

Polineuropatia hipotireóidea em um paciente com síndrome poliglandular autoimune tipo 2: relato de caso

Hypothyroid polyneuropathy in a patient with autoimmune polyglandular syndrome type 2: case report

Alysson Guimarães Pascoal¹, Ethyenne Lacerda Moreira¹,
Aline Guimarães de Faria¹, Suzana F. B. Leite¹, Iurhi H. G. P. Pinto¹,
João Eudes Magalhães², Erik Trovão Diniz¹, Juliana Maria Palmeira
Canuto³, Virginia Maria Palmeira Canuto³, Sonia Maria Soares Ferreira³

SUMÁRIO

A incidência de polineuropatia em indivíduos com hipotireoidismo não é precisamente conhecida, mas alguns estudos relatam que cerca de 25% a 42% dos pacientes podem apresentar sinais clínicos neuropáticos. A seguir, relataremos um caso de síndrome poliglandular autoimune tipo 2 (SPA-2), cuja apresentação inicial foi uma polineuropatia hipotireóidea. Homem de 41 anos com queixas de parestesias e fraqueza lentamente progressiva acometendo os quatro membros associadas a sonolência frequente, astenia, intolerância ao frio, vertigens, náuseas e avidez por sal. O exame físico geral evidenciava hiperpigmentação de pele e mucosas, além de hipotensão. O exame neurológico demonstrou apenas hiporreflexia profunda global e simétrica com discretos sinais de hipoestesia superficial em extremidades dos membros. O estudo eletroneuromiográfico (ENMG), juntamente com a avaliação laboratorial, confirmou a suspeita de tireoidite de Hashimoto associada à doença de Addison, caracterizando o quadro de SPA-2. O paciente foi tratado com fludrocortisona 0,05 mg/dia e levotiroxina 100 mcg/dia e apresentou resolução gradual e completa das queixas e das alterações encontradas nos exames físico geral e neurológico. O ENMG, repetido após seis meses, evidenciou resolução completa do quadro neuropático. Este relato mostra um caso raro de SPA-2 apresentando-se como uma polineuropatia hipotireóidea e reforça a relevância da dosagem de hormônios tireoideanos em síndromes polineuropáticas. A reposição de levotiroxina mostrou-se efetiva em reverter o quadro clínico e eletrofisiológico da neuropatia. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2014;58(3):308-12

SUMMARY

The incidence of polyneuropathy in patients with hypothyroidism is not precisely known, but some studies report that about 25% to 42% of patients may show neuropathic clinical signs. We report a case of autoimmune polyglandular syndrome type 2 (APS-2), whose initial presentation was hypothyroid polyneuropathy. A 41-year-old man complained of slowly progressive paresthesias and weakness affecting all four limbs, and associated with frequent drowsiness, weakness, cold intolerance, dizziness, nausea, and craving for salt. General physical examination showed hyperpigmentation of skin and mucous membranes, and hypotension. Neurological examination showed global, deep, and symmetrical hyporeflexia with slight signs of superficial hypoesthesia in the limbs. Electrodiagnostic studies (ENMG) together with laboratory tests, confirmed the suspicion of Hashimoto's thyroiditis associated with Addison's disease featuring the picture of APS-2. The patient was treated with fludrocortisone 0.05 mg/day and levothyroxine 100 mcg/day, and showed gradual and complete resolution of complaints. Changes were found in general physical and neurological examinations. ENMG repeated six months later showed complete resolution of neuropathy. This report shows a rare case of APS-2 presented as polyneuropathy hypothyroidism, and reinforces the importance of dosing thyroid hormone in polyneuropathy syndromes. Levothyroxine replacement was shown to be effective in reversing clinical and electrophysiologic neuropathy. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2014;58(3):308-12

¹ Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Campina Grande, PB, Brasil
² Faculdade de Ciências Médicas, Universidade de Pernambuco (UPE), Recife, PE, Brasil
³ Centro Universitário Cesmac, Maceió, AL, Brasil

Correspondência para:
Juliana Maria Palmeira Canuto
Rua José Júlio Sawyer, 173
57035-390 – Maceió, AL, Brasil
ju_canuto@hotmail.com

Recebido em 21/Set/2013
Aceito em 23/Nov/2013

INTRODUÇÃO

A associação de duas ou mais doenças autoimunes glandular-específicas em um mesmo indivíduo é configurada como síndrome poliglandular autoimune (SPA) e seus sinais e sintomas se apresentam de forma semelhante aos da doença isolada (1). A SPA tipo 2 (SPA-2) é caracterizada pela associação de doença de Addison (em 100% dos casos) com diabetes autoimune e/ou doença autoimune da tireoide (tireoidite de Hashimoto ou doença de Graves).

