

Relato de Caso

LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO, TIREOIDITE DE HASHIMOTO E SÍNDROME DE SJÖGREN: ASSOCIAÇÃO DE DOENÇAS AUTO-IMUNES

SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS, HASHIMOTO'S THYROIDITIS AND SJÖGREN'S SYNDROME: ASSOCIATION OF AUTOIMMUNE DISEASES

ADRIANA MARIA KAKEHASI*, CRISTINA COSTA DUARTE LANNA**, MARCO ANTÔNIO P. CARVALHO***

RESUMO

Os autores relatam o caso de uma paciente com diagnóstico prévio de tireoidite de Hashimoto, que desenvolveu poliartrite, rash malar, fotossensibilidade, pleurite, nefrite e positividade para anticorpo antinuclear, preenchendo critérios para lúpus eritematoso sistêmico. Posteriormente, apresentou queixa de xerostomia e aumento doloroso da glândula parótida esquerda, sendo que as pesquisas para o fator reumatóide e para o anticorpo anti-SSA/Ro foram positivas, sugerindo a ocorrência de síndrome de Sjögren secundária. Discutimos a associação de doenças auto-imunes numa mesma paciente e, ainda, a concomitância da síndrome de Sjögren que, sendo considerada uma "epiteliíte", explicaria o risco aumentado para a doença do epitélio tireoidiano.

Palavras-chave: Lúpus eritematoso sistêmico; Tireoidite de Hashimoto; Síndrome de Sjögren; Doenças auto-imunes

As doenças auto-imunes compartilham muitos aspectos clínicos, laboratoriais e sorológicos. Têm maior prevalência em pacientes jovens do sexo feminino e estão relacionadas a alelos específicos do complexo maior de histocompatibilidade (HLA DR2, DR3 e DR8).¹ A associação de mais de uma doença auto-imune órgão-específica num mesmo indivíduo ocorre numa frequência maior do que a esperada pelo acaso, sendo chamada de síndrome poliglandular tipo II.² Por outro lado, apesar da existência das síndromes de sobreposição, envolvendo o lúpus eritematoso sistêmico (LES), a síndrome de Sjögren (SS) e a artrite reumatóide por exemplo, as doenças sistêmicas auto-imunes não aparecem frequentemente em associação.

Permanece em discussão se a concomitância de uma doença sistêmica e uma enfermidade órgão-específica num mesmo paciente é maior do que aquela esperada pelo acaso, principalmente no que diz respeito à associação do lúpus eritematoso sistêmico com as doenças da tireóide. A síndrome de Sjögren, que pode ocorrer secundariamente em pacientes lúpicos, é considerada enfermidade órgão-específica e sistêmica. Isso deve-se ao fato de acometer especificamente as glândulas exócrinas, mas também caracterizar-se pela presença de auto-anticorpos, como o fator reumatóide, o anti-Ro e o anti-La, e pelas manifestações sistêmicas, como a artrite e a alveolite pulmonar. Considerando que a SS seja uma "epiteliíte"³, a elevação do risco de doença tireoidiana nesses pacientes

poderia ser explicada pelo fato da glândula tireóide ser considerada um epitélio especializado.

Este trabalho apresenta caso de associação de LES, SS e tireoidite de Hashimoto (TH) numa mesma paciente, discutindo as evidências existentes até o momento sobre essas associações, e aspectos particulares da SS no que diz respeito à sua ocorrência com o LES e a TH.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 49 anos, leucodérmica, teve diagnóstico de hipotireoidismo primário (tireoidite de Hashimoto) em 1995, com positividade para os anticorpos antimicrosomal e antitireoglobulina. Estava em uso de L-tiroxina (100 mcg/dia) com função tireoidiana controlada, quando, em outubro de 1997, iniciou artrite simétrica de punhos, metacarpofalangeanas, interfalangeanas proximais, ombros e joelhos. Associavam-se fotossensibilidade, rash malar, dor torácica ventilatório-dependente, além de febre termometrada de 39 a 40°. Seu exame físico revelava artrite nas articulações acima descritas, discreta alopecia e a tireóide não era palpável. Os exames laboratoriais evidenciaram fator antinuclear (FAN) positivo 1:320, padrão puntiforme, cilindráulica celular e creatinina de 1,7 mg/dl (0,8-1,1 mg/dl).

