

Doença de Addison e esclerose múltipla: relato de caso

Addison's disease and multiple sclerosis: case report

Kênia Maria Jordão Cazon¹, Késia Ferrari Souza Goes¹, Liliâne Cristine Alves Thomé¹, Rômulo Augusto dos Santos¹

RESUMO

A doença de Addison é uma endocrinopatia rara, de etiologia autoimune. É caracterizada por déficit na secreção de glicocorticoides e mineralocorticoides. A esclerose múltipla consiste em patologia neurológica, de origem autoimune, que resulta na desmielinização da bainha de mielina. O objetivo deste relato foi demonstrar a associação rara entre essas duas patologias e suas possíveis relações imunológicas. A paciente analisada é do sexo feminino, 41 anos, portadora de esclerose múltipla, que posteriormente foi diagnosticada com insuficiência adrenal primária.

Descritores: Doença de Addison; Esclerose múltipla; Doenças autoimunes; Relatos de casos.

ABSTRACT

Addison's disease is a rare endocrinopathy of autoimmune etiology. It is characterized by a secretion's deficit of glucocorticoids and mineralocorticoids. Multiple sclerosis is a neurological pathology of autoimmune origin, which results in demyelination of the myelin sheath. The purpose of this report is to demonstrate the uncommon association between these two pathologies and their possible immunological relationships. The analyzed patient is a woman, 41 years old, with multiple sclerosis, who was later diagnosed with primary adrenal insufficiency.

Keywords: Addison's disease; Multiple sclerosis; Autoimmune diseases; Case reports.

INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla é uma das mais importantes patologias neurológicas, devido ao seu aspecto crônico e pelo maior acometimento em adultos jovens, entre 20 e 40 anos de idade,⁽¹⁾ afetando 2,3 milhões de pessoas mundialmente. Frequentemente, a inflamação na esclerose múltipla (EM) é de origem autoimune, mediada por células T CD4⁺ autorreativas específicas contra a bainha de mielina, que propiciam o mecanismo patológico.⁽²⁾

A insuficiência adrenocortical primária, ou doença de Addison (DA), é rara, com prevalência relatada de 35 a 140 casos por milhão de pessoas. Como parte integrante do sistema poliglandular, é mais comum no sexo feminino, com proporção entre o sexo feminino-masculino de aproximadamente 2:1. É comum ser diagnosticada entre a terceira e quinta décadas de vida.⁽³⁾

EM é uma doença desmielinizante do sistema nervoso central. A autoimunidade entre pacientes com doenças desmielinizantes e seus parentes tem sido am-

plamente investigada e discutida. Relatamos o caso de uma paciente com diagnóstico anterior de EM, que posteriormente foi diagnosticada com DA.

RELATO DE CASO

M.A.S. 41 anos, sexo feminino, parda, chegou para atendimento em clínica particular de endocrinologia em na cidade de São José do Rio Preto (SP), queixando-se de dor abdominal, náuseas, vômitos e perda de peso involuntária de 10kg há 2 anos. Referiu escurecimento da pele há 7 anos, além de episódios frequentes de hipoglicemia e hipotensão. Paciente relata ser portadora de EM, em tratamento com a equipe da neurologia no Hospital de Base na mesma cidade, já tendo apresentado três surtos com remissão total do déficit motor e visual, após tratamento com imunoglobulina. Os antecedentes familiares não revelaram patologia que pudesse ser hereditária.

¹ Faculdade Faceres, São José do Rio Preto, SP, Brasil.

Data de submissão: 31/08/2018. **Data de aceite:** 04/09/2018.

Conflito de interesse: Nenhum.

Autor correspondente: Kênia Maria Jordão Cazon. Avenida Anísio Haddad, 6.751 – Jardim Francisco Fernandes CEP 15090-305 – São José do Rio Preto, SP, Brasil – Fone: (17) 3201-8200 – E-mail: kenia_cazon@hotmail.com

Ao exame físico geral: pele com escurecimento e mucosas com manchas pigmentadas; pressão arterial de 80x50mmHg e peso de 62,5kg.

