



:: Poliendocrinopatia autoimune de tipo 1

Sinónimos:

Síndrome APECED (*Autoimmune PolyEndocrinopathy Candidiasis Ectodermal Dystrophy*), síndrome de Whitaker

Definição:

A poliendocrinopatia autoimune de tipo 1 é uma doença autoimune genética autossómica recessiva, de início juvenil, que combina a **candidíase muco-cutânea crónica** e **diversas endocrinopatias autoimunes**, das quais as mais comuns são o **hipoparatiroidismo** e a **insuficiência supra-renal**. São possíveis outras doenças autoimunes, tais como insuficiência ovárica prematura, diabetes tipo 1, tiroidite autoimune, hipofisite linfocítica, má absorção intestinal, gastrite atrófica, hepatite autoimune e envolvimento pulmonar. A poliendocrinopatia autoimune de tipo 1 tem de ser diferenciada de outras poliendocrinopatias autoimunes (sobretudo do tipo 2, sem candidíase) e da síndrome IPEX. **O tratamento visa compensar a deficiência supra-renal** em mineralocorticóides e em glucocorticóides e **o défice paratiroideu** através da normalização da calcemia; **é frequente incluir** a prescrição de **agentes antifúngicos**.

Para mais informações:

[Ver sumário da Orphanet](#)

Menu	
Recomendações de cuidados pré-hospitalares de urgência	Recomendações para os serviços de urgência hospitalares
Sinónimos	Situações de urgência
Definição	Recomendações em caso de emergência
Situações de emergência	Orientações
Tratamentos frequentemente prescritos a longo prazo	Interações medicamentosas e precauções de utilização
Complicações	Anestesia
Cuidados médicos específicos pré-hospitalares	Medidas preventivas
Para mais informações	Medidas terapêuticas adicionais e hospitalização
	Doação de órgãos
	Números de telefone de emergência
	Bibliografia

Recomendações de cuidados pré-hospitalares de urgência Respeitante a portador de poliendocrinopatia autoimune de tipo 1

Sinónimos

- ▶ Síndrome APECED (*Autoimmune PolyEndocrinopathy Candidiasis Ectodermal Dystrophy*), síndrome de Whitaker

Definição

- ▶ doença genética autossómica recessiva autoimune que combina principalmente a candidíase muco-cutânea crónica, hipoparatiroidismo e insuficiência supra-renal.

Situações de emergência

- ▶ hipocalcemia
- ▶ insuficiência supra-renal aguda
- ▶ mais raramente: cetoacidose diabética, hepatite fulminante, sepsia

Tratamentos frequentemente prescritos a longo prazo

- ▶ mineralocorticóides e glucocorticóides
- ▶ cálcio e vitamina D
- ▶ por vezes: agentes immunossupressores

Complicações

- pense nos sinais que indicam hipocalcemia: hiperexcitabilidade neuromuscular, tetania, insuficiência cardíaca (problemas do ritmo ou da condução), convulsão, laringospasmo, broncospasmo
- esteja alerta para a possibilidade de insuficiência supra-renal aguda
- pense na possibilidade de estar associada cetoacidose diabética

Particularidades dos cuidados médicos pré-hospitalares

- ▶ monitorização ECG contínua, sobretudo nos casos que envolvam medicamentos de ação cardíaca
- ▶ tratar a hipocalcemia antes da admissão unicamente se constituir uma ameaça (quadro clínico/ECG), utilizando de preferência gluconato de cálcio
- ▶ tratar a insuficiência supra-renal aguda antes da admissão, de preferência depois da colheita de amostras
- ▶ consoante o estado clínico, hospitalizar nos Cuidados Intensivos ou na Reanimação durante a fase aguda (notificar sempre o endocrinologista de serviço) e, depois, na Endocrinologia

Para mais informações

- ▶ A lista de centros especializados encontra-se disponível em www.orpha.net

Recomendações para os serviços de urgência hospitalares

Situações de urgência

- ▶ Hipocalcemia grave
- ▶ Insuficiência córtico-supra-renal aguda
- ▶ Candidíase mucocutânea crónica, frequentemente associada a outras manifestações
- ▶ Sepsia: **controlar da forma habitual**
- ▶ Cetoacidose diabética: **controlar da forma habitual**
- ▶ Hepatite fulminante: **controlar da forma habitual**

