

## PREVALÊNCIA DE DOENÇAS DE AUTOIMUNIDADE EM PACIENTES COM TIREOIDITE DE HASHIMOTO.

### *AUTOIMMUNITY DISEASES PREVALENCE IN PATIENTS WITH HASHIMOTO.*

Aline **GUEDIN**<sup>2</sup>, Mariana Goto **ZANLORENZI**<sup>2</sup>, Thelma Larocca **SKARE**<sup>1</sup>, Marília Barreto G. **SILVA**<sup>1</sup>,  
Sergey **LENER**<sup>1</sup>, Paulo Roberto Ferreira **ROSSI**<sup>1</sup>, Ivan José Paredes **BARTOLOMEI**<sup>1</sup>, Joachim **GRAF**<sup>1</sup>,  
Cecilia Neves V. **KREBS**<sup>1</sup>, Bruno **PEROTTA**<sup>1</sup>.

Rev. Méd. Paraná/1378

Guedin A, Zanlorenzi MG, Skare TL, Silva MBG, Lerner S, Rossi PRF, Bartolomei IJP, Graf J, Krebs CNV, Perotta B. Prevalência de Doenças de Autoimunidade em Pacientes com Tireoidite de Hashimoto. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2015;73(2)46-50.

**RESUMO** - Objetivo: Avaliar a prevalência de tais doenças em pacientes com tireoidite de Hashimoto (TH). Métodos: Foi utilizada uma amostra aleatória de 155 pacientes com TH, questionando-se idade, tempo de diagnóstico, existência de autoanticorpos tireoidianos e coexistência de outras doenças. Resultados: A amostra compunha-se de 135 mulheres e 20 homens, com idade média de 53 anos e duração média de doença de 6 anos. Existia positividade para anticorpo antitireoperoxidase (TPO) e 54,54% para antitireoglobulina (TG). Em 67,82% existia positividade para algum dos anticorpos antitireoidianos. Em 6,45% dos pacientes havia uma segunda doença associada, destes, em 40% artrite reumatóide, em 20% lúpus eritematoso sistêmico, em 10% polimiosite, em 10% psoríase e em 10% retocolite ulcerativa. Uma paciente com AR tinha também esclerodermia associada. Conclusão: Concluiu-se que em TH existia uma prevalência de 6% de uma segunda doença de autoimunidade, o que é compatível com a literatura. Como o hipotireoidismo pode simular doenças reumáticas, esse conhecimento é importante no manejo correto destes pacientes.

**DESCRITORES** - Distúrbios Autoimunes, Tireoidite de Hashimoto, Hipotireoidismo, Manifestações Reumáticas.

### INTRODUÇÃO

A Tireoidite de Hashimoto (TH), também nomeada tireoidite linfocítica crônica, constitui um distúrbio autoimune da tireóide, caracterizado pela presença de autoanticorpos, a saber, anticorpo antitireoglobulina (TG), anticorpo antitireoperoxidase (TPO) e anticorpo antirreceptor de TSH, contra componentes tecido-específicos da tireóide. A positividade destes autoanticorpos é, aproximadamente, de 50% para a tireoglobulina e 82% para a tireoperoxidase. <sup>(1)</sup> Nesta entidade, ocorre a formação de infiltrado linfocitário, com destruição da arquitetura lobular e comprometimento da função da glândula. <sup>(2)</sup>

É bem documentada a ocorrência de distúrbios autoimunes da tireóide em pacientes com doenças autoimunes de natureza reumatológica. Acredita-se

que essa associação tenha embasamento genético, explicado devido à associação de ambas as entidades com alelos do HLA. <sup>(3)</sup> Alguns destes alelos são transmitidos em "linkage disequilibrium", o que favorece o aparecimento simultâneo de várias doenças de autoimunidade <sup>(3)</sup>. Assim como outras doenças autoimunes, a TH está associada a alelos de complexo de histocompatibilidade HLA. Os polimorfismos do HLA-DR constituem fatores de risco genético para o hipotireoidismo autoimune, em particular o HLA-DR3, DR4 e DR5 em indivíduos caucasianos. Existe também uma associação fraca entre polimorfismos do CTLA-4, gene que regula as células T e as estimula a secretar autoanticorpos, e o hipotireoidismo autoimune. <sup>(2)</sup>

A associação de TH com outras doenças autoimunes assim como Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), Artrite Reumatóide (AR) e Síndrome de Sjög-

Trabalho realizado no Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, Curitiba, PR, Brasil.

