

HIPOTIREOIDISMO AUTOIMUNE COM EVOLUÇÃO PARA DOENÇA DE GRAVES: UM RELATO DE CASO

BOCCHI, Camila¹
PESCADOR, Marise Vilas Boas²

RESUMO

A doença de Graves é a principal causa de hipertireoidismo. A mesma corresponde a uma doença autoimune de etiologia não esclarecida, mas com uma forte predisposição genética. Já a tireoidite de Hashimoto é a causa mais comum de hipotireoidismo também associada a uma doença autoimune de etiologia complexa. Todavia, enquanto a primeira apresenta um aumento da função da tireoide, a segunda demonstra uma baixa função tireoidiana. Vários casos de conversão do hipertireoidismo para o hipotireoidismo já foram relatados, sendo uma situação comum aquela associada ao uso exacerbado de drogas para tratamento de hipertireoidismo, que acabam induzindo a diminuição da produção da glândula, levando ao desenvolvimento de um hipotireoidismo iatrogênico. Contudo, o inverso, ou seja, a conversão de hipotireoidismo a hipertireoidismo é muito rara e possui etiologia desconhecida. O caso relatado a seguir descreve o acontecimento dessa rara situação em uma paciente jovem no estado do Paraná, acompanhada em um centro de especialidades do Oeste do Paraná.

PALAVRAS-CHAVE: hipotireoidismo, hipertireoidismo, doença de Graves, conversão.

HYPOTHYROIDISM AUTOIMMUNE TO GRAVES' DISEASE CONVERSION: A CASE REPORT

ABSTRACT

Graves' disease is the main cause of hyperthyroidism. The same corresponds to an autoimmune disease of unknown etiology but with a strong genetic predisposition. As for Hashimoto's thyroiditis is the most common cause of hypothyroidism also associated with a complex etiology of autoimmune disease. However, while the primary has an increased thyroid function, the second shows a low thyroid function. Several cases of hyperthyroidism conversion to hypothyroidism have been reported, with a common situation that associated the overuse of drugs for treating hyperthyroidism which eventually induce to decreased production gland, leading to development of iatrogenic hypothyroidism. However, the opposite (the conversion from hypothyroidism to hyperthyroidism) is very rare and has unknown etiology. The following case report describes the occurrence of this rare situation in a young patient in the state of Paraná, followed by a center of the West of Paraná specialties.

KEYWORDS: hypothyroidism, hyperthyroidism, Graves' disease, conversion.

1. INTRODUÇÃO

A tireoide é uma glândula produtora de hormônios fundamentais para o crescimento, desenvolvimento e metabolismo do ser humano. Ela sintetiza e secreta a triiodotironina (T3) e a tiroxina (T4), o primeiro é 40 vezes mais potente que o segundo, sendo esse considerado como pró-hormônio daquele. A função da glândula é regulada pelo hormônio estimulador da tireoide, também chamado de hormônio tireotrófico (TSH), sintetizado e secretado pela glândula adeno-hipófise, enquanto o hormônio liberador de tireotrofina (TRH), secretado pelo hipotálamo, estimula os tireotrofos da hipófise a secretarem TSH. Tanto o TRH quanto o TSH são regulados pela

¹ Aluna do Curso de Medicina do Centro Universitário FAG. E-mail: camilabocchi@hotmail.com.

² Médica. Professora do Curso de Medicina do Centro Universitário FAG.

concentração de hormônios tireoidianos presentes na circulação por meio de um sistema de retroalimentação negativo. (WAJNER et al., 2008).

O hipotireoidismo corresponde a principal disfunção hormonal tireoidiana e uma das doenças endócrinas mais comuns, afetando o sexo feminino que o masculino e torna-se mais frequente com o avançar da idade. Um estudo retrospectivo realizado na cidade inglesa de Whickham avaliando a epidemiologia das doenças tireoidianas naquela população durante 20 anos, encontrou a uma incidência média anual de 4,1 casos/mil entre as mulheres e de 0,6 casos/mil nos homens, confirmando a maior incidência da doença no sexo feminino. O pico de incidência está entre os 40 e 60 anos, sendo estimado uma relação de hipotireoidismo sete vezes maior em mulheres do que em homens (SILVA et al., 2011).