As pesquisas para os anticorpos anti-DNA e anti-Sm foram negativas. A biópsia renal revelou glomerulopatia proliferativa mesangial focal discreta, compatível com nefrite lúpica classe II da Organização Mundial de Saúde, preenchendo, assim, critérios de classificação para LES, segundo o Colégio Americano de Reumatologia.⁴ Iniciado tratamento com prednisona (40 mg/dia) e difosfato de cloroquina (250 mg/dia) com bom controle do LES, inclusive normalização da função renal.

* Médica Assistente do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da UFMG
** Coordenadora da Residência em Reumatologia do Hospital das Clínicas da UFMG
*** Chefe do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da UFMG

Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

Endereço para correspondência:
Adriana Maria Kakehasi
Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da UFMG
Av. Professor Alfredo Balena, 190 sala 4009
Bairro Santa Efigênia, Belo Horizonte, MG
CEP 30 130-130
E-mail: adriana.bh@medicina.ufmg.br

A paciente estava bem até janeiro de 1998, época em que passou a queixar-se de xerostomia e aumento doloroso da parótida esquerda, com aproximadamente 8 cm de diâmetro, confirmado por estudo ultra-sonográfico. Realizada punção da glândula com retirada de material purulento, cuja cultura para bactérias foi negativa. As pesquisas para o anticorpo anti-SSA/Ro (título de 1:102.000) e para o fator reumatóide foram positivas, sugerindo a concomitância da SS. O exame oftalmológico, através dos testes de Schimer e Rosa-Bengala, mostrou xerofalmita bilateral discreta. Houve melhora com a punção por agulha para drenagem de alívio, uso de antiinflamatório não-esteróide e manutenção da dose de prednisona em 40 mg/dia. Com a diminuição gradual da dose de prednisona, a paciente apresentou novo episódio de aumento da parótida esquerda, extremamente doloroso, sendo então associada a azatioprina ao tratamento (150 mg/dia), sem que houvesse recorrência da parotidite.

Atualmente, a paciente encontra-se bem, em controle ambulatorial, usando prednisona (10 mg/dia), L-tiroxina (100 mcg/dia), azatioprina (150 mg/dia) e difosfato de cloroquina (250 mg/dia).

DISCUSSÃO

As doenças auto-imunes apresentam várias semelhanças epidemiológicas, clínicas e sorológicas. Tendem a ocorrer em pacientes do sexo feminino, caracterizam-se pela produção de auto-anticorpos e alterações de populações celulares mononucleares, como ativação linfocitária e diminuição de células *natural-killer*. Dividem também características genéticas, como pode ser demonstrado pelo estudo do complexo maior de histocompatibilidade, no qual a associação do haplotipo DR3 é expressiva.¹

Podem associar-se em diferentes combinações, citando-se como exemplos as síndromes de sobreposição e as síndromes poliglandulares.² Ainda questiona-se se a concomitância de doença auto-imune sistêmica e órgão-específica em um mesmo paciente ocorre numa frequência maior do que a esperada pelo acaso, conflito que encontra seu maior ponto de discussão no que diz respeito ao LES e doenças da tireóide.

Em 1961, White⁵ e Hijmans⁶ apresentaram os primeiros casos de associação de tireoidite auto-imune e LES, sendo provável que a incidência de disfunção tireoidiana seja maior em pacientes lúpicos do que na população geral,⁷ principalmente se considerarmos que esses pacientes têm, com frequência, níveis mais elevados do hormônio tireostimulante (TSH). Outro fator importante é que os sintomas relacionados aos distúrbios da tireóide podem ser confundidos em pacientes com LES, o que dificulta a suspeita clínica e pode atrasar o diagnóstico.

A presença de auto-anticorpos direcionados contra a tireóide em pacientes lúpicos também tem sido descrita numa frequência maior do que a esperada,^{8,9} chegando até a 43% de incidência em crianças com LES.¹⁰ Como no caso de muitos distúrbios auto-imunes, a presença desses anticorpos ainda não tem papel etiopatogênico definido na doença tireoidiana.

