

# DOENÇA AUTO-IMUNE DA TIROIDEIA

ZULMIRA JORGE, EMA LACERDA NOBRE, A SANTANA, J. JÁCOME DE CASTRO  
Serviços de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo e de Medicina. Hospital Militar Principal. Lisboa.

## RESUMO

A doença auto-imune da tiroideia é a causa mais frequente de disfunção sub-clínica da tiroideia na população dos países ocidentais.

As doenças auto-imunes da tiroideia com expressão clínica (doença de Graves e o hipotiroidismo auto-imune) são comuns podendo manifestar-se clinicamente por um largo espectro de alterações clínicas e laboratoriais variando de hipo a hipertiroidismo no mesmo doente e podendo evoluir de uma para a outra nos 2 sentidos.

A progressão de doença de Graves com hipertiroidismo para tiroidite auto-imune crónica com hipotiroidismo é hoje bem conhecida e o inverso, embora mais raro, pode também ocorrer.

Descreve-se um caso clínico de doença de Graves numa doente com hipotiroidismo (tiroidite auto-imune crónica) com 21 anos de evolução.

*Palavras chave: Doença auto-imune tiroideia, Hipotiroidismo, Doença de Graves, Hipertiroidismo*

## SUMMARY

### AUTOIMUNE THYROID DISEASE - A CASE REPORT

Autoimmune thyroid disease is the most common cause of subclinical thyroid dysfunction ( hypo and hyperthyroidism ) in the western countries.

Autoimmune thyroid diseases with clinical relevance (Graves' disease and autoimmune hypothyroidism) are common and can present with a large clinical and laboratorial spectrum. Hypo and hyperthyroidism can exist in the same patient, on different times. Progression from Graves hyperthyroidism to chronic autoimmune thyroiditis and hypothyroidism is now well-recognized and the inverse might also occur, although being rare.

We describe a case report of Graves' disease in a patient with a chronic autoimmune hypothyroidism of long course (diagnosed 21 years ago).

*Key words: Thyroid autoimmunity, Hypothyroidism, Graves' disease, Hyperthyroidism*

## INTRODUÇÃO

As doenças auto-imunes da tiroideia são das mais comuns doenças auto-imunes na população afectando 2-4% das mulheres e mais de 1% dos homens<sup>1-3</sup>.

Dentro das endocrinopatias as doenças da tiróide são hoje muito comuns. Estima-se que entre 3 a 10% das pessoas apresentem hipotiroidismo sub-clínico<sup>4,5</sup> e 2 a 6% hipertiroidismo sub-clínico<sup>5-7</sup>, existindo um claro aumento da prevalência destas situações com o avanço da idade. Mais de 10% dos indivíduos com mais de 75 anos apresentam evidência bioquímica de hipotiroidismo na sua maioria devido a doença auto-imune<sup>2,3</sup>.

A doença auto-imune da tiroideia (DAIT) compreende uma série de condições interrelacionadas incluindo o hipertiroidismo de Graves, a tiroidite de Hashimoto, o hipotiroidismo auto-imune atrófico, a tiroidite pós parto e a orbitopatia associada à tiroideia.

A DAIT é a causa mais frequente quer de hipo, quer de hipertiroidismo sub-clínico na população dos países ocidentais, onde a existência de títulos aumentados de anticorpos anti-peroxidase (AATPO) e anticorpos anti-tiroglobulina (AATG) parece afectar 5 a 30% das pessoas<sup>8</sup>.

A doença de Graves e o hipotiroidismo auto-imune são comuns, afectando aproximadamente 2% das mulheres e 0.2% dos homens<sup>9</sup> podendo manifestar-se clinicamente por um largo espectro de alterações clínicas e laboratoriais podendo variar de hipo a hipertiroidismo no mesmo doente.

O modelo de patogénese das DAIT, amplamente aceite, sugere que cada indivíduo tem uma predisposição genética para a auto-imunidade que adicionada aos factores ambientais e hormonais precipitam ou contribuem para o desenvolvimento da doença<sup>10</sup>. As citocinas, produzidas pelas células inflamatórias intra-tiroideias e pelas células foliculares tiroideias, participam nas fases de indução e efectivação da resposta auto-imune e inflamatória parecendo terem um papel crucial no desenvolvimento da DAIT<sup>9</sup>.

