

Capítulo 9

DIABETES MELITO TIPO 1 NO CONTEXTO DAS POLIENDOCRINO-PATIAS AUTOIMUNES: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

AUTORES

MYLENA BRAGA DAVI¹
ADRIANA DA SILVA ALVES¹
ANA PAULA DO VALE MARQUES¹
ANTONIO ALEXANDRO DE CASTRO¹
DIEGO OLIVEIRA MAIA¹
DIOGO TADEU HENRIQUE MENDES DOS SANTOS¹
FILIPE DA SILVA TORRES¹
LUIZA THAINA MOREIRA DE HOLANDA¹
NARA KELLY RIBEIRO DE LIMA¹
PAULO HENRIQUE RODRIGUES MACHADO¹
RENAN MARTINS LOPES¹

FILIAÇÃO

¹Discente - Medicina da Universidade Estadual do Ceará

Palavras-chave: Diabetes Mellitus I; Síndrome Poliglandular Autoimune.

INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) designa uma doença crônica, a qual apresenta, principalmente na infância e na adolescência, alterações endócrinas e metabólicas (PALLAYOVA *et al.*, 2020). Nesse sentido, é uma enfermidade ocasionada devido à autoimunidade contra as células beta formadoras da insulina do pâncreas, a qual acontece de modo a gerar insuficiência ou quase inexistência insulínica (JAMESON *et al.*, 2020).

As síndromes poliglandulares autoimunes (SPAs) são divididas normalmente em duas classificações principais, SPA tipo 1 e SPA tipo 2, de acordo com os aspectos imunológicos envolvidos, algumas literaturas ainda subdividem a SPA-2 em SPA-3 e SPA-4. É importante destacar que acometimentos não endócrinos podem estar presentes nas SPAs como vitiligo, candidíase mucocutânea, doença de Parkinson, doença celíaca e anemia perniciosa (JAMESON *et al.*, 2020).

A SPA-1 apresenta-se em idade precoce e geralmente tem dois em cada três quadros clínicos clássicos: hipoparatiroidismo, insuficiência adrenal primária, alopecia e candidíase mucocutânea com uma prevalência em torno de 1:100.000 (AHMAD *et al.*, 2018), enquanto isso a SPA-2 é relativamente mais comum que a SPA-1 apresentando uma prevalência de 1:1000 pacientes, havendo alguns estudos contrastantes que revelam uma epidemiologia semelhante à SPA-1 (HUSEBYE *et al.*, 2018), sendo mais comum em mulheres nas terceira e quarta décadas de vida e é marcadamente associada com a presença de doença de Addison com alterações tireoidianas e DM1 (MARTINS *et al.*, 2020).

A SPA-3 é uma doença autossômica dominante e poligênica que ocorre principalmente na fase adulta. Por sua vez, ela pode

se subdividir em tireoidite autoimune IIIA com DM1, tireoidite autoimune IIIB com anemia perniciosa e tireoidite IIIC autoimune com vitiligo e alopecia. O DM1 pode ocorrer em qualquer idade, embora seu início seja mais comum na infância e adolescência. No contexto das classificações das SPAs, há manifestação da DM1 em SPA-1, SPA-2 e IPEX. Com base nisso, o primeiro tipo (SPA-1) revela sintomas de modo precoce e o segundo (SPA2) os desenvolve de maneira grave (HUSEBYE *et al.*, 2018).

Certamente, a existência da DM1 em diversas enfermidades endócrinas e autoimunes evidencia a necessidade de investigação clínica quando são encontrados problemas na formação e na resistência à insulina.

Além do desconforto causado pela doença em si, a ocorrência do DM1 em associação com as SPAs chama atenção pelo alto custo financeiro do tratamento em relação à ocorrência de SPA sem DM1, o qual tende a sobrecarregar os sistemas públicos de saúde. Estudos realizados na Alemanha constataram que pacientes acometidos com SPA e DM1 simultaneamente gastavam em média 1851 euros por ano com tratamentos, enquanto pacientes acometidos apenas por SPA gastavam em média 671 euros (RADERMACHER *et al.*, 2019).

Embora existam diversos estudos que tratem acerca da associação entre SPA e DM1, a obtenção de resultados conclusivos e satisfatórios torna-se laboriosa e exaustiva, dado que essa é uma condição rara e com um grande número de variações (PHAM DOBOR *et al.*, 2020). Além disso, por se tratar de uma condição com características muito específicas o diagnóstico precoce nem sempre é alcançado, o que prejudica o tratamento médico e, consequentemente, o prognóstico dos pacientes (PALLAYOVA *et al.*, 2020).