No hipotireoidismo a produção hormonal tireoidiana é insuficiente, provocando um aumento na secreção hipofisária de TSH na tentativa de estimular a produção da glândula a aumentar os níveis de T3 e T4 circulantes. Inúmeros fatores acarretam essa deficiência, sendo que as causas mais comuns são alterações na produção hormonal da tireóide, a redução do TRH secretado pelo hipotálamo ou a diminuição da ação de TSH. A causa mais comum do hipotireoidismo é a tireoidite crônica autoimune, conhecida como Tireoidite de Hashimoto. As características clínicas são, em sua maioria, inespecíficas, principalmente em pacientes idosos. Os sinais e sintomas mais frequentes são bradicardia, reflexo aquileu lentificado, pele ressecada, fraqueza, letargia, depressão, edema palpebral, diminuição da sudorese, sensação de frio, constipação, rouquidão, ganho de peso e queda de cabelos (BRENTA et al., 2013).

O diagnóstico laboratorial do hipotireoidismo primário geralmente é feito pela dosagem do TSH sérico, que se apresenta elevado, e da tiroxina livre (T4L) no plasma, que se mostra diminuída. Alguns anticorpos antitireoidianos podem ser requisitados, como a antiperoxidase (anti-TPO) e a antitireoglobulina (anti-Tg). Ambos, principalmente o anti-TPO, estão presentes na maioria das vezes na tireoidite autoimune (SILVA et al., 2011). Os valores de referência para o TSH, levando em conta todas as raças, gêneros e etnias através de estudos norte-americanos, em adultos normais é de 0,4 a 4,5 mU/L (SGARBI et al., 2013).

O tratamento consiste na reposição da Levotiroxina Sódica. Durante o seu uso, recomenda-se que o paciente mantenha o tratamento desse medicamento com o mesmo nome comercial, pelo menos durante o ciclo de adequação das doses. A dosagem varia conforme a etiologia do paciente, podendo necessitar de doses mais altas em hipotireoidismos decorrentes da tireoidite de Hashimoto, da tireoidectomia total e em gestantes. Outros quesitos a serem avaliados na definição da dose a ser utilizada são idade, peso, condições cardíacas, gravidade e duração do hipotireoidismo. É recomendado iniciar o tratamento com uma dosagem menor e ir aumentando 25µg a cada quatro

semanas em pacientes geriátricos ou com antecedentes de doença cardíaca, até que se atinja a dosagem de normalização do TSH. A reposição de levotiroxina sódica varia de 1,2 a 1,7 µg/kg/dia em adulto jovem e de 1 a 1,5 µg/kg/dia em idosos. Recomenda-se iniciar o tratamento com uma dose de 1,5 µg/kg/dia no adulto jovem e de 1 µg/kg/dia no idoso hígido abaixo dos 65 anos. Pacientes geriátricos com mais de 65 anos e/ou com antecedentes cardiovasculares, iniciar a dosagem de 12,5-25 µg total ao dia (NOGUEIRA et al., 2011).

O hipertireoidismo também corresponde a uma disfunção hormonal tireoidiana. Todavia, está é caracterizada pelo aumento da produção e liberação dos hormônios tireoidianos pela glândula tireoide (MAIA et al., 2013). Possui uma incidência na população menor quando comparada ao hipotireoidismo, com uma prevalência de 2% a 3% em mulheres e de 0,2% em homens (SILVA et al., 2011).

Os termos hipertireoidismo e tireotoxicose apesar de serem empregados como sinônimos, possuem conceitos relativamente diferentes. O primeiro refere-se ao aumento da síntese hormonal tireoidiana, enquanto o segundo diz respeito a síndrome clínica decorrente do excesso desses hormônios, podendo ou não ser reflexo da hiperfunção glandular. Inúmeras são as manifestações clínicas, sendo as mais comuns o nervosismo, sudorese excessiva, intolerância ao calor, palpitação, fadiga, perda de peso, dispneia, fraqueza, aumento de apetite, diarreia e queixas oculares (MAIA et al., 2013). Contudo, nem sempre esses sinais e sintomas se apresentam de forma clara e específica. Aliar uma história clínica ao exame físico e alguns exames complementares é importante para fechar o diagnóstico (SILVA et al., 2011).