A glândula tiroideia parece ser o local primário da secreção dos anticorpos nos doentes com DAIT. A glândula tiroideia nos doentes com doença de Graves caracteriza-se por hiperplasia folicular, algumas áreas de infiltrado linfocítico e ocasionais centros germinativos linfóides. Nestes doentes a maioria dos linfócitos intra-tiroideus são células T e os centros germinativos (células B) são muito menos comuns que na tiroidite auto-imune crónica. O tamanho das células epiteliais tiroideias correlaciona-se com a intensidade do infiltrado linfocítico, sugerindo estimulação das células tiroideias pelas células B locais secretando

anticorpos anti-receptor de TSH (TRAb) depois de estimuladas pelas células T activadas<sup>8</sup>.

Na tiroidite de Hashimoto as células T activadas estimulam a secreção de anticorpos activando a citotoxicidade dependente de anticorpo podendo também serem directamente citotóxicas para as células tiroideias induzindo apoptose<sup>11</sup>. Assim, as células T têm dois papéis nesta doença: o papel de *helper* na produção de anticorpos e o papel citotóxico na destruição das células tiroideias<sup>12</sup>.

A tiroidite de Hashimoto e a doença de Graves são ambas doenças auto-imunes da tiroideia e podem estar associadas, assim como evoluir de uma para a outra nos dois sentidos. Assim, ainda que não relacionadas funcionalmente, parecem partilhar o mesmo mecanismo fisiopatológico<sup>13,14</sup>.

O TRAb é específico para a doença de Graves e para a tiroidite de Hashimoto em contraste com os AATG e os AATPO que podem ser encontrados em outras doenças tiroideias e nos indivíduos saudáveis<sup>8</sup> (Quadro I).

**Quadro I – PREVALÊNCIA DE ANTICORPOS ANTI-TIROIDEIA (%)**

GRUPO	TRAb	AATG	AATPO
População geral	0	5-20	8-27
Doença Graves	80-95	50-70	50-80
Tiroidite auto-imune	10-20	80-90	90-100
Familiares de doentes c/ tiroidite auto-imune	0	30-50	30-50

TRAb – Anticorpo anti-receptor de TSH; AATG – Anticorpo anti-tiroglobulina;  
AATPO – Anticorpo anti-peroxidase

Sabe-se que existem pelo menos dois tipos de TRAb no soro dos doentes com doença auto-imune da tiroideia. Um é estimulador (TSAb) e é detectado na maioria dos doentes com doença de Graves causando hiperfunção, o outro é bloqueador (TBAb) e é detectado em alguns doentes com tiroidite auto-imune crónica causando hipofunção e atrofia<sup>15</sup>. Estes dois tipos de TRAb podem coexistir no mesmo doente, podendo variar a função tiroideia de acordo com a concentração relativa de cada um deles<sup>15</sup>.

A progressão de doença de Graves com hipertiroidismo para tiroidite auto-imune crónica com hipotiroidismo é bem conhecida<sup>16</sup>, e o inverso embora mais raro pode também ocorrer<sup>17</sup>. Estão descritos doentes que têm ciclos das duas doenças periodicamente.

Descreve-se um caso clínico de doença de Graves numa doente com hipotiroidismo (tiroidite auto-imune crónica) com 21 anos de evolução.

## CASO CLÍNICO

Mulher de 82 anos, seguida regularmente em consulta de Endocrinologia por hipotireoidismo primário no contexto de tiroidite de Hashimoto diagnosticada há 21 anos e medicada com levotiroxina (0,1 alternando com 0.15 mg/dia). A terapêutica com hormona tiroideia fora suspensa há cerca de três meses por ter sido detectada TSH frenada em análises de controlo. A doente referia ligeira protusão do olho direito e ardor ocular bilateral desde há cerca de quatro meses. Não tinha queixas sugestivas de hipertireoidismo.

Ao exame objectivo apresentava exoftalmia ligeira do olho direito (22mm), não apresentava tremor digital, mãos trémulas ou suadas. Media 1,62 m e pesava 80,5 Kg tendo um IMC de 31 Kg/m<sup>2</sup>. A pressão arterial era de 140/70 mmHg e o pulso de 80/min RRA.

À palpação a tiroideia não parecia estar aumentada detectando-se um nódulo com  $\pm$  2 cm de diâmetro, mole, móvel e indolor no lobo esquerdo. O restante exame objectivo era normal.

Nos antecedentes pessoais a referir a existência de diabetes mellitus tipo 2 insulino-tratada, obesidade, HTA, cardiopatia isquémica e doença ulcerosa péptica.

