



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

ANDRE VIEIRA BENTO PEIXOTO

***DIABETES MELLITUS TIPO I: ASSOCIAÇÃO DE
DOENÇAS AUTOIMUNES***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:

DOUTORA RITA CATARINA FERREIRA CARDOSO

PROFESSORA DOUTORA GUIOMAR OLIVEIRA

MARÇO 2014

Faculdade de Medicina Universidade de Coimbra

**Diabetes Mellitus Tipo 1: associação de doenças
autoimunes**

André Vieira Bento Peixoto¹

Rita Cardoso¹

Guiomar Oliveira¹

¹Faculdade de Medicina Universidade de Coimbra, Portugal

Correspondência: av_b14@hotmail.com

Índice

Resumo	1
Palavras-Chave	2
Abstract.....	2
Keywords.....	3
Abreviaturas.....	4
Introdução	6
Materiais e Métodos	8
A doença autoimune	9
A Diabetes Mellitus tipo 1	10
Patogénese.....	12
Suscetibilidade genética.....	13
Fatores ambientais.....	15
Anticorpos na DMT1	16
Tratamento e complicações.....	19
Doenças autoimunes associadas à diabetes	20
Doença tiroideia autoimune.....	22
Prevalência.....	23
Vigilância	23
Doença Celíaca.....	24
Prevalência.....	24
Anticorpos	25
DC e DMT1.....	25
Doença de Addison.....	26
Gastrite atrófica e anemia perniciosa.....	27
Vitiligo.....	29
Outras doenças autoimunes	30

Discussão	31
Conclusão	33
Agradecimentos	34
Referências	35
Anexo 1	45

Resumo

Nas últimas décadas a frequência de diversas patologias autoimunes tem aumentado. A Diabetes Mellitus Tipo 1 (DMT1) é uma doença autoimune (DAI) resultante da combinação de suscetibilidade genética e exposição a fatores ambientais desencadeantes ainda desconhecidos. Está descrita uma maior suscetibilidade de indivíduos com DMT1 para outras DAI.

Atualmente a DMT1 é uma doença previsível, havendo frequentemente autoanticorpos (GADA, IA2A, IAA e ZnT8A) que precedem as manifestações da doença. A presença de alelos genéticos de elevado risco e autoanticorpos têm um forte valor preditivo positivo para DMT1. Alguns desses alelos estão associados a outras DAI. A partilha de fatores de risco ambientais e de locus de suscetibilidade entre várias DAI sugere a existência de mecanismos autoimunes inespecíficos e de uma potencial associação entre essas doenças. A doença tiroideia autoimune (DTA), doença celíaca (DC), doença de Addison (DA), gastrite atrófica (GA) e anemia perniciosa (AP) têm uma frequência aumentada nos indivíduos com DMT1. Estas doenças podem ser diagnosticadas em fases pré-sintomáticas através da vigilância de autoanticorpos específicos. A deteção precoce da DMT1 e o rastreio adequado das DAI associadas permite tratá-las da melhor forma, contribuindo para a otimização do controlo metabólico dos doentes, promovendo no caso das crianças e jovens um crescimento e desenvolvimento adequados e uma melhor qualidade de vida.

Este trabalho resulta da revisão de artigos recentes pesquisados em bases eletrónicas de referência que abordam a DMT1 e a associação com outras DAI, com vista à elaboração de uma proposta de protocolo de rastreio e abordagem destas patologias.

Palavras-Chave

Diabetes Mellitus Tipo 1, Doenças autoimunes, Doença Tiroideia Autoimune, Doença Celíaca, Doença de Addison, Anemia Perniciosa

Abstract

Over the past few years the frequency of autoimmune diseases (AID) has increased. Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM) is an AID which results from the combination of genetic susceptibility and exposure to unknown environmental triggering factors. There is an increased susceptibility to others AID of individuals with T1DM.

Nowadays T1DM is a predictable disease, often having auto antibodies (GADA, IA2A, IAA and ZnT8A) which precede clinical disease. The presence of high genetic risk alleles and auto antibodies has a strong positive predictive value for T1DM. Some of these alleles are associated with others AID. The sharing of environmental risk factors and susceptibility locus among several AID suggests the existence of nonspecific autoimmune mechanisms and a potential association between these diseases. Autoimmune thyroiditis (AT), celiac disease (CD), Addison disease (AD), atrophic gastritis (AG) and pernicious anemia (PA) have an increased frequency in individuals with T1DM. These diseases can be diagnosed in presymptomatic stages through the monitoring of specific auto antibodies. Early detection and appropriate screening of associated AID permits the best treatment strategies, contributing to the optimization of metabolic control of T1DM patients, promoting an adequate growth and development of children and young people and a better quality of life.

This work follows a review of recent articles searched in electronic databases that refers the association between T1DM and others AID aiming to establish a proposal of screening and follow-up for these diseases.

Keywords

Type 1 Diabetes Mellitus, Autoimmune Diseases, Autoimmune Thyroiditis, Celiac Disease, Addison Disease, Pernicious Anemia

Abreviaturas

AIJ	Artrite idiopática juvenil
AP	Anemia perniciosa
APCA	Anticorpo anticélulas parietais gástricas
AR	Artrite reumatóide
ATG	Anticorpo antitiroglobulina
DAI	Doença autoimune
DA	Doença de Addison
DC	Doença celíaca
DH	Dermatite herpetiforme
DII	Doença inflamatória intestinal
DMT1	Diabetes Mellitus tipo 1
DTA	Doença tiroideia autoimune
EmA	Anticorpo antiendomísio
EM	Esclerose múltipla
GA	Gastrite atrófica
GADA	Anticorpo antidescarboxilase do ácido glutâmico
HA	Hepatite autoimune
HLA	Human leukocyte antigen (Antigénios de leucócitos humanos)
IA2A	Anticorpo antiproteína tirosina fosfatase-like
IAA	Anticorpo anti-insulina
ICA	Anticorpo anti-ilhéus pancreáticos
IPEX	Síndrome de disfunção imune, poliendocrinopatia, enteropatia ligada ao X
MHC	Complexo major histocompatibilidade
LES	Lúpus eritematoso sistémico

SPGA	Síndrome poliglandular autoimune
TPO	Anticorpo antiperoxidase da tiroide
TRAb	Anticorpo antirrecetor da TSH
TSH	Hormona tiroestimulante
TTG	Anticorpo antitransglutaminase tecidular
ZnT8A	Anticorpo para o transportador de zinco T8

Introdução

Atualmente várias doenças autoimunes (DAI) podem ser previstas e diagnosticadas em fases subclínicas. A história familiar e a vigilância de parâmetros laboratoriais, tais como autoanticorpos, podem identificar indivíduos com suscetibilidade aumentada.^{1,2} Assim a vigilância mais apertada desses indivíduos de risco, torna possível intervir precocemente diminuindo a morbidade.³

É aceite que uma base genética predisponha para a autoimunidade e inflamação. Combinações de variantes do complexo major de histocompatibilidade (MHC)⁴⁻⁶ e não-MHC⁷⁻¹¹ em interação com fatores epigenéticos e ambientais contribuam para a doença e as suas manifestações clínicas.^{2,12}

A Diabetes Mellitus tipo 1 (DMT1) é uma doença endócrina crónica comum, heterogénea, com uma idade de manifestação e diagnóstico que pode ir dos primeiros anos de vida até à idade adulta. Em alguns casos há destruição rápida das células beta dos ilhéus de Langerhans, noutros a destruição é progressiva e só ao fim de alguns anos surge a necessidade de insulino-terapia. A etiologia é multifatorial com predisposição genética e desencadeantes ambientais desconhecidos.¹³

A DMT1 é caracterizada pela presença de autoanticorpos com boa validade para o diagnóstico e com um valor preditivo positivo significativo.²

Alguns variantes alélicos relacionados com a DMT1 estão relacionados com outras DAI¹⁴⁻¹⁶, assim como parecem existir fatores ambientais que ativam mecanismos autoimunes inespecíficos ou partilhados por várias DAI.^{17,18}

Estão descritas várias síndromes caracterizadas pelo aparecimento no mesmo indivíduo de várias doenças endócrinas autoimunes. A síndrome poliglandular autoimune tipo 1 (SPGA 1) e a síndrome de disfunção imune, poliendocrinopatia,

enteropatia ligada ao X (IPEX) resultam de uma mutação num único gene. Já a SPGA 2, 3 e 4 são de etiologia poligénica.¹⁹⁻²³

A associação da DMT1 à doença tiroideia autoimune (DTA) é bem conhecida. O rastreio da DTA em indivíduos com DMT1 faz parte das normas de seguimento destes doentes.³

Outras DAI que parecem estar associadas à DMT1 são: doença celíaca (DC), gastrite atrófica (GA), anemia perniciosa (AP), doença de Addison (DA), vitiligo, alopecia areata, artrite reumatoide (AR), lúpus eritematoso sistémico (LES), miastenia gravis, esclerose múltipla (EM), doença intestinal inflamatória (DII), hepatite autoimune (HA) e dermatite herpetiforme (DH).^{18,19,23-29}

Os familiares de indivíduos com DMT1 são um grupo de risco para DAI.³

Este trabalho tem como objetivo rever a literatura relacionada com as patologias autoimunes associadas à DMT1 tendo como principal enfoque dados relativos ao diagnóstico, tratamento e métodos de rastreio.