A confirmação do diagnóstico é feita através dos exames complementares, após suspeitar da doença pela coleta da história clínica e exame físico. O método mais sensível para o diagnóstico de hipertireoidismo é a dosagem dos níveis de TSH (sensibilidade de 95%, especificidade de 92%), que se apresentarão suprimidos. Os níveis de tiroxina livre (T4L) no plasma e a triiodotironina livre (T3L) também podem variar, sendo importante dosá-los. Estes poderão estar aumentados devido a hiperfunção glandular tireoidiana, sendo responsáveis, na maioria das vezes, pela supressão do TSH (MAIA et al., 2013).

As principais causas de hipertireoidismo são: doença de Graves, bócio multinodular e adenoma tóxico (MAIA et al., 2013). A doença de Graves, assim como a tireoidite de Hashimoto (hipotireoidismo), é uma desordem tireoidiana autoimune. (AVERSA et al., 2015). Ela corresponde por 60-80% dos casos de hipertireoidismo tendo uma incidência de 5 a 10 vezes maior em mulheres do que em homens, sendo a ocorrência maior entre os 20 e 40 anos. Além das manifestações clínicas já mencionadas do hipertireoidismo, existem algumas que são mais específicas da doença de Graves, como o bócio difuso, a oftalmopatia e a dermatopatia localizada. No diagnóstico

laboratorial, além de encontrar o TSH reduzido e o T4L elevado, alguns anticorpos podem ser detectados, como o anticorpo Anticorpos Anti-receptores de TSH (TRAb ou anti-rTSH). A sua detecção é, na maioria das vezes, positiva na doença de Graves. Quando se tem um resultado clínico incerto, a presença de anticorpos anti-TPO ou de uma cintilografia hipercaptante favorecem o diagnóstico da enfermidade (NEVES et al., 2008).

O tratamento é baseado no controle da inibição da síntese hormonal, utilizando-se drogas antitireoidianas (DAT), pela utilização de iodo radioativo (¹³¹I) que destruirá o tecido tireoidiano ou por tireoidectomia total. Os três tratamentos apresentam vantagens e desvantagens e sua escolha é feita com base nas características clínicas, socioeconômicas e da preferência do paciente (MAIA et al., 2013).

Inúmeros relatos já foram abordados em relação a conversão do hipertireoidismo em hipotireoidismo. A ocorrência deste acontecimento pode resultar do tratamento por iatrogenia medicamentosa (uso de drogas antitireoidianas), tratamento com procedimento cirúrgico e radiação com ¹³¹-I (BRENTA et al, 2013).

Poucos artigos abordam relatos da conversão de hipotireoidismo em Doença de Graves. Todos eles confirmam a baixa frequência deste acontecimento sem uma etiologia específica. Algumas hipóteses sugerem que esta conversão está associada aos anticorpos TRAb e anti-TPO, que podem ser identificados em ambas as doenças (OHYE et al., 2006). Na maioria dos casos relatados, o hipertireoidismo aparecia meses ou anos depois do hipotireoidismo apresentar uma estabilidade hormonal (FURQAN, et al., 2014).

2. RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 12 anos de idade, apresenta-se com diagnóstico de hipotireoidismo em 2008 após avaliação com queixa de fadiga, sonolência e mialgia, histórico familiar de primeiro grau de hipotireoidismo e presença de bócio difuso ao exame físico. Os exames laboratoriais confirmaram o diagnóstico de hipotireoidismo por tireoidite de Hashimoto (exames iniciais – TSH 7,96 uIU/ml e T4L 1,47 ng/dL, confirmados em uma segunda avaliação - TSH de 11,56 uIU/ml, T4L 1,08 ng/dL e anti-TPO 69 UI/mL).

