

PREVALÊNCIA DE ANTICORPOS ANTIMICROSSOMAIS EM PACIENTES COM ESCLEROSE MÚLTIPLA

Maria C. Vecino¹, Mauro Czepielewski², Daniel M.O. Freitas³, Daniela V. Vettori³, Alexandre da Silveira Perla⁴, Diogo C. Haussen⁵, Sérgio R. Haussen⁶

RESUMO - O objetivo deste estudo consiste em avaliar a prevalência de anticorpos antimicrosossomais (AAM), a função tireóidea e a ocorrência de sintomas relacionados ao hipotireoidismo em pacientes com esclerose múltipla (EM). Em um grupo de 21 pacientes com EM, foi realizado exame clínico, foram dosados o TSH, T4 e T4 livre e pesquisados AAM. A média de idade foi 41,05 anos e a média de tempo de doença foi 85,9 meses. Os sintomas relacionados ao hipotireoidismo foram fadiga, fraqueza, letargia e parestesias. Os AAM foram encontrados em 4 pacientes (19%). O tempo de doença foi dividido em três períodos: <60 meses (3 pacientes AAM+/7AAM-), 60-120 meses (8 pacientes AAM-) e >120 meses (1 paciente AAM+/2 AAM-). Dois pacientes apresentaram níveis de T4 livre diminuídos, porém com T4 e TSH normais. Em 1 paciente, constatou-se hipotireoidismo subclínico, e em outro, hipotireoidismo clássico. Conclui-se que na avaliação dos pacientes com EM, em vista da falta de precisão na avaliação clínica do hipotireoidismo ocasionada pela sobreposição de sintomas referentes à EM, devam ser incorporadas as dosagens das provas de função tireóidea (PFT) e dos AAM.

PALAVRAS-CHAVE: esclerose múltipla, anticorpos antimicrosossomais, hipotireoidismo.

Prevalence of antimicrosomal antibodies in patients with multiple sclerosis

ABSTRACT - The aim of this study was to assess the prevalence of Antimicrosomal Antibodies AMA, thyroid function and the occurrence of hypothyroidism symptoms in patients with Multiple Sclerosis (MS). Clinical examination was carried out in 21 MS patients; thyroid-stimulating hormone (TSH), thyroxine (T4), free T4 and AMA were measured. Mean age was 41.05 years. Hypothyroidism symptoms included fatigue, weakness, lethargy and paresthesia. AMA were found in four patients (19%). Three categories of disease duration were considered: <60 months (3 patients AMA+; 7 AMA-), 60-120 months (8 patients AMA-), and >120 months (1 patient AMA+; 2 AMA-). Two patients presented decreased free T4 levels, but there was no associated decrease in T4 and TSH levels. In two patients, a mild increase in TSH levels was observed: one presented normal T4 levels (subclinical hypothyroidism) and the other one had low free T4 levels (classical hypothyroidism). We conclude that AMA measurement and thyroid function tests should become part of the routine assessment of MS patients, in view of the inaccuracy currently observed in the assessment of clinical hypothyroidism as a result of the superposition of hypothyroidism and MS signs and symptoms.

KEY WORDS: multiple sclerosis, antimicrosomal antibodies, hypothyroidism.

A esclerose múltipla (EM) é doença desmielinizante que resulta de reações inflamatórias desencadeadas por mecanismos complexos de anormalidade imunorregulatória, provavelmente associados a fatores genéticos e ambientais. O mecanismo autoimune pode ser caracterizado pela presença de diversos auto-anticorpos contra antígenos circulantes órgão-específicos (tireóide, estômago, pâncreas) entre os quais os antimicrosossomais (AAM)¹⁻⁵. Os AAM

são usualmente detectados na tireoidite de Hashimoto (TH), apresentando sensibilidade de cerca de 90% para este diagnóstico^{6,7}. Vários estudos demonstram estreita relação da TH com outras doenças autoimunes. Existem relatos de associação entre TH e miastenia gravis, neuropatia motora multifocal, diabetes mellitus tipo I, hepatite auto-imune e artrite crônica juvenil, entre outras⁸.