Foramsolicitados exames laboratoriais, para pesquisa de insuficiência, adrenal, e tomografia computadorizada de abdome superior.

Após 10 dias, paciente retornou com os seguintes achados dos exames solicitados: curva glicêmica 76mg/dL (jejum); dextrosol 75g 185mg/dL após 30 minutos, 103mg/dL após 60 minutos, 40mg/dL após 90 minutos, 31mg/dL após 120 minutos e 52mg/dL após 180 minutos (Figura 1); cortisol basal 1,2mg/dL; hormônio drenocorticotrófico (ACTH) 177,4pg/mL; sódio de 128mmol/L; potássio 5,2mmol/L (Tabela 1); e tomografia computadorizada de abdome sem alterações.

Diante da confirmação do diagnóstico da insuficiência adrenal primária (DA) foi iniciado tratamento com prednisona 5mg e fludrocortizona 0,1mg.

Após 30 dias do início do tratamento, a paciente retornou para verificar eletrólitos (sódio 145mmol/L e potássio 3,9mmol/L), ainda com queixa de náuseas.

Ao exame físico geral pressão arterial de 110x80mmHg e peso de 65,1kg.

Diante do quadro verificado, estabeleceu-se como conduta o retorno em 2 meses para novos exames de rotina.

Após 90 dias da primeira consulta, paciente evoluiu com melhora completa dos sintomas de astenia, sem náuseas e vômitos, e ausência de hipoglicemia sintomática. Referiu ganho de peso (68,1kg), apresentando pressão

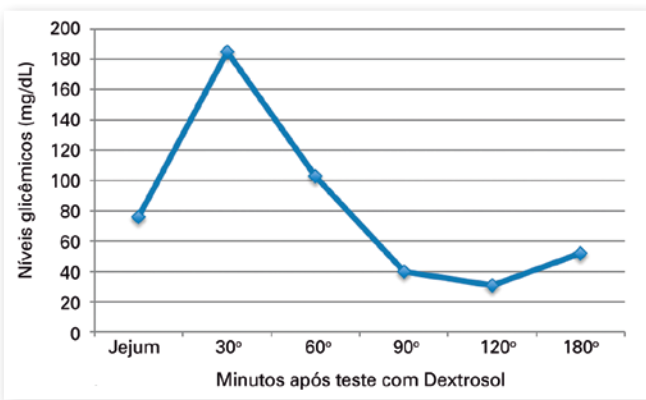


Figura 1. Curva glicêmica após dextrosol.

Tabela 1. Evolução dos exames do paciente

	Antes do tratamento	30 dias após tratamento	90 dias após tratamento
Pressão arterial	80x50 mmHg	110x80 mmHg	130x80 mmHg
Cortisol basal	1,2mg/dL	-	-
Hormônio adrenocorticotrófico corticotrópico	177,4 pg/ml	-	-
Sódio	128 mmol/L	145 mmol/L	142mmol/L
Potássio	5,2mmol/L	3,2mmol/L	4,9mmol/L

arterial de 130x80mmHg, sódio 142mmol/L e potássio 4,9mmol/L.

Após quarta consulta, com os resultados obtidos, foram mantidas as doses de prednisona e fludrocortisona, e orientado retorno a cada 4 meses para reavaliação clínica.

