

Ocorrência de doenças autoimunes tireoidianas em pacientes com doenças reumáticas

Teresa Cristina Martins Vicente Robazzi¹, Luis Fernando Fernandes Adan²

RESUMO

Anormalidades na função tireoidiana e presença de autoanticorpos da tireoide têm sido frequentemente descritas em pacientes com doenças reumatológicas autoimunes, como síndrome de Sjögren, artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico e esclerodermia. São limitados os dados sobre prevalência e características clínicas de tireoidite autoimune em outras doenças reumatológicas, tais como febre reumática e lúpus eritematoso sistêmico juvenil. Os autores revisaram as associações de doenças autoimunes endócrinas e reumáticas, avaliando as diversas faixas etárias e condições clínicas. O levantamento bibliográfico foi realizado por meio de busca por artigos científicos indexados em bancos de dados de ciências da saúde em geral, como Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Medline/PubMed e Scientific Eletronic Library Online (SciELO). Utilizaram-se os seguintes descritores: “rheumatic autoimmune diseases and autoimmune thyroid diseases”, “thyroid disorders and rheumatic diseases”, “thyroiditis and rheumatic diseases”, “autoimmune diseases and thyroid”, e “pediatric rheumatic diseases and autoimmune thyroid diseases”. Este estudo mostrou que, apesar de resultados contraditórios na literatura, há maior prevalência da associação entre doenças autoimunes da tireoide e doenças reumáticas, destacando-se a possibilidade de mecanismos patogênicos comuns entre as doenças.

Palavras-chave: doenças reumáticas, criança, adulto, tireoidite autoimune.

© 2012 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

INTRODUÇÃO

As doenças autoimunes (DAI) são divididas em órgão-específicas e não específicas.¹ As doenças autoimunes da tireoide (DAIT) são consideradas órgão-específicas, sendo representadas pela doença de Graves e pela tireoidite de Hashimoto (TH) ou tireoidite autoimune crônica (TAC). A TAC é a DAIT mais comum, e é considerada o protótipo das DAI órgão-específicas, caracterizada por infiltração linfocítica difusa da glândula tireoidiana, presença de anticorpos antitireoglobulina (anti-Tg) e anti-peroxidase tireoidiana (anti-TPO) e anormalidades endócrinas, variando desde o hipotireoidismo ao mixedema.^{1,2}

Apesar de específicos para DAIT, os anticorpos anti-Tg e anti-TPO têm sido relatados em muitos pacientes com doenças

não tireoidianas, e até mesmo na população normal.^{1,2} Por outro lado, uma alta prevalência de autoanticorpos dirigidos contra antígenos específicos não tireoidianos tem sido descrita em pacientes com DAIT, como, por exemplo, a pesquisa de fatores antinucleares (FAN) em células HEp-2, com significado clínico desconhecido^{3,4} e positividade entre 9%–35%,^{4,5} chegando a 75% e 69% entre os pacientes com anti-TPO e anti-Tg positivos, respectivamente.⁵ É provável que uma resposta imune policlonal órgão-específica e não específica possa existir nos pacientes com DAIT.^{3,5}

Anormalidades na função tireoidiana e a presença de autoanticorpos da tireoide têm sido frequentemente descritas em pacientes com doenças reumatológicas, com diferentes resultados de acordo com diversos autores (Tabela 1). O objetivo

Recebido em 09/05/2011. Aprovado, após revisão, em 05/03/2012. Os autores declaram a inexistência de conflito de interesse.

Serviço de Reumatologia Pediátrica, Universidade Federal da Bahia – UFBA.

1. Reumatologista Pediátrica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia – UFBA; Professora-Adjunta do Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia – UFBA

2. Endocrinologista, UFBA; Professor Adjunto do Departamento de Pediatria, UFBA

Correspondência para: Teresa Cristina Martins Vicente Robazzi. Rua Altino Seberto de Barros, 241/702 – Itaigara. CEP: 41810-908. Salvador, BA, Brasil. E-mail: trobazzi@gmail.com

Tabela 1

Associação entre doenças reumáticas e doenças autoimunes tireoidianas

Doença reumática	Mecanismo fisiopatológico	Associação com DAIT	Participação genética	Principal doença tireoidiana	Alteração hormonal mais frequente
Síndrome de Sjögren	Resposta autoimune policlonal ^{3,8,9}	+ ^{3,8,9,11}	HLA-B8 e DR3 ^{1,6-9}	TH ¹³	Hipotireoidismo clínico e subclínico ^{8,12}
Lúpus eritematoso sistêmico	Resposta autoimune policlonal, drogas, síndrome do T3 baixo, acaso ^{17,18,22}	+ ^{17,19}	HLA-B8 e DR3 Gene de suscetibilidade em 5q14.3-q15 ^{20,21}	TH ^{17,22}	Hipotireoidismo clínico e subclínico ^{18,22,23}
Artrite reumatoide	Resposta autoimune policlonal ⁵	+ ^{3,5,28-31}	HLA-DR3 HLA-DR4 HLA-A24 ^{24,26}	TH ^{3,5,28-31}	Hipotireoidismo ³¹
AIJ	Resposta autoimune policlonal	+ ⁶³⁻⁶⁹	+ ⁶⁸	TH ^{23,63-69}	Hipotireoidismo subclínico ⁶³⁻⁶⁹
Esclerodermia	Resposta autoimune policlonal, fibrose da glândula ^{1,39}	+ ^{39,42}	HLA-DR15 ⁴⁰	TH ^{11,41}	Hipotireoidismo ^{39,42-44}
PR/ACG/outras vasculites	?	?	?	TH ^{1,46}	Hipotireoidismo ⁴⁷⁻⁴⁹
Febre reumática	?	? Relatos em pacientes com DCRC ^{53,54,56-60}	?	TH ⁶⁰	Hiper/hipotireoidismo ⁵⁹
Fibromialgia	?	?	?	ATA + ⁷²	Diminuição dos hormônios da tireoide após estímulo com TRH ⁷¹

AIJ: artrite idiopática juvenil; PR: polimialgia reumática; ACG: arterite de células gigantes; DAIT: doença autoimune da tireoide; TH: tireoidite de Hashimoto; DCRC: doença cardíaca reumática crônica; AAT: anticorpos antitireoidianos; TRH: hormônio liberador de tireotrofina; +: positiva; ?: inconclusiva.

deste estudo foi realizar uma revisão sobre a associação de doenças autoimunes endócrinas e reumáticas, avaliando as diversas faixas etárias e condições clínicas.

