

Doença de Graves associada à artrite idiopática juvenil

Vanessa de Matos Santos Mendonça Marques¹, Sónia Cristina Dias de Carvalho²,
Ana Maria Magalhães Madeira de Paiva Antunes³, Olinda Amélia Miranda Cerqueira Castro Pinho Marques⁴,
Maria Helena Fernandes Silva⁵, Maria José da Costa Vieira²

RESUMO

Os autores relatam o caso de uma menina de 10 anos de idade com diagnóstico de doença de Graves (DG), em tratamento com propiltiouracil, que desenvolveu uveíte e artrite poliarticular e cuja mãe também tem DG e lúpus discoide. São discutidos os diagnósticos diferenciais de artrite inflamatória que surge em uma criança com doença tireoidiana autoimune medicada com drogas antitireóideas.

Palavras-chave: doença de Graves, uveíte, doenças autoimunes, artrite, criança.

[Rev Bras Reumatol 2011;51(2):184-189] ©Elsevier Editora Ltda.

INTRODUÇÃO

A doença de Graves (DG) é uma doença autoimune causada por autoanticorpos estimulantes da tireoide, que cursa com sintomas típicos de hipertireoidismo (labilidade emocional, fadiga, tremor, palpitações) e manifestações extratireóideas incluindo oftalmopatia, mixedema e acropaquia. Pode estar associada com outras doenças autoimunes, em particular lúpus eritematoso sistêmico (LES) e artrite reumatoide (AR).¹ Embora raramente, sabe-se que drogas antitireóideas, em especial propiltiouracil (PTU), podem induzir complicações autoimunes, tais como artrite e vasculite.²

Relatamos o caso de uma criança com DG, que desenvolveu artrite idiopática juvenil (AIJ), e discutimos causas potenciais de artrite em uma criança tratada com PTU.

RELATO DE CASO

Uma menina de 10 anos, primeira filha de pais não consanguíneos, apresentou DG aos três anos de idade, tendo sido

desde então tratada com PTU (25 mg/dia). Seus antecedentes familiares não apresentavam alterações, exceto por sua mãe também portadora de DG.

Aos seis anos de idade, foi diagnosticada com coriorretinite à esquerda, de etiologia desconhecida e tratada com corticosteroides endovenosos.

Aos sete anos de idade, foi internada no departamento de Pediatria com dor e edema no joelho esquerdo de três semanas de duração, com posterior envolvimento do joelho contralateral e articulações tibiotarsais, que impediam a deambulação. Não houve relato de febre, *rash*, nem queixas respiratórias ou gastrointestinais.

O exame clínico revelou sinais inflamatórios simétricos nos joelhos, tornozelos, articulações metatarsofalângicas e punhos. Houve também edema pré-tibial, sem dermatopatia, uveíte anterior esquerda com hiperemia conjuntival, e exoftalmia bilateral com retração palpebral.

Os exames de laboratório revelaram: anemia normocrômica microcítica (hemoglobina: 9,5 g/dL); trombocitose (460.000 plaquetas/uL); elevada velocidade de

Recebido em 17/1/2010. Aprovado após revisão em 14/1/2011. Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse.

Centro Hospitalar do Médio Ave - Unidade de Famalicão - Hospital de S. Marcos - Braga, Portugal.

1. Licenciatura em Medicina - Interna Complementar de Pediatria - Centro Hospitalar do Médio Ave - Famalicão

2. Licenciatura em Medicina - Assistente Hospitalar de Pediatria e Reumatologia Pediátrica - Centro Hospitalar do Médio Ave - Famalicão

3. Licenciatura em Medicina - Assistente Hospitalar de Pediatria - Hospital de S. Marcos - Braga

4. Licenciatura em Medicina - Assistente Hospitalar de Oftalmologia - Hospital de S. Marcos - Braga

5. Licenciatura em Medicina - Assistente Hospitalar de Endocrinologia - Hospital de S. Marcos - Braga

Correspondência para: Sónia Carvalho. Serviço de Pediatria, C.H. Médio-Ave- Unidade de Famalicão - 4761-917 V.N.Famalicão, Portugal.

Tel.: 00351 918822430. E-mail: sonia070673@yahoo.com.br.

hemossedimentação (VHS) Westergreen (101 mm/h); títulos negativos para os anticorpos antinuclear (ANA), antimieloperoxidase (ANCA-MPO), anti-DNA de dupla hélice (anti-dsDNA) e fator reumatoide (FR); elevada gamaglobulina; e função tireóidea normal.

Melhora clínica da artrite com tratamento com deflazacort (1 mg/kg/d) e ibuprofeno (40 mg/kg/d) e resolução da uveíte (tratada com ciclopentolato e corticosteroides tópicos) foram observadas após três meses. Houve normalização da VHS, do nível de hemoglobina e da contagem de plaquetas. Os anticorpos ANCA e anti-dsDNA permaneceram negativos.

Redução gradual dos corticosteroides foi iniciada até um quarto da dose inicial em dias alternados, quando se observou recidiva da artrite nos dois joelhos e articulações tibiotarsais. Nessa ocasião, a VHS era de 84 mm/h e, pela primeira vez, o nível de ANCA-MPO foi positivo, com concomitante negatividade para os anticorpos FR, ANA e anti-dsDNA. Iniciou-se terapia com metotrexato (15 mg/m²/semana), obtendo-se melhora clínica acentuada e sustentada.