Medicação: levotiroxina, insulina de acção intermédia, insulina de acção rápida, enalapril, nitroglicerina e gastridina.

Nos antecedentes familiares a destacar filha de 54 anos e neta de 23 anos com hipotireoidismo primário auto-imune.

As rotinas laboratoriais mostraram hemogl 11,9 g/L, glicemia 110 mg/dL e HbA1c 7,3 %. A avaliação laboratorial endocrinológica revelou TSH frenada e AATPO, AATG e TRAb elevados (Quadro II).

*Quadro II – AVALIAÇÃO LABORATORIAL ENDOCRINOLÓGICA*

<b>LT4</b> ng/dL (0,8-1,9)	1,1
<b>TSH</b> $\mu$ U/L (0,25-5,0)	<0,01
<b>AATPO</b> UI/mL (<35)	954
<b>AATG</b> UI/mL (<40)	1414
<b>TRAb</b> U/L (<14)	35
<b>Cortisol P</b> nmo/L (50-250)	214
<b>ACTH</b> pg/mL (10-50)	24

A ecografia tiroideia mostrou uma glândula de dimensões normais (LD = 40x14x17 mm e LE = 44x19x19 mm) de estrutura heterogénea com arranjo micronodular no LD e

presença de nódulo misto no 1/3 médio do LE com 21x20x14 mm; a gamagrafia tiroideia com Tc<sup>99</sup> mostrou haver captação heterogénea bilateral do contraste mas sem alterações relevantes sugestivas de nódulo autónomo. A citologia aspirativa da tiroideia do nódulo do LE e dos dois lobos realizada mostrou aspectos morfológicos compatíveis com hiperplasia da tiróide; observando-se ainda um certo pleomorfismo celular, alteração esta normalmente observada na doença de Graves tratada de longa evolução.

Na consulta de oftalmologia a observação esteve de acordo com o diagnóstico de oftalmopatia de Graves. A TAC das órbitas realizada mostrou: (...) *espessamento difuso e bilateral dos músculos rectos, mais marcado nos superiores e internos, de acordo com a suspeita clínica de doença de Graves. Não se identificaram alterações valorizáveis da gordura retro-ocular ou dos nervos ópticos (...)*.

Estamos assim perante um quadro de hipertireoidismo sub-clínico por doença de Graves em doente com tiroidite de Hashimoto e hipotireoidismo de longa duração.

Iniciou terapêutica com metimazol 5 mg/bid que suspendeu após dois meses por hipotireoidismo (TSH 37  $\mu$ U/L e LT4 0,7 ng/dL).

Actualmente encontra-se em eutireoidismo clínico e laboratorial sem terapêutica. Mantém vigilância trimestral.

## DISCUSSÃO

O caso clínico descrito demonstra como uma situação aparentemente estável e de longa evolução de tiroidite crónica auto-imune, poderá evoluir para um hipertireoidismo no contexto global de doença auto-imune da tiroideia.

A evolução espontânea de doença de Graves com hipertireoidismo para hipotireoidismo está bem documentada. Em algumas coortes com seguimento de 10-15 anos esta evolução varia de 2,1% a 2,8% dos doentes tratados com antitiroideus<sup>18</sup>. Isto pode ocorrer pelo desenvolvimento de tiroidite destrutiva auto-imune, mas a presença de TBAb também foi demonstrada em 20-40 % dos casos<sup>19</sup>.

Foram descritos mais de 60 casos de função tiroideia flutuante, a maioria associados à evolução espontânea de hipotireoidismo para hipertireoidismo<sup>20</sup>. Em alguns casos, foram observados ciclos de transição de hipotireoidismo para hipertireoidismo ou o inverso<sup>21</sup>. A determinação de TRAb, TBAb e TSAAb pode ser útil para caracterizar estes casos invulgares, contudo nem sempre existe uma concordância entre o estado tiroideu e a bioactividade dos TRAb<sup>21</sup>.

A técnica comercialmente disponível para doseamento de TRAb não permite individualizar os TSAAb dos TBAb.

A discriminação da actividade funcional dos TRAb poderia ser útil na prática clínica predizendo a possível evolução da doença auto-imune da tiroideia<sup>22</sup>. Esta limitação inerente à técnica de doseamento dos TRAb pode obviar-se com a vigilância periódica clínica e laboratorial do doente no sentido de detectar precocemente alterações da função tiroideia.