DOENÇAS AUTOIMUNES TIREOIDIANAS E REUMÁTICAS

Síndrome de Sjögren

A associação entre DAIT e Síndrome de Sjögren (SS) é a mais descrita na literatura, principalmente em mulheres adultas, com anticorpos antitireoidianos (AAT) e anticélula parietal positivos, sugerindo a presença de fatores ambientais e genéticos comuns, com mecanismos patogênicos semelhantes. O papel dos antígenos de histocompatibilidade (HLA) dos haplótipos HLA-B8 e DR3 tanto na DAIT quanto na SS primária (SSp) é sugerido pela alta frequência desses haplótipos em pacientes caucasianos com as referidas doenças.^{1,6-9}

As glândulas lacrimais, salivares e tireoides são muito semelhantes dos pontos de vista histológico e funcional, com grande suscetibilidade ao dano imunológico. As lesões histopatológicas nas glândulas salivares e tireoide evidenciam um infiltrado focal ou difuso de linfócitos T, sugerindo

uma mesma resposta autoimune direcionada ao epitélio da glândula salivar e às células foliculares tireoidianas, respectivamente.^{8,9} Hansen *et al.*¹⁰ encontraram cinco casos de sialoadenite autoimune focal em 19 pacientes com DAIT, semelhante ao demonstrado em pacientes com cirrose biliar primária. Assim, em alguns casos pode ser difícil estabelecer claramente se o envolvimento salivar e ocular da SS representa manifestação extratireoidiana de DAIT ou, inversamente, se esta é uma manifestação extraexócrina da SS.

Um estudo retrospectivo envolvendo 218 pacientes com DAIT constatou DAI em 13,7% dos casos, nos quais as mais frequentes foram SS e lúpus eritematoso sistêmico (LES).¹¹ A SSp é 10 vezes mais frequente em pacientes com DAIT, e a TH apresenta-se nove vezes mais frequente em pacientes com SSp em relação à população geral. A principal causa de doença da tireoide na SSp é a TH, e a alteração hormonal mais frequente é o hipotireoidismo.⁸

Em pacientes com SSp, hipotireoidismo e tireotoxicose foram encontrados em 14% e 1,8% dos casos, respectivamente.¹² Em outro estudo com 479 pacientes com SS, a frequência de TH encontrada foi maior que na população geral (6,26% e entre 1%–2%, respectivamente), sem aumento da frequência, no entanto, para a doença de Graves. Além disso, sintomas de

SS, como conjuntivite *sicca* e xerostomia, têm sido relatados em até 32% dos pacientes com TH.¹³ Por outro lado, 10% dos pacientes com DAIT e FAN positivo terão diagnóstico de SS, reforçando mais uma vez a possibilidade de resposta autoimune policlonal contra autoantígenos órgão-específicos e não específicos.³

Portanto, há uma tendência da maioria dos autores de se rastrear periodicamente a função tireoidiana em toda mulher adulta com SS, mesmo nas pacientes sem sintomas compatíveis com doença tireoidiana, e a possível coexistência de SS em toda mulher com DAIT, o que é justificável pelas diversas referências na literatura associando SS e DAIT.⁸

Lúpus eritematoso sistêmico

A associação entre LES e disfunção tireoidiana foi descrita pela primeira vez em 1961, por meio de relatos de associação entre LES e TH.^{14,15} Apesar de o estudo de Scofield¹⁶ não evidenciar maior risco de DAIT no paciente com LES, diversos estudos demonstram essa associação.¹⁷⁻¹⁹

Embora o mecanismo patogênico permaneça desconhecido, a influência genética foi sugerida em um estudo de 35 famílias com vários casos de LES concomitante com DAIT, em que identificou-se um gene de suscetibilidade em 5q14.3-q15 (principal *locus* de suscetibilidade para o LES, também encontrado na DAIT) que pode ser compartilhado por pacientes com LES e DAIT, evidenciando uma potencial ligação genética entre as duas doenças.²⁰ Outro estudo sugere que nos pacientes com LES e TH a presença de HLA-B8 e DR3 é significativamente maior em relação à população geral.²¹

As alterações tireoidianas mais comuns nos pacientes com LES são o hipotireoidismo clinicamente manifesto e o subclínico,^{22,23} estimados em aproximadamente 5,7%, cinco vezes mais frequente em relação à população geral.¹⁸ A associação entre LES e doença de Graves é menos descrita, variando em diferentes estudos de 0%–8,9%, sem aumento na prevalência em relação à população normal.^{18,22-24}

A autoimunidade é um dos diversos mecanismos patogênicos envolvidos na disfunção tireoidiana no LES – outros incluem o efeito de drogas, como corticosteroides ou imunossuppressores, o efeito da doença sistêmica de base (síndrome do T3 baixo, ou síndrome do eutireoidismo doente), a ingestão de iodo ou, simplesmente, o acaso.¹⁷