O hipotireoidismo pode, portanto, ser um dos componentes da SPA-2, podendo apresentar-se, em seu quadro clínico geral, com manifestações neurológicas periféricas, tais como a polineuropatia. São descritos dois tipos de anormalidades do sistema nervoso periférico no hipotireoidismo: mononeuropatia e polineuropatia sensitivo-motora (2).

A incidência de polineuropatia em pacientes com hipotireoidismo não é precisamente conhecida, porém em vários estudos foi demonstrado que a queixa da perda sensorial distal está presente em 29% a 64% dos pacientes (2). Os sinais clínicos de polineuropatia, por sua vez, são observados em 25% a 42% dos pacientes, enquanto a evidência eletrofisiológica é reportada em 17% a 72% dos casos (3-7).

Alguns autores sugerem que a patologia primária da neuropatia tireóidea é a desmielinização, talvez como resultado de anormalidades metabólicas das células de Schwann com degeneração axonal secundária (8,9). Outros propõem a patologia axonal primária com desmielinização secundária (10,11).

Este artigo relata o caso de um paciente portador de SPA-2 que apresentou, como manifestação clínica inicial, um quadro de polineuropatia.

RELATO DE CASO

P.R.C.S., sexo masculino, 41 anos, foi avaliado inicialmente por neurologista com queixa de parestesias e fraqueza lentamente progressiva acometendo os quatro membros. Referia também sonolência, astenia, intolerância ao frio, vertigens, náuseas e avidez por sal. No exame físico geral, notavam-se hiperpigmentação da pele e mucosas, apesar do uso rotineiro e adequado de filtro solar, além de hipotensão. O exame neurológico demonstrou hiporreflexia profunda global e simétrica com discretos sinais de hipoestesia superficial em extremidades dos membros. Os exames laboratoriais (Tabela 1) mostraram hipercalcemia grave (K: 7,6 mEq/L),

hiponatremia (Na: 124 mEq/L) e acidose metabólica (pH: 7,1). A ressonância magnética do encéfalo e coluna cervical, além do estudo do líquido cefalorraquidiano, não demonstrou anormalidades. O estudo eletroneuromiográfico (ENMG) revelou sinais de uma polineuropatia desmielinizante sensitivo-motora moderada. Outros exames revelaram: TSH de 94 uUI/mL, T4 livre de 0,3 ng/dL, cortisol basal (das 8h) de 1,0 µg/dL, ACTH de 753 pg/mL, glicemia de jejum de 89 mg/dL, anticorpos anti-TPO de 7700 UI/mL, anti-ilhota não reagente, anti-insulina de 1,0 U/mL (não reagente < 5 U/mL) e anti-GAD de 4,1 UI/mL (não reagente < 10 UI/mL). USG de tireoide mostrava sinais de tireoidopatia difusa. O paciente recebeu diagnóstico de polineuropatia atribuída ao hipotireoidismo (secundário à tireoidite de Hashimoto) e insuficiência adrenal primária (doença de Addison). A associação dessas duas doenças glandulares autoimunes caracterizou a SPA-2. Foi iniciada reposição de hidrocortisona 15 mg/dia e, 48 horas após, levotiroxina 50 mcg/dia. Como não houve melhora da hipercalcemia, o paciente iniciou uso de fludrocortisona 0,05 mg/dia. Com normalização dos hormônios tireoideanos, o paciente apresentou resolução gradual e completa das queixas e das alterações encontradas nos exames físico geral e neurológico. A ENMG, repetida após seis meses, evidenciou resolução completa do quadro neuropático.