1 - Professor do Curso de Medicina da Faculdade Evangélica do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

2 - Acadêmico do Curso de Medicina da Faculdade Evangélica do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

gren (SS) em um mesmo paciente tem sido amplamente reconhecida. Chan et al <sup>(4)</sup>, em estudo sobre disfunção tireóidea no LES e AR, testaram a função tireóidea em 69 pacientes com LES e 64 com AR e encontraram uma prevalência de hipotireoidismo em 17,4% dos pacientes com LES e 9,4% dos pacientes de AR. Pyne & Isenberg <sup>(5)</sup>, em estudo com 300 pacientes com LES, detectaram que 17 deles (5,7%) tinham hipotireoidismo. Destes 8 tiveram o diagnóstico de hipotireoidismo antes da descoberta do LES, 6 após e 3 tiveram os diagnósticos concomitantes. Estes autores também notaram que a prevalência do hipotireoidismo no LES (5,7%) é maior que na população em geral (1%).

Soy et al <sup>(6)</sup>, em estudo com 65 pacientes com doença autoimune da tireóide encontraram uma frequência desta maior em mulheres (87,5%), sendo o hipotireoidismo predominante (50 pacientes). Sintomas de doenças reumáticas, a saber, dor nas juntas, fenômeno de Raynaud, fotossensibilidade, *rash*, síndrome do túnel do carpo, sintomas de síndrome seca (SS), foram encontrados em 40 (62%) de seus pacientes. Entre os distúrbios autoimunes encontrados, constava vitiligo (2 pacientes). Lazarus & Isenberg <sup>(7)</sup>, em estudo retrospectivo com 114 pacientes de SS, detectaram um predomínio de SS em mulheres (94%) e sorologia positiva para anticorpos antinucleares e fator reumatóide em 60% dos pacientes. Associadas ao diagnóstico de SS foram encontradas outras 13 doenças auto-imunes, sendo o hipotireoidismo a doença autoimune mais diagnosticada (14%).

Distúrbios subclínicos como a simples presença de anticorpos antinucleares (ANA) podem ser detectados em pacientes com disfunção autoimune da tireóide. Tektonidou et al <sup>(8)</sup> observaram em seu estudo que 35% dos pacientes com hipotireoidismo apresentavam ANA positivo.

Embora a ocorrência de distúrbios autoimunes da tireóide em pacientes com doenças reumáticas seja bem estudada, o inverso, ou seja, a ocorrência de doenças reumáticas e autoimunes em pacientes com diagnóstico prévio de doença da tireóide não é bem registrado em nosso meio. Neste contexto, insere-se o objetivo desse trabalho: o de observar a prevalência de distúrbios autoimunes em pacientes com Tireoidite de Hashimoto e avaliar os mecanismos envolvidos nessa associação. Pretende-se, também, verificar se as características dos pacientes com tireoidite de Hashimoto que têm uma segunda doença de autoimunidade diferem dos pacientes que não a têm.

## METODOLOGIA

Este é um estudo transversal e observacional, aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa local. Consistiu na entrevista de 155 pacientes de ambos os sexos com diagnóstico de Tireoidite de Hashimoto, acompanhados no ambulatório de Endocrinologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba pelo período

de 1 ano. Após consentimento livre e esclarecido, os pacientes foram submetidos à entrevista semiestruturada, na qual constava idade, tempo de diagnóstico da tireoidite, existência de anticorpo antiperoxidase e anticorpo antitireoglobulina, relação de outras afecções autoimunes. Incluíram-se 155 pacientes. Destes, eram 135 mulheres e 20 homens, com idades entre 5 e 83 anos (média de 53.69±13.48) e tempo de doença de 1 até 25 anos (média de 6.12± 4.43).

Os dados foram coletados em tabelas de frequência e de contingência, sendo analisados estatisticamente pelos testes de Fisher e qui quadrado para associações de variáveis nominais, e de Mann Whitney para as numéricas, com auxílio do software Graph Pad Prism, versão 4.0. Significância de 5%.