Sendo assim, por meio das descrições de descobertas dos últimos 5 anos sobre o Diabetes Melito Tipo 1 no Contexto das Polien-docrinopatias Autoimunes, esse artigo é uma opção para os interessados em se aprofundar e se atualizar a respeito dessa temática. Além disso, ele dá uma ideia do atual estágio dos conhecimentos a respeito desse tema, além de estimular a pesquisa desse assunto para ampliar a elucidação de possíveis incógnitas.

Avaliando esses aspectos, nossa pesquisa foi motivada pela seguinte indagação: Como o diabetes melito tipo 1 está associado ao contexto das poliendocrinopatias autoimunes? Com isso, o objetivo deste estudo foi de compor uma atualização acerca da temática que vincula DM1 e poliendocrinopatías autoimunes. Nessa lógica, serão abordados os fatores que vão desde a apresentação clínica, diagnóstico, fatores genéticos e meios de tratamento.

MÉTODO

Nosso estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura, com caráter descritivo, de abordagem quantitativa que busca apresentar e discutir acerca do DM1 no contexto das SPAs. Para isso, foi formulada a seguinte pergunta norteadora: “Como o diabetes melito tipo 1 está associado ao contexto das poliendocrinopatias autoimunes?”. A pesquisa foi realizada em janeiro de 2022, por meio do portal da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), buscando nas bases de dados MEDLINE, LILACS, PUBMED E SCIELO. Foram utilizados descritores e linguagem natural de forma combinada com os operadores booleanos a partir dos termos e seus correlatos: (“Poliendocrinopatias Autoimunes” AND “Diabetes Mellitus Tipo 1”). Nesta busca, foi encontrado um total de 60 artigos, sendo 34 da PUBMED,

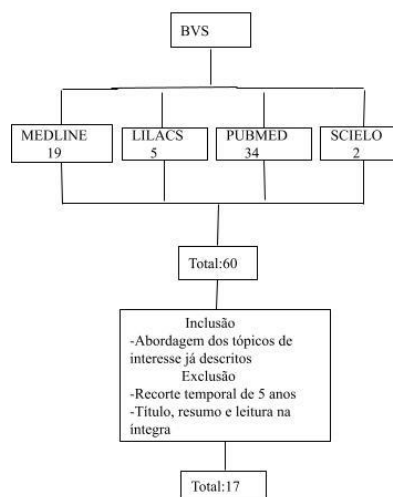
19 da MEDLINE, 5 da LILACS e 2 da SCIELO.

É importante ressaltar que a justificativa, segundo a qual permeia a escolha dessas bases de dados supracitadas, está alicerçada na ideia de que são plataformas para pesquisa de publicações científicas da área da saúde, além de reunirem referências bibliográficas da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos. Portanto, se tratam de bases autênticas validadas pela comunidade científica internacional.

Estariam excluídos do presente estudo, artigos que não estivessem dentro do recorte temporal de 5 anos. Ademais, consideramos a leitura do título, do resumo e, por fim, a leitura completa do artigo como filtros analíticos que concretizaram a escolha dos 17 artigos, como demonstrados na **Figura 9.1**.

Para catalogar e analisar os artigos mapeados, consideramos os seguintes tópicos de interesse: (1) Apresentações Clínicas; (2) Diagnósticos; (3) Fatores genéticos; (4) Tratamentos. Esses tópicos foram utilizados no instrumento de coleta para direcionar a busca das informações nos artigos escolhidos, funcionando como parâmetro de análise.

Figura 9.1 Fluxograma de seleção dos artigos



Fonte: Autoria própria.

Além de tudo, foi incluído um artigo fora dos descritores para auxiliar no desenvolvimento da revisão de literatura, proporcionando um melhor enfoque para o entendimento da nossa pesquisa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Apresentações clínicas

Com base nos artigos analisados, verificou-se que a presença de manifestações clínicas dependerá do tipo de SPA (tipo I, II ou III). A presença do DM1 está associada principalmente à SPA-2. Para Martins e colaboradores (2019), a SPA-2 é definida pela presença da doença de Addison associada à doença autoimune da tireoide e/ou DM1.

Porém, em outros artigos observou-se que o DM1 se encontra associado e presente também nas SPAs tipo I e tipo III, prova disso é o estudo de Husebye e colaboradores (2018) que relatou que o DM1 é uma característica das três classificações da SPA. Ainda é acrescentado, pelo estudo supracitado, que a maioria dos pacientes com SPA-1 apresentam manifestações de DM1 mais cedo e geralmente são mais graves do que os pacientes com SPA-2.