Recomendações em caso de emergência

1. Hipocalcemia grave e/ou sinais neuromusculares

A hipocalcemia grave (calcemia inferior a 1,8 mmol/L (70 mg/L)) resulta em hiperexcitabilidade neuromuscular e anomalias do miocárdio, cujas consequências podem ser graves (complicações respiratórias ou cardíacas que podem colocar a vida em risco: parestesia distal e peribuca, tetania das extremidades ou tetania generalizada, resultando por vezes em espasmos brônquicos, laríngeos ou diafragmáticos, ocasionalmente crises epiléticas generalizadas, prolongamento do intervalo QT, insuficiência miocárdica aguda, perturbações da excitabilidade ou da condução cardíaca).

▶ **Medidas de diagnóstico em urgência**

■ **Avaliar a gravidade:**

- Exame clínico: tetania generalizada, convulsões, consciência diminuída, laringospasmo
- Electrocardiograma (ECG): prolongamento do intervalo QT
- Resultados laboratoriais: uma calcemia total inferior a 1,8 mmol/l (70 mg/L) constitui uma indicação de gravidade

■ **Análises laboratoriais de emergência:**

- cálcio total
- fósforo
- magnésio
- ionograma sanguíneo
- proteinemia ou albuminemia
- função renal

▶ **Medidas terapêuticas imediatas**

■ **Tratamento sintomático e etiológico:**

Objetivo: suprimir os sinais clínicos/ECG provocados pela hipocalcemia, ao invés de normalizar a calcemia

- **Observação com um monitor de ECG**
- **Perfusão do doente**
- **Administração de cálcio por via IV:** administração rápida de 5 a 7,5 mmol de cálcio elementar (equivalente a cerca de 200 a 300 mg). O cálcio a 10% injetável está existe sob duas formas:
 - **gluconato de cálcio** [2,3 mmol (=93 mg) de cálcio elementar por ampola de 10 mL, a melhor opção em termos de tolerância venosa]: administrar **2 a 3 ampolas de gluconato de cálcio diluídas em 100 mL de solução de dextrose a 5% por injeção IV lenta ao longo de 10 a 20 minutos**

- **cloreto de cálcio** [4,5 mmol (=180 mg) de cálcio elementar por ampola de 10 mL, também disponível em ampolas de 30 mL]
- **Caso o doente siga tratamentos cardíacos (digitalina, quinino, etc.), monitorize atentamente por ECG**



- Atenção: a injeção por via IV de sais de cálcio deve ser lenta e prudente. Em caso de injeção acidental em tecidos moles pode ocorrer necrose, sobretudo quando se utiliza cloreto de cálcio, pelo que é preferível usar gluconato de cálcio.

■ **Terapêutica de manutenção:**

- **Administração contínua prolongada de 1 a 2 mg/kg/h de cálcio elementar (6 ampolas de gluconato de cálcio diluídas em 500 mL de dextrose a 5%) durante 6 a 12 horas**, a repetir até à melhoria da calcemia (por vezes é necessário o tratamento durante vários dias). A dose total de cálcio elementar necessária pode atingir 2000 mg em 12 a 24 horas.
- **Medir a calcemia** a cada 4 a 6 horas e, depois, a cada 12 ou 24 horas depois de se atingir uma concentração de 2 mmol/L
- **Administração de magnésio:** em caso de hipomagnesemia grave associada (inferior a 0,7 mmol/L = 14 mg/L), injetar 12 a 24 mmol de magnésio elementar (=300 a 600 mg) durante 24 horas. O magnésio elementar existe em três formas:
 - **Sulfato de magnésio a 10%**, que proporciona aproximadamente 4 mmol (=100 mg) de magnésio elementar por ampola de 10 mL
 - **Cloreto de magnésio a 10%**, que proporciona aproximadamente 5 mmol (=120 mg) de magnésio elementar por ampola de 10 mL
 - **Pidolato de magnésio a 0,8%**, que proporciona aproximadamente 3 mmol (=81 mg) de magnésio elementar por ampola de 10 mL