Materiais e Métodos

Na pesquisa bibliográfica recorreu-se às palavras-chave, de acordo com os termos MeSH: ‘Diabetes Mellitus, Type 1’, ‘Autoimmune Diseases’, ‘Thyroiditis, Autoimmune’, ‘Celiac Disease’, ‘Addison Disease’, ‘Anemia, Pernicious’ e ‘Vitiligo’ em bases eletrônicas de referência – EBSCOhost (BioMed, MEDLINE, PUBMED). Selecionaram-se artigos originais, de revisão e estudo caso publicados entre Janeiro de 1995 e Fevereiro de 2014, escritos em inglês, português, francês ou espanhol. Foram consultados sites nacionais e internacionais de referência, entre os quais o site português da DGS (Direção Geral de Saúde) e o American Diabetes Association.

A doença autoimune

As DAI são doenças complexas que resultam da interação entre fatores genéticos, epigenéticos e ambientais. Cerca de 3% a 5% da população é afetada por estas doenças.^{1,27,28}

O sistema imune está envolvido na proteção dos patógenos que coabitam conosco, sendo também responsável pela eliminação de substâncias e alérgenos tóxicos que nos invadem através das superfícies mucosas. Este sistema tem como principal característica a capacidade de distinguir o que pertence ao organismo daquilo que lhe é estranho. Quando a tolerância aos próprios antígenos está comprometida surgem as patologias autoimunes.³⁰

As moléculas do sistema MHC são glicoproteínas expressas nas superfícies das células por si produzidas (classe I) ou fagocitadas e processadas proteoliticamente (classe II). Da classe I fazem parte três sistemas HLA major: HLA-A, HLA-B e HLA-C, codificadas por genes distintos com inúmeros polimorfismos. Da classe II fazem parte três subtipos major: HLA-DR, HLA-DQ e HLA-DP. Esta classe é apresentada pelos linfócitos B, células dendríticas, monócitos, macrófagos e todas as células que apresentem ou sejam estimuladas a apresentar antígenos para as células T CD4⁺. Os antígenos apresentados nesta classe são “exógenos”.³⁰

Estudos epidemiológicos têm demonstrado aumento ou diminuição de suscetibilidade para determinadas doenças consoante as formas alélicas das classes HLA I ou II. Contudo os mecanismos pelos quais estes alelos permitem um aumento ou diminuição da tolerância imune ainda não foram bem estabelecidos.³⁰

Além dos polimorfismos HLA, muitos outros genes têm sido associados à DAI.

O recetor da interleucina IL-2 é importante na estabilidade e na função das células T reguladoras CD4⁺CD25^{hi}FOXP3⁺. Estas células são importantes na

manutenção de tolerância do sistema imune. Genome wide association studies evidenciaram que variantes do recetor IL-2 estão associados à suscetibilidade para DMT1, EM, AR, doença de Crohn, de Graves, vitiligo e alopecia areata. Três haplótipos associados a este gene foram definidos: o rs12722495 e o rs2104286 estão associados a proteção para DMT1 e EM, DMT1 e AR, respetivamente; enquanto o rs11594656 se associa à proteção para DMT1 e a aumento de risco para EM.⁷

Além da suscetibilidade genética especula-se que fatores ambientais contribuam para a perda de tolerância aos autoantígenos. Vários agentes infecciosos têm sido associados ao aparecimento da DAI, existindo vários mecanismos explicativos de autoimunidade. Alguns antígenos de agentes infecciosos são idênticos a antígenos humanos, mimetismo molecular, induzindo uma resposta imune aos próprios antígenos. O desencadear de DAI pode resultar da inflamação resultante do processo infeccioso que provoca morte celular com libertação de antígenos e desregulação de um processo autoimune pré-existente.^{13,31}

Autoanticorpos são encontrados com frequência em indivíduos com DAI. Nalguns casos os anticorpos estão diretamente relacionados com a lesão tecidual (LES, doença de Goodpasture e miastenia gravis), noutras não está bem elucidado a sua função, servindo como marcadores de doença e/ou de risco para autoimunidade.¹³

A Diabetes Mellitus tipo 1

A DMT1 representa 5 a 10% dos casos de diabetes, resultando de um processo autoimune, mediado por células, em que há destruição das células beta do pâncreas com deficiência absoluta de produção de insulina. É uma doença heterogénea com etiologia multifatorial, tendo por base predisposição genética e desencadeantes ambientais ainda desconhecidos. Os marcadores imunes incluem vários anticorpos anti-ilhéus

pancreáticos (ICA), de entre eles: anti-insulina (IAA), antiproteína tirosina fosfatase-like (IA2A), antidescarboxilase do ácido glutâmico (GADA) e antitransportador do zinco T8 (ZnT8A), presentes em 80 a 90% dos doentes.^{2,13,19,32-34}

A incidência de DMT1 varia com a área geográfica, etnia e grupo etário. Surge mais frequentemente na infância e adolescência mas pode aparecer em adultos. A maior incidência verifica-se entre os 10 e os 14 anos. Nos EUA a incidência antes dos 20 anos é superior a 20 casos por 100.000 indivíduos por ano e nos adultos é cerca de 9.³⁵ A DMT1 nas crianças e adolescentes tem a incidência elevada na Finlândia e Sardenha, 30 a 40 casos por 100.000 por ano, e mais baixa em países da América do Sul e Ásia, 5 casos por 100.000 crianças/ano. Até aos 15 anos a incidência de DMT1 é 17,7 casos por 100.000 habitantes/ano em Espanha, enquanto a prevalência em Portugal é de 100 casos por 100.000.^{2,19,25,36-38}

A incidência vem aumentando desde a década de 50, cerca de 3% ao ano. Na população com menos de 6 anos o aumento é superior, 5%.^{1,19,39}

Ao contrário de outras DAI não se verifica uma predisposição feminina.^{1,36}

A sintomatologia típica caracteriza-se por poliúria, polidipsia, polifagia e perda de peso.³²

Nas crianças e adolescentes a destruição das células beta é, muitas vezes, mais rápida, podendo o diagnóstico de apresentação ser uma hiperglicemia associada, ou não, a cetoacidose. Em alguns indivíduos esta destruição é mais lenta, podendo manter-se função remanescente das células beta durante vários anos. Esta forma de evolução acontece mais frequentemente em adultos.⁴⁰

A DMT1 desenvolve-se em indivíduos com suscetibilidade genética associada a polimorfismos de determinados genes, entre os quais os alelos do complexo HLA. Os

alelos das regiões DQA, DQB e DRB deste complexo têm forte associação à doença, podendo ser fator de suscetibilidade ou de proteção.¹⁹

Atualmente o diagnóstico de diabetes assenta nos seguintes critérios: HbA1C \geq 6,5%; ou medição de glicémia em jejum (jejum de 8 horas) \geq 126 mg/dL (7,0 mmol/l); ou medição ocasional de glicose no plasma \geq 200 mg/dL (11,1mmol/L) associada aos sintomas clássicos.^{32,33,41}

Patogénese

As células T CD4 têm um papel central no aparecimento da DMT1. Infiltram-se nos ilhéus pancreáticos, causando inflamação e morte das células beta com consequente diminuição da produção de insulina.³⁴

Num indivíduo suscetível geneticamente a evolução da diabetes pode ser classificada por estádios. No primeiro há aparecimento de autoanticorpos contra os ilhéus. O processo autoimune desenvolve-se levando à diminuição da produção de insulina, hiperglicemia e aparecimento das manifestações clínicas.¹⁹

O estudo de modelos animais permitiu uma melhor compreensão da patogénese da doença. Os anticorpos contra as células beta, macrófagos, células dendríticas e linfócitos B e T estão envolvidos.¹⁹

Nos humanos o infiltrado inflamatório inicial consiste em células T citotóxicas CD8⁺ e macrófagos. À medida que o processo inflamatório vai progredindo vão aparecendo células B CD20⁺. O processo de morte das células beta inclui citocinas, morte celular induzida pelo ligando Fas/Fas e citotoxicidade mediada pelas células T CD8⁺.¹⁹ As proteínas das células beta sofrem modificações pós-translacional tornando-se autoantígenos.³⁴

O peptídeo C é libertado em associação com a insulina, sendo um produto da clivagem da proinsulina. Este é utilizado para determinar a capacidade secretória do pâncreas. Na DMT1 os níveis de peptídeo C encontrados são baixos.⁴²

O principal parâmetro marcador do controlo metabólico da DMT1 continua a ser a glicemia.¹⁹

Crianças com hiperglicemia transitória e com presença de autoanticorpos quase sempre evoluem para DMT1.¹⁹

Suscetibilidade genética

Em gémeos monozigóticos a concordância para DMT1 varia consoante as séries entre 13% a 70%;^{2,4,13,19} nos gémeos dizigóticos é de 0% a 13%.^{2,4}

O risco de irmãos de doentes com DMT1 virem a sofrer a doença é de 1 em 20.¹⁹

O risco para os descendentes é superior se for o pai afetado; e no caso de ser a mãe o risco aumenta se o diagnóstico foi antes dos 8 anos.⁴³

Os genes pertencentes ao complexo HLA associados a suscetibilidade para a DMT1 foram descritos em 1974.⁴⁴

Os alelos de regiões MHC II no cromossoma 6 e HLA da classe II DQ e DR são os mais importantes determinantes conhecidos da DMT1,^{4,6,19} sendo que metade da suscetibilidade genética é explicada por estes alelos.^{1,4,34}

Os haplótipos DR3 e DR4 são os mais associados à doença, já que mais de 90% deles têm 1 ou os 2 haplótipos, enquanto na população dos EUA só 40% da população possui esses haplótipos.¹⁹ O haplótipo DR4-DQ8 confere o risco mais elevado para DMT1. O haplótipo DR3 confere risco para DAI associada.¹⁵

Os haplótipos associados a maior risco na população caucasiana são DR3-DQ2 e DR4-DQ8.⁴