Em adultos com LES, a incidência de alterações tireoidianas é encontrada em grande variação, mas o hipotireoidismo primário aparece em torno de 6,6% a 9,5%.^{8,11,15} Detalhes de estudos de avaliação tireoidiana em pacientes com LES são mostrados na Tabela 1.

Tabela 1 - Estudos da função tireoidiana e presença de auto-anticorpos em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (%)

Parâmetros	Goh 1986 ⁽¹¹⁾	Miller 1987 ⁽¹²⁾	Tsai 1993 ⁽¹³⁾	Park 1995 ⁽¹⁴⁾	Kausman 1995 ⁽⁸⁾	Takehisa 2000 ⁽¹⁵⁾
Números de casos	319	332	45	63	150	35
Hipotireoidismo primário	0,94	6,6	8,8	9,5	ND	8,6
Hipotireoidismo subclínico	0	39**	ND	1,6	ND	14,3
Hipertireoidismo	2,82	3	ND	3	ND	0
Anticorpos antitireoidianos	ND*	20**	46,7	27	21	14,3

* ND, dado não disponível

** Pesquisa realizada em 175 pacientes

Outra questão interessante, levantada pela ocorrência do LES posteriormente ao diagnóstico da TH, como ocorreu nesta paciente, é a possibilidade de pacientes que apresentam distúrbio órgão-específico terem chance maior de desenvolverem doença auto-imune sistêmica. É frequente o achado de auto-anticorpos (FAN e anti-DNAs) em pacientes com TH e doença de Graves, mas sem qualquer evidência clínica de LES ou positividade para auto-anticorpos específicos, como anti-Sm a anti-DNA nativo.^{16,17}

Após relatos da concomitância dessas enfermidades,¹⁸ um grupo escandinavo estudou 77 pacientes lúpicos, encontrando alteração da função tireoidiana em dez, sendo que em oito deles havia associação também com SS.¹⁹ O aparecimento da tireoidite auto-imune em conjunto com enfermidades sistêmicas é a razão para que essa associação seja chamada de síndrome poliglandular tipo IIID.²⁰

A SS tem sido considerada uma "epitelíte",³ e a relação com alterações tireoidianas pode refletir uma preferência por tecidos específicos, ressaltando-se ainda que, como a tireóide e as glândulas salivares têm características funcionais semelhantes, inclusive a capacidade de concentrar o iodo, é possível que elas compartilhem antígenos responsáveis pela auto-imunidade. Da mesma maneira, é conhecida a possibilidade de lesão do epitélio tubular renal na SS, o que leva ao distúrbio de acidose tubular renal desta síndrome.²¹

Como a SS ocorre secundariamente em até 20% a 25% dos pacientes com LES, pode-se questionar se ela não seria o fator de risco responsável pelo aparecimento dos distúrbios tireoidianos nesses casos.

Pelo fato de permanecerem abertos os caminhos para o esclarecimento dessas questões, estudos clínicos e epidemiológicos devem ser conduzidos com a finalidade de se estabelecer relações concretas entre as doenças órgão-específicas e sistêmicas. Por sua vez, os profissionais que cuidam desses pacientes devem estar atentos a sinais e sintomas que possam sugerir a concomitância de distúrbios auto-imunes, levando-se em consideração a sutileza dos sintomas e a gravidade da evolução de uma enfermidade não diagnosticada.

ABSTRACT

The authors relate a case of a female patient with a previous diagnosis of Hashimoto's thyroiditis who developed polyarthritis, malar rash, photosensitivity, pleuritis, nephritis and positivity for the antinuclear antibody, fulfilling the criteria for systemic lupus erythematosus. After that, she presented complaints of xerostomy and painful augmentation of the left parotid gland, as well as positivity for rheumatoid factor and anti-Ro antibody, suggesting the occurrence of secondary Sjögren's syndrome. We discuss the association of autoimmune diseases in the same patient and, besides, the particular occurrence of Sjögren's syndrome that, being considered a "epitheliitis", could explain a higher risk for thyroid epithelium disease.