Foi iniciado o tratamento com Levotiroxina Sódica 50 µg /dia. A menor manteve acompanhamento com bom controle e normalização dos níveis hormonais após um ajuste da dosagem para 75µg tratamento (TSH 3,56 uUI/mL e T4 livre 1,38 ng/dL). Compareceu regularmente às consultas até 17/01/12, quando abandonaram o seguimento.

Em novembro de 2015, com 19 anos de idade, a paciente retornou ao ambulatório relatando ter parado o tratamento com Levotiroxina. Em janeiro de 2015, permaneceu assintomática até agosto do mesmo ano, quando iniciou com quadro de emagrecimento sem perda do apetite, tremores, nervosismo, palpitação e cefaleia. O exame físico demonstrou discreta retração palpebral, bócio difuso sem nódulos e uma frequência cardíaca de 92 bpm. Os exames laboratoriais demonstraram: TSH de 0,008 uIU/ml, T4 livre 3,21 ng/dL e TRAB maior que 40 U/L. A mesma trazia uma ecografia de tireoide demonstrando uma ecotextura difusamente heterogênea com traves hiperecoicas de permeio, sem configuração nodular e fluxo sanguíneo aumentado difusamente.

Diante desse novo diagnóstico, foi solicitada uma cintilografia de tireoide a qual demonstrou um bócio heterogêneo com hipercaptação pela glândula tireoide e área focal quente em lobo direito.

Foi optado o tratamento medicamentoso com Tiamazol (Tapazol®) 30 mg ao dia. Após 30 dias este foi suspenso por apresentar elevação nas transaminases hepáticas (TSH < 0,04; T4 livre = 1,57 ng/dL; TGO = 91; TGP = 56; leucócitos = 5900). Devido à resistência familiar ao tratamento com Iodo radioativo e como as transaminases normalizaram após 20 dias sem medicação, optou-se pela substituição da droga por Propiltiuracil 200 mg ao dia associado ao Propranolol 40 mg a cada 12 horas (TSH < 0,008; T4 livre 3,10; TGO 20; TGP 17). Após a mudança do tratamento, não se passou ainda o tempo necessário para nova avaliação clínica e laboratorial.

3. DISCUSSÃO

O caso relatado acima descreve uma paciente que desenvolveu hipertireoidismo posterior a vários anos em tratamento e acompanhamento por hipotireoidismo. Inicialmente a paciente foi diagnosticada com Tireoidite de Hashimoto, apresentando anti-TPO positivo. A mesma, no decorrer de 7 anos, manteve-se clínica e laboratorialmente estável com o uso de Levotiroxina Sódica. Posterior a esse período, desenvolveu um quadro típico de hipertireoidismo, apresentando TRAb positivo, confirmando a Doença de Graves.

O hipotireoidismo com conversão tardia para hipertireoidismo é um acontecimento incomum e sua fisiopatologia é pouco compreendida. O primeiro caso relatado foi em 1959 por Joplin e Fraser. Várias teorias já foram postuladas para explicar tal acontecimento, mas a hipótese mais aceita é de que a presença de autoanticorpos diferentes, como os anticorpos estimuladores da tireoide e os anticorpos bloqueadores do estímulo da tireoide, fazem a glândula tireoide apresentar diferentes respostas diante da presença dos mesmos. Acredita-se que a transição dos anticorpos que

bloqueiam o TSH para os anticorpos que estimulam a glândula seja a causa principal do aparecimento tardio do hipertireoidismo (TAKASU et al., 2001).

A paciente estudada apresentava anticorpos específicos tanto para Doença de Hashimoto quanto para Graves. Todavia, os exames foram feitos em períodos diferentes, não tendo conhecimento se a mesma já apresentava ambos anticorpos positivos na época em que iniciou o tratamento.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente relato de caso nos alerta para a possibilidade da conversão do hipotireoidismo em hipertireoidismo, assim sendo devemos ficar atentos aos portadores de hipotireoidismo que iniciam com necessidade de redução progressiva das doses da Levotiroxina. A hipótese de conversão para hipertireoidismo deve ser sempre lembrada evitando-se assim, uma rápida descompensação clínica e uma crise tireotóxica.