Quando se avalia a função tireoidiana nos pacientes com LES, devemos lembrar alguns fatores de interferência, como idade do paciente, uso de imunossuppressores e atividade da doença. Doenças sistêmicas agudas e crônicas estão associadas a uma diminuição significativa do T3 total e livre, situação conhecida por síndrome do T3 baixo (*low-T3*

syndrome; sick euthyroid syndrome; nonthyroidal illness syndrome), descrita em pacientes com várias condições clínicas e cirúrgicas e após uso de drogas como amiodarona, propranolol, anti-inflamatórios não hormonais (AINH) e corticosteroides.¹⁷ Os corticosteroides inibem levemente a secreção do hormônio tireoestimulante (TSH), e os AINH interferem na ligação com as proteínas carreadoras, diminuindo a concentração sérica dos hormônios tireoidianos.¹⁸ A prevalência da referida síndrome é controversa, variando de 0%–47,8%, segundo diferentes autores.²²

Os estudos avaliando a atividade da doença no LES e disfunção tireoidiana não são conclusivos, com resultados contraditórios.¹⁷ No entanto, pacientes com maior atividade clínica e gravidade do LES apresentam alterações significativas no eixo hipotálamo-hipofisário-tireoidiano, mesmo sem evidência de doença da tireoide. Os níveis de T3 diminuem e os de T3 reverso aumentam, com poucas horas de início da doença, proporcionalmente à gravidade e à duração da mesma.²² Na população adulta, questiona-se ainda se a presença de LES é um fator de risco independente para as anormalidades tireoidianas ou se é uma associação coincidente, uma vez que o grupo de maior risco para a doença (mulheres jovens) é também o grupo de maior risco para TH.¹⁷

É fato, no entanto, que uma grande variedade de sinais e sintomas pode refletir manifestações tanto da doença da tireoide como do LES e, pela associação que existe entre essas doenças, deve-se estar atento para a presença de sintomas inespecíficos em um paciente com LES, sobretudo com baixa atividade da doença, para a possibilidade de doença da tireoide subjacente.¹⁷

Os anticorpos anti-Tg e anti-TPO têm sido encontrados com maior frequência no LES em relação à população geral, mesmo em pacientes que não apresentam doença da tireoide, variando de 14%–68% em diferentes estudos, com aumento na positividade naqueles com disfunção tireoidiana.¹⁷⁻²²

Em relação ao LES juvenil, hipotireoidismo e AAT foram encontrados em 9% e em 20%–34% dos pacientes, respectivamente.²⁵ Em outro estudo, anti-Tg foi evidenciado em sete de 12 pacientes com LES juvenil (58,3%), com níveis séricos normais de TSH, T3 e T4 em todos os pacientes.²³

Artrite reumatoide

A associação entre DAI, com ou sem disfunção tireoidiana, também é descrita em pacientes adultos com AR, com mecanismo patogênico ainda incerto.⁵ A associação do HLA-DR2 e DR4 com as formas soronegativa e soropositiva da AR e a maior presença dos antígenos HLA-A24, DR3 e DR4 nos pacientes com AR e TH foram evidenciadas por alguns autores.²⁴⁻²⁶

A positividade dos autoanticorpos tireoidianos foi detectada em 11% dos pacientes com AR,²⁷ variando nas diferentes séries de 2%–32%.^{3,5,28–31} Em estudo com 58 casos de AR em famílias do Reino Unido, 6% dos pacientes tinham doenças da tireoide e 5% dos homens e 15% das mulheres tinham anti-TPO.³⁰ Em outro estudo, com 101 pacientes com AR da Grécia, 12,9% tinham anti-TPO contra 8,6% dos controles.²⁷ Resultados semelhantes foram encontrados na Noruega e no Canadá.^{31,32} Innocencio *et al.*,³³ encontraram positividade de anti-Tg de 32% e de anti-TPO de 4%. El-Sherif *et al.*³⁴ relataram aumento de distúrbios da tireoide em pacientes com AR e/ou LES. Buchanan *et al.*³⁵ demonstraram aumento estatisticamente significativo da associação entre TH e AR. Além disso, Silman *et al.*³⁶ relataram alta frequência de TH e AAT não só em pacientes com AR, mas também em suas famílias. Deighton *et al.*³⁷ observaram maior prevalência de AR em parentes de mesmo gênero e grau com doenças da tireoide em comparação àqueles sem doença de tireoide.

Apesar de várias séries relatarem um aumento de DAIT na AR, há controvérsias entre a presença desses anticorpos e a função hormonal.³⁸ Atzeni *et al.*⁵ encontraram positividade de 37,1% e de 22,9% para os anticorpos anti-TPO e anti-Tg, respectivamente e, destes, apenas 2,8% apresentaram hipotireoidismo subclínico. Isso pode estar relacionado com a presença de uma tireoidite subclínica ou com interações entre T4 livre ou AAT com outros fatores no soro, tais como o fator reumatoide (FR), positivo em 65% e 69% dos pacientes com anti-TPO e anti-Tg positivos, respectivamente.⁵

Um estudo encontrou associação três vezes maior entre doença da tireoide (hipotireoidismo e TH) e mulheres adultas com diagnóstico de AR, em relação a mulheres-controle da mesma região demográfica.³¹

Esclerodermia e doença mista do tecido conectivo

A associação entre esclerodermia e doença da tireoide é a única em que a doença pode resultar em fibrose da glândula tireoide, na ausência de infiltrado linfocitário.^{1,39}

