

SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOIMUNE TIPO 1: A IMPORTÂNCIA DO CIRURGIÃO-DENTISTA NO DIAGNÓSTICO NA INFÂNCIA

Gustavo de Jesus Oliveira¹, Leticia Fernandes Rodrigues², Vitor Valladão Junqueira³, Viviane Aparecida Dias⁴, Washington Alves Francisco Machado⁵

Resumo: A síndrome poliglandular autoimune tipo I é uma doença autoossômica recessiva rara, causada por mutações genéticas, que se inicia geralmente na infância. É definida classicamente pela presença de componentes da tríade candidíase mucocutânea crônica, hipoparatiroidismo e insuficiência adrenal. O objetivo do presente estudo é estudar e discutir os principais aspectos acerca dessa síndrome e como o cirurgião-dentista pode auxiliar no manejo clínico dela mediante a um diagnóstico precoce, ainda na infância. Trata-se de uma revisão de literatura, realizada por meio de uma exploração da base de dados da BVS, LILACS e PubMed, utilizando os descritores “poliendocrinopatias autoimunes”, “SPA-I”, “APS-1” e “candidíase”. A síndrome poliglandular autoimune é uma doença que apresenta autoimunidade contra múltiplos tecidos endócrinos e não endócrinos. O quadro clínico e o curso dessa síndrome são extremamente heterogêneos, variando desde casos oligossintomáticos até situações de alta gravidade. Embora o diagnóstico final seja do médico, o cirurgião-dentista pode colaborar no diagnóstico precoce da doença, onde os sinais e sintomas, além de episódios persistentes de candidíase podem ser observados pelo profissional. Conclui-se que se trata de uma síndrome rara, de evolução progressiva e que pode comprometer a saúde geral indivíduo afetado. A candidíase mucocutânea é o primeiro sinal a aparecer, persistindo durante anos e podendo ser acompanhada de queilite angular, hipoplasia do esmalte dentário e formigamento bucal. O dentista se torna de grande importância para reconhecer tal anormalidade, prestar a devida assistência e encaminhar para o médico especialista, a fim de favorecer um diagnóstico precoce e o prognóstico do paciente.

Palavras-chave: Poliendocrinopatias autoimunes; Candidíase; APS-1.

¹Centro Universitário Newton Paiva, Belo Horizonte, Brasil, Minas Gerais

²Centro Universitário Newton Paiva, Belo Horizonte, Brasil, Minas Gerais

³Centro Universitário Newton Paiva, Belo Horizonte, Brasil, Minas Gerais

⁴ Centro Universitário Newton Paiva, Belo Horizonte, Brasil, Minas Gerais

⁵ Centro Universitário Newton Paiva, Belo Horizonte, Brasil, Minas Gerais

Autoimmune polyglandular syndrome type I: The importance of the dentist in the diagnosis in childhood

Abstract: Autoimmune polyglandular syndrome type I is a rare autosomal recessive disease, caused by genetic mutations, which usually begins in childhood. It is classically defined by the presence of components of the triad of chronic mucocutaneous candidiasis, hypoparathyroidism and adrenal insufficiency. The objective of the present study is to study and discuss the main aspects of this syndrome and how the dentist can assist in its clinical management through early diagnosis, even in childhood. This is a literature review, carried out through an exploration of the VHL, LILACS and PubMed database, using the descriptors “autoimmune polyendocrinopathies”, “SPA-I”, “APS-1” and “candidiasis”. Autoimmune polyglandular syndrome is a disease that presents autoimmunity against multiple endocrine and non-endocrine tissues. The clinical picture and course of this syndrome are extremely heterogeneous, ranging from oligosymptomatic cases to highly severe situations. Although the final diagnosis is made by the doctor, the dentist can collaborate in the early diagnosis of the disease, where the signs and symptoms, as well as persistent episodes of candidiasis, can be observed by the professional. It is concluded that this is a rare syndrome, with progressive evolution and that can compromise the general health of the affected individual. Mucocutaneous candidiasis is the first sign to appear, persisting for years and may be accompanied by angular cheilitis, tooth enamel hypoplasia and oral tingling. The dentist becomes of great importance in recognizing such an abnormality, providing the necessary assistance and referring it to a specialist doctor, in order to favor an early diagnosis and the patient's prognosis.

Keywords: Autoimmune polyendocrinopathies; Candidiasis; APS-1.

1 INTRODUÇÃO

Inicialmente é importante esclarecer que o sistema imune (SI) é responsável pela defesa do organismo contra elementos estranhos e potencialmente nocivos, onde ser capaz de reconhecer uma ampla variedade de antígenos é essencial¹. Ao mesmo tempo, o SI tem a função de manter-se tolerante, de forma que não responda às diversas moléculas antigênicas

presentes no próprio organismo². Quando ocorrem falhas nos mecanismos que mantêm a autotolerância, surgem as doenças autoimunes³.

Nesse contexto, cita-se a síndrome poliendócrina autoimune do tipo 1 (APS-1), também conhecida como distrofia poliendocrinopatia autoimune candidíase-distrofia ectodérmica (APECED) e síndrome poliglandular autoimune tipo I (SPA-I), que é uma doença autossômica recessiva rara, causada por mutações no gene AIRE (*autoimmune regulator*)⁴.

Esse gene é responsável pela produção de uma proteína que ajuda a regular a expressão de genes em células do timo, sendo essencial para a manutenção da autotolerância e, conseqüentemente, do SI². No contexto da APS-1 existe uma grande variação nas características clínicas e no curso da doença, mesmo entre os pacientes que possuem a mesma mutação⁵.

Inferre-se que a APS-1 é uma condição complexa e variável, que se inicia geralmente na infância. É definida classicamente pela presença de ao menos 2 componentes da tríade candidíase mucocutânea crônica, hipoparatiroidismo e insuficiência adrenal (doença de Addison)⁶. No entanto, se houver um parente de primeiro grau afetado, somente 1 dessas condições é suficiente para o diagnóstico⁷. Ademais, outros órgãos e tecidos, como o trato gastrointestinal, a pele, as glândulas salivares e lacrimais, também podem ser afetados, sendo uma doença progressiva que pode levar à insuficiência múltipla de órgãos e a morte prematura⁸.