O genótipo com maior risco tem DR3 DQB1*0201 e DR4 DQB1*0302. Este genótipo ocorre em 30% a 50% das crianças com DMT1. Metade das crianças com início da doença antes dos 5 anos são heterozigóticas para DR3/DR4, enquanto nos adultos jovens a percentagem ocorre em 30%.¹⁹

Os haplótipos mais frequentes nos doentes com DMT1 variam com a etnia o que pode explicar as diferenças de apresentação da DMT1.⁶

Os polimorfismos da região MCH-1 gene A, em particular o alelo 5 e 5.1 estão também associados à DMT1.³

Além dos genes do complexo HLA outros loci têm sido implicados no aumento de risco para diabetes em vários estudos que envolvem a análise de milhares de polimorfismos de nucleótidos simples. Tais polimorfismos podem ser protetores ou aumentar a suscetibilidade para determinada doença. Existem cerca de 60 loci de genes associados à DMT1.^{19,36}

O grupo longo dos nucleótidos em tandem 5' do gene da insulina protege contra a diabetes. A diminuição do risco está associada a melhor mensagem da insulina e diminuição da autorreatividade das células T do timo.¹⁹

Alguns alelos do gene da proteína tirosina fosfatase não-recetor 22 (PTPN22), que regula recetores de sinalização das células T, estão associados ao aumento da suscetibilidade para autoimunidade, particularmente DMT1, DA, doença de Graves, AR e LES.^{8,9} O polimorfismo PTPN22 C1858T foi associado ao início mais precoce de aparecimento de DMT1. Embora associado ao risco para doença de Hashimoto, não foi relacionado com maior risco para DTA em indivíduos com DMT1.⁷

Determinados alelos do gene IL-6 -174(G>C) poderão estar associados à idade de aparecimento da DMT1.⁴⁵

A região ERBB3/12q13.2–q13.3, que contém os genes KIF5A, AGAP2, PIP4K2C e o gene CYP27B1 associado ao metabolismo da vitamina D estão relacionados com a DMT1 e outras DAI.⁴⁶

Fatores ambientais

O aumento da incidência de casos de DMT1 deve-se, principalmente, ao incremento do número de diagnósticos em crianças com genótipos HLA de baixo risco para DMT1.¹

Nos últimos anos a proporção de casos com genótipo de alto risco DRB1 (DR 3,4) diminuiu, enquanto a proporção de casos com genótipo de baixo risco DRB1 (DR 4,X ou DR3,X) aumentou. Estes dados favorecem a hipótese da modificação de fatores ambientais que aumentem o risco ou diminuam a proteção para a doença.^{1,19}

A obesidade pode ser um desses fatores. Sabe-se que a obesidade promove a insulinoresistência, o que causa stress na célula beta, podendo promover a autoimunidade. Considera-se que a obesidade possa ser um fator de risco independente na progressão para DMT1.¹

A idade de introdução de cereais também tem sido associada ao risco para desenvolvimento de DMT1. O seu início na dieta entre os 4 e os 6 meses não está relacionado com o aumento de risco para diabetes, mas quando são introduzidos fora deste período, antes dos 3 meses ou depois dos 7, a prevalência de ICA aumenta.¹⁹

A diminuição da ingestão de ácidos gordos ómega-3 também aumenta o risco. Verificou-se que a suplementação com ácidos gordos ómega-3 em crianças com risco aumentado para diabetes diminuiu o risco de autoimunidade contra os ilhéus.¹⁹

A vitamina D tem um papel relevante na modulação imunológica e tem importantes funções anti-inflamatórias. Défices de vitamina D ou defeitos genéticos que

afetem o seu metabolismo estão associados a maior risco para DAI.⁴⁶ Considera-se que a suplementação de vitamina D em grávidas e no primeiro ano de vida diminua o risco para o desenvolvimento de DMT1.^{1,17}

A dieta rica em gorduras saturadas e trans-saturadas, frutose e outros produtos industriais semelhantes à glicose podem ativar vias inflamatórias e de insulinoresistência. Os efeitos que têm na mitocôndria, na via NFκB e no retículo endoplasmático parecem aumentar a suscetibilidade para várias DAI.^{1,47}

Vários agentes infecciosos são associados ao desenvolvimento de DMT1. Contudo não se conseguiu estabelecer uma relação definitiva entre determinado agente infeccioso e o desenvolvimento da autoimunidade contra as células beta pancreáticas.¹² O vírus coxsackie B, da rubéola, da parotidite, o citomegalovírus, o vírus da coriomeningite linfocítica e o rotavírus são referidos como potencialmente associados à DMT1.¹⁸

Embora as infecções possam ser desencadeantes ambientais da DMT1, a evidência sugere que é necessário um terreno genético suscetível, uma vez que existe muitas vezes suscetibilidade HLA e marcadores imunes compatíveis com DMT1.^{12,32}

Anticorpos na DMT1

Os estudos da patogênese da DMT1 evidenciam que nem os anticorpos nem os linfócitos B estão diretamente envolvidos na destruição das células beta. Os anticorpos relacionados com a DMT1 devem ser considerados marcadores da doença.³⁷

Os ICA têm uma sensibilidade de diagnóstico nas crianças que varia entre 70 a 90%, sendo um pouco mais baixa nos adultos. A especificidade para DMT1 é cerca de 96 a 98%, sendo detetada em 2 a 4% dos indivíduos normais.^{37,48}

Tabela 1 – Anticorpos da DMT1

Anticorpos anti-ilhéus pancreáticos	
Denominação	Validade diagnóstico
Antirreceptor da tirosina fosfatase-like	Marcador mais específico da DMT1
Antidescarboxilase do ácido glutâmico	Marcador de autoimunidade relativamente inespecífico
Anti-insulina	Marcadores precoces do processo autoimune da DMT1
Antirreceptor do zinco T8	Marcador mais recente da DMT1, encontrado em 26% dos doentes negativos para outros anticorpos

Os IAA, marcadores de destruição rápida das células beta, associam-se ao alelo HLA DR4 e são detetados em 50 a 70% das crianças e em 15 a 20% dos adultos com DMT1. Têm uma especificidade de 99% para diagnóstico de DMT1. O seu valor preditivo é alto apenas quando combinado com a presença de outros anticorpos. De realçar que a deteção de IAA é importante apenas antes do tratamento com insulina, uma vez que virtualmente todos os indivíduos tratados com insulina exógena desenvolverão IAA em poucas semanas.³⁷

Os GADA são encontrados em 70 a 75% dos doentes com DMT1 e em 1 a 2% dos indivíduos saudáveis. Ao contrário de outros anticorpos associados à DMT1 os GADA não são influenciados pela idade, sendo o anticorpo mais sensível na idade adulta.³⁷

A presença de um único anticorpo tem um valor predito muito baixo, uma vez que a prevalência destes anticorpos na população excede várias vezes a frequência da

DMT1. Contudo a presença simultânea de três anticorpos em familiares em primeiro grau de indivíduos com DMT1 aumenta o risco do aparecimento da doença em 5 anos para 90%. Quando apenas um anticorpo está presente o risco é cerca de 20%.³⁷

Atualmente a DMT1 é uma doença previsível. O valor preditivo positivo dos anticorpos específicos para células dos ilhéus pancreáticos em familiares em primeiro grau de doentes com DMT1 é 43%. Os valores preditivos positivos dos IAA, GADA e IA2A são, respetivamente de 55%, 43% e 29%.²

O risco de familiares em primeiro grau de indivíduos com DMT1 desenvolverem a doença é de 2%, 25% e 70%, consoante tenham 1, 2 ou 3 anticorpos positivos.²

A descoberta do anticorpo ZnT8 veio aumentar a previsibilidade, uma vez que 26% dos doentes com DMT1 até então negativos para a presença de autoanticorpos revelaram ser positivos para ZnT8A.¹⁹

Uma criança com menos de 5 anos que tenha história familiar de DMT1, genótipo de risco HLA e apresente 2 autoanticorpos tem uma probabilidade de 90% de vir a ser diagnosticada com a doença.⁴⁹

Estudos realizados mostraram capacidade para prever até 75% dos indivíduos que irão desenvolver DMT1. Contudo os custos destes procedimentos são muito elevados, devendo utilizar-se estas ferramentas apenas em grupos de risco.²

Os GADA estão relacionados com genótipos associados à DMT1, entre os quais os haplótipos de alto risco HLA DQ2 e DQ8.³⁷

O GADA foi associado com DAI, mesmo na ausência de DMT1, podendo ser considerado um marcador de autoimunidade não específico. O GADA é positivo mais frequentemente em indivíduos com os alelos DR3 (DRB1*0301) e/ou DQ2 (DQB1*0201). Já a positividade do IA2A está associada com DQ8 (DQB1*0302) e/ou DR4 (DRB1*0401, 0402, 0405) e associada negativamente com DR3 e DQ2. Os

autores sugerem que o haplótipo HLA provavelmente influencia a expressão de GADA e IA2A, daí a maior associação de GADA com DAI associada.¹⁵

Tratamento e complicações

O tratamento da DMT1 exige uma equipa multidisciplinar que ensine os indivíduos com DMT1 e os seus familiares de forma contínua e adequada.⁵⁰⁻⁵²

A insulinoaterapia continua a ser o principal agente terapêutico.⁵⁰

Nos últimos anos com o aparecimento dos análogos da insulina (lispro, aspártico, glargina), da monitorização da glicose com sistemas de monitorização contínua e dos sistemas de perfusão subcutânea contínua de insulina, o controlo metabólico é feito com mais rigor já que se mimetiza melhor o perfil fisiológico.^{19,41,50}

A monitorização contínua de glicose avalia a glicose intersticial de forma seriada, permitindo identificar as flutuações glicémicas e hipoglicémias assintomáticas. A utilização dos sistemas de perfusão subcutânea contínua de insulina permite um controlo metabólico mais rigoroso. A evolução da tecnologia aproxima cada vez mais o funcionamento destes sistemas do funcionamento do pâncreas.⁴¹