Um estudo italiano avaliou a frequência de AAT e analisou a associação genética com antígenos HLA de classe II em 85 pacientes com esclerodermia. A proporção de pacientes com anticorpos anti-Tg e anti-TPO foi de 12% e de 19%, respectivamente. Indivíduos com anticorpos anti-TPO apresentaram maior frequência do alelo HLA-DR15 que os pacientes sem esses anticorpos, sugerindo que o HLA-DR15 pode ser um marcador de imunogenicidade para a formação de anticorpos anti-TPO.⁴⁰

Um caso de esclerodermia foi encontrado em um grupo de 506 pacientes com TH e em outro com 218 pacientes com DAIT.^{11,41} Kahl *et al.*,³⁹ em estudo prospectivo, demonstraram que 18 (23%) de 77 pacientes clinicamente eutireoidianos com esclerodermia tiveram alterações nas provas de função da tireoide. Além disso, oito (10%) apresentaram hipotireoidismo, quatro dos quais com AAT. Esses resultados confirmam os de Gordon *et al.*,⁴² em que 14% e 25% dos pacientes com esclerodermia apresentavam fibrose grave da tireoide e hipotireoidismo, respectivamente. Além disso, seis de sete pacientes com hipotireoidismo (85,7%) tinham valores altos para AAT. No estudo de De Keyser *et al.*,⁴³ de 39 pacientes com esclerodermia em condições clínicas estáveis e amplamente avaliados para a presença de doença da tireoide, dois apresentavam hipotireoidismo enquanto outros sete apresentavam eutireoidismo, porém com resposta exagerada do TSH ao hormônio liberador de tireotrofina, compatível com hipotireoidismo subclínico. AAT e ultrassonografias de tireoide foram positivos em 18% dos pacientes. Esses resultados indicam um aumento da frequência de hipotireoidismo clinicamente manifesto e subclínico em pacientes com esclerodermia estável, que parece ser de natureza autoimune,⁴³ o que foi confirmado por outro estudo realizado em 36 pacientes com esclerodermia.⁴⁴

Alguns casos da associação entre esclerodermia localizada ou morfeia com TH também foram publicados, com o objetivo de sugerir a possibilidade de que mesmo as formas localizadas podem compartilhar uma patogênese autoimune.¹ Em doença mista do tecido conjuntivo, AAT foram encontrados em 25% dos pacientes e hipotireoidismo clínico em menos de 20%.⁴⁵

Polimialgia reumática e vasculites

Apesar de a polimialgia reumática (PMR) e a arterite de células gigantes (ACG) serem estudadas desde 1971, não há ainda opinião definitiva sobre uma associação com TH.^{1,46} Myklebust *et al.*,⁴⁷ e Barrier *et al.*,⁴⁸ em estudos prospectivos com 287 e 39 pacientes, respectivamente, não encontraram associação entre PMR ou ACG e anormalidades tireoidianas. Wiseman *et al.*,⁴⁹ entretanto, em estudo com 367 pacientes, encontraram hipotireoidismo em 4,9% deles.

Dos 250 pacientes com TH, Dent *et al.*⁵⁰ encontraram sete (2,8%) com PMR ou ACG, com prevalência de 9,3% em mulheres com idade acima de 60 anos. Quanto à prevalência de doenças da tireoide na PMR ou na ACG, dois estudos prospectivos controlados excluíram qualquer associação entre elas,^{47,48} em contraste, portanto, com outros autores que encontraram risco aumentado de doença da tireoide nesses pacientes.^{1,49}

O maior desses estudos foi realizado em 367 pacientes, com 4,9% apresentando hipotireoidismo. Deve-se notar que, embora os resultados fossem estatisticamente significativos, os controles populacionais de 84 participantes normais tiveram uma taxa anormalmente baixa de doença.⁴⁹

No que se refere à associação de TAC com outras vasculites, há relatos de casos esporádicos e, talvez, não suficientes para estabelecer uma relação entre as mesmas. Entre os casos mais interessantes estão aqueles de arterite de Takayasu⁵¹ e as vasculites associadas a IgA ou púrpura de Henoch-Schönlein.⁵² Nesse contexto, no entanto, atenção especial deve ser dada à possibilidade de falsa positividade ou reatividade cruzada induzida pela presença de AAT ou ANCA no soro. A presença de reatividade cruzada entre TPO e moléculas mieloperoxidase (MPO) foi estudada por Haapala *et al.*⁵³ em soros de seis pacientes com TH e quatro pacientes com vasculite sistêmica, evidenciando-se que as moléculas TPO e MPO continham epítopos de reação cruzada expostos nas moléculas desnaturadas, podendo causar achados de anticorpos falso-positivos nos ensaios imunoenzimáticos de fase sólida.

Além disso, Farsi *et al.*⁵⁴ observaram que alguns soros positivos para anticorpos anti-TPO reconheciam a MPO “normal”, mas a maioria dos soros de pacientes com TAC e p-ANCA positivo nos neutrófilos humanos reconheciam também um MPO “anormal”. Por outro lado, uma pequena proporção da MPO-ANCA pode reagir com TPO e ser inativada pelo calor, dando resultados falso-positivos para p-ANCA nos neutrófilos humanos fixados no etanol.⁵⁵ Os anticorpos anticardiolipina e antifosfolípide também foram descritos na TAC, mas raramente associados a uma síndrome verdadeira.⁵⁶

Febre reumática

Na literatura, são escassos os estudos avaliando a associação entre disfunção tireoidiana e febre reumática em que todos em adultos são portadores de doença cardíaca reumática crônica (DCRC).