As SPAs são caracterizadas pela coexistência de pelo menos duas endocrinopatias autoimunes. A coexistência de DM1 e outras endocrinopatias prejudica o metabolismo da glicose, interfere na eficácia da terapia com insulina e piora o controle do diabetes. O músculo esquelético é responsável pela maior parte da eliminação de glicose do organismo estimulada pela insulina; assim, a desregulação do metabolismo do músculo esquelético pode influenciar fortemente o metabolismo da glicose e a sensibilidade à insulina e é considerado o defeito inicial ou primário que é evidente décadas antes do desenvolvimento de

falência das células β e hiperglicemia evidente (GUARNOTA *et al.*, 2021).

Para Pallayova e colaboradores (2020), as manifestações clínicas de SPAs que apresentam DM 1 associada são caracterizadas pelo início súbito de hiperglicemia grave que pode progredir rapidamente cetoacidose diabética e óbito, a menos que o quadro seja tratado com insulina, reposição volêmica e eletrólitos.

Para cada tipo de SPA existente percebe-se que haverá diversas apresentações clínicas possíveis a depender da associação de síndromes glandulares ou não. Prova disso é o estudo realizado por Miró e colaboradores (2021) que relatam que a SPA-1 possui como apresentação clínica clássica a doença de Addison, hipoparatiroidismo e candidíase mucocutânea crônica. Já para SPA-2, o mesmo estudo analisado relata as seguintes apresentações clínicas: doença de Addison, doença autoimune da tireoide e DM1. O estudo supracitado ainda ressalta as manifestações clínicas para SPA-3: doença autoimune da tireoide e outra doença autoimune, exceto doença de Addison e hipoparatiroidismo.

Diagnóstico

Após a análise dos artigos selecionados, foi possível identificar que para Sajjad Ahmad e colaboradores (2018), a doença de Addison está presente em 100% dos pacientes e é um critério chave para o diagnóstico do DM1. Ademais, na presença da insuficiência adrenal autoimune, a SPA-2 pode estar associada à doença autoimune da tireoide e ao DM1. Logo, a presença dessas duas condições já alerta para um possível SPA. Além disso, o exame de glicemia e a presença de anticorpos anti-descarboxilase do ácido glutâmico (anti-GAD) são indicativos de DM1 (AHMAD *et al.*, 2018).

Para Luiza Tizzioti e colaboradores, o diagnóstico da SPA-2 frequentemente é tardio, uma vez que o distúrbio apresenta manifestações clínicas inespecíficas e é um distúrbio incomum. O diagnóstico de SPA também é feito com achados clínicos e químicos característicos de disfunção glandular específica em dois ou mais órgãos endócrinos, que podem estar associados a condições autoimunes não endócrinas, como doença celíaca, gastrite autoimune, vitiligo, alopecia areata e anemia perniciosa (BARRERA *et al.*, 2020).

No contexto da SPA-1, Mercè Fernández Miró e colaboradores indicam que esse distúrbio se apresenta na infância e normalmente há a presença de anticorpos anti-IFN. No entanto, o diagnóstico não é descartado na ausência desses anticorpos. Nesse sentido, o sequenciamento do gene AIRE é necessário caso exista suspeita clínica de uma ou mais manifestações da síndrome. Uma vez feito o diagnóstico deve-se investigar todas as manifestações clínicas, já que algumas são de apresentação tardia. As SPAs do tipo 2 e 3 podem ser difíceis de diferenciar porque têm manifestações compartilhadas, exceto a doença Addison, já que a idade de apresentação é mais precoce na SPA-3. Em pacientes com doença glandular autoimune é importante fazer um histórico familiar detalhado e anamnese visando a detecção de outras manifestações autoimunes para que o diagnóstico de uma possível SPA não passe despercebido, possibilitando o estabelecimento de um tratamento precoce de cada uma das doenças que compõem a síndrome (MIRÓ *et al.*, 2021).

Fatores genéticos

A partir dos estudos analisados, fatores genéticos têm influência nas duas principais SPAs (tipo 1 e tipo 2) e na subdivisão do tipo 2,

no caso SPA tipo 3. A SPA-1 está associada à mutação no gene regulador autoimune (AIRE) localizado no cromossomo 21 e têm herança autossômica recessiva (AHMAD *et al.*, 2018). Segundo os estudos feitos por Pallayova e colaboradores (2020), o gene AIRE é expresso nas células do timo e, em menor grau, nas células dendríticas. Ressalta-se que quando o AIRE está ausente os antígenos específicos do tecido não são exibidos na superfície do mTEC e as células T autorreativas escapam para a circulação geral e órgãos linfoides periféricos, onde podem causar reações autoimunes e SPA-1 (HUSEBYE *et al.*, 2018).