Sabendo que a candidíase mucocutânea crônica faz parte da tríade patognomônica da APS-1, o cirurgião-dentista (CD) torna-se de suma importância para identificar, ainda na infância, possíveis episódios persistentes de candidíase, além de outros indícios que possam remeter a síndrome⁹. Isso porque, a ida ao dentista enquanto criança é comum, principalmente para consultas regulares, o que coloca o CD em um papel de protagonismo, onde oferecer um atendimento e tratamento integral é fundamental. Destaca-se que o diagnóstico precoce favorece de forma significativa o manejo e controle dessa condição, bem como a qualidade de vida do paciente¹⁰.

Atualmente, não há cura para a doença, mas o tratamento visa a controlar os sintomas e prevenir complicações¹¹. Isso inclui terapia de reposição hormonal, suplementação de cálcio e vitamina D, tratamento antifúngico e imunossupressão⁷. O acompanhamento clínico regular é

fundamental para monitorar a evolução da doença e ajustar o tratamento conforme necessário¹².

Mediante aos impactos negativos que a APS-1 pode causar na saúde e na vida dos indivíduos acometidos, o objetivo do presente estudo é estudar e discutir, por meio de uma revisão de literatura, os principais aspectos acerca da APS-1 e como o CD pode auxiliar no manejo clínico da síndrome mediante a um diagnóstico precoce, ainda na infância.

2 MATERIAL E MÉTODO

O presente estudo se caracteriza por ser uma revisão de literatura, construída mediante uma análise ampla da temática abordada, apresentando caráter descritivo-discursivo. Realizou-se uma exploração da base de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Literatura Latino – Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e PubMed, utilizando os descritores “poliendocrinopatias autoimunes”, “SPA-I”, “APS-1” e “candidíase”, previamente verificados e validados pelos Descritores em Ciências da Saúde (DECs). Durante a busca, os descritores também foram associados entre si com o operador booleano “AND”.

Associado a isso, realizaram-se algumas etapas preponderantes para elaborar uma revisão de literatura, como: i) definição do problema de pesquisa; ii) definição dos critérios de inclusão de estudos; iii) ampla busca bibliográfica em bases de estudos; iv) análise e fichamento das publicações de interesse; v) interpretação dos resultados.

Foram utilizados os seguintes critérios de inclusão: i) publicações realizadas entre 2012 e 2023; ii) estudos originais no idioma português e inglês; iii) publicações na íntegra e acessíveis; iv) publicações de interesse para os autores e concordantes com a temática. Já como critérios de exclusão citam-se: i) teses e dissertações; ii) texto integral não disponível; iii) publicações duplicadas.

3 RESULTADOS

Inicialmente foram encontrados 54 artigos na BVS, 42 artigos no PubMed e 68 na LILACS, totalizando 164 estudos. Ao aplicar os critérios de

inclusão e exclusão, 62 estudos foram inicialmente classificados como pertinentes. Após remoção dos duplicados, restaram 43, os quais foram avaliados por meio do título, resumo e de seu texto na íntegra. Pautado nisso, foram selecionados 26 estudos que compuseram a amostra final com informações coerentes e relevantes para a compreensão do tema abordado.

APS-1

Antes de discorrer sobre a APS-1, é válido caracterizar as síndromes poliglandulares autoimunes, que são definidas como perdas funcionais de ao menos duas glândulas endócrinas, decorrentes de mecanismos autoimunes⁴. Menciona-se que outras doenças autoimunes não endócrinas também podem estar presentes¹³.

Nesse contexto, a APS-1 é uma doença autossômica recessiva rara, com destruição de tecido endócrino imuno-mediada e causada por mutações no gene AIRE, sendo caracterizada por autoimunidade contra múltiplos tecidos endócrinos e não endócrinos¹⁴. Porém, apesar da APS-1 ser conhecida por apresentar transmissão autossômica recessiva, também já foi identificado uma mutação em quatro gerações consecutivas de uma família italiana de parentes não consanguíneos, sugerindo um possível padrão de transmissão dominante⁸.

O primeiro relato da APS-1, registrado na literatura, ocorreu em 1929, quando Thorpe e Handley observaram a associação entre hipoparatiroidismo e candidíase². Posteriormente, em 1946, Leonard descreveu o caso de uma criança com insuficiência adrenal primária autoimune combinada a hipoparatiroidismo e candidíase mucocutânea crônica¹⁵. Porém, ainda assim, somente em 1956 essa tríade foi reconhecida como síndrome¹.

O gene AIRE é um gene regulador autoimune, localizado no cromossomo 21q22.3 e codifica uma proteína que desempenha um papel muito importante na regulação da transcrição e no processo de indução tímica e manutenção da autotolerância⁶. Ademais, ele se expressa em órgãos relacionados com o sistema imune, monócitos, macrófagos e células dendríticas, sendo que mutações nesse gene resultam em uma proteína AIRE defeituosa¹⁶.

A APS-1 é uma condição bastante rara e considerando o grande número de casos subdiagnosticados é difícil determinar a prevalência exata. Diante

disso, no contexto mundial, estima-se que a prevalência seja em torno de 1:100.000⁹. Já nas populações com menor diversidade genética, a sua prevalência é relativa e as maiores prevalências são observadas em populações específicas, como judeus iranianos (1:9.000), italianos provenientes da Ilha Sardenha (1:14.400) e finlandeses (1:25.000), sendo que atualmente não existem dados sobre a prevalência da doença no Brasil¹⁷. Em relação aos sexos, a prevalência entre mulheres e homens afetados varia de 0,8 a 2,4 em diferentes publicações³.