As primeiras referências à associação entre febre reumática e disfunção da tireoide ocorreram em 1961, com o estudo de seis mulheres portadoras de cardiopatia valvular reumática que evoluíram com tireoidite, anticorpo anti-Tg e hipertireoidismo.^{57,58}

Desde então, poucos estudos surgiram na literatura, com resultados contraditórios, não encontrando associação entre febre reumática e DAIT⁵⁷ ou evidenciando maior frequência de algum tipo de disfunção tireoidiana nos pacientes portadores de DCRC.^{53,55,59-61}

Um estudo retrospectivo com 76 pacientes apresentando DCRC evidenciou tireotoxicose, hipotireoidismo e AAT

positivo com função tireoidiana normal em nove, três e sete pacientes, respectivamente.⁶⁰ Mais recentemente, Ertugrul *et al.*⁶¹ evidenciaram maior frequência de TH em pacientes com estenose mitral reumática (16 de 55; 29%) em relação aos seus controles saudáveis. Ambos os estudos sugerem a possibilidade de associação entre DCRC e doença tireoidiana, necessitando, no entanto, de estudos complementares.

Artrite idiopática juvenil

O primeiro relato de associação de artrite idiopática juvenil (AIJ) com TH foi apresentado como relato de caso em 1968,⁶² com nova referência na literatura apenas em 1975, de um caso de hipotireoidismo secundário à TH associado a coma diabético no curso clínico de um paciente com AIJ.⁶³

Em 1980, Fisher *et al.*⁶⁴ descreveram o caso de uma adolescente de 15 anos que teve diagnóstico de *diabetes mellitus* tipo 1 e de TH aos 6 e 9 anos, respectivamente, e desenvolveu quadro clínico compatível com AIJ poliarticular com FR e FAN positivos. Naquela ocasião os autores levantam a possibilidade de alguma associação entre as doenças, desconsiderando a possibilidade de casualidade.

Posteriormente, TH foi diagnosticada em 12 de 27 crianças com diagnóstico de AIJ (44,4%), das quais a maioria eram meninas (91,7%) com a forma pauciarticular da doença (75%). Dessas pacientes, 85%, 11,1% e 3,7% apresentavam função tireoidiana normal, hipotireoidismo compensado e tireotoxicose, respectivamente. Anti-Tg positivo foi encontrado em 17 pacientes (63%) e anti-TPO em sete (25,9%), com elevação simultânea de ambos os anticorpos em 18,5% dos casos.²³

Em 2001, Koga *et al.*⁶⁵ descreveram o caso de uma adolescente de 17 anos com diagnóstico de AIJ aos 6 anos de idade, forma pauciarticular, FAN positivo e FR negativo, e que desenvolveu TH com hipotireoidismo aos 7 anos. Aos 17 anos a paciente teve diagnóstico de colangite autoimune, evoluindo em seguida com doença de Graves. Os autores chamaram a atenção para as semelhanças fisiopatológicas encontradas nos órgãos alvos na TH, na cirrose biliar primária e no líquido sinovial da AIJ pauciarticular: níveis elevados de citocinas, como o fator de necrose tumoral- α , interleucina-1 β e receptor solúvel de interleucina-2.

Em 2002, um estudo com 66 pacientes com AIJ mostrou frequência de AAT em nove pacientes (14%): anti-Tg em três casos, anti-TPO em cinco casos e anti-Tg e anti-TPO em um caso (nove meninas, das quais oito pauciarticular e uma poliarticular). Em três pacientes houve alteração da ecotextura no parênquima da glândula tireoide na ultrassonografia, com diagnóstico de TH (4,5%), incidência maior em relação à população geral (1%–2%).⁶⁶

Prahalad *et al.*⁶⁷ consideraram que pelo menos 12,6% dos parentes dos pacientes com AIJ tinham pelo menos uma DAI, em comparação com 4% dos parentes dos controles ($P < 0,000001$). Entre as várias DAI, a prevalência de TH foi significativamente maior nos parentes de pacientes ($P = 0,0008$), enquanto a prevalência de outros transtornos não foi significativamente diferente.

Em um estudo italiano com 151 pacientes com AIJ, 14 (9,3%) apresentaram hipotireoidismo subclínico (10 mulheres e quatro homens, idade média de 7,4 anos e intervalo de 2,3–14,9 anos). Dois deles apresentaram TH. Não houve casos de hipotireoidismo clínico e bioquímico entre as crianças com AIJ. Dezesete pacientes (11,9%) apresentaram AAT positivos (16 mulheres; idade mediana de 9,2 anos), com anti-TPO em seis, anti-Tg em cinco e ambos em seis crianças. Entre essas, nove (6%) tiveram um padrão ultrassonográfico hipocogênico, compatível com TH.⁶⁸

Um estudo envolvendo quatro centros de reumatologia pediátrica de Israel, com 66 pacientes com AIJ, revelou incidência maior de AAT (anti-Tg e anti-TPO positivos em 11,3% e 7,9%, respectivamente) e hipotireoidismo subclínico (12% dos casos) em relação à população normal. Nenhum paciente apresentava hipotireoidismo clinicamente manifesto ou sintomas relacionados à glândula tireoidiana, e todos apresentavam a forma pauciarticular da doença. Os autores sugeriram possíveis mecanismos patogênicos envolvendo AIJ e DAIT: efeitos imunomoduladores dos AAT, mimetismo molecular entre epítomos tireoidianos e órgãos-específicos, e ligação genética entre autoimunidade tireoidiana e suscetibilidade para o desenvolvimento da AIJ.⁶⁹

Por outro lado, um estudo mais recente avaliando 80 pacientes com AIJ só evidenciou TH em quatro pacientes (5%), dos quais a maioria (três) era do gênero feminino, com tipos de início sistêmico em um deles, artrite relacionada à entesite em outro e poliarticular nos outros dois. O status da função tireoidiana nesses pacientes foi de eutireoidismo, hipotireoidismo subclínico, hipotireoidismo e hipertireoidismo, respectivamente. Ao contrário dos achados dos demais autores na literatura, não houve nenhum caso de TH nas formas de AIJ pauciarticular, assim como não houve associação estatisticamente significativa entre AIJ e TH. Os autores atribuíram esse achado, possivelmente, à baixa frequência de meninas (33%) e de formas de AIJ pauciarticular no estudo, características demográfica e clínica muito relacionadas à TH nas demais séries.⁷⁰