Atualmente, aos dez anos de idade, a menina permanece clinicamente assintomática em uso de metotrexato, e, a título de curiosidade, sua mãe foi diagnosticada com lúpus discoide.

DISCUSSÃO

O aparecimento de poliartrite em uma criança com DG tratada com PTU apresenta algumas dificuldades no diagnóstico diferencial. Tais dificuldades devem-se ao fato de que artrite associada com ANCA-MPO positivo pode ser induzida pelo próprio PTU.^{3,4} Entretanto, a remissão dos sintomas, a ausência de outras manifestações de vasculite ou positividade para ANCA sem a suspensão do PTU não corroboram tal hipótese. Artrite associada com doença inflamatória intestinal é outra possibilidade, mas não houve manifestações gastrointestinais nem mucocutâneas em quatro anos de seguimento, tornando essa teoria menos provável. Outro aspecto pertinente e controverso é o fato de que o hipertireoidismo também pode induzir por si só a formação de ANCA.³⁻⁵

A artropatia associada a DG caracteriza-se por tumefação de partes moles e alterações periosteais dos dedos das mãos, dos pés e extremidades inferiores causando baqueteamento (Figuras 1 e 2). Em geral, ocorre até 30 anos após o diagnóstico inicial de DG, sendo mais comum em pacientes submetidos à ablação com iodo radioativo.⁶ Nossa paciente não tinha nenhum sinal clínico nem radiológico de acropaquia tireóidea.

Acreditamos que AIJ seja a hipótese mais provável e que a coriorretinite possa ter sido sua primeira manifestação, confirmada no segundo episódio de uveíte. Ainda reforçando essa



Figura 1
Face da criança. Exoftalmia. Rubor malar.



Figura 2
Membros inferiores. Limitação de flexão dos joelhos (sequela).

ideia está o fato de que a doença tireóidea autoimune parece estar associada a outras doenças imunológicas, incluindo AR de início na idade adulta. Elas compartilham a mesma fisiopatologia, que inclui perda da autotolerância, destruição de tecido imune

causada por vários fatores, e ocorrência simultânea na família, sugerindo uma base genética comum ou fatores ambientais. O polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) no gene *PTPN22* da proteína tirosina fosfatase foi recentemente associado com um aumento do risco de desenvolver AR, assim como de outros distúrbios autoimunes, como as doenças tireóideas autoimunes e LES,^{7,8} mas isso não foi testado na nossa paciente.

Outros SNPs dentro do gene *IL2RA/CD25* previamente associados com *diabetes mellitus* tipo 1, DG e esclerose múltipla foram recentemente associados à AIJ.^{9,10}

Um relato de AR e DG concomitantes em uma mulher adulta e de DG em sua irmã foi publicado por Bourikas *et al.*¹¹ Esses autores discutem as causas de artrite inflamatória e o caso ilustra a predisposição genética para autoimunidade.

Com o presente caso enfatizamos as dificuldades encontradas durante o diagnóstico diferencial de uma artrite inflamatória em uma criança com DG.

REFERENCES

REFERÊNCIAS

- Jenkins RC, Weetman AP. Disease Associations with Autoimmune Thyroid Disease. *Thyroid*. 2002; 12(11):977-88.
- Mathieu E, Fain O, Sitbon M, Thomas M. Systemic Adverse Effect of Antithyroid Drugs. *Clin Rheumatol*. 1999; 18:66-8.
- Pietszkowski NC, Carvalho GA, Souza HN, Werka CR, Borazo LA, Graf H *et al*. Auto-imunidade ANCA (Anticorpo Anti-Citoplasma de Neutrófilos) positiva induzida por propiltiouracil: relato de caso e revisão da literatura. *Arq. Bras. endocrinol. metab*. 2007; 51(1):136-41.
- Branka BN, Milos MN, Sladjana A, Svetlana Z, Mirjana B. Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated autoimmune diseases induced by antithyroid drugs: comparison with idiopathic ANCA vasculitides. *Arthritis Res Ther*. 2005; 7:R1072-R1081.
- Gumà M, Salinas I, Reverter JL, Roca J, Valls-Roc M, Juan M *et al*. Frequency of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody in Graves' Disease Patients Treated with Methimazole. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(5):2141-6.
- Elaine M. Thyroid acropachy. An Unusual Feature of Graves Disease and Related Disorders. *Graves Disease, A Practical Guide*. Jefferson, NC: McFarland and Company Publishers; 2001.
- Hinks A, Worthington J, Thomson W. The association of PTPN22 with rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology*. 2006; 45:365-68.
- Hinks A, Barton A, John S, Bruce I, Hawkins C, Griffiths CE *et al*. Association between the PTPN22 gene and rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis in a UK population: further support that PTPN22 is an autoimmunity gene. *Arthritis Rheum*. 2005; 52(6):1694-9.
- Hinks A, Barton A, Shephard N, Eyre S, Bowes J, Cargill M *et al*. Identification of a Novel Susceptibility Locus for Juvenile Idiopathic Arthritis by Genome-Wide Association Analysis. *Arthritis Rheum*. 2009; 60(1):258-63.
- Hinks A, Ke X, Barton A, Eyre S, Bowes J, Worthington J *et al*. Association of the *IL2RA/CD25* Gene With Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009; 60(1):251-7.
- Bourikas LA, Sidiropoulos PI, Goulielmos GN, Boumpas DT, Kritikos HD. Concomitant onset of Graves disease and rheumatoid arthritis after a serious life event. *J Clin Rheumatol*. 2006; 12(6):326-27.