Tabela 1. Resultado dos exames laboratoriais do paciente

Exames	Resultado	Valores de referência
ACTH	753 pg/ml	0 a 46 pg/ml
Anticorpo anti-TPO	7700 UI/mL	0 a 35 UI/mL
Anticorpo anti-GAD	4,1 UI/mL	Não reagente < 10 UI/mL
Anticorpo anti-ilhota	Não reagente	Não reagente < 0,5 U/mL
Anticorpo anti-insulina	1,0 U/mL	Não reagente < 5 U/mL
Potássio sérico	7,6 mEq/L	3,5 – 5,0 mEq/L
Cortisol basal (das 8h)	1,0 µg/dL	5,4 – 25 µg/dL
Glicemia de jejum	89 mg/dL	60 – 99 mg/dL
pH sanguíneo	7,1	7,35 – 7,45
Sódio sérico	124 mEq/L	135 – 145 mEq/dL
T4 livre	0,3 ng/dL	0,7 – 1,8 ng/dL
TSH	94 µUI/mL	0,3 – 5 µUI/mL

DISCUSSÃO

No intuito de verificar a associação com diabetes autoimune em fase latente, foram dosados os seguintes auto-

anticorpos: anti-ilhota, anti-insulina e antidescarboxilase do ácido glutâmico (anti-GAD). Os valores normais encontrados tornam difícil uma possível evolução para essa patologia.

Neufeld e cols. estabeleceram uma classificação para as SPAs: tipo 1 – caracteriza-se pela presença da doença de Addison, candidíase crônica e hipoparatiroidismo crônico (pelo menos duas dessas presentes); tipo 2 – apresenta doença de Addison associada a diabetes melito tipo 1 (30% a 52%) e/ou hipotireoidismo (69% a 82%); tipo 3 – cursa com doença autoimune da tireoide associada com outras doenças autoimunes (exceto Addison e/ou hipoparatiroidismo); tipo 4 – envolve combinações de doenças autoimunes exceto as já supracitadas (12-15).

O diagnóstico da SPA-2 é raro em humanos. A prevalência dessa síndrome é de 1,4-4,5 por 100.000 habitantes (1), acometendo predominantemente o sexo feminino, em uma razão de 2,7-3,7, e é mais comum entre os 35 anos de idade (12,13,16,17). A dificuldade na identificação da doença de Addison de etiologia autoimune (adrenalite autoimune), na sua fase assintomática, contribui para o retardo no diagnóstico da SPA-2.

A peculiaridade do caso consiste na forma de apresentação clínica inicial da doença que se manifestou por meio de uma polineuropatia em consequência do hipotireoidismo, associação excepcional, especialmente dentro de um quadro de SPA-2.

Khedr e cols., em estudo com pacientes portadores de hipotireoidismo, mostraram que 78% destes tinham acometimento do sistema nervoso central, refletido por um ou mais testes eletrofisiológicos anormais. Analisando resultados de eletromiografia e velocidade de condução nervosa, relataram que 52% desses pacientes tinham acometimento do sistema nervoso periférico, concluindo que o sistema nervoso central foi mais vulnerável aos efeitos do hipotireoidismo (18).

Eslamian e cols. avaliaram achados eletrofisiológicos em pacientes com hipotireoidismo espontâneo não tratado e verificaram uma considerável proporção desses pacientes com síndrome do túnel do carpo (STC). Os pesquisadores relataram que neuropatia leve do tipo sensorial e miopatia foram formas incomuns de envolvimento neuromuscular e reforçam que o diagnóstico e tratamento precoce podem retardar a progressão dessas complicações ou minimizar a ocorrência delas (19).

Vários achados em estudos da condução nervosa realizados em pacientes com hipotireoidismo foram relatados, incluindo a baixa amplitude ou ausência dos

potenciais de ação dos nervos sensitivos, a desaceleração suave de condução motora e sensorial e o prolongamento moderado das latências motoras distais (5,10,20). Esses achados sugerem uma combinação de características axonal e desmielinizante. Essas anormalidades podem ser vistas em pacientes com um quadro de hipotireoidismo subclínico, bem como no hipotireoidismo evidente e em pacientes sem sintomas de neuropatia (21).

Beghi e cols. (5) avaliaram 39 indivíduos com hipotireoidismo por meio do estudo eletrofisiológico, encontrando o diagnóstico de polineuropatia em 72% dos casos. Destes, 68% apresentavam sintomas sugestivos da alteração neurológica. Os nervos sensitivos foram os mais acometidos. Outro estudo evidenciou anormalidades no estudo de condução nervosa em 63% dos sujeitos com hipotireoidismo avaliados e comparou os resultados com indivíduos com outras causas de polineuropatia, não encontrando diferença quanto ao grau de envolvimento neurológico periférico entre os dois grupos (22).