Ainda assim as complicações a longo prazo como a nefropatia, retinopatia, neuropatia e doenças cardiovasculares continuam a estar presentes.^{19,50,52}

Quando a diabetes não é bem controlada associa-se a alterações do crescimento, aumento da suscetibilidade a infeções e risco de cetoacidose.^{32,33}

Outras complicações frequentes incluem hipoglicémia e a patologia psicológica e psiquiátrica.⁵⁰

A vigilância da nefropatia deve ser feita em crianças com 12 anos ou mais que tenham mais de 5 anos de evolução da doença, consistindo na determinação da microalbuminúria e no controlo da tensão arterial. A retinopatia deve ser rastreada

anualmente em crianças com 15 anos ou mais e que tenham mais de 5 anos de evolução da doença. Nos adolescentes com mais de 5 anos de evolução da doença e mau controlo metabólico devem ser pesquisados sinais e sintomas compatíveis com neuropatia periférica.^{13,50,52}

No processo inicial da patogénese da diabetes, quando o pâncreas ainda é funcionante, uma intervenção imunológica poderia permitir salvar células beta. Vários estudos têm sido conduzidos nesse sentido, entre eles o transplante de células de ilhéus de Langerhans e a indução de tolerância para os antígenos das células beta. Contudo ainda não há resultados consistentes compatíveis com cura para a diabetes.^{1,48,53}

Doenças autoimunes associadas à diabetes

A SPGA envolve associações de duas ou mais patologias autoimunes, sendo pelo menos uma delas endocrinológica.²⁰⁻²⁴

Algumas das doenças presentes nestas síndromes são a DMT1, DA, DTA, hipofisite linfocítica, hipogonadismo hipergonadotrófico, vitiligo, DC, DII, HA e a miastenia gravis.²⁰⁻²⁴

Existem quatro tipos da SPGA (1, 2, 3 e 4).²¹

A SPGA 1 é rara. Surge geralmente em crianças e resulta da mutação no gene regulador AIRE que codifica um fator de transcrição necessário para a apresentação dos próprios antígenos aos linfócitos do timo. Tem uma transmissão autossómica recessiva. O diagnóstico de SPGA 1 requer a presença de candidíase mucocutânea crónica, DA e hipoparatiroidismo autoimune. Está associada a DMT1, vitiligo, alopecia, hepatite, AP e asplenia.^{19,21}

A SPGA 2 é a síndrome mais comum. Esta é definida como presença de DA associada a DTA e/ou DMT1. Doenças como vitiligo, DC, AP, miastenia gravis e

alopecia têm frequência aumentada nestes doentes. Tem um aparecimento mais tardio que a SPGA 1. A base genética nesta síndrome está relacionada com haplótipos DR3, DQA1*0501, DQB1*0201 associados a maior risco para DA, DMT1 e DC.^{19,20}

Na SPGA 1 a frequência de DMT1 é 18% e na SPGA 2 é de 20% a 60%.^{19,22,24}

A SPGA 3 refere-se à coexistência de DTA e outra patologia autoimune, exceto DA, hipoparatiroidismo ou candidíase mucocutânea crónica.²¹

A SPGA 4 corresponde à associação de duas DAI que não se classifiquem nos grupos anteriores.²¹

Tabela 2 - Síndromes poliglandulares autoimunes

Tipo	Etiologia	Clínica
SPGA 1	Mutação no gene AIRE	Candidíase mucocutânea crónica, DA e hipoparatiroidismo
SPGA 2	Etiologia multifatorial Alelos do complexo HLA são os mais importantes no aumento de suscetibilidade	DA associada a DTA e/ou DMT1
SPGA 3		DTA e outra patologia autoimune, exceto DA, hipoparatiroidismo ou candidíase mucocutânea crónica
SPGA 4		Duas DAI que não se classifiquem nos grupos anteriores

Outra síndrome endócrina grave autoimune associada à DMT1 é a síndrome de disfunção imune, poliendocrinopatia, enteropatia ligada ao X (IPEX). É causada por mutação no gene FOXP3 resultando numa disfunção da regulação das células T. As manifestações clínicas incluem dermatite, atraso do crescimento, múltiplas

endocrinopatias (incluindo DMT1), e infecções recorrentes, sendo a sobrevida média de dois anos.¹⁹

A DMT1 é frequentemente a primeira manifestação de SPGA.²¹

Vários estudos comprovam a existência de frequência aumentada de DTA, DC, DA, AP e GA em indivíduos com DMT1.⁵⁴

A associação com DAI como vitiligo, alopecia areata, DII, AR, LES, miastenia gravis, EM, DH e HA é menos frequente e está menos estudada.^{18,19,23-29}

A DC e a DTA são as patologias autoimunes mais frequentemente associadas à DMT1, havendo inúmeros estudos documentando essa associação.^{25,50,51}

Um estudo na Suécia avaliou 450.899 indivíduos, dos quais 21.168 apresentavam DMT1. O estudo mostrou um aumento da prevalência de DC, DTA e DA em indivíduos com DMT1.²⁶

Um estudo realizado em 2011 avaliou 3304 famílias com pelo menos 2 irmãos com DMT1. Dos indivíduos com DMT1 14,1% tinham pelo menos uma DAI associada. A DMT1 triplicou o risco para a associação de outra DAI. Os resultados mostraram que o género feminino, a idade atual e uma idade de diagnóstico mais altas, mais tempo de evolução da doença, parente em primeiro grau com outra DAI, GADA positivo e títulos mais elevados desse anticorpo estão associados a risco superior de ter outra DAI.¹⁵

Num estudo realizado na Holanda que avaliou indivíduos com DC e DMT1, um terço dos indivíduos tinha outra DAI, sendo a DTA a patologia mais frequente.⁵⁵

Doença tiroideia autoimune

A DTA é caracterizada por uma disfunção primária tiroideia num processo autoimune complexo mediado por células e anticorpos.²⁵

Neste processo os indivíduos podem desenvolver hipo ou hipertiroidismo primário.²⁵

O hipotiroidismo primário é definido como diminuição dos níveis de tiroxina livre ou total (T4), diminuição de tri-iodotironina (T3) e/ou aumento dos níveis de hormona estimulante da tiroide (TSH).^{51,56}

Apresenta-se com bócio, aumento de peso, obstipação, diminuição do crescimento, cansaço, intolerância ao frio e diminuição da função cognitiva.^{51,56}

O hipertiroidismo primário inclui bócio, perda de peso, diarreia, alterações do sono, ansiedade, fadiga e intolerância ao calor e cursa com diminuição da TSH e T4 livre e/ou T3 normais ou aumentadas.⁵⁶

Prevalência

A prevalência de DTA na população pediátrica é 1 a 4%.^{25,57,58}

Em crianças e adolescentes com DMT1 a prevalência de DTA varia de 3,1% a 4,5%, sendo a maior parte dos doentes assintomáticos.^{54,59}

Em crianças e adolescentes com DMT1 o hipotiroidismo é mais frequente (4% a 30%) que o hipertiroidismo (1% a 10%).^{3,25,60}

Vigilância

A vigilância da DTA consiste na avaliação da função da tiroide com doseamento de TSH, T3 e T4 e pesquisa de autoanticorpos antitiroglobulina (ATG) e anticorpo antiperoxidase da tiroide (TPO). O anticorpo antirrecetor da TSH (TRAb) é característico do hipertiroidismo autoimune. Pode ainda ser realizada ecografia da tiróide.²⁵

A prevalência de anticorpos antitiroideos (TPO e/ou ATG) em crianças com DMT1 varia entre 3 a 50%, o que corresponde ao dobro da população geral.^{3,37,57}

O tratamento do hipotiroidismo autoimune consiste na administração crónica de tiroxina até à normalização da TSH.¹⁹

Recomenda-se que nos indivíduos com DMT1 se avalie a função tiroideia (TSH, T4 livre, anticorpos antitiroideos) no diagnóstico, anualmente e quando surgirem sintomas.^{3,13,23-25,56,61} No caso de a TSH estar suprimida deve avaliar-se os TRAb.²⁴ Quando os anticorpos são positivos e a função tiroideia é normal deve ser feita a sua avaliação de 6 em 6 meses.^{23,24,61}

Doença Celíaca

A DC é uma DAI que resulta da infiltração de células T na mucosa do intestino delgado. A gliadina, proteína do glúten presente no trigo, é o antigénio responsável pela indução do processo autoimune. Proteínas idênticas à gliadina, prolaminas, presentes noutros cereais como centeio e cevada também induzem a doença.⁵⁸

A DC histologicamente é caracterizada por infiltrado linfocítico do epitélio intestinal e atrofia das vilosidades.⁶²

As manifestações clínicas incluem diarreia, dor abdominal, anemia, atraso pubertário, atraso de crescimento, diminuição da mineralização óssea e deficiência de vitamina D. A sintomatologia pode ser frustrante.³

Prevalência

A prevalência na população geral ocidental (Europa e EUA) é de 0,3% a 1,25%, dependendo da região geográfica.^{3,4,25,58,62-64} O diagnóstico de DC tem um pico de incidência aos 10 anos.⁵⁵

A incidência de DC, à semelhança de outras DAI, tem aumentado.²⁸

Anticorpos

Os autoanticorpos antiendomísio (EmA) são marcadores específicos da DC. Os anticorpos antitransglutaminase tecidular (TTG) são altamente sensíveis do processo autoimune contudo existe uma elevada taxa de falsos positivos. Os anticorpos antigliadina são menos sensíveis e específicos.^{3,64}