Com este caso clínico pretendemos salientar a importância da vigilância periódica dos doentes com doença auto-imune da tiroideia tendo em conta a variabilidade da expressão clínica da doença ao longo dos anos e o risco que pode surgir decorrente de um estado de hipertiroidismo sub diagnosticado, particularmente em doentes idosos.

## BIBLIOGRAFIA

1. TUNBRIDGE WM, EVERED DC, HALL R et al: The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977;7: 481
2. CANARIS GJ, MANOWITZ NR, MAYOR GM, RIDGWAY EC: The Colorado thyroid disease, prevalence study. *Arch Int Med* 2000; 160: 526
3. HOLLOWELL JG, STAEHLING NW, FLANDERS WD et al: Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988-1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 489
4. BAGCHI N, BROWN TR, PARISH RF: Thyroid dysfunction in adults over age 55 years. A study in an urban US community. *Arch Intern Med* 1990; 150: 785
5. VANDERPUMP MP, TURNBRIDGE WM, FRENCH JM et al: The incidence of thyroid disorders in the community: A twenty-year follow-up of the Whickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43: 55
6. SAWIN CT, GELLER A, KAPLAN MM et al: Low serum thyrotropin (thyroid stimulating hormone) in older patients without hyperthyroidism. *Arch Intern Med* 1991; 151: 165
7. PARLE JV, FRANKLYN JA, CROSS KW et al: Prevalence and follow-up of abnormal thyrotropin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991; 34: 77
8. DAVIES TF: Pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis (chronic autoimmune thyroiditis). *Pathogenesis of Graves' disease. Up To Date* 1999; 7(3)
9. HUNT PJ, MARSHALL SE, WEETMAN AP, BELL JI, WASS JAH, WELSH KI: CytoKine gene polymorphisms in autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1984
10. VAIDYA B, KENDALL-TAYLOR P, PEARCE SHS: Genetics of Endocrine Disease - The genetics of Autoimmune Thyroid Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(12): 5385
11. MACKENZIE WA, DAVIES TF: An intrathyroidal T-cell clone specifically cytotoxic for human thyroid cells. *Immunology* 1987; 61: 101
12. LIBLAU RS, SINGER SM, MCDEVITT HO: Th1 and Th2 CD4+ cells in the pathogenesis of organ-specific autoimmune disease. *Immunol Today* 1995; 35:34
13. TAMAI H, OSHSAKO N, TAKENO K et al: Changes in thyroid function in euthyroid subjects with a family history of Graves's disease: A follow-up study of 69 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51: 1123
14. KRAIEM Z, BARON E, KAHANA L et al. Changes in stimulating and blocking TSH receptor antibodies in a patients undergoing three cycles of transition from hypo to hyper-thyroidism and back to hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 36: 211
15. KASAGI K, TAKEDA K, GOSHI K, TAKAMATSU J, HIDAKA A, HATABU H, MISAKI T, IIDA Y, KUMA K, KONISHI J: Presence of both stimulating and blocking types os TSH-receptor antibodies in sera from three patients with primary hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 1990; 32: 253
16. TAMAI H, KASAGI K, TACKAICHI Y et al: Development of spontaneous hypothyroidim in patient with Graves's disease trated with antithyroidal drugs: Clinical, immunological, and histological findings in 26 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69: 49
17. TAKASU N, YAMADA T, SATO A et al: Graves's disease following hypothyroidism due to Hashimoto's disease. *Studies of eight cases. Clin Endocrinol* 1990; 33: 687
18. HEDLEY AJ, YOUNG RE, JONES SJ et al: Antithyroid drugs in the treatment of hyperthyroidism of Graves' disease: Long-term follow-up of 434 patients. *Clin Endocrinol* 1989; 31: 209
19. TAMAI H, HIROTA Y, KASAGI K et al: The mechanism of spontaneous hypothyroidism in patients with Graves' disease after antithyroid drug treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 718
20. DUCORNET B, MOISSON-MEER A, DUPREY J: Hypothyroidism and blocking thyrotropin receptor antibodies. *Ann Med Interne (Paris)* 1995; 146: 558
21. ORGIAZZI J: Anti-TSH receptor antibodies in clinical practice. In: Terry F Davies (ed). *Autoimmune Thyroid Disease. Endocrinol Metab Clini N Am* 2000; 29 (2): 339
22. WEETMAN AP: Autoimmune Thyroid Diseases. In: ROSE NR, MACKAY IR (eds): *The Autoimmune Diseases. San Diego: Academic Press, 1998; 405*