A manifestação clínica mais comum nos casos de polineuropatia hipotireóidea é o distúrbio simétrico da sensibilidade, com distribuição predominantemente distal, afetando inicialmente os pés mais severamente que as mãos (5). Além disso, a perda da sensibilidade tátil e parestesia são comuns. O atraso do relaxamento dos reflexos é uma característica do hipotireoidismo. Raramente, a fraqueza distal e a atrofia podem estar presentes (5).

O início e a duração dos sintomas da neuropatia e hipotireoidismo são geralmente concomitantes. Contudo, os sintomas da neuropatia podem estar presentes anos antes de o diagnóstico do hipotireoidismo ser feito. A gravidade dos sintomas neuropáticos não está diretamente correlacionada com o grau de deficiência da tireoide, mas pode estar associada com a duração do hipotireoidismo (20).

No estudo de Eslamian e cols., não foi encontrada relação significativa entre gênero, duração da doença, gravidade da deficiência tireoideana e presença clínica de fraqueza muscular, com a ocorrência de neuropatia ou miopatia. Pacientes com neuropatia foram significativamente mais velhos que aqueles sem, mas os pesquisadores reforçam que não está claro se a idade é ou não um fator de risco independente para neuropatia (19).

A presença da perda de sensibilidade distal e a redução ou ausência dos reflexos tendíneos profundos sugerem uma polineuropatia sensorial em pacientes com

hipotireoidismo conhecido. Testes eletrofisiológicos ajudam a confirmar e caracterizar a polineuropatia.

O mecanismo exato da polineuropatia associada ao hipotireoidismo ainda não é totalmente entendido, porém algumas hipóteses foram formuladas: 1) presença do complexo proteína e mucopolissacarídeos dentro do endoneuro e perineuro; 2) redução no número de grandes fibras mielinizadas com desmielinização e remielinização de segmentos; 3) agregados de grânulos de glicogênio, mitocôndrias, gotas lipídicas e corpos lamelares; 4) degeneração axonal com retração dos axônios e rompimento de neurotúbulos e neurofilamentos (8,10,20).

Estudos clínicos e eletrofisiológicos de Pollard e cols. e de Nemni e cols., feitos por meio de biópsia dos nervos e análise microscópica, mostraram baixa amplitude ou ausência de potenciais de ação dos nervos sensitivos; moderada lentidão da velocidade de condução motora e sensitiva; e moderado prolongamento da latência motora distal. Alterações microscópicas encontradas foram a perda de fibras mielinizadas de todos os diâmetros, sendo as de grande diâmetro afetadas principalmente, e degeneração axonal e de fibras. Esses estudos evidenciaram que a polineuropatia associada ao hipotireoidismo deve-se em grande parte à degeneração axonal (8,10,20). Os não responsivos ao tratamento têm uma maior duração dos sintomas e uma maior característica axonal (2).

Não há características clínicas ou eletrofisiológicas que diferenciem a polineuropatia hipotireóideia de uma neuropatia devido a outras causas (2). O principal indicador da etiologia hipotireóideia para a polineuropatia do paciente foi a completa reversão do quadro clínico neurológico e eletroneuromiográfico após a reposição com levotiroxina e normalização da função tiroideana.

Os estudos de Dick e cols. mostram que a reposição hormonal com tiroxina é efetiva no tratamento da polineuropatia hipotireóideia, percebendo-se melhora clínica e eletrofisiológica, com o retorno ao estado eutireóideio (23).

Kececi e Degirmenci estudaram a condução nervosa em pacientes com hipotireoidismo e polineuropatia. Dos sete pacientes, quatro restauraram completamente a condução nervosa, normalizando os valores da latência e amplitude da parte motora do nervo mediano e a velocidade de condução da parte sensorial dos nervos sural e mediano, após três meses do início do tratamento (4).

Nenhum relato de caso descrevendo uma polineuropatia hipotireóideia em um indivíduo com SPA-2 foi encontrado na literatura.

Em conclusão, descrevemos um caso raro de SPA-2, cuja manifestação inicial foi uma polineuropatia sensitivo-motora secundária ao hipotireoidismo. Ressaltamos a importância da dosagem dos hormônios tireoideanos em quadros de polineuropatia e da reposição hormonal como forma efetiva de tratamento da polineuropatia hipotireóideia.

Declaração: os autores declaram não haver conflitos de interesse científico neste estudo.