## RESULTADOS

Dos 155 pacientes incluídos, 62/113 (54,86%) apresentavam positividade para anticorpo antiperoxidase e 60/110 (54,54%) para anticorpo antitireoglobulina. Em 78/115 (67,82%) foi encontrado algum tipo de autoanticorpo da tireóide presente.

Em 10/155 (6,45%) dos pacientes existia histórico de uma segunda doença de autoimunidade, conforme mostrado no gráfico 1. Esta segunda doença, como representado no gráfico 2, era: AR 4/10 (40%), LES 2/10 (20%), polimiosite 1/10 (10%), psoríase 1/10 (10%) e RCUI em 1/10 (10%). Uma das pacientes com AR tinha também esclerodermia. Nenhum dos pacientes estudados apresentou Síndrome de Sjögren, hepatite autoimune ou cirrose biliar primária, AIJ, lúpus discóide ou morféia foi detectado.

GRÁFICO 1: PREVALÊNCIA (%) DE PELO MENOS UMA SEGUNDA DOENÇA DE AUTOIMUNIDADE EM PACIENTES DE TIREOIDITE DE HASHIMOTO.

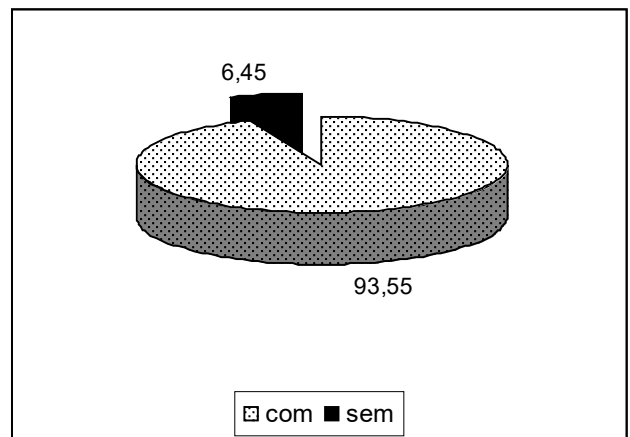
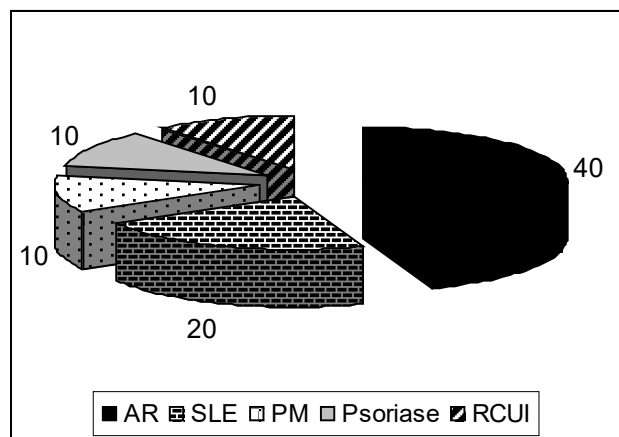


GRÁFICO 2: DOENÇAS DE AUTOIMUNIDADE (%) ENCONTRADAS EM PACIENTES DE TIREOIDITE DE HASHIMOTO.

OBS: RA= ARTRITE REUMATÓDIE; SLE= LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO; PM= POLIMIOSITE;RCUI= RETOCOLITE ULCERATIVA INESPECIFICA.



No que diz respeito à relação temporal entre a tireoidite e a segunda doença de autoimunidade, observou-se que em 7/10 (70%) a segunda doença apareceu antes da tireoidite e em 3/9 (30%) depois do diagnóstico de tireoidite.

Comparando-se os casos de tireoidite com e sem uma segunda doença de autoimunidade obtiveram-se os dados da tabela 1: Como pode ser observado não se constatou diferença entre idade do paciente, tempo de tireoidite e presença de qualquer dos autoanticorpos da tireóide em que tem ou não uma segunda doença de autoimunidade.