Em relação à doença de Graves, só há um relato de dois casos associados à AIJ. O diagnóstico de doença de Graves precedeu o diagnóstico de AIJ poliarticular FR positivo em

10 anos no primeiro caso, e foi diagnosticada cinco anos após o início da AIJ psoriásica no outro. A doença de Graves é sabidamente uma DAI, estando associada ao sistema maior de histocompatibilidade e ao receptor inibitório de célula T, CTLA-4. Apesar da provável associação entre AIJ e TH, permanece incerto se uma ligação genética semelhante existe entre doença de Graves e AIJ.⁷¹

Fibromialgia

Pacientes com fibromialgia (FM) apresentam diminuição da secreção dos hormônios da tireoide duas horas após estímulo com TRH, quando comparados a controles.⁷² Outro estudo encontrou prevalência de 20%–24% de AAT em pacientes com FM, sem evidência de doença tireoidiana franca, sobretudo entre os pacientes mais idosos e na pós-menopausa.⁷³

CONCLUSÃO

O desenvolvimento de DAIT no curso de DAI reumatológicas é frequente, apesar de permanecerem lacunas obscuras quanto a sua patogênese e a seu significado clínico. Em relação à patogênese, diversas hipóteses são propostas: participação de autoanticorpos, sobreposição entre a DAIT e algumas DAI e reação inflamatória sistêmica associada à tireoidite. A maioria dos achados limita-se à ocorrência de AAT e alterações subclínicas, necessitando de estudos adicionais para avaliar o impacto clínico das alterações tireoidianas nos pacientes reumáticos. Maiores estudos também são necessários no que se refere à faixa etária infantojuvenil, na qual se evidenciam poucas séries descritas, abordando apenas a AIJ.

REFERENCES

REFERÊNCIAS

1. Punzi L, Betterle C. Chronic autoimmune thyroiditis and rheumatic manifestations. *Joint Bone Spine* 2004; 71(4):275–83.
2. Mavragani CP, Danielides S, Zintzaras E, Vlachoyiannopoulos PG, Moutsopoulos HM. Antithyroid antibodies in antiphospholipid syndrome: prevalence and clinical associations. *Lupus* 2009; 18(12):1096–9.
3. Tektonidou MG, Anapliotou M, Vlachoyiannopoulos P, Moutsopoulos HM. Presence of systemic autoimmune disorders in patients with autoimmune thyroid diseases. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(9):1159–61.
4. Soy M, Guldiken S, Arkan E, Altun BU, Tugrul A. Frequency of rheumatic diseases in patients with autoimmune thyroid disease. *Rheumatol Int* 2007; 27(6):575–7.
5. Atzeni F, Doria A, Ghirardello A, Turiel M, Batticciotto A, Carrabba M *et al.* Anti-thyroid antibodies and thyroid dysfunction in rheumatoid arthritis: prevalence and clinical value. *Autoimmunity* 2008; 41(1):111–5.