O distúrbio resulta em uma falha de tolerância nas células T e pode ser dividido em fases, começando com a susceptibilidade genética, causas ambientais, autoimunidade ativa, e, por fim, distúrbios metabólicos com sintomas evidentes da doença⁴. Assim, imunologicamente, a APS-1 é caracterizada pela destruição de órgãos alvo por um ataque celular e/ou mediada por anticorpos¹⁸.

Apesar de ser um exemplo paradigmático de uma doença monogênica autoimune, a apresentação fenotípica pode variar amplamente entre diferentes pacientes, até mesmo entre irmãos portadores da mesma mutação¹¹. Portanto, é possível implicar que mecanismos adicionais, para além da perda da função do gene AIRE, estão envolvidos na patogênese da doença, tais como susceptibilidade imunológica e fatores ambientais¹⁹.

Mais de 100 mutações patogênicas foram identificadas ao longo da sequência nucleotídica do gene AIRE humano, variando desde substituições de um único nucleotídeo a grandes deleções¹⁶. A mutação mais frequente em portadores de APS-1 é a 'R257X', que resulta da substituição do aminoácido arginina (R), na posição 257 da proteína AIRE, por um códon de parada (X) prematuro²⁰. Adicionalmente, cerca de 6% dos pacientes com diagnóstico definido de APS-1 não apresentam mutações do gene AIRE, comprovando que outros fatores podem estar envolvidos na patogênese desta doença².

Destaca-se que a APS-1 é um modelo bastante interessante para o estudo dos mecanismos envolvidos no processo de autoimunidade⁷. De fato, progressos significativos têm sido feitos no entendimento da patogênese das doenças autoimunes, por meio dos estudos sobre a função da proteína AIRE e seu papel na tolerância imunológica¹⁴. Entretanto, ainda há muitas perguntas

sem respostas e novos estudos devem contribuir para a melhor compreensão da APS-1 e de outras doenças autoimunes²¹.

Sinais e sintomas

A APS-1 apresenta uma grande variabilidade na expressão clínica². Diante disso, o quadro clínico e o curso da APS-1 são extremamente heterogêneos, variando desde casos oligossintomáticos até situações de alta gravidade e óbito precoce⁶.

Habitualmente as três manifestações principais desenvolvem-se em uma ordem cronológica típica, iniciada pelo surgimento de e candidíase mucocutânea crônica antes dos 5 anos de idade, seguido por hipoparatiroidismo em torno dos 10 anos e, então, por insuficiência adrenal (doença de Addison) aos 15 anos de idade¹¹. Além disso, a APS-1 está associada com outras doenças autoimunes, como diabetes tipo 1, vitiligo, alopecia, hepatite, anemia perniciosa, hipotireoidismo primário e asplenia²².

Um relatório mostrou que a tríade completa estava presente apenas em 50% dos pacientes com 20 anos de idade, 55% aos 30 anos, e 40% aos 40 anos. Porém, essa evolução clássica não é constante¹⁴. A tríade completa é observada somente em 50% dos pacientes aos 20 anos e em 55% aos 30 anos de idade⁶. Ademais, diversas outras doenças podem aparecer ao longo de toda a vida, sendo que quanto mais precoce for o aparecimento da primeira manifestação, maior será o número de componentes a surgir²³.

A candidíase mucocutânea crônica é a manifestação clínica mais comum, acarretando episódios de recidivas ao longo de toda a vida e presente em 70 a 100% dos casos, com exceção da população de judeus iranianos, na qual é observada de forma mais rara²⁴. A gravidade da infecção é bastante variável, mas usualmente permanece limitada à pele e às mucosas, sendo que disseminações sistêmicas foram relatadas somente em pacientes em uso de medicações imunossupressoras²⁵.

A infecção afeta preferencialmente a mucosa oral, causando desde queilite angular discreta até inflamação disseminada por toda a cavidade oral, mas pode estar presente também em mucosa genital e unhas¹³. Os casos mais graves evoluem com hiperplasia e hiperqueratose ou atrofia com zonas

leucoplásicas de alto potencial carcinogênico²⁶. A mucosite pode atingir o esôfago, causando dor subesternal, disfagia e até estenose local⁹.

Por sua vez, o hipoparatiroidismo costuma ser a primeira endocrinopatia a aparecer, sendo que nas mulheres essa doença é mais frequente e surge mais precocemente que em indivíduos do sexo masculino, onde a causa dessa predominância ainda é desconhecida²².

Curiosamente, a insuficiência adrenal parece proteger as paratireóides, pois os pacientes que a apresentam como primeira endocrinopatia desenvolve hipoparatiroidismo mais tardiamente e em menor frequência¹². É possível que o tratamento de reposição com corticosteróides seja o real fator de proteção, uma vez que é comum que as doses prescritas sejam suprafisiológicas⁶. Os pacientes com hipoparatiroidismo podem ser assintomáticos ou apresentar sintomas inespecíficos como parestesias e câibras, além de que casos mais graves podem cursar com convulsões e alterações do ritmo cardíaco¹⁸.

A insuficiência adrenal também é uma manifestação extremamente relevante, mas só se constitui como critério de diagnóstico se for auto-imune². As manifestações clínicas decorrem tanto da deficiência de glicocorticoide que leva a sintomas inespecíficos, como mal-estar geral, fraqueza, anorexia, perda de peso, náusea, vômitos, dor abdominal intensa e diarreia¹⁴.

Quadros de vasculite, esclerodermia, síndrome de Sjögren, hipergamaglobulinemia, deficiência de imunoglobulinas, anemia hemolítica, trombocitopenia, líquen plano, degeneração retiniana, atrofia do nervo óptico, displasia metafisária reversível, miopatia progressiva, miocardite linfocitária, insuficiência ovariana prematura, hepatite e gastrite autoimunes e excesso aparente de mineralocorticoide também foram observados em indivíduos acometidos pela síndrome e relatado na literatura²⁰. Tais manifestações estão associadas à presença de auto-anticorpos no soro sanguíneo e em determinados tecidos de pacientes, que atacam os antígenos próprios de várias glândulas endócrinas²³.