Como as doenças autoimunes ocorrem geral-

Ambulatórios de Neuro-Imunologia e de Endocrinologia e Metabologia Hospital de Clínicas de Porto Alegre RS, Brasil: (HCPA); ¹Neurologista do Ambulatório de Neuro-Imunologia da HCPA; ²Professor Adjunto do Departamento de Medicina Interna (Endocrinologia) da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS); ³Médico Residente do HCPA; ⁴Médico Residente de Neurologia FFFCMPA / ISCMPA; ⁵Acadêmico do 6º ano da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre (FFFCMPA); ⁶Professor Titular de Neurologia da FFFCMPA / Professor Adjunto do Departamento de Medicina Interna (Neurologia) da Faculdade de Medicina da UFRGS.

Recebido 29 Julho 2003, recebido na forma final 18 Fevereiro 2004. Aceito 24 Março 2004.

Dr. Sérgio R. Haussen - Rua Pedro Weingartner 46/401 - 90430-140 Porto Alegre RS - Brasil. E-mail: shaussen@terra.com.br

mente de modo associado, o diagnóstico pode tornar-se difícil, especialmente pela superposição da sintomatologia. Por esse motivo, pacientes com EM podem apresentar sinais e sintomas de hipotireoidismo sobrepostos à doença de base. Essa correlação, além de dificultar o diagnóstico, pode agravar os sintomas da EM, gerando a expectativa de que sua correção possa contribuir para melhora clínica destes pacientes⁹⁻¹⁴. Embora seja relevante a associação entre EM e hipotireoidismo devido à TH, poucos relatos desta situação são encontrados literatura, não sendo identificada, de modo adequado, a prevalência da TH em pacientes com EM. Uma vez que a maioria dos pacientes com TH apresenta anticorpos antimicrosomais com titulações acima de 1:100 (medidos por hemaglutinação indireta), a sua pesquisa em pacientes com EM pode demonstrar a presença desta associação¹⁵.

O objetivo estudo trabalho consiste em avaliar a prevalência de AAM, a função tireóidea e a ocorrência de sintomas relacionados ao hipotireoidismo em um grupo de pacientes com EM.

MÉTODO

Vinte e um pacientes com EM clinicamente definida ou provável (critérios de Poser)¹⁶ foram avaliados consecutivamente durante 3 meses no ambulatório de neuroimunologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre em um estudo transversal. Foram incluídos pacientes sem uso prévio de terapia imunomoduladora ou citotóxica e sem diagnóstico de tireoideopatia ou colagenose.

O protocolo incluiu anamnese dirigida aos sintomas de hipotireoidismo, medicações em uso nos últimos 6 meses e exame físico. Dosagens de hormônio tireotrófico (TSH) (valores normais (N) = 0,4-4,0 μ UI/ml), hormônio tireóideo 4 (T4) total (N = 4,5-12,5 μ g/dl), T4 livre (N = 0,8-1,9 ng/dl) e pesquisa de anticorpos antimicrosomais foram realizadas em amostras de sangue venoso, respectivamente, por ensaio imunoquimioluminescente e por hemaglutinação indireta.

Para mensuração do título de AAM no soro humano foi utilizado o kit Serodia - AMC (Fujirebio Inc., Tokyo, Japan), através de técnica de microtitulação. Serodia - AMC utiliza suporte de partículas de gelatina sensibilizadas com antígeno tireoidiano microssomal. A amostra que apresentasse reação negativa com partículas não sensibilizadas (diluição final no soro de 1:27), mas que apresentasse hemaglutinação com as partículas sensibilizadas (diluição final no soro de 1:100 ou mais), foi considerada positiva¹⁷.

O processamento dos dados foi realizado através dos softwares Microsoft Excel versão 2000, SPSS 10.0 e Sigma Stat versão 2.0. Os dados foram analisados através de medidas de tendência central. Para comparação de médias foi usado o teste de Kruskal - Wallis, sendo os valores de $p < 0,05$ considerados estatisticamente significativos.

Tabela 1. Frequência dos sintomas relacionáveis ao hipotireoidismo observados na amostra.