- Atenção: é melhor administrar magnésio e cálcio em perfusões distintas

■ **Observação durante as primeiras 48 horas:**

- **Observação com um monitor de ECG** enquanto a calcemia for inferior a 1,8 mmol/L
- **Medir a calcemia a cada 6 a 12 horas** e, depois, a cada 12 ou 24 horas depois de se atingir uma concentração de 2 mmol/L
- **Monitorização da função renal** a cada 12 a 24 horas
- **Para evitar a recidiva da hipocalcemia aquando da interrupção da perfusão, há que iniciar o tratamento do hipoparatiroidismo**, ou seja, mudar para administração de 1 a 4 g de cálcio (média 2 g/24 horas) por via oral, associada a um suplemento vitamínico (1,25 hidroxivitamina D por via oral; administração por via IM em caso de candidíase muco-cutânea significativa)

2. Insuficiência córtico-supra-renal aguda

▶ **Medidas de diagnóstico em urgência**

■ **Colheita de amostras de sangue antes do início da perfusão:**

- Cortisolemia
- ACTH
- ARP
- aldosterona

Não aguardar pelos resultados antes de iniciar o tratamento

▶ **Medidas terapêuticas imediatas**

- Perfusão de **100 a 200 mg de hemisuccinato de hidrocortisona por via IV a cada 24 horas** através de uma bomba perfusora, associada à administração de líquidos e eletrólitos (1 litro de dextrose a 5% + 6 g de cloreto de sódio a cada 6 a 12 horas durante as primeiras 48 horas)
- Pode acrescentar-se **gluconato de cálcio** a esta perfusão
- **Monitorizar a glicemia** devido à possibilidade de descompensação induzida pela hidrocortisona de uma diabetes tipo 1 subclínica

3. Exacerbação da candidíase muco-cutânea

Em certos casos, a **candidíase muco-cutânea afeta a absorção dos medicamentos.**

▶ **Medidas de diagnóstico em urgência**

- Realizar um **exame clínico exaustivo** (extremidades, cavidade bucal, região anogenital)
- Colher amostras para **análise micológica e bacteriana**

▶ **Medidas terapêuticas imediatas**

- **Fluconazol por via oral** (a via IV é utilizada na ausência de resposta ao tratamento, após adaptação segundo o antifungigrama)
- **Tratamentos tópicos** (elixir oral à base de bicarbonato, agentes antifúngicos bucais ou genitais)
- No caso de má absorção, administrar suplementos vitamínicos e nutricionais

Orientações

▶ Onde?

- **Se o doente já estiver a ser acompanhado e na ausência de fatores potencialmente fatais** (laringospasmo, arritmia cardíaca, quebra de tensão arterial significativa <90 mmHg), transferir o doente para o **Serviço de Endocrinologia onde está a ser seguido habitualmente**, dada a especificidade do controlo necessário nos casos de síndromes APECED, depois de ter prevenido telefonicamente o serviço.
- **Em situações de risco de vida**, transferir o doente para as **Urgências do hospital mais próximo** e depois encaminhar o doente para o Serviço de Endocrinologia.

▶ Quando? Em função da gravidade dos problemas (calcemia, anomalias no ECG, crises epilépticas, instabilidade hemodinâmica, perturbações da consciência)

▶ Como? Adaptar o tipo de transporte ao estado clínico

Interações medicamentosas e precauções de utilização

- ▶ Se o doente estiver a **tomar medicação cardíaca** (contendo digitalina, quinidina, etc.), **monitorizar atentamente a normalização da calcemia por electrocardiograma**
- ▶ **A recarga de magnésio requer grande cautela nos casos de insuficiência renal**
- ▶ Alguns **agentes antifúngicos** (como o itraconazol) são **inibidores do citocromo P450** e podem provocar uma acumulação de medicamentos metalizados por esta via e, por conseguinte, efeitos indesejáveis

Anestesia

- ▶ **Hipocalcemia: verificar a calcemia antes de uma anestesia geral** e, se necessário, aumentar a suplementação oral com cálcio e vitaminas antes de autorizar o procedimento. Na eventualidade de se realizar uma cirurgia de emergência em doentes com hipocalcemia (< 2 mmol/L), administrar cálcio por via IV
- ▶ **Insuficiência supra-renal:** durante o perioperatório, alterar o tratamento oral para perfusão de 100 a 200 mg de hemisuccinato de hidrocortisona a cada 24 horas, utilizando uma bomba perfusora, acrescida de 1 litro de solução de dextrose a 5% contendo 6 g de NaCl
- ▶ **Candidíase:** despistar e prevenir infeções fúngicas (alcalinização, cuidados tópicos, eventualmente agentes antifúngicos) em caso de prescrição de antibióticos