As manifestações autoimunes órgãoespecíficas da APS-1 são geralmente consideradas como mediadas por células T⁶. Assim, pacientes com essa síndrome possuem frequência significativamente aumentada de células T CD8+ efectoras altamente diferenciadas⁷. Também é possível observar

anormalidades na função das células dendríticas, porém, os efeitos são geralmente modestos, ou contraditórios¹¹.

Diagnóstico

O diagnóstico da APS-1 é baseado em critérios clínicos, laboratoriais e genéticos¹⁸. A triagem para a doença inclui a medição de autoanticorpos contra tecidos endócrinos e não endócrinos, além da avaliação clínica para a presença de sintomas específicos da doença²¹. 1 manifestação da tríade patognomônica (candidíase mucocutânea crônica, hipoparatiroidismo e insuficiência adrenal) é suficiente para o diagnóstico quando há irmão afetado e em caso de características atípicas, usa-se análise molecular do gene AIRE para confirmar o diagnóstico⁹.

Diversos anticorpos são observados em pacientes com APS-1 e atuam contra enzimas intracelulares envolvidas na síntese de hormônios, sendo identificados por meio de quimioiluminescência, imunofluorescência e radioimunoensaio¹³. Auto-anticorpos são frequentemente usados como marcadores para diagnosticar a APS-1 e precedem as manifestações clínicas, segundo Espinoza et al. (2015), principalmente, aqueles contra IFN- ω e IFN- α ¹⁶.

Parâmetros bioquímicos do sangue também devem ser avaliados, a considerar o nível de cálcio total e ionizado, fósforo, nível de potássio, sódio, uréia, creatinina, bilirrubina, transaminases, fosfatase alcalina, proteínas totais, magnésio e glicose²⁴. Pode-se observar hipoglicemia, elevação de transaminases e raramente hipomagnesemia²⁶.

Pesquisas de hormônios também são importantes para diagnóstico, como o ACTH, cortisol, renina e aldosterona (que podem estar alterados na deficiência de mineralocorticoide), sulfato de DHEA (encontra-se baixo na insuficiência adrenal), PTH (hormônio paratireoide que em geral estão baixos ou indetectáveis), TSH, tiroxina livre, insulina, péptido-C, somatomedina C, AntiTPO, anti-GAD65, testosterona, LH e FSH².

Os exames de imagem também podem auxiliar no diagnóstico, incluindo ultra-som abdominal e da tireóide, tomografia computadorizada e ressonância magnética da glândula adrenal para diagnóstico diferencial da insuficiência adrenal primária⁶. Isso porque, na doença autoimune, as glândulas adrenais

têm tamanho normal ou diminuído, enquanto que nos outros casos estão quase sempre aumentados²⁵.

Pondera-se que diversas doenças endócrinas são mediadas por respostas imunes, as quais podem se agrupar em indivíduos e em seus familiares¹. Assim, a análise da história familiar de autoimunidade e rastreamento de auto-anticorpos pode identificar os riscos individuais para as desordens².

Tratamento

As medidas terapêuticas utilizadas para os pacientes com APS-1 visam controlar as inúmeras deficiências que eles podem apresentar⁹. No entanto, vale ressaltar que, de acordo com Meloni et al. (2018)²⁵, os sintomas são variáveis e os resultados podem ser diferentes entre os pacientes para essa síndrome.

Normalmente o tratamento baseia-se fundamentalmente na reposição das diversas deficiências hormonais¹⁸. Por se tratar de condição de alto risco, a insuficiência adrenal deve ser diagnosticada preferencialmente antes de se tornar sintomática¹⁰. A reposição de glicocorticóides deve ser iniciada imediatamente e as doses devem ser aumentadas durante períodos de estresse agudo, como infecções e cirurgias. Destaca-se que os indivíduos com insuficiência adrenal não tratada podem exibir uma elevação reversível nos níveis de TSH, uma vez que glicocorticóides inibem a secreção deste hormônio²⁶.

Para pacientes com hipoparatiroidismo faz-se reposição de cálcio e vitamina D para restabelecer os níveis sanguíneos e a suplementação com levotiroxina deve ser iniciada somente após a exclusão ou o tratamento da insuficiência adrenal, pois o hormônio tireoideano acelera o metabolismo hepático de cortisol e pode precipitar crise adrenal¹². No caso dessas duas desordens estarem associadas, o aumento da dose administrada de glicocorticóide pode causar diminuição da calcemia e, portanto, o tratamento do hipoparatiroidismo pode necessitar ajustes⁵.

A candidíase mucocutânea crônica deve ser controlada com medicamentos antifúngicos, como cetoconazol, mas o uso deve ser frequentemente controlado, a fim de evitar intercorrências, como o possível desenvolvimento de resistência⁷.

Com uma maior compreensão da imunogenética e da imunopatogênese de doenças endócrinas autoimunes, as imunoterapias estão se tornando prevalentes, sendo utilizadas para cessar a progressão da doença²³. Assim, terapia com agentes imunossupressores também tem sido utilizada com resultados extremamente variados. Porém, deve-se ressaltar que o uso de imunossupressores pode predispor à disseminação da candidíase para uma forma generalizada e grave⁹.

Devido ao desenvolvimento crônico de autoimunidade órgão-específica, os pacientes com a síndrome e suas famílias devem ser informados sobre os sintomas precoces da doença e submeter-se a avaliações ao longo do tempo, pois o reconhecimento precoce da síndrome é essencial para o seu controle². Além disso, a doença evolui por toda a vida, portanto é altamente recomendável que haja acompanhamento regularmente com endocrinologista para realização e acompanhamento de exames rotineiros, além de acompanhamento com reumatologista por causa da natureza auto-imune da doença¹³.

Manifestações bucais associadas à APS-1

É importante mencionar que em pessoas diagnosticadas com APS-1, os sintomas envolvidos dependem de quais órgãos endócrinos são/foram afetados²⁰. Normalmente, as deficiências hormonais nem sempre surgem ao mesmo tempo e, às vezes, demoram anos para se manifestarem, o que também impacta no curso da doença¹⁷.