A SPA-2 é uma desordem genética multifatorial complexa associada a haplótipos de risco de antígenos leucocitários humanos específicos (HLA) e genes não-HLA que determinam o direcionamento de tecidos específicos por células T autorreativas, o que leva à autoimunidade específica do órgão, como resultado dessa perda de tolerância. Além disso, a SPA-2 tem um padrão de herança autossômica dominante poligênica com expressividade variável e penetrância incompleta (PALLAYOVA *et al.*, 2020).

Na SPA-3 que é uma subdivisão do tipo 2, há uma alteração na resposta imune, tanto na imunidade humoral quanto como na suscetibilidade genética ligada ao antígeno de histocompatibilidade (HLA) com desequilíbrio na produção de citocinas pelos linfócitos T auxiliares, ação auto-regulatória baixa dos linfócitos T-reguladores e formação de auto-anticorpos com infiltração linfocitária contra antígenos de superfície da tireóide, células pancreáticas, fato intrínseco e receptores de insulina 1 (YETRIN, 2018).

Ademais, mutações foram identificadas nos cromossomos 6, 2, 1 e X (HLA II, CTLA-4, PTPN2, FOXP33) (BARRERA & ROJAS, 2020).

Por fim, nas SPAs 2 e 3, os principais genes afetados são os genes HLA, CTLA-4 e PTPN-22 (PHAM DOBOR *et al.*, 2020).

Tratamento

A partir dos estudos analisados, fatores genéticos têm influência nas duas principais SPAs (tipo 1 e tipo 2) e na subdivisão do tipo 2, no caso SPA tipo 3. A SPA-1 está associada à mutação no gene regulador autoimune (AIRE) localizado no cromossomo 21 e têm herança autossômica recessiva (AHMAD *et al.*, 2018). Segundo os estudos feitos por Pallayova e colaboradores (2020), o gene AIRE é expresso nas células do timo e, em menor grau, nas células dendríticas. Ressalta-se que quando o AIRE está ausente os antígenos específicos do tecido não são exibidos na superfície do mTEC e as células T autorreativas escapam para a circulação geral e órgãos linfóides periféricos, onde podem causar reações autoimunes e SPA-1 (HUSEBYE *et al.*, 2018).

Em relação à SPA II, os pacientes conseguem tratar a DM1 com mudanças na dieta por 7 meses. Porém, em determinado estágio da doença, será necessário a terapia com insulina (AHMAD *et al.*, 2018). A base do manejo da terapia com insulina é feita por meio de dose diária para tratar a DM1 (GUARNOTTA *et al.*, 2020).

Em suma, o tratamento das SPAs está fundamentalmente baseado no controle sintomático e paraclínico de cada uma das entidades associadas (BARRERA & ROJAS, 2020).

CONCLUSÃO

Esta revisão integrativa teve como finalidade fazer uma atualização sobre o DM1 no contexto das SPAs e, a partir disso, foram feitas análises das obras bibliográficas selecionadas.

Nesse aspecto, estudamos as principais manifestações da doença avaliando suas particularidades referentes às subdivisões que existem nas poliendocrinopatias auto-imunes. Assim, foi verificado que embora existam diversos estudos que analisam e associam SPA e DM1, a obtenção de resultados se configurou como laboriosa, baseada no aspecto raro e nas inúmeras manifestações que a doença possui.

Tal experiência oportunizou a análise no que se refere a apresentações clínicas, diagnóstico e tratamento de DM1 no contexto das SPAs. Observou-se que em alguns estudos a presença de DM1 está predominantemente associada à síndrome poliglandular tipo II, porém também pode-se manifestar nos tipos I, III e IPEX. Tal realidade, quando constatada pela coexistência de DM1 e outras endocrinopatias, afeta o funcionamento do metabolismo da glicose como também dificulta o pleno tratamento com insulina prejudicando o sistema muscular esquelético.

É possível diagnosticar as SPAs quando há associação de duas ou mais patologias glandulares autoimunes com pelo menos uma delas de caráter endócrino. Além disso, foi verificado que a doença de Addison estava presente na maioria dos pacientes e é um fator chave para o diagnóstico do DM1. Nesse contexto, os fatores genéticos também são achados relevantes, visto que os tipos I, II e III das SPAs sofrem influência genética, como mutação no gene regulador autoimune (AIRE), desordem genética multifatorial complexa associada a haplótipos de risco de antígenos leucocitários humanos específicos (HLA) e alteração na resposta imune ligada aos HLA, respectivamente. Além do mais, o tratamento é realizado por meio de hormonioterapia e, por vezes, através de dietas.