Sintoma	Nº de Pacientes	Frequência (%)
Fadiga	18	85,7
Fraqueza	15	71,4
Letargia	14	66,6
Parestesias	14	66,6

RESULTADOS

A amostra foi composta por 13 mulheres dentre os 21 pacientes (61,9 % dos casos), com média de idade de 41,05 (\pm 8,7) anos e tempo médio de doença de 85,9 (\pm 7,2) meses. O tipo de curso da doença predominante em nosso estudo foi surto - remissivo (19 pacientes), seguido pelo progressivo primário e progressivo secundário (1 paciente por grupo). A incapacidade física média da amostra, aferida pela escala de Kurtzke (Expanded Disability Status Scale - EDSS¹⁸), foi 3,02 (variação 1,0 a 8,0).

Nos pacientes estudados, 12 dentre 21 (57,1%) estavam sob tratamento com corticosteróides no momento da avaliação e 9 / 21 (42,9%) não faziam uso desta medicação há mais de seis meses. Nove pacientes do grupo de 21 (42,9%) estavam em terapia com medicação antidepressiva, sendo 5 em uso de fluoxetina e 4 em uso de antidepressivos tricíclicos. Quatro mulheres utilizavam anticoncepcionais orais como método contraceptivo no momento da análise.

A sintomatologia relacionada ao hipotireoidismo apresentada por estes indivíduos variou desde fadiga até parestesias, conforme a Tabela 1.

Os AAM foram encontrados em 4 dos 21 (19,05%) indivíduos que constituíram a amostra, com titulações que variaram de 1/400 a 1/25600. Esse grupo foi constituído de 1 homem e 3 mulheres (uma das quais utilizava medicação antidepressiva). O curso surto-remissivo foi observado em 3 pacientes e o progressivo secundário em 1. Dezesete pacientes dentre os 21 (80,95%) apresentavam AAM negativos, sendo 11 mulheres e 6 homens. A média de idade foi 42,50 (36-44) anos no grupo com AAM e 41,17 (27-61) anos no grupo que não apresentou AAM. O EDSS médio do grupo com AAM foi 2,25 (variação entre 1,5 e 3,0), sendo a média dos demais pacientes igual a 3,20 (variação entre 1,0 e 8,0).

O tempo de doença nos pacientes com EM foi dividido em três períodos (< 60 meses, 60-120 meses e >120 meses) e foi observada a frequência da presença de AAM, conforme observado na Tabela 2.

Dois pacientes apresentaram T4 livre menor que 1,0 ng/dl; porém, em nenhum deles os níveis séricos

Tabela 2. Distribuição dos pacientes com presença e ausência de AAM alocados por tempo de doença.

Presença De AAM*	Pacientes por tempo de doença		
	< 60 meses	60-120 meses	>120 meses
AAM +	3	0	1
AAM -	7	8	2

*AAM presentes, AAM +; AAM ausentes, AAM.

de T4 e TSH se mostraram alterados. Em 2 pacientes da amostra, constatou-se discreta elevação do TSH (7,1 μ UI/ml e 10,4 μ UI/ml); um deles apresentou o nível de T4 normal (hipotireoidismo subclínico) e o outro, nível de T4 livre diminuído (hipotireoidismo clássico). Destes dois pacientes, 1 não usava medicação no momento do teste e o outro estava em uso de fluoxetina e carbamazepina, sendo este último o paciente que apresentou T4 livre diminuído. Este mesmo paciente apresentou TSH de 7,1 μ UI/ml, T4 livre de 0,54 ng/dl e AAM positivos com titulação de 1/25600, confirmando o diagnóstico de tireoidite de Hashimoto.

DISCUSSÃO

Em nosso estudo, observamos que os dados demográficos em relação à EM não diferiram daqueles observados na literatura. Verificou-se predomínio de pacientes do sexo feminino com padrão de evolução em surto-remissão. Infelizmente, a amostra foi constituída por apenas 21 pacientes, fato que dificulta tratamento estatístico mais aprimorado. Certamente, teria sido mais interessante a formação de um grupo-controle pareado demograficamente a fim de possibilitar comparação com maior validade.

Por tratar-se de doença inflamatória com componente autoimune, a EM pode cursar com uma série de alterações imunológicas que ocasionalmente se sobrepõem a uma ampla variedade de enfermidades. Há relatos na literatura de outros tipos de anticorpos coexistentes nos pacientes com EM além dos antitireoidianos, como anticorpo anti-RO (SS-A)¹⁹, antifosfolípido²⁰, anticardiolipina^{19,21} e antinuclear¹⁹.