Na presença de sintomas sugestivos devem avaliar-se os TTG ou EmA. Caso sejam positivos, faz-se diagnóstico definitivo por estudo histológico de tecido do intestino delgado obtido por biópsia.⁶³

DC e DMT1

Os indivíduos com DC têm maior risco de desenvolver outras DAI.⁶⁴⁻⁶⁶

A associação entre DC e DMT1 é descrita desde o início da década de 70, sendo a segunda DAI mais prevalente em crianças com DMT1. A prevalência de DC em crianças com DMT1 varia de 6,2% a 7,7%.^{25,63}

Não está esclarecido se o glúten poderá ser um fator ambiental envolvido no desenvolvimento de DMT1. A exposição ao glúten e a permeabilidade intestinal poderão ser fatores importantes para o desenvolvimento de DC e DMT1.⁶⁴

Deve ser feita a avaliação do TTG no momento do diagnóstico de DMT1, anualmente nos primeiros 5 anos e depois de 2 em 2 anos. Se o resultado for positivo deve efetuar-se biópsia do jejuno para confirmar a doença. Nos adultos a recomendação dessa avaliação continua em debate. Geralmente é feito apenas pesquisa dos anticorpos em casos com sintomas sugestivos. Sugere-se que os adultos após o diagnóstico de

DMT1 sejam vigiados 1 vez por ano durante 4 anos e nos 6 anos seguintes de 2 em 2 anos.^{3,19,23-25,55,61,67}

Na presença de DC a dieta isenta de glúten irá melhorar o controlo glicémico e reduzir o risco de hipoglicémias.¹³

Doença de Addison

A DA é pouco frequente, nas crianças a prevalência varia de 0,1 a 1 caso por 10.000 habitantes.^{3,19,25,68}

Nos países desenvolvidos 90% dos casos de insuficiência suprarrenal primária devem-se à DA.⁶⁸

A doença caracteriza-se pelo défice de glucocorticoides, mineralocorticóides e andrógenos suprarrenais.²⁵

Os sintomas mais frequentes são náuseas, vômitos, astenia, perda de peso, hiperpigmentação cutânea e desejo de sal.²⁵

O tratamento é feito com glucocorticoides e mineralocorticoides.^{25,68}

A enzima 21-hidroxilase é o principal antigénio suprarrenal. Na DA os anticorpos contra a 21-hidroxilase são marcadores da doença e não agentes ativos da destruição do processo autoimune.³

Mais de metade dos doentes com esta patologia apresenta outras DAI associadas.⁶⁸

Na SPGA 1 a DA é uma das doenças mais comuns e constitui um dos critérios necessários para o diagnóstico de SPGA 2.^{20,21}

Os anticorpos contra a enzima 21-hidroxilase e contra o córtex suprarrenal são detetados em 0,5% a 1,5% dos indivíduos com DMT1. A presença de anticorpos anti-21-hidroxilase é altamente preditiva do desenvolvimento de insuficiência suprarrenal.

Na altura de deteção dos anticorpos 50% dos indivíduos têm uma deficiência de secreção de cortisol em resposta à estimulação com ACTH.³⁷

Nos doentes com DMT1 a prevalência da DA é de 0,5% ou 1 caso em cada 200 indivíduos. Sendo que 20% dos indivíduos com DA têm DMT1, frequentemente no contexto de SPGA tipo 2.^{19,25,54,68}

Em 70% dos indivíduos com DMT1 que têm DA também ocorre DTA.³

A DMT1 pode preceder em vários anos o aparecimento de DA.²⁵

Um a 2% dos doentes com DMT1 tem anticorpos anti-21-hidroxilase positivos. Muitos doentes com DA têm insuficiência suprarrenal durante vários anos antes do diagnóstico. Por essa razão é aconselhável rastrear os anticorpos anti-21-hidroxilase aquando o diagnóstico de DMT1 e posteriormente de 2 em 2 anos. Nos casos em que os anticorpos são positivos deverá ser feito teste com estimulação com ACTH e avaliado o nível basal de ACTH e de cortisol. Os indivíduos com anticorpos positivos, teste de estimulação e níveis basais de ACTH e cortisol normais, devem realizar esses testes pelo menos 1 vez por ano.^{3,19,24,61} Contudo existem estudos que não recomendam o rastreio de DA em indivíduos com DMT1 sem sintomas sugestivos.^{25,69}

Gastrite atrófica e anemia perniciosa

A AP é uma doença que resulta de uma gastrite atrófica autoimune. A doença atinge principalmente o fundo gástrico, mas também o corpo, causando uma má absorção e deficiência de cobalamina (vitamina B12). O processo de progressão de gastrite para AP é longo podendo ocorrer 20 a 30 anos depois, uma vez que as reservas de vitamina B12 podem durar entre 5 a 10 anos.⁷⁰

As manifestações clínicas dependem da gravidade da doença. Estão associadas ao défice de vitamina B12. As manifestações hematológicas são frequentes, com

neutropenia, trombocitopenia e pancitopenia. Outras manifestações incluem glossite, alterações neurológicas, suscetibilidade para infecções, alterações gastrointestinais e infertilidade. O processo de gastrite muitas vezes é assintomático, podendo ocorrer náuseas, vômitos e saciedade precoce.⁷⁰

Em relação aos marcadores biológicos é caracterizada pela presença de anticorpos antifator intrínseco (AFI) e anticélulas parietais gástricas (APCA).⁷⁰

Os APCA estão presentes em 80 a 90% dos indivíduos, principalmente nos estádios iniciais da doença. Estes marcadores não são específicos, sendo encontrados em níveis baixos em indivíduos com outras DAI, como DTA e DMT1, e em indivíduos idosos. Com a evolução da doença os níveis de anticorpos decrescem, sendo encontrado em 55% dos indivíduos.⁷⁰

Os AFI não têm uma relação direta no processo de gastrite, contudo são importantes no desenvolvimento da anemia.⁷⁰

O tratamento é feito com administração de vitamina B12 parenteral.⁷⁰

As complicações associadas à AP incluem o aumento de suscetibilidade para todos os tumores gástricos. A prevalência de tumores carcinoides gástricos varia de 4 a 7%.⁷⁰

Cerca de 30% dos indivíduos com AP ou os seus familiares diretos têm ou acabam por desenvolver outras DAI. A associação com DMT1, DTA (particularmente tiroidite de Hashimoto) e vitiligo é comum. Outras doenças potencialmente associadas à AP são a síndrome de Sjogren, DC e DA.⁷¹

A associação de AP nas crianças com DMT1 é raríssima. A prevalência de GA e AP em indivíduos com DMT1 é 3 a 5 vezes mais elevada que na população geral. Cinco a 10% para GA e 2,6% a 4% para AP. Parece existir uma prevalência aumentada de AP nos doentes com DMT1 que têm DTA associada.^{70,72,73}

Na DMT1 a existência de anemia sem explicação deve levar à exclusão de GA. A anemia ferripriva, devido ao processo da gastrite, pode preceder vários anos o aparecimento da AP. Recomenda-se por isso a vigilância de anemia nos indivíduos com DMT1.⁷⁰

Recomenda-se a avaliação de AFI e APCA quando o diagnóstico de DMT1, anualmente nos primeiros 3 anos e daí em diante de 5 em 5 anos.²⁴

Vitiligo

O vitiligo é uma DAI em que há perda dos melanócitos em determinadas regiões da pele, resultando no aparecimento de áreas despigmentadas. É a doença de hipopigmentação mais comum e tem uma prevalência de cerca de 0,4% na população geral.⁶⁸

O vitiligo caracteriza-se pelo aparecimento de placas brancas, despigmentadas, frequentemente simétricas que tendem a aumentar com o tempo. Os dedos, cotovelos, axilas, região perioral, olhos e genitais são zonas preferencialmente afetadas.⁷⁴

O vitiligo é considerado muitas vezes um sinal de autoimunidade com uma forte associação à DTA, doença de Hashimoto e doença de Graves. Quando diagnosticado em adultos deve fazer-se rastreio da DTA.^{75,76}

Outras DAI associadas são: AR, DMT1, psoríase, AP, LES, DA e DII.⁷⁵

A associação a diversas DAI deve-se à partilha de vários loci de suscetibilidade, entre os quais os genes PTPN22 e NLPR1.⁶⁸

Outras doenças autoimunes

Outras patologias frequentemente associadas à DMT1 são LES, AR, AIJ, miastenia gravis, alopecia areata, DII, EM, psoríase e DH.^{3,28,29,51,77-79}

Um estudo de meta-análise avaliou a prevalência de 30 DAI em estudos efetuados nos últimos 30 anos mostrando uma associação entre DMT1 e maior risco de EM e AR.²⁸

O gene CTSL2 (cathepsin L2) foi associado à DMT1 e aparecimento precoce de miastenia gravis.³

Poucos estudos relatam a associação entre AIJ e DMT1, contudo a ocorrência simultânea das 2 doenças tem aumentado nas últimas 3 décadas. Em cerca de 50% dos casos a AIJ antecede a DMT1. A relação custo-efetividade do rastreio de DMT1 em indivíduos com AIJ não justifica a recomendação do mesmo.^{23,79,80}

Os indivíduos com DMT1 têm um risco 2 a 5 vezes mais elevado de vir a desenvolver AR que os indivíduos saudáveis. O alelo 620W do gene PTPN22 é um fator de risco para ambas as doenças.^{28,81,82}

Um estudo realizado em 2011 avaliou 446 variantes não-MHC associadas a 17 DAI com o objetivo de descobrir a partilha de loci de suscetibilidade entre LES e outras DAI. Foram avaliados 1500 indivíduos com LES e 5706 indivíduos sem a doença. Este estudo mostrou que a DMT1 e a AR eram geneticamente idênticas, partilhando 11 loci. Só a colite ulcerosa e a doença de Crohn partilharam mais loci (15). Os autores sugerem que este resultado seja reflexo da existência de genes associados a autoimunidade não específica.¹⁶