REFERÊNCIAS

1. Betterle C, Lazzarotto F, Presotto F. Autoimmune polyglandular syndrome Type 2: the tip of an iceberg?. *Clin Exp Immunol*. 2004;137:225-33.
2. Devon I Rubin. Neurologic manifestations of hypothyroidism. Updated: Setembro, 2009.
3. Duyff RF, Van den Bosch J, Laman DM, van Loon BJ, Linssen WH. Neuromuscular findings in thyroid dysfunction: a prospective clinical and electrodiagnostic study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;68:750-5.
4. Kececi H, Degirmenci Y. Hormone replacement therapy in hypothyroidism and nerve conduction study. *Neurophysiol Clin*. 2006;36:79-83.
5. Beghi E, Delodovici ML, Bogliun G, Crespi V, Paleari F, Gamba P, et al. Hypothyroidism and polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1989;52:1420-3.
6. Laycock MA, Pascuzz RM. The neuromuscular effects of hypothyroidism. *Semin Neurol*. 1991;11:288-94.
7. Rao SN, Katiyar BC, Nair KR, Misra S. Neuromuscular status in hypothyroidism. *Acta Neurol Scand*. 1980;61:167-77.
8. Dyck PJ, Lambert EH. Polyneuropathy associated with hypothyroidism. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1970;29:631-58.
9. Shirabe T, Tawara S, Terao A, Araki S. Myxoedematous polyneuropathy: a light and electron microscopic study of the peripheral nerve and muscle. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1975;38:241-7.
10. Pollard JD, McLeod JG, Honnibal TG, Verheijden MA. Hypothyroid polyneuropathy. Clinical, electrophysiological and nerve biopsy findings in two cases. *J Neurol Sci*. 1982;53:461-71.
11. Sidenius P, Nagel P, Larsen JR, Boye N, Laurberg P. Axonal transport of slow component a in sciatic nerves of hypo- and hyperthyroid rats. *J Neurochem*. 1987;49:1790-5.
12. Betterle C, Zanchetta R. Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS). *Acta Bio Medica*. 2003;74:9-33.
13. Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocr Rev*. 2002;23:327-64.
14. Betterle C, Volpato M, Greggio AN, Presotto F. Type 2 polyglandular autoimmune disease (Schmidt's syndrome). *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1996;9:113-23.
15. Michel AW, Gottlieb PA. Autoimmune polyglandular syndromes. *Nat Rev Endocrinol*. 2010;6(5):270-7.
16. Neufeld M, MacLaren NK, Blizzard RM. Two types of autoimmune Addison's disease associated with different polyglandular autoimmune (PGA) syndromes. *Medicine*. 1981;60:355-62.
17. Carpenter CCJ, Solomon N, Silverberg SG, Bledsoe T, Northcutt RC, Klinenberg Jr, et al. Schmidt's syndrome (thyroid and adrenal insufficiency): a review of the literature and a report of fifteen

- new cases including ten instances of coexistent diabetes mellitus. *Medicine (Baltimore)*. 1964;43:153-80.
18. Khedr EM, El Toony LF, Tarkhan MN, Abdella G. Peripheral and central nervous system alterations in hypothyroidism: electrophysiological findings. *Neuropsychobiology*. 2000;41:88-94.
 19. Eslamian F, Bahrami A, Aghamohammadzadeh N, Niafar M, Salekzamani Y, Behkamrad K. Electrophysiologic changes in patients with untreated primary hypothyroidism. *J Clin Neurophysiol*. 2011;28(3):323-8.
 20. Nemni R, Bottacchi E, Fazio R, Mamoli A, Corbo M, Camerlingo M, et al. Polyneuropathy in hypothyroidism: clinical, electrophysiological and morphological findings in four cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1987;50:1454-60.
 21. Misiunas A, Niepomniszcz H, Ravera B, Faraj G, Faure E. Peripheral neuropathy in subclinical hypothyroidism. *Thyroid*. 1995;5:283-6.
 22. Nebuchennykh M, Løseth S, Mellgren SI. Aspects of peripheral nerve involvement in patients with treated hypothyroidism. *Eur J Neurol*. 2010;17(1):67-72.
 23. Dick DJ, Lane RJ, Nogue MA, Fawcett PR. Polyneuropathy in hypothyroidism. *Postgrad Med J*. 1983;59:518-9.