REFERÊNCIAS

AVERSA, T; VALENZISE, M; SALERNO, M; CORRIAS, A; LUGHETTI, L; RADETTI, G; LUCA, F. De; WASNIEWSKA, M. Metamorphic thyroid autoimmunity in Down Syndrome: from Hashimoto's thyroiditis to Graves' disease and beyond. **Italian Journal of Pediatrics**. 2015; 41:87.

BRENTA, G; VAISMAN, M; SGARBI, J. A; BERGOGLIO, L. M; ANDRADA, N de C; BRAVO, P. P; ORLANDI, A. M; GRAF, HANS. Diretrizes clínicas práticas para o manejo do hipotireoidismo. **Arq Brasileiro de Endocrinologia Metabólica**. 2013;57/4.

FURQAN, S; HAQUE, N; ISLAM, N. Conversion of autoimmune hypothyroidism to hyperthyroidism. **BMC Research Notes**. 2014; 7:489.

JONKLAAS, J; BIANCO, A. C; BAUER, A. J; BURMAN, K. D; CAPPOLA, A. R; CELI, F. S; COOPER, D. S; KIM, B. W; PEETERS, R. P; ROSENTHAL, M. S; SAWKA, A. M. Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism. © **American Thyroid Association**. Volume 24, Number 12, 2014.

JOPLIN GF, FRASER R. Thyrotoxicosis developing in recurrent nodular goitre with focal thyroiditis. **Proc Roy Soc Med**. 1959, 52:177–178.

KASAGI, K. Euthyroid Graves' Disease and TSH Receptor Antibody. The Japanese Society of Internal Medicine. 2015.

MAIA, A. L.; SCHEFFEL, R. S; MEYER, E. L. S; MAZETO, G. M. F. S; CARVALHO, G. A. DE; GRAF, H; VAISMAN, M; MACIEL, L. M. Z; RAMOS, H. E; TINCANI, A. J; ANDRADA, N. C. DE; WARD, L. S. Consenso brasileiro para o diagnóstico e tratamento do hipertireoidismo: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. *Arq Brasileiro de Endocrinologia Metabólica*. 2013; 57/3.

NEVES, C; ALVES, M; DELGADOT, J. L; MEDINA, J. L. Doença de Graves. ©**Arquimed**. 2008.

NOGUEIRA C. R; KIMURA E. T; CARVALHO G. A; SGARBI J. A; WARD L. S; MACIEL L. M. Z; SILVA M. R. D; HETEM L. A. B; STEIN A. T; WAGNER H. L; NASCIMENTO D. J; ANDRADA N. C. Hipotireoidismo: tratamento. **Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar**. 2011.

OHYE, H; NISHIHARA, E; SASAKI, I; KUBOTA, S; FUKATA, S; AMINO, N; KUMA, K; MIYAUCHI, A. Four cases of Graves' Disease which Developed after Painful Hashimoto's Thyroiditis. **Department of Internal Medicine**. 2006.

SGARBI, J. A; TEIXEIRA, P. F. S; MACIEL, L. M. Z; MAZETO, G. M. F. S; VAISMAN, M; JUNIOR, R. M. M; WARD, L. S. Consenso brasileiro para a abordagem clínica e tratamento do hipotireoidismo subclínico em adultos: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. *Arq Brasileiro de Endocrinologia Metabólica*. 2013;57/3.

SILVA, A. S; MACIEL, L. M. Z; MELLO, L. M. de; MAGALHÃES, P. K. R; NUNES, A. A. Principais distúrbios tireoidianos e suas abordagens na atenção primária á saúde. **Revista da AMRIGS**. Porto Alegre, 2011.

TAKASU N; YAMASHIRO K; OCHI Y; SATO Y; NAGATA A; KOMIYA I, YOSHIMURA H. TSBAb (TSH- stimulation blocking antibody) and TSAb (thyroid stimulating antibody) in TSBAb-positive patients with hypothyroidism and Graves, patients with hyperthyroidism. **Horm Metab Res**. 2001, 33(4):232–237.

WAJNER, S. M; WAGNER, M. S; FERNANDES, N. S; MAIA, A. L. O papel dos hormônios tireoidianos na função testicular. *Revista HCPA*. 2008.