Dentre as manifestações sindrômicas relatadas na literatura, acerca da APS-1, algumas são de grande relevância para o contexto odontológico, pois devido à ordem cronológica de aparecimento, o CD se torna protagonista na identificação do primeiro sinal de anormalidade: a candidíase mucocutânea crônica⁵.

Além dela, outras manifestações bucais são relatadas, como hipoplasia do esmalte dentário, queilite angular e formigamento bucal, sendo necessário descrevê-las de forma mais clara e objetiva, onde:

- Candidíase mucocutânea crônica: estado crônico de candidíase, que ocorre normalmente na infância, frequentemente generalizada, que pode acometer pele, unhas e mucosas³. Trata-se de uma infecção incomum,

normalmente decorrente do mau funcionamento das células T. As lesões orais geralmente são descritas como placas brancas e espessas, que normalmente não saem ao serem esfregadas, embora outras formas clínicas da candidíase também possam ser vistas¹¹.



Imagem 1: Candidíase eritematosa envolvendo de maneira difusa a língua. Fonte: Neville et al., 2016²⁷.

- Hipoplasia do esmalte dentário: é definida como a formação incompleta ou defeituosa da matriz orgânica do esmalte dentário em desenvolvimento, acarretando deficiências e irregularidades da superfície do tecido dentário. Suas alterações envolvem desde manchas esbranquiçadas, irregulares e rugosas até alterações complexas na estrutura do esmalte, comprometendo a estética e o conforto, além de predispor o desenvolvimento de lesões cariosas, devido a susceptibilidade para o acúmulo de placa bacteriana^{15,21}.



Imagem 2: Hipoplasia de esmalte dentário. Fonte: Neville et al., 2016²⁷.

- **Queilite angular:** é uma das várias formas de candidíase bucal. Corresponde a uma condição inflamatória aguda ou crônica acometendo uni ou bilateralmente as comissuras labiais. Inicialmente é observada como um espessamento branco acinzentado com eritema adjacente, podendo evoluir rapidamente com piora do eritema, presença de descamação, fissura, úlcera e formação de crosta, podendo ou não estar associada a dor, queimação ou prurido^{8,24}.



Imagem 3: Quadro de queilite angular, evidenciando que as lesões características aparecem como alterações eritematosas fissuradas nos cantos da boca. Fonte: Neville et al., 2016²⁷.

- **Formigamento bucal:** sensação de dormência na região da boca, sendo que no caso da APS-1 é mais comum quando a glândula paratireoide hipoativa foi afetada pela síndrome. A duração e a gravidade do formigamento podem variar dependendo da causa subjacente e do indivíduo afetado¹³.

Destaca-se que, ao observar tais sintomas e/ou ouvir relato dos pacientes acerca deles, é de suma importância investigar o quadro clínico, viabilizando um possível diagnóstico precoce, tratando os episódios sintomáticos que dizem respeito e competem ao CD e encaminhando o indivíduo a um médico especialista, de forma que impeça e/ou evite uma

evolução mais agressiva da síndrome, o que muitas vezes favorece o prognóstico do caso²⁶.

Importância do CD para diagnóstico da APS-1

Uma das características importantes acerca do diagnóstico da APS-1 é a presença da candidíase mucocutânea, que é caracterizada por ser uma infecção persistente ou recorrente das unhas, pele, mucosa oral ou genital causadas por fungos do gênero *Candida*¹⁷, normalmente sendo o primeiro sinal da síndrome, sobretudo em crianças com menos de cinco anos de idade¹.

Tavares et al. (2023)²⁴ apontam que 70 a 80% dos pacientes que apresentaram a candidíase tiveram essa manifestação restrita à mucosa oral, sendo que a queilite também foi observada. Diante disso, embora o diagnóstico final seja do médico, o CD pode colaborar no diagnóstico precoce da doença, principalmente durante o exame clínico, em que os sinais e sintomas, além de episódios persistentes de candidíase podem ser observados pelo profissional¹⁸.

Outro ponto a ser enfatizado e que reflete a importância do CD consiste nas alterações ectodérmicas, também comuns na APS-1. A hipoplasia de esmalte dentário, ilustrada na imagem 4, ocorre em 37 a 82% dos pacientes, predispondo a cáries e outras lesões. Inicialmente parecia ser restrita aos dentes permanentes, porém Pavlic e Waltimo-Sirén (2019)¹⁹ demonstraram que a alteração afeta também os dentes decíduos.



Imagem 4: Hipoplasia do esmalte dentário generalizada. Fonte: Palma et al., 2015¹².

Reconhecer essas manifestações adicionais que surgem precocemente no decorso da doença pode diminuir o atraso diagnóstico e permitir uma intervenção terapêutica imediata²¹. Ou seja, a presença de candidíase oral

persistente, associada a anormalidades dentárias, em um paciente jovem, pode sinalizar o estabelecimento da APS-1²⁷, onde cabe ao CD reconhecer, tratar e encaminhar o paciente, intervindo de forma direta no curso da doença.

Os pacientes com candidíase mucocutânea devem ser avaliados periodicamente, pois essa manifestação pode indicar desordens sistêmicas que devem ser investigadas e controladas²⁷. Além disso, os episódios de candidíase devem ser observados e tratados, a fim de evitar evolução do quadro e/ou maiores complicações, sendo uma evidenciada na imagem 5, além também do carcinoma de células escamosas¹⁴.



Imagem 5: Episódio de candidíase crônica, exibindo uma evolução para lesão necrótica no lábio superior. Fonte: Neville et al., 2016²⁷.

Por fim, é importante ressaltar que estudos com enfoque no papel do CD no diagnóstico, manejo e controle da APS-1 são escassos, mas fundamentais, a fim de prestar maior assistência aos pacientes e inteirar os profissionais da área quanto à importância em investigar o histórico médico do paciente, associando-o a possíveis achados na cavidade oral. O fato da criança, muitas vezes, ter um acompanhamento periódico com o dentista ao longo do seu desenvolvimento reafirma a importância desse profissional ficar atento a alguma anormalidade, pois muitas vezes é o único ou o mais freqüente profissional da saúde a ter contato com o paciente durante a infância.