Existem estudos que referem que o uso de corticosteróides não altera resultados de provas de função tireóidea (PFT), além de não eliminar a presença de anticorpos já circulantes²², fato não observado para o uso de antidepressivos tricíclicos, os quais podem alterar as PFT. Todavia, não foi possível comprovar estas observações em virtude de nenhum dos pacientes com hipotireoidismo compensado envolvidos no estudo apresentar uso destes medica-

mentos. Apenas um dos pacientes com PFT alteradas estava em uso de fluoxetina e carbamazepina. Apesar disso, existem estudos que referem que o uso de antidepressivos inibidores da recaptação de serotonina, como a fluoxetina, e de drogas como a carbamazepina, não afetam a ocorrência de anticorpos circulantes²³, assim como os anticoncepcionais orais, os quais também não estão relacionados com modificações nas PFT.

A presença de AAM na amostra estudada foi de 19%, equivalendo a resultados observados na literatura²⁴. Este valor elevado de AAM sugere prevalência elevada de tireoidite de Hashimoto nestes pacientes; o risco de que se desenvolva hipotireoidismo em pacientes com esta tireoidite autoimune varia entre 5% e 7,3%. A titulação dos anticorpos é diretamente proporcional ao desenvolvimento posterior de hipotireoidismo, e 80 % dos pacientes com titulações >1:1600 desenvolvem hipotireoidismo em 4 anos²⁵. A associação de níveis TSH aumentados (>4,0 μ U/ml) e níveis de T4 normais proporciona uma incidência anual de hipotireoidismo laboratorial de 8% ao ano. Em nossa amostra, encontramos 2 pacientes com TSH aumentado (7,1 μ U/ml e 10,4 μ U/ml) e 4 pacientes com AAM positivos (3 pacientes com titulação 1:1600), demonstrando alta probabilidade de desenvolvimento de hipotireoidismo laboratorial nesses pacientes futuramente.

Uma importante relação entre EM e anticorpos antitireóideos diz respeito ao estágio clínico da doença e aos títulos destes anticorpos. Foi observada associação entre baixos escores de incapacidade física (EDSS) e anticorpos antitireóideos, sugerindo possível papel protetor destes anticorpos²⁶. Também existem relatos de que anticorpos antitireoglobulina seriam sintetizados precocemente na EM de forma surto-remissão e seriam associados à atividade clínica da doença de modo precoce²⁶, o que poderia explicar a presença de AAM em maior frequência nos grupos de doença com menos de 60 meses de evolução, já que os AAM são comprovadamente mais prevalentes juntamente com os anticor-

pos antitireoglobulina na EM²⁷. Todavia, em nosso estudo, não observamos significância estatística na correlação das variáveis acima citadas, possivelmente devido ao tamanho reduzido da amostra.

Os sinais e sintomas atribuíveis ao hipotireoidismo, encontrados em 19 pacientes, mostraram-se pouco úteis na avaliação, pois foram encontradas alterações das PFT em apenas 9,52% e a presença de anticorpos em 14,29% dos casos. Isto reflete uma importante sobreposição de manifestações clínicas das duas doenças, pois fraqueza, letargia e fadiga são freqüentes na EM, embora sua organicidade ainda não esteja bem determinada. Perda de memória, constipação intestinal, rouquidão, surdez e parestesias também são manifestações da EM que apresentam bases orgânicas definidas. O ganho de peso não é infreqüente e pode estar relacionado a quadros depressivos, freqüentes nos pacientes com EM²⁸. Reflexos profundos diminuídos podem ser detectadas em fases agudas da EM, mas raramente em períodos de cronicidade, podendo até ser o sinal mais importante para sugerir a investigação de outras afecções concomitantes.

Desta forma conclui-se que, na avaliação rotineira dos pacientes com EM, em vista da falta de precisão na avaliação clínica do hipotireoidismo ocasionada pela sobreposição de sintomas referentes à EM e pela alta prevalência de AAM, devem ser incorporadas as dosagens das PFT e dos AAM.