Keywords: Systemic lupus erythematosus; Hashimoto's thyroiditis; Sjögren's syndrome; Autoimmune diseases

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Lorber M, Gershwin ME, Shoenfeld Y. The coexistence of systemic lupus erythematosus with other autoimmune diseases: the kaleidoscope of autoimmunity. *Sem Arthritis Rheum* 1994; 24 (2):105-13.
- 2- Neufield M, MacLaren NK, Blizzard RM. Two types of autoimmune Addison's disease associated with different polyglandular autoimmune (PGA) syndromes. *Medicine* 1981; 60:355-62.
- 3- Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Autoimmune epitheliitis: Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1994; 12 (suppl): S9-S11.
- 4- Tan EM, Cohen AS, Fires JF. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus (SLE). *Arthritis Rheum* 1982; 25:1271-7.
- 5- White RG, Bass BH, Williams E. Lymphadenoid goiter and syndrome of systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1961; 1:368-73.
- 6- Hijmans W, Doniach D, Roitt IM, Holborow EJ. Serological overlap between lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and thyroid autoimmune disease. *Br Med J* 1961; 2:909-14.
- 7- Byron MA, Mowat AG. Thyroid disorders in systemic lupus erythematosus (letter). *Ann Rheum Dis* 1987; 46:174-5.
- 8- Kausman D, Isenberg DA. Thyroid autoimmunity in systemic lupus erythematosus. The clinical significance of a fluctuating course. *Br J Rheumatol* 1995; 34:361-4.
- 9- Magaro M, Zoli A, Scuderi F. The association of silent thyroiditis with active systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 1992; 10:67-70.
- 10- Eberhard BA, Laxer RM, Eddy AA, Silverman ED. Presence of thyroid abnormalities in children with systemic lupus erythematosus. *J Pediatr* 1991; 119:277-9.
- 11- Goh KL, Wang F. Thyroid disorders in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1986; 45:579-836.
- 12- Miller FW, Moore GE, Weintraub BD, Steinberg AD. Prevalence of thyroid disease and abnormal thyroid function test results in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1987; 30:1120-31.
- 13- Tsai RT, Chang TC, Wang CR, Chuang CY, Chen CY. Thyroid disorders in chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 1993; 13:9-13.
- 14- Park DJ, Cho CS, Lee SH, Park SH, Kim HY. Thyroid disorders in korean patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 1995; 24:13-7.
- 15- Kakehasi AM, Dias VN, Duarte JE, Lanna CCD, Moreira C, Carvalho MAP. revalência de disfunção tireoidiana no lúpus eritematoso sistêmico. *Rev Bras Reumatol* 2000; 40:269-74.
- 16- Katakura M, Yamada T, Aizawa T, et al. Presence of anti-DNA antibody in patients with hyperthyroidism of Graves'disease. *J Clin Endocrinol Metabol* 1987; 64:405-8.
- 17- Baethge BA, Levine SN, Wolf RE. Antibodies to nuclear antigens in Graves'disease. *J Clin Endocrinol Metabol* 1988; 66:485-8.
- 18- Feld S, Landau Z, Gefel D, Green L, Resnitzky P. Pernicious anemia, Hashimoto's thyroiditis and Sjögren's in a woman with SLE and autoimmune hemolytic anemia (letter). *J Rheumatol* 1989; 16:258-9.
- 19- Jonsson H, Nived O, Sturfeld G. Thyroid disorders are related to secondary Sjögren's syndrome in unselected systemic lupus erythematosus patients. *Arthritis Rheum* 1988; 31:1079-80.
- 20- Mihailova D, Grigorova R, Vassileva B et al. Autoimmune thyroid disorders in juvenile chronic arthritis and systemic lupus erythematosus. *Adv Exp Med Biol* 1999; 455:55-60.
- 21- Siamopoulos KC, Elisaf M, Drosos AA, Mavidis AA, Moutsopoulos HM. Renal tubular acidosis in primary Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol* 1992; 11:226-30.