4 DISCUSSÃO

Van den Driessche et al. (2019)⁵ apontam que as síndromes poliglandulares autoimunes são enfermidades complexas e heterogêneas que

compreendem uma variedade de alterações associadas à hipo/hiperfunção das glândulas endócrinas e anormalidades imunológicas, podendo ocorrer desde a infância até a idade adulta. Pautado nisso, Pavlic e Waltimo-Sirén (2019)¹⁹ inferem que a APS-1 é um distúrbio complexo causado por múltiplos danos em tecidos, sobre os quais o gene AIRE tem evidente participação. Araújo et al. (2016)¹⁴ complementam que a doença é causada por mutações no gene que está envolvido no mecanismo de tolerância imune e contribui para a seleção negativa de linfócitos T autorreativos no timo, nódulos linfáticos e baço.

Apesar de a APS-1 ser um exemplo paradigmático de uma doença monogênica autoimune, segundo Abramson e Goldfarb (2016)⁴, a apresentação fenotípica pode variar amplamente entre diferentes pacientes. Ademais, Oftedal et al. (2015)²⁶ destacam que o fenótipo pode variar até mesmo entre irmãos portadores da mesma mutação. Portanto, é possível implicar que mecanismos adicionais, para além da perda da função do gene AIRE, estão envolvidos na patogênese da doença, tais como susceptibilidade imunológica e fatores ambientais.

Hansen e Kahaly (2013)¹⁸ apontam que a APS-1 caracteriza-se por hipoparatiroidismo, candidíase mucocutânea e doença de Addison, sendo frequentemente vista na infância. De forma mais específica, a candidíase mucocutânea ocorre em 73 a 100% dos pacientes com a síndrome, podendo aparecer entre os primeiros meses e até a quarta década de vida. Guo et al. (2018)⁶ complementam que o fato dessa ser a primeira manifestação relativa à síndrome, o CD exibe um protagonismo em reconhecer e viabilizar o diagnóstico mais rápido dessa anormalidade, antes da sua evolução clínica, visto que as demais manifestações surgem progressivamente.

Nesse sentido, Oliveira et al. (2020)²⁰ explicam que caso a candidíase mucocutânea, principalmente com aspecto crônico e recorrente, não seja identificada, o quadro clínico do indivíduo poderá evoluir para o hipoparatiroidismo e doença de Addison. Porém, Jamee et al. (2020)⁷ inferem que caso a síndrome seja diagnosticada ainda na infância, o manejo e controle dessa condição será favorecido e o comprometimento da saúde geral do paciente reduzido.

Outro ponto a ser mencionado, conforme Meloni et al. (2018)²⁵, baseia-se no fato de que as alterações de saúde desencadeadas pela APS-1

acarretam um risco aumentado de desenvolvero câncer oral. Tal situação indica a necessidade do CD em acompanhar constantemente os indivíduos com diagnóstico confirmado, assim como realça, mais uma vez, a importância em identificar e tratar a condição, assim como explanam Chascsa et al. (2021)¹³.

O CD poderá contribuir ainda mais com o diagnóstico precoce dessa síndrome, uma vez que o estudo de Constantine e Lionakis (2019)¹¹ propõe a incorporação da erupção urticariforme, da hipoplasia do esmalte dentário e da má absorção intestinal aos critérios clássicos da tríade diagnóstica da APS-1, que é o método já muito utilizado nos Estados Unidos. Weiler et al. (2012)⁸ complementam que a aplicação desses critérios expandidos viabilizaria um diagnóstico em média quatro anos mais cedo se comparado aos critérios diagnósticos da tríade clássica, prevenindo complicações graves e potencialmente fatais.

No mesmo sentido, Bruserud et al. (2016)¹⁷ explanam que devido à sua raridade e alta diversidade de manifestações, a APS-1 pode ser facilmente diagnosticada de forma equivocada ou com atraso. Sendo assim, o diagnóstico baseado principalmente na tríade clássica pode ser considerado desatualizado. Fato é que, segundo Tuomilehto (2013)⁹, um diagnóstico correto e preciso é chave para mais saúde e bem-estar na vida do paciente, mas ele só poderá ser feito por meio de exames e avaliações detalhadas, que indicarão qual protocolo de tratamento é o mais adequado a ser seguido.

Pondera-se que segundo Costa-Carvalho et al. (2015)³, o tratamento da APS-1 é uma tarefa complexa e consiste no tratamento dos seus componentes individuais, sendo que as complicações mais importantes com risco de morte ocorrem durante a infância e por isso requerem imunossupressão agressiva. Porém, fato é que, conforme Tagawa et al. (2015)²¹, a detecção precoce associada à realização de terapia de substituição adequada pode controlar a doença.

Porém, Kahaly e Frommer (2018)¹⁶ ressaltam que um diagnóstico precoce ser viável, além de conhecer os sinais e sintomas relativos à doença, os profissionais dos serviços em saúde também devem estar aptos a reconhecer, diagnosticar e encaminhar os indivíduos possivelmente atingidos por essa condição, favorecendo a intervenção ainda no estágio inicial da doença e, conseqüentemente, favorecendo também o prognóstico do paciente.

No mesmo sentido, Tavares et al. (2023)²⁴ apontam que é dever do CD, assim como de todos os profissionais da área da saúde, melhorar a qualidade de vida dos pacientes, prevenir e controlar as diversas doenças existentes, sempre se atentando a condição geral do indivíduo, viabilizando um tratamento integral e considerando a sua individualidade. Ademais, no contexto da APS-1, Arstila e Jarva (2015)¹⁰ indicam que a compreensão e manejo dessa síndrome são de extrema importância, uma vez que a não identificação leva ao subdiagnóstico da condição, impactando negativamente no bem-estar dos indivíduos afetados, bem como na sua expectativa de vida.