REFERÊNCIAS

1. Teasdale GM, Smith PA, Wilkinson R, Latner AL, Miller H. Endocrine activity in multiple sclerosis. *Lancet* 1967;1:64-68.
2. Strakosch CR, Wenzel BE, Row VV, Volpe R. Immunology of autoimmune thyroid diseases. *N Engl J Med* 1982;307:1499-1506.
3. De Keyser J. Autoimmunity in multiple sclerosis. *Neurology* 1988;38:371-374.
4. Durelli L, Ferrero B, Oggero A, et al. Autoimmune events during interferon beta-1b treatment for multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1999;1:162:74-83.
5. Durelli L, Oggero A, Verdun E, et al. Thyroid function and anti-thyroid antibodies in MS patients screened for interferon treatment: a multicenter study. *J Neurol Sci* 2001;193:17-22.
6. Toldy E, L'ocsei Z, Kalm'ar I, Varga L, Kov'acs LG. Diagnostic value of thyroid antibodies. *Orv Hetil* 1996;137:2075-2080.
7. Hawkins BR, Dawkins RL, Berger HG, et al. Diagnostic significance of thyroid microsomal antibodies in randomly selected population. *Lancet* 1980;2:1057-1059.
8. Asakawa H, Kashiwara T, Fukuda H, Yamamoto M. A patient with thymoma and four different organ-specific autoimmune diseases. *Neth J Med* 2002;60:292-295.
9. Lo R, Feasby TE. Multiple sclerosis and auto-immune diseases. *Neurology* 1983;33:97-98.
10. Seyfert S, Klapps P, Meisel C, Fischer T, Junghan U. Multiple sclerosis and other immunology diseases. *Acta Neurol Scand* 1990;81:37-42.
11. Klapps P, Seyfert S, Fisher T, Scherbaum WA. Endocrine function in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1992;85:353-357.
12. Bamed S, Goodman AD, Mattson DH. Frequency of anti-nuclear antibodies in multiple sclerosis. *Neurology* 1995;45:384-385.
13. Sriram S, Rodrigues M. Indictment of the microglia as the villain in multiple sclerosis. *Neurology* 1997;48:464-470.
14. Fassbender K, Schimdt R, Mössher R, et al. Mood disorders and dysfunction of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1998;55:66-72.
15. Yamada T, Sato A, Komiya I, et al. An elevation of serum immunoglobulin E provides a new aspect of hyperthyroid Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2775-2778.
16. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;13:227-231.
17. Serodia ATG and Serodia AMC tests, Fujirebio Inc., Tokyo, Japan.
18. Kurtze JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444-1452.
19. Andres C, Guillem A, Rodriguez-Mahou M, Lopez Longo FJ. Frequency and significance of anti-Ro (SS-A) antibodies in multiple sclerosis patients. *Acta Neurol Scand* 2001;104:83-87.
20. Roussel V, Yi F, Jauberteau MO, et al. Prevalence and clinical significance of anti-phospholipid antibodies in multiple sclerosis: a study of 89 patients. *J Autoimmun* 2000;14:259-265.
21. Sastre-Garriga J, Reverter JC, Font J, et al. Anticardiolipin antibodies are not a useful screening tool in a nonselected large group of patients with multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;49:408-411.
22. Ferracci F, Moretto G, Candeago RM, et al. Antithyroid antibodies in the CSF: their role in the pathogenesis of Hashimoto's encephalopathy. *Neurology* 2003;60:712-714.
23. Verrotti A, Basciani F, Morresi S, Morgese G, Chiarelli F. Thyroid hormones in epileptic children receiving carbamazepine and valproic acid. *Pediatr Neurol* 2001;25:43-46.
24. Durelli L, Ferrero B, Oggero A, et al. Liver and thyroid function and autoimmunity during interferon-beta 1b treatment for MS. *Neurology* 2001;57:1363-1370.
25. Rosenthal MJ, William CH, Garry PJ, Goodwin JS. Thyroid failure in the elderly. *JAMA* 1987;258:209-213.
26. Annunziata P, Lore' F, Venturini E, et al. Early synthesis and correlation of serum anti-thyroid antibodies with clinical parameters in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1999;168:32-36.
27. Ioppoli C, Meucci G, Mariotti S, et al. Circulating thyroid and gastric parietal cell autoantibodies in patients with multiple sclerosis. *Ital J Neurol Sci* 1990;11:31-36.
28. Mendes MF, Tilbery CP, Balsimelli S, Moreira MA, Barão-Cruz AM. Depressão na esclerose múltipla forma remitente-recorrente. *Arq Neuropsiquiatr* 2003;61:591-595.