Interamericana de Espanha; 2002; 945-69.
9. Seissler J, Schott M, Steinbrenner H, Peterson P, Scherbaum WA. Autoantibodies to adrenal cytochrome P450 antigens in isolated Addison's disease and in auto-immune polyendocrine syndrome Type II. Exp.Clin Endocrinol Diabetes 1999; 107: 208-213.

Hipotiroidismo Central Secundario a tratamiento con octreótido

Central hypothyroidism secondary to treatment with octreotide

Inés Seoane Cruz¹, Manuel Penín Alvarez¹, Reyes Luna Cano¹, Martín Lázaro Quintela²

¹ Department of Endocrinology and Nutrition. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. España.

² Department of Oncology. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. España.

Correspondência: Inés Seoane Cruz › Department of Endocrinology and Nutrition › Hospital Xeral-Cíes de Vigo › Complejo Hospitalario Universitario de Vigo › Calle Pizarro, nº 22 › 36204 VIGO - PONTEVEDRA › ineseoane@yahoo.es

RESUMEN

El hipotiroidismo central es una patología infrecuente. Suele ser parte de un déficit hormonal hipofisario múltiple de causa congénita o adquirida. El hipotiroidismo central aislado suele ser genético, y es excepcional su diagnóstico en pacientes adultos. La somatostatina disminuye la secreción de TSH, sin embargo el tratamiento prolongado mediante análogos de somatostatina (ASS) no suele causar un hipotiroidismo clínico y su efecto suele ser transitorio. Describimos el caso clínico de un paciente sometido a una lobectomía pulmonar por un tumor carcinoide, al que se le administran ASS ante la presencia de síndrome carcinoide y progresión de enfermedad metastásica (hepática y ósea). Meses más tarde, se determina la función tiroidea con hallazgo de TSH 0.106 (0.3-4.5 mcU/mL) y T4L 0.37 (0.93-1.71 ngr/100mL), sin otras alteraciones en el resto del estudio hormonal hipofisario. En ausencia de lesiones estructurales hipotalámico-hipofisarias y otros déficits hormonales hipofisarios, se diagnostica de hipotiroidismo hipofisario central aislado en probable relación con el tratamiento de ASS, confirmado en varios análisis realizados durante los 18 meses de seguimiento.

El uso de ASS es común en el tratamiento paliativo de tumores neuroendocrinos e hipofisarios. Nuestro caso clínico demuestra que la administración de este medicamento puede causar un hipotiroidismo central de mayor evolución que en lo descrito hasta la fecha en la literatura. Recomendamos la determinación de la concentración de T4L y TSH en aquellos pacientes que estén recibiendo tratamiento con análogos de somatostatina, ya que la determinación única de TSH sin T4L puede retrasar el diagnóstico de hipotiroidismo central.

PALABRAS CLAVE

Hipotiroidismo central; Análogos de Somatostatina; Déficit aislado de TSH; Tumores Neuroendocrinos.

ABSTRACT

Central hypothyroidism is an uncommon pathology, and often part of multiple pituitary hormone deficits of congenital or acquired origin. Isolated central hypothyroidism is usually genetic and of exceptional diagnosis in adults. Somatostatin decreases TSH secretion, but prolonged treatment with somatostatin analogs (SSA) doesn't usually cause clinical hypothyroidism and its effect is usually transient. We describe the case of a patient that previously underwent pulmonary lobec-