TABELA 1: COMPARAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS DE PACIENTES COM TIREOIDITE DE HASHIMOTO COM E SEM UMA SEGUNDA DOENÇA DE AUTOIMUNIDADE

	Com uma segunda doença autoimune n=10	Sem uma segunda doença autoimune N= 145	P
Sexo M/ H	10/0 100% de mulheres	116/29 85,9% mulheres	0,2097
Idade	59.75±10.02	53.35±13.59	0,1438
Tempo	4.57±1.9	6.03±4.24	0,5624
Positividade de anti-tireoglobulina	4/5 - 80%	55/105 -52,3%	0,3702
Positividade de antiperoxidase	2/5 -40%	60/108 -55,5%	0,6565
Positividade de qualquer um dos autoanticorpos de tireóide	4/5 - 80%	74/108 -68,5%	1,0000

## DISCUSSÃO

A tireoidite de Hashimoto representa a principal causa de hipotireoidismo primário, ocorrendo mais co-

mumente em mulheres, na quinta década de vida<sup>9</sup>, tal qual pôde ser observado no presente estudo. Doenças autoimunes sistêmicas compartilham características epidemiológicas semelhantes, atingindo também com maior prevalência pacientes do sexo feminino. <sup>(3,10,11)</sup>

O diagnóstico de TH é confirmado laboratorialmente por baixos níveis de hormônio tireoidiano e níveis elevados de TSH no sangue e, ainda, pela presença de autoanticorpos circulantes específicos da tireóide. Admite-se uma positividade de 70 a 90% para o antiperoxidase (TPO) e de 40 a 70% para o antitireoglobulina (TG). <sup>(9,12)</sup> Houve alguma discrepância na frequência de TPO no presente trabalho, o que foi atribuído ao fato de que nem todos os pacientes realizaram o exame.

Sabe-se que os distúrbios autoimunes da tireóide guardam íntima relação com o complexo de histocompatibilidade HLA, mais especificamente com os haplotipos HLA-DR3, HLA-DR4, HLA-DR5 e HLA-B8. <sup>(2,9,12)</sup> e que outras doenças de autoimunidade compartilham dessa característica genética. <sup>(3,10)</sup>

Devido a esse terreno genético facilitador, é comum a ocorrência concomitante de distúrbios autoimunes não-órgão específicos e distúrbios autoimunes da tireóide em um mesmo paciente. Acredita-se que haja um mecanismo de "linkage disequilibrium" na transmissão do complexo HLA, ou seja, determinados alelos são transmitidos com uma frequência maior do que o esperado, favorecendo, assim, o aparecimento simultâneo de mais de uma doença autoimune. <sup>(10)</sup>

No presente estudo foi encontrada baixa prevalência, embora significativa, de uma segunda doença de autoimunidade associada à TH, em 6,45% dos 155 pacientes pesquisados. No que se refere à relação temporal de aparecimento das doenças, em 70% dos casos o paciente já tinha o diagnóstico de outra doença autoimune antes da descoberta do hipotireoidismo.

Entre as doenças encontradas nos pacientes de TH, a artrite reumatóide foi a mais prevalente (40%), seguida por lúpus eritematoso sistêmico (20%). Na literatura, é consagrado que a maior associação ocorre com síndrome de Sjögren (SS)<sup>13</sup>; contudo, isso não foi evidenciado neste estudo. Isso talvez se deva ao fato de a amostra ser pequena e, portanto, sem força para este tipo de demonstração estatística. Além disso, devido a seus sintomas inespecíficos, a SS é uma entidade frequentemente subdiagnosticada em nosso meio.

Registros da sobreposição de distúrbios autoimunes datam de longo tempo. Em 1961, Hijmans et al <sup>(14)</sup> observou a sobreposição de tireoidite de Hashimoto em sujeitos que apresentavam LES ou AR e vice-versa. Nesse trabalho, do grupo de 65 pacientes lúpicos, 5 apresentavam TH associado; entre os 86 indivíduos com AR, 7 apresentavam também TH. Dos 183 pacientes previamente diagnosticados com TH, encontrou-se presença de fator antinuclear em 8% e fator reumatóide em 2%, todavia não se observou existência de célula LE.

Um grupo húngaro <sup>(15)</sup> realizou um estudo com

1517 pacientes com doenças autoimunes sistêmicas, dentre os quais haviam 482 diagnosticados com LES, 29 com AR, 119 com SS e 172 com Polimiosite e Dermatomiosite (PM/PD), entre outras doenças. Dos pacientes com LES, AR, SS e PM/PD, foram encontrados respectivamente 11, 6, 28 e 2 casos de TH associado. Nesse mesmo estudo, foram incluídos 426 pacientes com diagnóstico prévio de doença autoimune da tireóide, dentre os quais 170 eram casos de TH. Destes, 86 apresentaram alguma doença autoimune sistêmica concomitante, sendo 6,5% LES, 3,5% AR, 16,5% SS e 1,8% PM/DM.