Akil et al. (2016)² descrevem que as medidas terapêuticas utilizadas para os pacientes com APS-1 visam controlar as inúmeras deficiências que eles podem apresentar. No entanto, vale ressaltar que, conforme Fierabracci (2016)²², os sintomas são variáveis e as condutas podem ser diferentes, entre os pacientes com essa síndrome, o que também pode demandar uma equipe multidisciplinar para melhor manejo dos casos.

Oftedal et al. (2015)²⁶ corroboram que o tratamento é essencialmente sintomático e acrescentam que a substituição hormonal é usada para tratar as patologias endócrinas. Quanto à candidíase, Hansen e Kahaly (2013)¹⁸ inferem que um longo curso de tratamento antifúngico sistêmico oral é eficaz, apesar de alguns doentes permanecerem resistentes. Para os casos com hepatite auto-imune ou com má-absorção grave, o tratamento imunossupressor é recomendado, conforme indicam Proust-Lemoine e Wémeau (2018)²³.

Além das condutas medicamentosas, tendo em vista a sua herança poligênica com características dominantes, Palma et al. (2015)¹² apontam que é fundamental estabelecer um protocolo de acompanhamento familiar. Em uma família na qual um caso foi documentado, os parentes devem ser informados acerca dos sinais e sintomas das principais doenças que fazem parte da síndrome. Diante disso, De Luca et al. (2018)¹⁵ sugerem que mesmo na ausência de manifestações clínicas, os pacientes em risco devem ser avaliados a cada três ou cinco anos.

A infecção crônica por *Candida albicans* geralmente é tratada com azóis, comoclotrimazol, cetoconazol, itraconazol e fluconazol, segundo Gouveia et al. (2013)¹. Os autores ainda dão uma menção especial a acetocetozol que pode interferir na esteroidogênese e causar inibição da síntese de cortisol. No caso

de lactentes com candidíase mucocutânea, ciclano afirmam que eles devem ser submetidos a avaliações periódicas dos anticorpos de maior predição de deficiência glandular. Ademais, Chascsa et al. (2021)¹³ reiteram que o uso exacerbado de medicamentos antifúngicos, como o cetoconazol, pode gerar resistência.

Quanto ao prognóstico dos casos, Jamee et al. (2020)⁷ determinam que ele é variável. Os autores explicam que quanto mais cedo surgirem as manifestações, maior o número de órgãos envolvidos. Ademais, Abramson e Goldfarb (2016)⁴ mencionam que o prognóstico pode ser agravado pela presença de carcinoma espinocelular oral ou esofágico, hepatite fulminante, insuficiência renal por nefrite intersticial ou envolvimento brônquico. No estudo os autores ainda mencionam que os acometidos vivem, em média, até à quarta década, mas isso varia consideravelmente, a depender da gravidade das manifestações.

Observa-se que, conforme Araújo et al. (2016)¹⁴, a APS-1 é uma síndrome complexa caracterizada por danos em diversos órgãos e tecidos e, embora rara, deve receber especial atenção, pois apresenta índices de mortalidade e morbidade significativos. Entretanto, Van den Driessche et al. (2019)⁵ determinam que as características dessa síndrome não são amplamente conhecidas e, assim, a investigação dos sinais e sintomas característicos pode contribuir para propor intervenções mais eficazes, que visem à minimização das repercussões negativas decorrentes.

5 CONCLUSÃO

Mediante as informações apresentadas e discutidas, conclui-se que a APS-1 é uma síndrome rara, de evolução progressiva e que pode comprometer de forma significativa a saúde geral e a vida do indivíduo afetado. É caracterizada por ter uma tríade patognomônica, ou seja, sinais e sintomas característicos dessa anormalidade, que são a candidíase mucocutânea crônica, hipoparatiroidismo e insuficiência adrenal.

Para o contexto odontológico é importante ressaltar que a candidíase mucocutânea costuma ser a primeira manifestação da síndrome, onde os episódios normalmente se iniciam ainda na infância, podendo persistir por anos e ser acompanhada de quelite angular, formigamento bucal e hipoplasia de

esmalte. O CD se torna de grande importância para reconhecer tal anormalidade, viabilizando um diagnóstico e intervenção precoces, além de prestar a devida assistência, tanto no tratamento dos sintomas bucais, quanto no encaminhamento para o médico especialista, a fim de oferecer maior conforto, bem-estar e qualidade de vida para os indivíduos acometidos. Para isso, o conhecimento acerca da APS-1, das suas principais manifestações, formas de acometimento e da gravidade envolvida é de suma importância para intervir de forma incisiva e correta.

REFERÊNCIAS

1. Gouveia 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* [Internet]. 2013 [citado 15 ago 2023]; 57(9):733-738. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302013000900010>.
2. Akil H, et al. A case of autoimmune polyendocrine syndrome type 1 with ocular findings and unique AIRE gene defect. *J ClinOphthalmol Res* [Internet]. 2016 [citado 7 set 2023]; 4(1):34-39. DOI: 10.4103/2320-3897.174414
3. Costa-Carvalho BT, et al. Attending to warning signs of primary immunodeficiency diseases across the range of clinical practice. *J Clin Immunol* [Internet]. 2015 [citado 9 out 2023]; 34(1):10-22. DOI: 10.1007/s10875-013-9954-6
4. Abramson J, Goldfarb Y. AIRE: From promiscuous molecular partnerships to promiscuous gene expression. *Eur J Immunol* [Internet]. 2016 [citado 23 set 2023]; 46(1):22-23. DOI: 10.1002/eji.201545792
5. Van den Driessche A, Eenkhoorn V, Van Gaal L, De Block C. Diabetes and autoimmune polyglandular syndrome: a clinical review. *Neth J Med* [Internet]. 2019 [citado 9 out 2023]; 67(1):376-387.
6. Guo CJ, et al. The immunobiology and clinical features of type 1 autoimmune polyglandular syndrome (APS-1). *Autoimmun Rev* [Internet]. 2018 [citado 11 set 2023]; 17(1):78-85. DOI: 10.1016/j.autrev.2017.11.012
7. Jamee M, et al. Delay in the Diagnosis of APECED: A Case Report and Review of Literature from Iran. *Immunol Invest* [Internet]. 2020 [citado 11 set 2023]; 49(3):299-306. DOI: 10.1080/08820139.2019
8. Weiler FG, Silva MRD, Castro ML. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1: case report and review of literature. *Arq Bras Endocrinol Metab* [Internet]. 2012 [citado 7 set 2023]; 56(1):54-66. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302012000100009>