Medidas preventivas

- ▶ **Certificar-se da ausência de outras doenças endócrinas associadas** (conhecidas ou desconhecidas) e de que estão a ser administrados suplementos relativamente a todas as funções vitais deficientes (insuficiência supra-renal/paratiroideia)
- ▶ **Verificar a ausência de diabetes**; em particular, pesquisar as manifestações da síndrome cardinal e a presença de cetonas na urina ou no sangue capilar
- ▶ Durante o controlo do doente, ter em conta que **uma candidíase gastrointestinal extensa pode interferir com a absorção de medicamentos administrados por via oral**

Medidas terapêuticas adicionais e hospitalização

- ▶ Após um episódio de hipocalcemia potencialmente fatal, alterar o tratamento para a administração de cálcio por via oral e derivados da vitamina D
- ▶ Ensinar ao doente quais os sinais clínicos de alerta (parestesia da zona peribucal ou das extremidades, tetania) e alertá-lo para procurar rapidamente uma consulta nestas situações
- ▶ Organizar a monitorização regular da calcemia, para que o tratamento possa ser ajustado em ambulatório
- ▶ Consultar a página acerca do tratamento da insuficiência renal nesta patologia

Doação de órgãos



- O doente **não pode doar órgãos**

Números de telefone de emergência

- ▶ Os contactos dos Centros de Referência estão disponíveis em www.orpha.net

Bibliografia

- ▶ Gardner JM, Fletcher AL, Anderson MS, Turley SJ. AIRE in the thymus and beyond. *Curr Opin Immunol.* 2009;21:582-9
- ▶ Gentile M, Verta M, Vigna E, Lucia E, Mazzone C, Perugini D, Gentile C, Bisconte MG, Romeo F, Leo P, Betterle C, Morabito F. Autoimmune hemolytic anemia concomitant with sequential autoimmune hepatitis-primary biliary cirrhosis overlap syndrome and Hashimoto's thyroiditis: a new entity of autoimmune polyendocrine syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2009;32:287-8
- ▶ Guitton C, B. Renard, L. Gabillet, D. Villers, Dyscalcémies aus urgences, *Réanimation* 2002;11:493-501
- ▶ d'Hennezel E, Ben-Shoshan M, Ochs HD, Torgerson TR, Russell LJ, Lejtenyi C, Noya FJ, Jabado N, Mazer B, Piccirillo CA. FOXP3 forkhead domain mutation and regulatory T cells in the IPEX syndrome. *N Engl J Med.* 2009;361:1710-3
- ▶ Husebye ES, Perheentupa J, Rautemaa R, Kämpe O. Clinical manifestations and management of patients with autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Intern Med.* 2009;265:514-29
- ▶ Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes. *Eur J Endocrinol.* 2009;161:11-20
- ▶ Kemp EH, Gavalas NG, Krohn KJ, Brown EM, Watson PF, Weetman AP. Activating autoantibodies against the calcium-sensing receptor detected in two patients with autoimmune polyendocrine syndrome type 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:4749-56
- ▶ Proust-Lemoine E, Wemeau JL. Syndrome APECED, Orphanet
- ▶ Saliba WR, Rock W, Elias M. Pulmonary hypertension in a patient with Schmidt syndrome. *Am J Emerg Med.* 2009;27:1025.e1-2
- ▶ Siikala E, Richardson M, Pfaller MA, Diekema DJ, Messer SA, Perheentupa J, Saxen H, Rautemaa R. *Candida albicans* isolates from APECED patients show decreased susceptibility to miconazole. *Int J Antimicrob Agents.* 2009;34:607-9

Estas recomendações foram elaboradas com a colaboração de: Dr.^a Barbara Néraud - Serviço de Endocrinologia e Diabetologia, Hospital Gilles de Corbeil, Corbeil-Essones, França; Professor Jean-Louis Wémeau e Dr.^a Marie-Christine Vantghem - Serviço de Endocrinologia e Doenças Metabólicas do Adulto, Hospital Huriez, Hospitais Universitários de Lille, França e do Dr. Gille Bagou - SAMU-69 Lyon, França.

Data de realização: 28 de Maio de 2010

Estas orientações de emergência foram adaptadas para Portugal em colaboração com o Doutora Helena Ramos.

Data de tradução : 28 de Junho de 2011

Estas orientações de emergência foram traduzidas com o apoio da Shire E.G. 