Nessa mesma linha, um estudo realizado na cidade de Liverpool<sup>4</sup> com uma amostra de 69 pacientes com LES e 64 pacientes com AR, concluiu que destes, respectivamente, 12,4% e 9,4% apresentavam hipotireoidismo associado, todos com positividade para o anticorpo antiperoxidase. Ademais, foi concluído que a maior parte dos acometidos eram do sexo feminino, por volta da quinta década de vida, compatível com o que foi encontrado no presente estudo.

Pyne & Isenberg<sup>5</sup> realizaram estudo retrospectivo com 300 pacientes acompanhados por LES durante 22 anos, através de sorologia da tireóide feita de maneira sistemática. Encontraram uma prevalência de 7% de doença tireoidiana, 17 casos de hipotireoidismo, dos quais 8 tiveram diagnóstico anterior ao LES, 6 posterior e 3 simultâneo. Fato interessante é que encontraram autoanticorpos específicos da tireóide em 42 pacientes lúpicos, porém apenas 22 apresentavam distúrbio da tireóide.

Em estudo menor realizado na Turquia<sup>6</sup>, em amostra de 65 pacientes diagnosticados com distúrbio autoimune da tireóide, além de doenças reumáticas supracitadas, houve ocorrência de outras doenças de autoimunidade, dentre as quais, 2 casos de vitiligo e 2 de hepatite autoimune, distúrbios estes também pesquisados no presente trabalho, no qual, contudo, não se constatou nenhum caso. No mesmo trabalho, entre os 65 pacientes, foi encontrado 1 caso de colite ulcerativa associado à doença tireoidiana e 1 de psoríase, o que também pode ser observado no presente trabalho, porém tendo o cuidado de observar que em nosso estudo a amostra era maior.

Punzi & Betterle<sup>13</sup> atentam para a ocorrência de manifestações reumáticas em paciente de TH apresentando uma forma de poliartrite soronegativa benigna. Podem ocorrer poliartrite e oligoartrite que, na maioria dos casos, evoluirão para formas de artrite inflamatória não erosivas. Sintomas também frequentes são a poliartralgia e, ainda, manifestações cutâneas, tais quais granuloma anular, pênfigo seborreico, vitiligo, amiloidose, morfeia. São ainda mais comuns sintomas musculares, como dor, fraqueza, espasmos, que parecem estar relacionados às variações dos níveis de hormônios tireoidianos. É importante estar ciente dessas manifestações, a fim de fazer diagnóstico diferencial de doenças reumatológicas concomitantes com a tireoidite e o próprio hipotireoidismo decorrente da TH.

O reconhecimento dessas manifestações é particularmente importante na diferenciação com o LES. Uma análise<sup>16</sup> de 110 pacientes árabes lúpicos inferiu que sujeitos com hipotireoidismo associado ao LES têm um quadro clínico diferenciado dos que apresentam apenas o LES, com maior prevalência de poliartrite e manifestações cutâneas, e menor probabilidade de manifestações mais graves do lúpus, neuropsiquiátricas e hematológicas.

Os resultados encontrados nesse trabalho apontam para uma prevalência significativa de distúrbios de autoimunidade ocorrendo em associação com a tireoidite de Hashimoto. Corroborando dados da literatura, da associação de lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatóide com doenças tireoidianas autoimunes. A síndrome de Sjögren, ao contrário do esperado, não foi verificada nessa amostra. Interessante foi, a verificação da coexistência de retocolite ulcerativa, psoríase e polimiosite em sujeitos da amostra com tireoidite autoimune, uma vez que há menos registros destas associações.

Diante disso, seria justificado proceder com uma criteriosa avaliação de anticorpos específicos da tireóide e anticorpos não órgão-específicos em pacientes hipotireoidianos, a fim de diagnosticar precocemente a existência de uma segunda doença de autoimunidade associada.

---

Guedin A, Zanlorenzi MG, Skare TL, Silva MBG, Lerner S, Rossi PRF, Bartolomei IJP, Graf J, Krebs CNV, Perrotta B. Autoimmunity Diseases Prevalence in Patients with Hashimoto Thyroiditis. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2015;73(2):46-50.