A **Tabela 9.1** a seguir explicita a classificação e as características das síndromes poli-

endócrinas autoimunes baseadas na análise dos artigos mapeados, resumindo as principais ma-

nifestações e o manejo dessas patologias.

Tabela 9.1 Classificação e características das SPAs

	SPA 1	SPA 2	SPA 3
Apresentações Clínicas	Doença de Addison DM1 Hipoparatiroidismo Candidíase mucocutânea crônica	Doença de Addison Doença autoimune da tireoide e/ou DM1	DM1 Doença autoimune da tireoide e outra doença autoimune, exceto doença de Addison e hipoparatiroidismo.
Fatores Genéticos	Mutação no AIRE (herança autossômica recessiva)	Desordem genética associada a HLA (herança autossômica dominante poligênica)	Alteração na resposta imune do HLA (herança autossômica dominante e poligênica)
Tratamento	Reposição hormonal, terapia antifúngica, terapia imunossupressora para hepatite, má absorção, nefrite, pneumonite e ceratite	Reposição hormonal Mudanças na dieta	Não observado
Prevalência	1:100.000	1:1000	Não observado

Abreviaturas: SPA, síndrome poliglandular autoimune; DM1, diabetes mellitus tipo 1; AIRE, gene regulador autoimune; HLA, antígeno leucocitário humano.

Fonte: Autoria própria.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICA

AHMAD, S. et al. Polyglandular endocrine emergency: lessons from a patient, which a book cannot teach. Case Reports, v. 2018, p. bcr-2018-226503, 2018.

ATTARIAN, S. et al. Multiple Endocrine and Neoplastic Diseases After Unsuccessful Treatment of Hepatitis C With Interferon and Ribavirin. The American Journal of the Medical Sciences, 354(1), 66. 2017.

BARRERA, M. & ROJAS, W. Endocrinopatía múltiple autoinmune autoinmune. Repert. med. cir, p. 131-134, 2020.

COTTAS, L. T. et al. Primary Amenorrhea Associated with Hyperprolactinemia in Polyglandular Autoimmune Syndrome Type II: A Case Report. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia [online]. v. 40, n. 07, pp. 425-429, 2018.

FICHNA, M. et al. Polymorphism in BACH2 gene is a marker of polyglandular autoimmunity. Endocrine, 74(1), 72–79, 2021.

GRUBIC, Z. et al. Human leukocyte antigen class II polymorphisms among Croatian patients with type 1 diabetes and autoimmune polyglandular syndrome type 3 variant. Gene, v. 674, p. 93–97, 2018.

GUARNOTTA, V. et al. Levothyroxine and insulin requirement in autoimmune polyglandular type 3 syndrome: a real-life study. Journal of Endocrinological Investigation, v. 44, n. 7, p. 1387-1394, 2021.

HODÉ AK. & Dédjan H. Autoimmune thyroiditis - track towards autoimmune polyendocrinopathy type III. Arch Clin Cases. 2021.

HUSEBYE, E.S. et al. Autoimmune polyendocrine syndromes. New England Journal of Medicine, v. 378, n. 12, p. 1132-1141, 2018.

KAHALY, G.J. et al. "Celiac Disease and Glandular Autoimmunity" Nutrients 10, no. 7: 814, 2018.

MARTINS, S.C. et al. Autoimmune polyglandular syndrome type 2. Revista da Associação Médica Brasileira, v. 65, p. 1434-1437, 2020.

MIRÓ, F., Comí, C., Lorenzo, R. Síndromes pluri-glandulares autoinmunes, Medicina Clínica, Volume 157, Issue 5, 2021, Pages 241-246, 2021.

PALLAYOVA, Maria; BREZNOSCAKOVA, Dagmar. The altered circadian pattern of basal insulin requirements—an early marker of autoimmune polyendocrine syndromes in type 1 diabetes mellitus. Endocrine Regulations, v. 54, n. 2, p. 126-132, 2020.

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

VALENZISE, M., Aversa, T., Saccomanno, A. et al. Epidemiological and clinical peculiarities of polyglandular syndrome type 3 in pediatric age. Ital J Pediatr 43, 69 (2017).

YETRIN MARADIAGA, Ramon. SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOINMUNE TIPO III C: REPORTE DE CASO. Rev Cient Cienc Méd, Cochabamba, v. 21, n. 2, p. 56-59, 2018.

MEDICINA INTERNA de Harrison [recurso eletrônico] / J. Larry Jameson...[et al.]; tradução: André Garcia Islabão...[et al.]; [revisão técnica: Ana Maria Pandolfo Feoli... [et al.]. - 20 ed. - Porto Alegre : AMGH, 2020.