Não se encontraram recomendações para vigilância da AR sem sintomas sugestivos em indivíduos com DMT1.^{81,82}

A HA é uma doença rara com incidência de 1 a 2 e prevalência de 11 a 17 casos por 100.000 pessoas por ano e maior frequência no sexo feminino. Os sintomas incluem fadiga, icterícia, náuseas, dores abdominais e artralgias. A doença pode ser assintomática ou apresentar-se com doença hepática aguda severa. Cerca de 20% dos indivíduos com HA têm DAI associadas, em 4 a 6% dos casos DMT1. Não está recomendada a vigilância dos anticorpos associados à HA em indivíduos com DMT1.^{83,84,85}

A falência ovárica precoce é definida como amenorreia, aumento dos níveis de gonadotrofinas e diminuição dos níveis de estrogénios antes dos 40 anos. Cerca de 10% dos casos estão associados a DA havendo anticorpos anti-21hidroxilase. Nos restantes 90% a autoimunidade e o seu mecanismo é discutida. Recomenda-se o rastreio de DTA e DMT1 em mulheres com falência ovárica precoce.¹⁹

A DH é uma doença cutânea IgA mediada. Afeta principalmente adultos jovens. Afeta o sexo masculino numa proporção de 2:1 e a incidência varia de 5,9 casos por 10.000 a 1 por 1.000.000 de pessoas. Em 80% a 90% dos casos apresenta genótipo HLA DR3, HLA DQW2. Os EmA, anti-gliadina e anti-transglutaminase epidérmica são encontrados nos indivíduos com esta doença. A associação com a DC é frequente, quer pela associação das doenças quer pela partilha do mecanismo patológico. Nos doentes com DH a prevalência de DMT1 é 1 a 2%.²⁹

Estudos que investigam a partilha de loci para várias DAI são frequentes na literatura, contudo não estabelecem uma associação clara entre essas DAI.^{77,78}

Discussão

A DMT1 é uma DAI que resulta de uma predisposição genética e exposição a fatores de risco ambientais.

Esta doença tem um pico de incidência nas crianças e adolescentes, entre os 10-14 anos. A incidência tem aumentado nas últimas décadas, verificando-se um acréscimo principalmente nas crianças entre os 0 e os 4 anos.

São vários os genes relacionados com aumento de suscetibilidade para DMT1. Os alelos dos genes do complexo HLA são os mais importantes, explicando 50% do risco genético para a doença. O haplótipo DR4-DQ8 confere o maior risco para DMT1 e o haplótipo DR3 o maior risco para DAI associada.

Os fatores ambientais desencadeantes são diversos, incluindo-se as infecções, nomeadamente pelo vírus coxsackie B, vírus da parotidite, vírus da rubéola e CMV, e fatores relacionados com a dieta, como o défice de vitamina D e ácidos ómega-3 e aumento do consumo de gorduras trans-saturadas.

A DMT1 é, atualmente, uma doença previsível podendo haver presença de anticorpos alguns meses a anos antes do aparecimento de sintomas da doença. Os principais ICA são: IAA, IA2A, GADA e ZnT8A.

Estes anticorpos não são a causa direta da destruição das células beta mas marcadores da autoimunidade. Nos indivíduos com presença de vários anticorpos, com genótipo de risco e história familiar de DMT1 o valor preditivo positivo é alto, sendo indivíduos com risco muito elevado de desenvolverem DMT1.

Os doentes com DMT1 e os seus familiares têm um risco mais elevado de sofrerem outras DAI. O risco para desenvolvimento de DAI é tanto mais elevado quanto mais duradoura é a DMT1, mais elevada a idade do indivíduo e maior a frequência de DAI na família.

A DTA, a DC, a DA, a GA e a AP têm frequências mais elevadas nos doentes com DMT1. No diagnóstico de DMT1 podem já estar presentes outras DAI, ou estas podem surgir meses a anos mais tarde.

A DTA é a patologia autoimune mais associada à DMT1, cursando frequentemente com hipotiroidismo. O tratamento do hipotiroidismo autoimune consiste na administração crónica de tiroxina de forma a normalizar os níveis de TSH.

A DC tem um pico de incidência aos 10 anos, sendo o seu tratamento a dieta isenta de glúten.

A DC e a DTA estão associadas a um pior controlo metabólico da diabetes, devendo haver suspeita destes diagnósticos nos doentes de difícil controlo.

A DMT1 precede frequentemente vários anos o aparecimento da DA. O tratamento é feito com glucocorticoides e mineralocorticoides.

A AP afeta principalmente adultos e idosos, sendo rara em crianças.

A EM, AR, vitiligo, alopecia areata, HA, falência ovárica precoce e DH não têm uma associação com a DMT1 totalmente estabelecida, não se recomendando a sua vigilância.

Conclusão

Recomenda-se o rastreio em todos os indivíduos com DMT1 da DTA, DC, DA, GA e AP segundo o protocolo proposto no esquema 1.

A partilha de fatores ambientais desencadeantes e de locus de suscetibilidade leva a crer na existência de mecanismos comuns que conduzam ao aparecimento das diferentes patologias autoimunes. A investigação e estudo desses mecanismos levará a uma melhor compreensão destas doenças, com potenciais benefícios para os doentes que delas sofrem.

Em conclusão, a deteção precoce da DMT1 e o rastreio adequado destas patologias autoimunes associadas, permitirá poder tratá-las da melhor forma, contribuindo para a otimização do controlo metabólico dos doentes, promovendo no

caso das crianças e jovens um crescimento e desenvolvimento adequados e uma melhor qualidade de vida.

Agradecimentos

À Doutora Rita Cardoso e à Professora Doutora Guiomar Oliveira pelo papel fundamental na elaboração deste trabalho.

À D. Elvira Rafael, aos meus amigos André Amaro e Ana Jordão, à minha mãe Maria do Carmo e ao meu irmão Tiago pelo apoio prestado.

Em memória do meu pai João Peixoto.

Referências

- 1 Harrison LC, Honeyman MC, Morahan G, Wentworth JM, Elkassaby S, Colman PG, et al. Type 1 diabetes: lessons for other autoimmune diseases? *Journal of Autoimmunity*. 2008; 306-310.
- 2 Tobón GJ, Pers JO, Cañas CA, Villarraga AR, Youinou P, Anaya JM. Are autoimmune diseases predictable? *Autoimmunity reviews*. 2012; 259-266.
- 3 Kota SK, Meher LK, Jammula S, Kota SK, Modi KD. Clinical profile of coexisting conditions in type 1 diabetes mellitus patients *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2012; 70–76.
- 4 Zucman SC. Molecular mechanisms of HLA association with autoimmune diseases. *Tissue Antigens* ISSN. 2008.
- 5 Katahira M, Maeda H, Tosaki T, Segawa S. The human leukocyte antigen class II gene has different contributions to autoimmune type 1 diabetes with or without autoimmune thyroid disease in the japanese population. *Department of endocrinology an diabetes*. 2009.
- 6 Blacka MH, Lawrencea JM, Pihokerb C, Dolanc LM, Andersond A, Rodrigueze B, et al. HLA-Associated Phenotypes in Youth with Autoimmune Diabetes. *Pediatric Diabetes*. 2013; 14:121–128.
- 7 Kordonouri O, Hartmann R, Badenhoop K, Kahles H, Ilonen J. PTPN22 1858T allele is associated with younger age at onset of type 1 diabetes and is not related to subsequent thyroid autoimmunity. *Human immunology*. 2011; 731-732.
- 8 Bottini N, Vang T, Cucca, Mustelin T. Role of PTPN22 in type 1 diabetes and other autoimmune diseases. *Seminars in Immunology* 18. 2006; 207–213.

- 9 Dultz G, Matheis G, Dittmar M, Rohrig B, Bender K, Kahaly GJ. The Protein Tyrosine Phosphatase Non-Receptor Type 22 C1858T Polymorphism Is a Joint Susceptibility Locus for Immunthyroiditis and Autoimmune Diabetes. *Thyroid*. 2009.
- 10 Cerosaletti K, Schneider A, Schwedhelm K, Frank I, Tatum M, Wei S, et al. Multiple Autoimmune-Associated Variants Confer Decreased IL-2R Signaling in CD4⁺CD25^{hi} T Cells of Type 1 Diabetic and Multiple Sclerosis Patients. *Open access*. 2013.
- 11 Eyre S, Hinks A, Bowes J, Flynn E, Martin P, Wilson AG, et al. Overlapping genetic susceptibility variants between three autoimmune disorders: rheumatoid arthritis, type 1 diabetes and coeliac disease. *Arthritis Research & Therapy*. 2010.
- 12 Filippi C, Herrath M. How viral infections affect the autoimmune process leading to type 1 diabetes. *Cellular immunology*. 2005; 125-132.
- 13 Brogan PA, Dillon MJ. Autoimmune diseases in children. *Current paediatrics*. 2005; 15, 23-31.
- 14 Chikuba N, Akazawa S, Yamaguchi Y, Kawasaki E, Takino H, Yoshimoto M. Immunogenetic heterogeneity in type 1 (insulin-dependent) diabetes among japanese-class II antigen and autoimmune thyroid disease. *Diabetes research and clinical practice*. 1995; 31-37.
- 15 Wagner AM, Santana A, Hernandez M, Wiebe JC, Novoa J, Mauricio D. Predictors of associated autoimmune diseases (AAID) on families with type 1 diabetes (T1D). Results from the Type 1 diabetes genetics consortium (T1DGC). *Diabetes metabolism res rev*. 2011; 27(5):493-498.
- 16 Ramos PS, Criswell LA, Moser KL, Comeau ME, Williams AH, Pajweski NM, et al. A comprehensive analysis of shared loci between systemic lupus erythematosus

(SLE) and sixteen autoimmune diseases reveals limited genetic overlap. Open access. 2011.