**ABSTRACT** - Objective: It is to assess the prevalence of such diseases in patients with Hashimoto's thyroiditis (HT). Methods: We used a random sample of 155 patients with HT, questioning whether age, time of diagnosis, presence of thyroid autoantibodies and the coexistence of other diseases. Results: The sample consisted of 135 women and 20 men, with mean age was 53 years and with mean disease duration of 6 years. Eighty six percent were positive for anti-thyroperoxidase (TPO) and 54.54% for thyroglobulin (TG). In 67.82% existed at least one antithyroid antibody. In 6.45% of patients there was a second disease associated; 40% were reumatoid arthritis, 20% systemic lupus erythematosus, 10% polymyositis, 10% psoriasis and 10% of ulcerative colitis. One patient with RA had also

---

scleroderma. Conclusion: We conclude that in TH there was a prevalence of 6% of a second autoimmune disease, which is according with the literature. Because hypothyroidism can mimic rheumatic diseases, such knowledge is important in the correct management of these patients.

**KEYWORDS** - Autoimmune Disorders, Hashimoto's Thyroiditis, Hypothyroidism, Rheumatic Manifestations.

## REFERÊNCIAS

- Morita S, Arima T, Matsuda M. Prevalence of nonthyroid specific autoantibodies in autoimmune thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab*, Apr 1995; 80: 1203 - 1206
- Jameson JL, Weetman AP. Disorders of the thyroid gland. In Harrison TR, Fauci AS, Braunwald I, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J (Eds). *Practicals of internal medicine*. McGraw-Hill. New York, 2005; p. 2096-109
- Skare T. Esclerodermia. In Skare TL. (Ed) *Reumatologia, Princípios e Prática*. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2007; p. 124-139
- Chan ATY, Al-Saffar Z, Bucknall RC. Thyroid disease in systemic erythematous lupus and rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2001;40:353-4
- Pyne D, Isenberg DA. Autoimmune thyroid disease in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 70-72
- Soy M, Guldiken S, Arikan E, Altun BU, Tugrul A. Frequency of rheumatic diseases in patients with autoimmune thyroid disease. *Rheumatol Int* 2007; 27:575-577.
- Lazarus MN, Isenberg DA. Development of additional autoimmune diseases in a population of patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*, 2005; 64: 1062 - 1064
- Tektonidou MG, Anapliotou M, Vlachoyiannopoulos P, Moutsopoulos HM. Presence of systemic autoimmune disorders in patients with autoimmune thyroid diseases. *Ann Rheum Dis*. 2004; 63: 1159-1161
- Takami HE, Miyabe R, Kameyama K. Hashimoto's thyroiditis. *World J Surg* 2008 32: 688-692
- Gregersen PK. Genetics of Rheumatic Diseases. In Firestein GS, Budd RC, Harris Jr ED, McInnes IB, Ruddy S, Sargent JS (Eds). *Kelley's Textbook of Rheumatology*. WB Saunder, Philadelphia, 2008; p. 305-318
- Takehasei AM, Lanna CD, Carvalho MP. Lúpus eritematoso sistêmico, tireoidite de Hashimoto e síndrome de sjögren: associação de doenças auto-imunes. *Med Minas Gerais* 2003; 13:208-10
- Dillmann WH. The thyroid. In: Goldman L, Bennett JC (Eds). *Cecil textbook of medicine*. 21th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000; p.1231-9.
- Punzi L, Betterle C. Chronic autoimmune thyroiditis and rheumatic manifestations. *Joint Bone Spine* 71 (2004) 275-283
- Hijmans W, Doniach D, Roitt IM, Holborow EJ. Serological overlap between lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and thyroid autoimmune disease. *Br Med J* 1961; 2:909-1
- Biró E, Szekanez Z, Czirájk L, Dankó K, Kiss E, Szabó NA et al. Association of systemic and thyroid autoimmune diseases. *Clin Rheumatol* (2006) 25:240
- Saleh J Al, Sayed M El, Jassim V, Mohammed N, Khan N. Hypothyroidism determines the clinical and immunological manifestations of Arabs with lúpus. *Lupus* 2008; 17; 215