DISCUSSÃO

A EM é a doença desmielinizante inflamatória crônica que afeta a substância branca do sistema nervoso central, podendo ocorrer múltiplas lesões espalhadas ou acometer grande região do encéfalo e medula espinhal.⁽¹⁻⁴⁾

Aproximadamente 85% dos casos de EM iniciam-se com manifestação neurológica aguda, uma síndrome clinicamente isolada, como neurite óptica, mielite transversa ou síndrome do tronco encefálico ou cerebelar, entendido como o primeiro episódio de EM surto-remissão, que normalmente apresentam bons prognósticos.⁽⁴⁾ Em 15% dos casos, o início se dá com deterioração neurológica progressiva, sendo os sintomas dependentes da localização e da extensão da lesão.⁽⁵⁾

A etiologia da EM permanece desconhecida. Acredita-se que a combinação de fatores ambientais (infecção pelo vírus Epstein-Barr, baixa exposição solar, baixos níveis de vitamina D, tabagismo e obesidade na adolescência) e fatores autoimunes contra a bainha de mielina, oligodendrócitos, axônios e neurônios, possam desencadear a EM.⁽⁵⁾

O diagnóstico se baseia na anamnese e no exame físico, geralmente em combinação a exames complementares (ressonância magnética, estudo do líquido cefalorraquidiano e potenciais evocados visuais), exclusão de outras doenças e nos critérios diagnósticos de McDonald.^(5,6)

A insuficiência adrenal crônica pode ser classificada em primária (DA) e secundária. A secundária decorre de deficiência da corticotrofina ou do ACTH.⁽⁷⁾ A primária tem como suas principais etiologias: idiopática, incluindo insuficiência poliglandular autoimune, com 65% dos casos; e tuberculose, com 20%.⁽⁷⁾

A DA é uma desordem em que ocorre a destruição de 90% ou mais do córtex da glândula adrenal, resultando na deficiência de mineralocorticoides, glicocorticoides e hormônios androgênicos.⁽⁷⁾

A sintomatologia da DA frequentemente inicia-se com hiperpigmentação generalizada da pele e membranas mucosas, principalmente em regiões fotoexpostas e áreas de pressão. A hipotensão arterial está presente em aproximadamente 90% dos casos e, muitas vezes, é acompanhada de fadiga, fraqueza geral, astenia, anorexia e perda de peso. Os distúrbios gastrointestinais, como náuseas e vômitos, ocorrem para muitos pacientes. A hipoglicemia é incomum em adultos, mas pode ser secundária a infecção, febre ou distúrbios do trato gastrointestinal e ocorre mais comumente na insuficiência adrenal secundária.⁽⁷⁾ Comparando-se o quadro clínico da paciente deste relato de caso com os sintomas descritos na literatura, torna-se evidente a suspeita do diagnóstico de DA.

Para a confirmação diagnóstica, inicia-se a investigação com exames laboratoriais: dosagem de eletrólitos (sódio e potássio), dosagem do cortisol sérico basal, teste de estimulação rápida com ACTH, dosagem do ACTH plasmático e teste da tolerância à insulina. Os exames de imagem (ressonância magnética e tomografia computadorizada) são úteis no diagnóstico diferencial da insuficiência adrenal primária.⁽⁷⁾

Na avaliação complementar do paciente deste caso, os achados de hiponatremia (128mmol/L), os baixos níveis de cortisol (1,2mg/dL) e os níveis elevados de ACTH (177,4pg/mL) corroboram o diagnóstico de DA.

Aproximadamente 50% dos portadores de DA, de origem autoimune, desenvolvem outras desordens autoimunes durante a vida, necessitando de vigilância prolongada. As doenças mais prevalentes relacionadas são doença tireoidiana autoimune (Hashimoto e Graves), doença celíaca, *diabetes mellitus* tipo 1, hipoparatiroidismo, insuficiência ovariana primária, entre outras – sendo a EM de prevalência rara.⁽⁸⁾