17 Kriegel MA, manson JE, Costenbader KH. Does vitamin D affect risk of developing autoimmune disease?: A systematic review. 2011; 40:512-531.

18 Tomer Y, davies TF. Infections and autoimmune endocrine disease. Baillière's clinical endocrinology and metabolism. 1995.

19 Michels AW, MD, Eisenbarth GS. Immunologic endocrine disorders. American academy of allergy, asthma and immunology. 2010.

20 Weinstock C, Matheis N, Barkia S, Haager MC, Janson A, Markovic A, et al. Autoimmune polyglandular syndrome type 2 shows the same HLA class II pattern as type 1 diabetes. Tissue Antigens. 2011; 77, 317–324.

21 Gouveia¹ S, Gomes L, Ribeiro C, Carrilho F. Rastreamento de síndrome poliglandular autoimune em uma população de pacientes com diabetes melito tipo 1. Arq Bras Endocrinol Metab. 2013;57/9.

22 Cutolo M. Autoimmune polyendocrine syndromes. Autoimmunity Reviews. 2014; 85–89.

23 Ben-Skowronek I, Michalczyk A, Piekarski R, Wysocka-Lukasik B, Banecka B. Type III Polyglandular Autoimmune Syndromes in children with type 1 diabetes mellitus. Annals of Agricultural and Environmental Medicine. 2013; 140-146.

24 Driessche A, Eenkhoorn V, Gaal L, Block C. Type 1 diabetes and autoimmune polyglandular syndrome: a clinical review. The journal of medicine. 2009.

25 Lewis KR, MSN, RN, PNP, CDE. Autoimmune Diseases Associated With Type 1 Diabetes. Section of Pediatric Endocrinology. 2010.

- 26 Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Familial association between type 1 diabetes and other autoimmune and related diseases. *Diabetologia*. 2009; 52:1820–1828.
- 27 Roldán JC, Villarraga AR, Anaya JM. How do autoimmune diseases cluster in families? A systematic review and meta-analysis Cárdenas-Roldán et al. *BMC Medicine*. 2013; 11:73.
- 28 Glinda S. Coopera, Milele L.K. Bynumb, Emily C. Somersc. Recent Insights in the Epidemiology of Autoimmune Diseases: Improved Prevalence Estimates and Understanding of Clustering of Diseases. *J Autoimmun*. 2009 ; 33(3-4): 197–207.
- 29 Mendes FB, Elian AH, Abreu MA, Gonçalves VS. Review: dermatitis herpetiformis. *An Bras Dermatol*. 2013; 88(4):594-9.
- 30 David D. Chaplin, MD, PhD. Overview of the immune response. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125:S3-23.
- 31 Urs Christen, Edith Hintermann, Martin Holdener, Matthias G. von Herrath. Viral triggers for autoimmunity: Is the ‘glass of molecular mimicry’ half full or half empty? *J Autoimmun*. 2010 February; 34(1): 38.
- 32 American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* January 2014 Volume 37: Supplement 1 S81-S90.
- 33 Boavida JM, Duarte A, Vicente LF, Ruas MA, Melo PC. Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus Departamento da Qualidade na Saúde - Programa Nacional de Prevenção e Controlo da Diabetes. 2011
- 34 Delong T, Baker RL, He J, Haskins K. Novel autoantigens for diabetogenic CD4 T cells in autoimmune diabetes. *Immunol Res*.2013; 55(0):167-172.

- 35 Ronald E. LaPorte, PhD, Masato Matsushima, MD, and Yue-Fang Chang, PhD; Prevalence and Incidence of Insulin-Dependent Diabetes. In: Diabetes in America 2nd edition 1995 chapter 3 p. 37-47.
- 36 Thomas Frese and Hagen Sandholze. The Epidemiology of Type 1 Diabetes Mellitus. In Type 1 Diabetes edited by Alan P. Escher and Alice Li, 1st edition 2013. Available from: www.intechopen.com
- 37 Falorni A, Brozzetti A. Diabetes-related antibodies in adult diabetic patients. Best practice and research clinical endocrinology and metabolism. 2005; 119-133.
- 38 Conde Barreiroa, M. Rodríguez Rigual, G. Bueno Lozano, J.P. López Sigüero, B. González Pelegrín, M.P. Rodrigo Val et al. Epidemiología de la diabetes mellitus tipo 1 en menores de 15 años en España. An Pediatr (Barc). 2014.
- 39 George, Francisco. Registo Nacional de Diabetes Tipo 1 e Tipo 2, infanto-juvenil: DOCE (Diabetes: registo de Crianças e jovens). Direcção-Geral da Saúde. 2010.
- 40 Yu Liao, Yufei Xiang, Zhiguang Zhou. Diagnostic criteria of latent autoimmune diabetes in adults (LADA): a review and reflection. Front. Med. 2012, 6(3): 243–247
- 41 Amante C, Bronec W, Jenkins Q, Katigbak A, Kent D, Lien H, et al. Type 1 Diabetes Treatment Guideline. Group Health Cooperative. 2013.
- 42 Besser RE. Determination of C-peptide in children: when is it useful?. Pediatr Endocrinol Rev. 2013 Jul;10(4):494-502.
- 43 Leslie RD, Beyan H. Metabolomics makes a mark: early changes associated with autoimmune diabetes. Diabetes journal. 2011.
- 44 Nerup J, Platz P, Anderson OO, et al. HL-A antigens and diabetes mellitus. Lancet 1974;2:864-866

45 Mysliwiec M, Mysliwaska J, Zorena K, Balcerska A, Malinowska E, Wisniewski. Interleukin 6-174(G>C) gene polymorphism is related to celiac disease and autoimmune thyroiditis coincidence in diabetes type 1 children. *Diabetes research and clinical practice*. 2008; 108-112.

46 Cooper JD, Walker NM, Healy BC, Smyth SY, Downes K, Todd JA. Analysis of 55 autoimmune disease and type II diabetes loci: further confirmation of chromosomes 4q27, 12q13.2 and 12q24.13 as type I diabetes loci, and support for a new locus, 12q13.3–q14.1. *Genes Immun*. 2009; 95–120.

47 Zhong J, Rao X, Xu JF, Yang P, W CY. The role of endoplasmatic reticulum stress in autoimmune-mediated beta-cell destruction in type 1 diabetes. *Experimental diabetes corporation*. 2012.

48 Piya A, Michels AW. Understanding the Immunology of Type 1 Diabetes— An Overview of Current Knowledge and Perspectives for the Future. *US Endocrinology*. 2012; 8(1):12–6.

49 Tood JA, Knipt M, Mathieu C. strategies for the prevention of autoimmune type 1 diabetes. *Diabetic medicine*. 2011; 1464-5491.

50 MDDW, FRCPC, MDCH, MSc, FRCPC, PhDBM, et al. Type 1 diabetes in children and adolescents: canadian diabetes association clinical practice guidelines expert committee. *Can J Diabetes*. 2013; 153-162.

51 Type 1 diabetes: diagnosis and management of type 1 diabetes in children and young people. National Institute for Clinical Excellence. 2004

52 Type 1 Diabetes in adults National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. Royal College of Physicians of London 2004