9. Tuomilehto J. The emerging global epidemic of type 1 diabetes. *Curr Diab Rep* [Internet]. 2013 [citado 15 ago 2023]; 13(1):795-804. DOI: 10.1007/s11892-013-0433-5
10. Arstila TP, Jarva H. Human APECED; a sick thymus syndrome? *Front Immunol* [Internet]. 2015 [citado 23 set 2023]; 4(3):01-09. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00313>
11. Constantine GM, Lionakis MS. Lessons from primary immunodeficiencies: autoimmune regulator and autoimmune polyendocrinopathy candidiasis-ectodermal dystrophy. *Immunol Rev* [Internet]. 2019 [citado 11 set 2023]; 287(1):103-120. DOI: doi: 10.1111/imr.12714
12. Palma A, et al. Analysis of the autoimmune regulator gene in patients with autoimmune non-APECED polyendocrinopathies. *Genomics* [Internet]. 2015 [citado 2 out 2023]; 102(3):163-168. DOI: 10.1016/j.ygeno.2013.04.016
13. Chascsa DM, Ferré EMN, Hadjiyannnis Y, et al. APECED-Associated Hepatitis: Clinical, Biochemical, Histological and Treatment Data From a Large, Predominantly American Cohort. *Hepatology* [Internet]. 2021 [citado 9 out 2023]; 73(3):1088-1104. DOI: 10.1002/hep.31421
14. Araújo ARB, et al. Aspectos genéticos e imunológicos da síndrome de poliendocrinopatia autoimune tipo I: revisão de literatura. *J Interdiscip Biociênc* [Internet]. 2016 [citado 15 ago 2023]; 1(2):40-46. DOI: <https://doi.galoa.com.br/doi/10.17648/jibi-2448-0002-1-2-4937>
15. De Luca F, et al. Sicilian family with autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) and lethal lung disease in one of the affected brothers. *Eur J Paediatr*. 2018 [citado 7 set 2023]; 167(11):1283-1288. DOI: 10.1007/s00431-008-0668-3
16. Kahaly GJ, Frommer L. Síndromes poliglandulares autoimunes. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 2018 [citado 2 out 2023]; 41(1):91-98. DOI: 10.1007/s40618-017-0740-9
17. Bruserud O, Oftedal BE, Wolff AB, et al. AIRE-mutations and autoimmune disease. *Curr Opin Immunol* [Internet]. 2016 [citado 23 set 2023]; 43(1):08-15. DOI: 10.1016/j.coi.2016.07.003
18. Hansen MP, Kahaly GJ. Autoimmune polyglandular syndromes. *Dtsch Med Wochenschr* [Internet]. 2013 [citado 9 out 2023]; 138(1):319-326. DOI: 10.1055/s-0032-1327355
19. Pavlic A, Waltimo-Sirén J. Clinical and microstructural aberrations of enamel of deciduous and permanent teeth in patients with autoimmune polyendocrinopathy candidiasis-ectodermal dystrophy. *Arch Oral Biol* [Internet]. 2019 [citado 15 ago 2023]; 54(7):658-665. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2009.03.009

20. Oliveira EHD, Passos GA, Pereira TC. Aire: o gene regulador da autoimunidade. *Genética Escol* [Internet]. 2020 [citado 2 out 2023]; 15(2):226-231. DOI: <https://doi.org/10.55838/1980-3540.ge.2020.338>
21. Tagawa A, et al. Autoimmune regulator gene, Aire, is involved in central tolerance to the DM20 isoform of proteolipid protein and the prevention of autoimmune inflammation. *Clin Exp Neuroimmunol* [Internet]. 2015 [citado 2 out 2023]; 5(3):304-314. DOI: <https://doi.org/10.1111/cen3.12127>
22. Fierabracci A. Type 1 Diabetes in Autoimmune Polyendocrinopathy-Candidiasis-Ectodermal Dystrophy Syndrome (APECED): A "Rare" Manifestation in a "Rare" Disease. *Int J Mol* [Internet]. 2016 [citado 9 out 2023]; 17(7):1106-1111. DOI: 10.3390/ijms17071106
23. Proust-Lemoine E, Wémeau JL. Apeced syndrome or autoimmune polyendocrine syndrome Type 1. *Presse Medicale* [Internet]. 2018 [citado 23 set 2023]; 37(8):1158-1171. DOI: 10.1016/j.lpm.2007.11.015
24. Tavares RFS, et al. Síndromes poliglandulares autoimunes: uma revisão geral em busca de novas evidências. *Arq Ciênc Saúde UNIPAR* [Internet]. 2023 [citado 7 set 2023]; 27(9):5282-5300. DOI: <https://doi.org/10.25110/arqsaude.v27i9.2023-024>
25. Meloni A, et al. Autoantibodies against type I interferons as an additional diagnostic criterion for autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2018 [citado 9 out 2023]; 93(11):4389-4397. DOI: 10.1210/jc.2008-0935
26. Oftedal BE, et al. Dominant Mutations in the Autoimmune Regulator AIRE Are Associated with Common Organ-Specific Autoimmune Diseases. *Immunity* [Internet]. 2015 [citado 15 ago 2023]; 42(6):1185-1196. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.04.021
27. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Chi AC. *Patologia oral e maxilofacial*. 4. ed [Internet]. Elsevier: São Paulo; 2016 [citado 28 out 2023]. 1810 p.