Um estudo de caso-controle comparou pacientes com EM e controles sem doenças desmielinizantes, em sua maioria adultos, quanto à ocorrência de doenças autoimunes, que incluíram tireoidite autoimune, gastrite autoimune, DA, artrite reumatoide, pênfigo vulgar, esclerodermia, cirrose biliar primária, lúpus eritematoso sistêmico (LES) e espondilite anquilosante. Maior prevalência dessas condições (20%) foi encontrada em pacientes com EM. Já a comparação com os controles que não possuíam EM (13%) em parentes de primeiro grau, a mesma associação foi encontrada (45% vs. 27%).⁽⁹⁾ Estudo caso-controle, realizado em 2006, encontrou resultados semelhantes, que apontaram ainda para a importância dos genes HLA-DR na determinação da autoimunidade que envolve os pacientes com EM e suas famílias. Uma relação genética foi encontrada em outro estudo realizado, mais recente: uma associação genética

ao gene *BACH2*, que foi encontrado nas duas patologias. O gene *BACH2* é uma proteína que atua na maturação de linfócitos T e, portanto, está relacionado com a autoimunidade. Segundo o estudo, uma mutação no gene pode estar presente em diversas patologias autoimunes, entre elas, a DA e EM.⁽¹⁰⁾

CONCLUSÃO

A autoimunidade entre pacientes com doenças desmielinizantes e sua associação familiar tem sido amplamente investigada e discutida. Diversos estudos já demonstram associação entre patologias autoimunes e esclerose múltipla, e sua relação entre familiares. Apesar disso, a doença de Addison e esclerose múltipla ainda não tem relação fortemente estabelecida até por conta da pouca quantidade de casos existentes, mas o que já se sabe é que realmente existe uma relação autoimune e, possivelmente, até genética entre elas. Há ainda uma maior necessidade de estudo dessas doenças e suas relações.

REFERÊNCIAS

- Cardoso FA. Atuação fisioterapêutica, na esclerose Múltipla forma recorrente-remittente. Movimenta [Internet]. 2010[citado 2016 maio 11];3(2):69-75. Disponível em: www.nee.ueg.br/seer/index.php/movimenta/article/download/336/314
- Browne P, Chandraratna D, Angood C, Tremlett H, Baker C, Taylor BV, et al. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: a growing global problem with widespread inequity. *Neurology*. 2014;83(11):1022-4.
- Carroll TB, Aron DC, Findling JW, Tyrrell JB. Glicocorticoides e androgênios suprarrenais. In: Gardner DG, Shoback D. *Endocrinologia básica e clínica de Greenspan*. 9a ed. Porto Alegre: AMGH; 2013. p. 285-327.
- Claire S, Riley E, Mark J, Tullman G. Esclerose múltipla. In: Rowland LP, Pedley TA. *Merritt, tratado de neurologia*. 12a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2011. p. 909-23.
- Santos GB. Esclerose múltipla: relação sócioambiental. *Horus* [Internet]. 2010[citado 2016 ago 29];4(2):208-19. Disponível em: http://www.faeso.edu.br/horus/num2_1/esclerosee.pdf
- Marrie RA, Cohen J, Stuye O, Trojano M, Sorensen PS, Reingold S, et al. A systematic review of the incidence and prevalence of comorbidity in multiple sclerosis: overview. *Mult Scler*. 2015; 21(3):263-81.
- Castro M, Elias LL. Insuficiência adrenal crônica e aguda. *Medicina (Ribeirão Preto)* [Internet]. 2003[citado 2016 ago 29];36(2/4):375-9. Disponível em: <http://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/738>
- Michels A, Michels N. Addison disease: early detection and treatment principles. *Am Fam Physician*. 2014;89(7):563-8.
- Amorim AL, Cabral NC, Osaku FM, Len CA, Oliveira EM, Terreri MT. Associação entre doença desmielinizante e doença reumática auto imune em uma população pediátrica. *Rev Bras Reumatol*. 2017;57(3):224-8.
- Pazderska A, Oftedal BE, Napier CM, Ainsworth HF, Husebye ES, Cordell HJ, et al. A variant in the *BACH2* gene is associated with susceptibility to autoimmune Addison's disease in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(11):3865-9.