6. D'Arbonneau F, Ansart S, Le Berre R, Dueymes M, Youinou P, Pennec YL. Thyroid dysfunction in primary Sjögren's syndrome: a long-term followup study. *Arthritis Rheum* 2003; 49(6):804–9.
7. Tunc R, Gonen MS, Acbay O, Hamuryudan V, Yazici H. Autoimmune thyroiditis and anti-thyroid antibodies in primary Sjögren's syndrome: a case-control study. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(5):575–7.
8. Jara LJ, Navarro C, Brito-Zerón MP, García-Carrasco M, Escárcega RO, Ramos-Casals M. Thyroid disease in Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol* 2007; 26(10):1601–6.
9. Alfari N, Curiel R, Tabbara S, Irwing MS. Autoimmune thyroid disease and Sjögren syndrome. *J Clin Rheumatol* 2010; 16(3):146–7.
10. Hansen BU, Lindgren S, Eriksson S, Henricsson V, Larsson A, Manthorpe R *et al*. Clinical and immunological features of Sjögren's syndrome in patients with primary biliary cirrhosis with emphasis on focal sialadenitis. *Acta Med Scand* 1988; 224(6):611–9.
11. Gaches F, Delaire L, Nadalon S, Loustaud-Ratti V, Vidal E. Fréquence des maladie auto-immunes chez 218 patients atteints de pathologie thyroïdiennes auto-immunes. *Rev Med Interne* 1998; 19(3):173–9.
12. Lazarus MN, Isenberg DA. Development of additional diseases in a population of patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(7):1062–4.
13. Zeher M, Horvath IF, Szanto A, Szodoray P. Autoimmune thyroid diseases in a large group of Hungarian patients with primary Sjögren's syndrome. *Thyroid* 2009; 19(1):39–45.
14. White RG, Bass BH, Williams E. Lymphadenoid goitre and the syndrome of systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1961; 1(7173):368–73.
15. Hijmans W, Doniach D, Roitt IM, Holborow EJ. Serological overlap between lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and thyroid autoimmune disease. *Br Med J* 1961; 2(5257):909–14.
16. Scofield RH. Autoimmune thyroid disease in systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14(3):321–30.
17. Kumar K, Kole AK, Karmakar PS, Ghosh A. The spectrum of thyroid disorders in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* [Epub ahead of print] 2010 Jul 25.
18. Markenson JA. Rheumatic manifestations of endocrine diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22(1):64–71.
19. Anwar S, Gibofsky A. Musculoskeletal manifestations of thyroid disease. *Rheum Dis Clin North Am* 2010; 36(4):637–46.
20. Namjou B, Kelly JA, Kilpatrick J, Kaufman KM, Nath SK, Scofield RH *et al*. Linkage at 5q14.3-15 in multiplex systemic lupus erythematosus pedigrees stratified by autoimmune thyroid disease. *Arthritis Rheum* 2005; 52(11):3646–50.
21. Scherbaum W. Pathogenesis of autoimmune thyroiditis. *Nuklearmedizin* 1993; 16:241–9.
22. Antonelli A, Fallahi P, Mosca M, Ferrari SM, Ruffilli I, Corti A *et al*. Prevalence of thyroid dysfunctions in systemic lupus erythematosus. *Metabolism* 2010; 59(6):896–900.
23. Mihailova D, Grigorova R, Vassileva B, Mladenova G, Ivanova N, Stephanov S *et al*. Autoimmune thyroid disorders in juvenile chronic arthritis and systemic lupus erythematosus. *Adv Exp Med Biol* 1999; 455:55–60.
24. Wartofsky L, Burman KD. Alterations in thyroid function in patients with in systemic illness: the "euthyroid sick syndrome". *Endocr Rev* 1982; 3(2):164–217.
25. Eberhard BA, Laxer RM, Eddy AA, Silverman ED. Presence of thyroid abnormalities in children with systemic lupus erythematosus. *J Pediatr* 1991; 119(2):277–9.
26. Punzi L, Schiavon F, Ramonda R, Cavasin F, Ruffatti A, Todesco S. Anti-thyroid antibody in synovial fluid as a revealing feature of seronegative autoimmune thyroiditis. *Clin Rheumatol* 1991; 10(2):181–3.
27. Andonopoulos AP, Siambi V, Makri M, Christofidou M, Markou C, Vagenakis AG. Thyroid function and immune profile in rheumatoid arthritis. A controlled study. *Clin Rheumatol* 1996; 15(6):599–603.
28. Innocencio RM, Romaldini JH, Ward LS. Thyroid autoantibodies in autoimmune diseases. *Medicina (B Aires)* 2004; 64(3):227–30.
29. Chan AT, Al-Saffar Z, Bucknall RC. Thyroid disease in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40(3):353–4.
30. Walker DJ, Griffiths M, Griffiths ID. Occurrence of autoimmune diseases and autoantibodies in multicase rheumatoid arthritis families. *Ann Rheum Dis* 1986; 45(4):323–6.
31. Shiroky JB, Cohen M, Ballachey ML, Neville C. Thyroid dysfunction in rheumatoid arthritis: a controlled prospective survey. *Ann Rheum Dis* 1993; 52(6):454–6.
32. Magnus JH, Birketvedt T, Haga HJ. A prospective evaluation of antithyroid antibody prevalence in 100 patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1995; 24(3):180–2.
33. Innocencio RM, Romaldini JH, Ward LS. High prevalence of thyroid autoantibodies in systemic sclerosis and rheumatoid arthritis but not in the antiphospholipid syndrome. *Clin Rheumatol* 2003; 22(6):494.
34. El-Sherif WT, El Gendi SS, Ashmawy MM, Ahmed HM, Salama MM. Thyroid disorders and autoantibodies in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients. *Egypt J Immunol* 2004; 11(2):81–90.
35. Buchanan WW. The relationship of Hashimoto's thyroiditis to rheumatoid arthritis. *Geriatrics* 1965; 20(11):941–8.
36. Silman AJ, Ollier WE, Bubel MA. Autoimmune thyroid disease and thyroid autoantibodies in rheumatoid arthritis patients and their families. *Br J Rheumatol* 1989; 28(1):18–21.
37. Deighton CM, Fay A, Walker DJ. Rheumatoid arthritis in thyroid disease positive and negative same-sexed sibships. *Br J Rheumatol* 1992; 31(1):13–7.
38. Biró E, Szekanez Z, Czirják L, Dankó K, Kiss E, Szabó NA *et al*. Association of systemic and thyroid autoimmune diseases. *Clin Rheumatol* 2006; 25(2):240–5.
39. Kahl LE, Medsger TA Jr, Klein I. Prospective evaluation of thyroid function in patients with systemic sclerosis (scleroderma). *J Rheumatol* 1986; 13(1):103–7.
40. Molteni M, Barili M, Eisera N, Scrofani S, Mascagni B, Zulian C *et al*. Anti-thyroid antibodies in Italian scleroderma patients: association of anti-thyroid peroxidase (anti-TPO) antibodies with HLA-DR15. *Clin Exp Rheumatol* 1997; 15(5):529–34.
41. Becker KL, Ferguson RH, McConahey WM. The connective-tissue diseases and symptoms associated with Hashimoto's thyroiditis. *N Engl J Med* 1963; 268:277–80.
42. Gordon MB, Klein I, Dekker A, Rodnan GP, Medsger TA Jr. Thyroid disease in progressive systemic sclerosis: increased frequency of glandular fibrosis and hypothyroidism. *Ann Intern Med* 1981; 95(4):431–5.