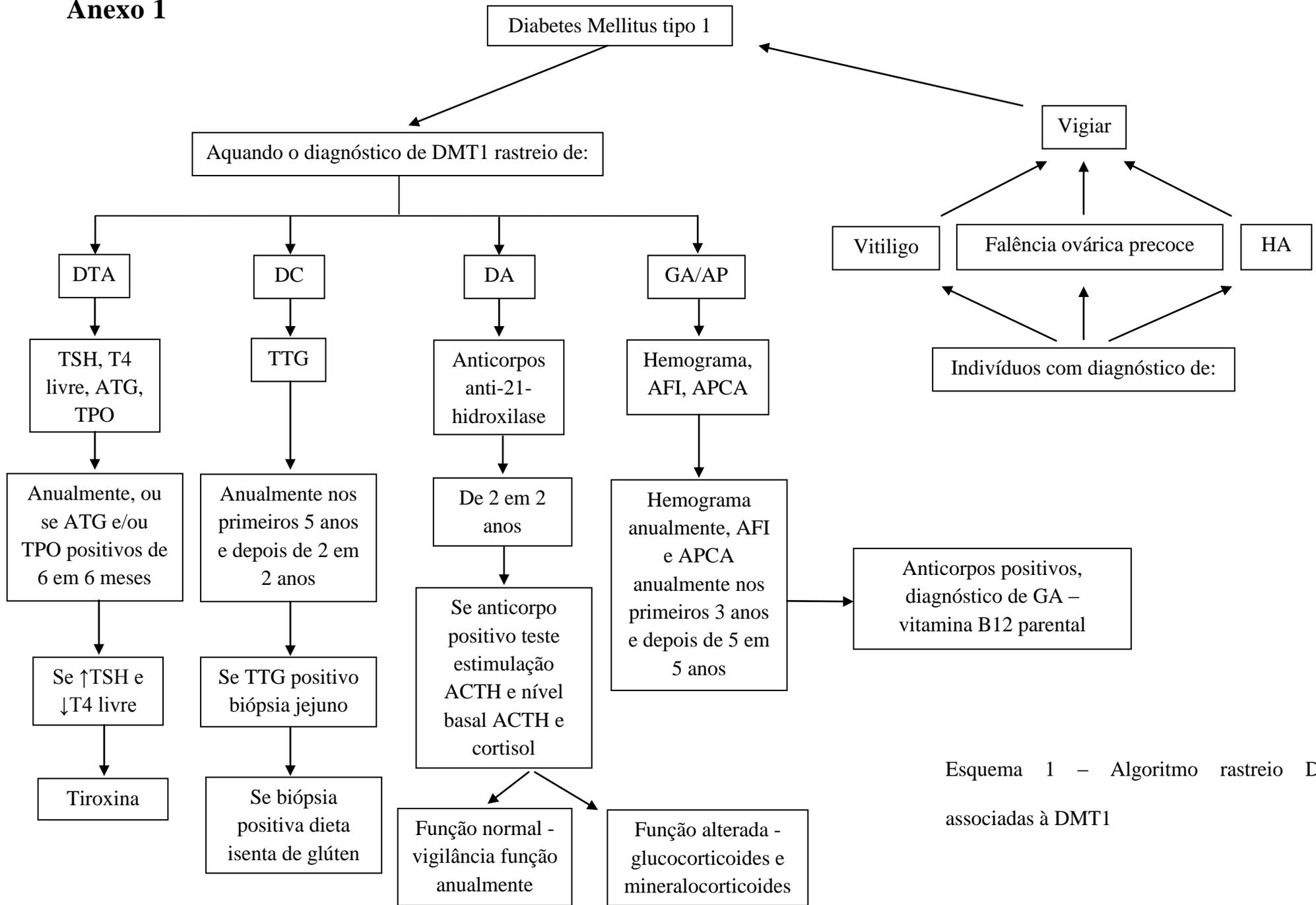
- 53 Anna Poradzka, Jakub Wro-Ski, Mariusz Jasik, Waldemar Karnafel and Piotr Fiedor. Insulin replacement therapy in patients with type 1 diabetes. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*, 2013, Vol. 70 No. 6 pp. 943-950.
- 54 Triolo TM, Armstrong BS, McFann K, Yu L, Rewers MJ, Klingensmith GJ, et al. Additional Autoimmune Disease Found in 33% of Patients at Type 1 Diabetes Onset. *Diabetes Care*. 2011; 34:1211–1213.
- 55 Bakker SF, Tushuizen ME, Stokvis-Brantsma WH, Aanstoot HJ, Winterdijk P, Van Setten PA, et al. Frequent delay of coeliac disease in symptomatic patients with type 1 diabetes mellitus: clinical and genetic characteristics. *European journal of internal medicine*. 2013.
- 56 George, Francisco. Prescrição de Exames Laboratoriais para Avaliação e Monitorização da Função Tiroideia. Direcção-Geral da Saúde. 2012
- 57 Dultz G, Matheis G, Dittmar M, Rohrig B, Bender K, Kahaly GJ. The Protein Tyrosine Phosphatase Non-Receptor Type 22 C1858T Polymorphism Is a Joint Susceptibility Locus for Immunthyroiditis and Autoimmune Diabetes. *Thyroid*. 2009.
- 58 Meloni A, Mandas C, Jores RD, Congia M. Prevalence of autoimmune thyroiditis in children with celiac disease and effect of gluten withdrawal. *The journal of pediatrics*. 2009; 155:51-5.
- 59 Blair J, Allgrove J. Thyroid screening in diabetic children should be done annually. *Hormone Research* 2003;60 (Suppl 2):101.
- 60 International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD). Consensus guidelines 2000. ISPAD consensus guidelines for the management of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. Zeist: Medical Forum International; 2000.

- 61 Barker JM. Type 1 Diabetes-Associated Autoimmunity: Natural History, Genetic Associations, and Screening. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006; 91(4):1210–1217.
- 62 Neuhausen SL, Steele L, ryan S, Mousavi M, Pinto M, Osann KE, et al. Co-occurrence of celiac disease and other autoimmune diseases in celiacs and their first-degree relatives. *Journal of autoimmunity*. 2008; 160-165.
- 63 MDAS, DOFL, MDMK, MDLA, MDVD, MDMG, et al. Celiac disease in children, adolescents, and young adults with autoimmune thyroid disease. *The journal of pediatrics*. 2011; 158:272-5.
- 64 Schuppan D, Zimmer KP. The Diagnosis and Treatment of Celiac Disease. *Dtsch Arztebl Int*. 2013; 110(49): 835–46.
- 65 Ergür AT, Öça G, Berberolu M, Adyaman P, Fiklar Z, Aycan Z, et al. Celiac Disease and Autoimmune Thyroid Disease in Children with Type 1 Diabetes Mellitus: Clinical and HLA-Genotyping Results. *J Clin Res Ped Endo*. 2010;2(4):151-154.
- 66 Karaguzel G, Simsek S, Deger O, okten A. Screening of diabetes, thyroid, and celiac diseases-related autoantibodies in a sample of Turkish children with type 1 diabetes and their siblings. *Diabetes research and clinical practice*. 2008; 238-243.
- 67 Mont-Serrat C, Hoineff C, Meirelles RM, Kupfer R. Diabetes e Doenças Auto-Imunes: Prevalência de Doença Celíaca em Crianças e Adolescentes Portadores de Diabetes Melito Tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2008; 52/9:1461-1465.
- 68 Fichna M, Fichna P, Gryczyn´ska M, Walkowiak J, Zurawek M, Sowin´ski J. Screening for associated autoimmune disorders in Polish patients with Addison´s disease. *Endocr*. 2010; 37:349–360.
- 69 Queiroz MA. Diabetes Melito Tipo 1 no Contexto das Poliendocrinopatias Autoimunes. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2008; 52/2:198-204.

- 70 Carneiro M, Dumont C. Maladie de Biermer chez une adolescente diabetique Pernicious anemia in an adolescent with type 1 diabetes mellitus Service de pédiatrie, centre hospitalier de Vienne,2009.
- 71 Andres E, Serraj K. Optimal management of pernicious anemia. *Journal of Blood Medicine*. 2012; 97–103.
- 72 Christophe E. M. De Block, Ivo H. De Leeuw, and Luc F. Van Gaal. Autoimmune Gastritis in Type 1 Diabetes: A Clinically Oriented Review. *J Clin Endocrinol Metab*, February 2008, 93(2):363–371
- 73 Toh BH. Diagnosis and classification of autoimmune gastritis. *Autoimmunity Reviews*. 2013.
- 74 D.J. Gawkrödger, A.D. Ormerod, L. Shaw, I. Mauri-Sole, M.E. Whitton, M.J. Watts, et al. Guideline for the diagnosis and management of vitiligo. *British Journal of Dermatology*. 2008
- 75 Tomohiko Narita, Naoki Oiso, Kazuyoshi Fukai, Kenji Kabashima, Akira Kawada and Tamio Suzuki. Generalized Vitiligo and Associated Autoimmune Diseases in Japanese Patients and Their Families. *Allergology International*. 2011;60:505-508
- 76 A. Taieb, A. Alomar, M. Böhm, M.L. Dell'Anna, A. De Pase, V. Eleftheriadou, et al. Guidelines for the Management of Vitiligo; The European Dermatology Forum Consensus. *The British Journal of Dermatology*. 2013;168(1):5-19.
- 77 Fung E, Smyth DJ, Howson JM, Cooper JD, Walker NM, Stevens H, et al. Analysis of 17 autoimmune disease-associated variants in type 1 diabetes identifies 6q23/TNFAIP3 as a susceptibility locus *Genes and Immunity*. 2009; 10, 188–191.
- 78 Zhernakova A, Withoff S, Wijmenga C. Clinical implications of shared genetics and pathogenesis in autoimmune diseases. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2013; 646–659.

- 79 Olivieri AN, Iafusco D, Mellos A, Zanfardino A, Mauro A, Granato C, et al. Refractory rheumatoid factor positive polyarthritis in a female adolescent already suffering from type 1 diabetes mellitus and Hashimoto's thyroiditis successfully treated with etanercept. *Italian Journal of Pediatrics*. 2013; 39-64.
- 80 Robazzi TC, Adan LF, Pimentel K, Guimarães I, Magalhães Filho J, Toralles MB, et al. Autoimmune endocrine disorders and coeliac disease in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis and rheumatic fever *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2013; 31: 310-317.
- 81 Strollo R, Rizzo P, Spoletini M, Landy R, Hughes C, Ponchel F, et al. HLA-dependent autoantibodies against post-translationally modified collagen type II in type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2013; 56:563–572.
- 82 Katherine P. Liao, Marie Gunnarsson, Henrik Kallberg, Bo Ding, Robert M. Plenge, Leonid Padyukov, et al. Specific Association of Type 1 Diabetes Mellitus With Anti-Cyclic Citrullinated Peptide-Positive Rheumatoid Arthritis. *ARTHRITIS & RHEUMATISM* Vol. 60, No. 3, March 2009, pp 653–660
- 83 I C L Kremer Hovinga, E D Stam, M L Mearin, D Mul. A girl with type 1 diabetes and a yellowish appearance. *BMJ Case Reports* 2010
- 84 Michael P. Manns, Albert J. Czaja, James D. Gorham, Edward L. Krawitt, Giorgina Mieli-Vergani, Diego Vergani, et al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis. *HEPATOLOGY*, Vol. 51, No. 6, 2010
- 85 Kenji Oki, Kiminori Yamane, Junko koide, Koichi Mandai, Shuhei Nakanishi, Rumi Fujikawa, et al. A Case of Polyglandular Autoimmune Syndrome Type III Complicated with Autoimmune Hepatitis. *Endocrine Journal* 2006, 53 (5), 705-709

Anexo 1



Esquema 1 – Algoritmo rastreio DAI associadas à DMT1