43. De Keyser L, Narhi DC, Furst DE, Huberman AK, Ross R, Clements J *et al.* Thyroid dysfunction in a prospectively followed series of patients with progressive systemic sclerosis. *J Endocrinol Invest* 1990; 13(2):161–9.
44. Ghayad E, Tohme A, Haddad F, Haddad C, Choueiry R. Scleroderma with anomalies of the thyroid function. 7 cases. *Ann Med Interne (Paris)* 1997; 148(4):307–10.
45. Hämeenkorpi R, Hakala M, Ruuska P, Mäkitalo R, Tiilikainen A, Forsberg S. Thyroid disorder in patients with mixed connective tissue disease. *J Rheumatol* 1993; 20(3):602–3.
46. Gordon T, Isenberg D. The endocrinologic associations of the autoimmune rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum* 1987; 17(1):58–70.
47. Myklebust G, Gran JT. A prospective study of 287 patients with polymyalgia rheumatica and temporal arteritis: clinical and laboratory manifestations at onset of disease and at the time of diagnosis. *Br J Rheumatol* 1996; 35(11):1161–8.
48. Barrier JH, Abram M, Brisseau JM, Planchon B, Grolleau JY. Autoimmune thyroid disease, thyroid antibodies and giant cell arteritis: the supposed correlation appears fortuitous. *J Rheumatol* 1992; 19(11):1733–4.
49. Wiseman P, Stewart K, Rai GS. Hypothyroidism in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *BMJ* 1989; 298(6674):647–8.
50. Dent RG, Edwards OM. Autoimmune thyroid disease and the polymyalgia rheumatica-giant cell arteritis syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1978; 9(3):215–9.
51. Korinek J, Lubanda JC, Karetova D, Linhart A, Novakova L, Krivanek J *et al.* Takayasu's disease associated with autoimmune thyroiditis and celiac disease. Clinical course and limitations of treatment. *J Mal Vasc* 2001; 26(3):191–5.
52. Magro CM, Crowson AN. A clinical and histologic study of 37 cases of immunoglobulin A-associated vasculitis. *Am J Dermatopathol* 1999; 21(3):234–40.
53. Haapala AM, Hyöty H, Parkkonen P, Mustonen J, Soppi E. Antibody reactivity against thyroid peroxidase and myeloperoxidase in autoimmune thyroiditis and systemic vasculitis. *Scand J Immunol* 1997; 46(1):78–85.
54. Farsi A, Turchini S, Azzurri A, Domeneghetti MP, Passaleva A. Some anti-thyroperoxidase antibodies positive sera give a pANCA pattern on ethanol-fixed human neutrophils: cross-reactivity or false positives? *Autoimmunity* 1997; 25(2):117–22.
55. Goswami R, Shah P, Bal CS, Singh B, Ammini AC, Talwar KK. Thyrotoxicosis, rheumatic heart disease and fever. *Int J Cardiol* 1994; 47(1):31–5.
56. Osundeko O, Hasinski S, Rose LI. Anticardiolipin antibodies in Hashimoto's disease. *Endocr Pract* 2001; 7(3):181–3.
57. Cesarman E, Serrano P, Quijano F, Garcia Moreno E. Rheumatic fever, nonspecific chronic thyroiditis and hyperthyroidism. *Arch Inst Cardiol Mex* 1961; 31:430–46.
58. Macleod MD. Thyroid function in patients with rheumatic heart disease. *Scott Med J* 1985; 30(1):23–4.
59. Furbetta D, Solinas P. Study of thyroid function in subjects with acquired cardiac valve defects. *Cardiol Prat* 1970; 21(4):273–6.
60. Haslett C, Douglas JG, Munro JF. Rheumatic heart disease and thyroid status. *Scott Med J* 1983; 28(1):17–20.
61. Ertugrul DT, Yavuz B, Yalcin AA, Kucukazman M, Ata N, Yenigun EC *et al.* Hashimoto's thyroiditis is a frequent occurrence in patients with rheumatic mitral stenosis. *J Heart Valve Dis* 2008; 17(6):635–8.
62. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 44-1968 N Engl J Med 1968; 279(18):987–96.
63. Tanae A, Oseki T, Hibi I. Development of hypothyroidism due to chronic thyroiditis and diabetic coma during the clinical course of juvenile rheumatoid arthritis – a case study. *Horumon To Rinsho* 1975; 23(6):551–5.
64. Fisher M, Nussbaum M, Abrams CA, Shenker IR. Diabetes mellitus, Hashimoto's thyroiditis, and juvenile rheumatoid arthritis. *Am J Dis Child* 1980; 134(1):93–4.
65. Koga Y, Kuromaru R, Takada H, Hara T. Juvenile idiopathic arthritis associated with autoimmune thyroid disorders and autoimmune cholangitis. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40(8):942–3.
66. Alpigiani MG, Cerboni M, Bertini I, d'Annunzio G, Haupt R, Iester A *et al.* Endocrine autoimmunity in young patients with juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20(4):565–8.
67. Prahald S, Shear ES, Thompson SD, Giannini EH, Glass DN. Increased prevalence of familial autoimmunity in simplex and multiplex families with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46(7):1851–6.
68. Stagi S, Giani T, Simonini G, Falcini F. Thyroid function, autoimmune thyroiditis and coeliac disease in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44(4):517–20.
69. Harel L, Prais D, Uziel Y, Mukamel M, Hashkes P, Harel G *et al.* Increased prevalence of antithyroid antibodies and subclinical hypothyroidism in children with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2006; 33(1):164–6.
70. Unsal E, Oren O, Salar K, Makay B, Abaci A, Ozhan B *et al.* The frequency of autoimmune thyroid disorders in juvenile idiopathic arthritis. *Turk J Pediatr* 2008; 50(5):462–5.
71. Trigone D, Rettig P, Finkel TH, Cron RQ. Graves disease and juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J* 2005; 3:226–8.
72. Appenzeller S, Pallone AT, Natalin RA, Costallat LT. Prevalence of thyroid dysfunction in systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol* 2009; 15(3):117–9.
73. Pamuk ON, Cakir N. The frequency of thyroid antibodies in fibromyalgia patients and their relationship with symptoms. *Clin Rheumatol* 2007; 26(1):55–9.