

Plasmaférese pré-tireoidectomia em paciente com tireotoxicose e hepatotoxicidade por propiltiouracil: relato de caso

Plasmapheresis before thyroidectomy in a patient with thyrotoxicosis and hepatotoxicity by propylthiouracil: case report

Ronald Freire de Almeida¹, Ana Paula Comarella²,
Márcio Barcelos Silveira³, Alex Rocha Bernardes da Silva⁴,
Alessandra Ferri Casini⁵

SUMÁRIO

A tireotoxicose é uma rara síndrome clínica decorrente da exacerbação do hipertireoidismo, de etiologia e fatores desencadeantes diversos. A abordagem terapêutica pode ser realizada por meio de medicamentos para bloqueio da síntese, secreção e/ou inibição da ação periférica hormonal, além de terapia dirigida aos fatores desencadeantes. Entretanto, em casos refratários, a plasmaférese surge como importante opção de tratamento. Relatamos o caso de um paciente com doença de Graves, internado com quadro de hepatotoxicidade grave por propiltiouracil, que evoluiu com tireotoxicose, sendo indicada plasmaférese para rápida redução dos hormônios tireoidianos, em preparo para a tireoidectomia total. Arq Bras Endocrinol Metab. 2013;57(4):322-6

Descritores

Tireotoxicose; plasmaférese; hepatotoxicidade; tireoidectomia

SUMMARY

Thyrotoxicosis is a rare clinical syndrome resulting from an exacerbation of hyperthyroidism, with various etiology and triggering factors. Its approach may be accomplished by blocking the synthesis of hormones, their secretion and/or inhibition of their peripheral action, besides treating the triggering factors. However, in refractory cases, plasmapheresis appears as an important option for treatment. We report a patient with Graves' disease who was admitted with thyrotoxicosis and signs of severe hepatotoxicity induced by propylthiouracil. Plasmapheresis was indicated, with the aim of rapidly reducing thyroid hormones in the preparation for total thyroidectomy. Arq Bras Endocrinol Metab. 2013;57(4):322-6

Keywords

Thyrotoxicosis; plasmapheresis; hepatotoxicity; thyroidectomy

¹ Serviço de Radiologia e Endocrinologia, Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes, Universidade Federal do Espírito Santo (HUCAM-UFES), Vitória, ES, Brasil
² Serviço de Endocrinologia, HUCAM-UFES, Vitória, ES, Brasil
³ Unidade de Hemoterapia, Hemocentro, Vitória, ES, Brasil
⁴ Serviço de Clínica Médica, HUCAM-UFES, Vitória, ES, Brasil
⁵ Clínica de Tireoide, Vitória, ES, Brasil

Correspondência para:
Alessandra Ferri Casini
Av. Nossa Senhora dos Navegantes, 581
29050335 – Vitória, ES, Brasil
aferricasini@gmail.com

Recebido em 5/Dez/2012
Aceito em 16/Mar/2013

INTRODUÇÃO

Tireotoxicose é uma doença caracterizada pela exacerbação do hipertireoidismo, responsável por 1% a 2% das admissões hospitalares. Seu tratamento fundamenta-se em medidas de suporte e controle do hipertireoidismo por meio do bloqueio da síntese, secreção e/ou inibição da ação periférica dos hormônios tireoi-

dianos, além do controle dos fatores desencadeantes. Em casos não responsivos, a plasmaférese é um procedimento hematológico intensivo que tem sido utilizado no tratamento da crise tireotóxica, por promover troca terapêutica dos elementos plasmáticos, com rápida estabilização dos níveis séricos de triiodotironina (T3) e tiroxina (T4) (1,2).

OBJETIVO

Relatar o caso de um paciente com tireotoxicose e hepatotoxicidade por propiltiouracil (PTU), submetido à plasmaférese pré-operatória com rápida normalização dos níveis hormonais e posterior realização de tireoidectomia total.

RELATO DO CASO

A.A.S., masculino, 37 anos, casado, residente em Teixeira de Freitas, BA, procurou atendimento médico em janeiro de 2009 com queixas de emagrecimento (aproximadamente 13 kg em 2 meses), associado a sudorese, insônia, agitação e exoftalmia. Os exames revelaram: hormônio tireoestimulante (TSH) $< 0,004 \mu\text{UI/mL}$ (VN: 0,3-5,5 $\mu\text{UI/mL}$), tiroxina livre (T4L) 5,5 ng/dL (VN: 0,8-1,7 ng/dL), e ultrassonografia (US) de tireoide evidenciou bócio difuso e alteração ecotextural. Diagnosticado hipertireoidismo por doença de Graves e iniciado PTU 1.500 mg/dia. Evoluiu com icterícia, dor abdominal e adinamia três semanas após início da medicação. Admitido pela primeira vez no pronto-socorro do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes (HUCAM) com os seguintes exames: TSH $< 0,004 \mu\text{UI/mL}$ (VN: 0,3-5,5 $\mu\text{UI/mL}$), T4L 1,6 ng/dL (VN: 0,8-1,7 ng/dL), aspartato aminotransferase (AST) 84 U/L (VR: 15-37 U/L), alanina aminotransferase (ALT) 147 U/L (VR: 30-65 U/L), gama glutamil transferase (Gama GT) 46 U/L (VR: 5-85 U/L), fosfatase alcalina (FA) 1.190 U/L (VR: 50-136 U/L), bilirrubina total (BT) 31,2 mg/dL (VR: até 1,0 mg/dL), bilirrubina direta (BD) 20 mg/dL (VR: até 0,3 mg/dL), bilirrubina indireta (BI) 10,4 mg/dL (VR: até 0,8 mg/dL), tempo de atividade da protrombina (TAP) 96% (VR: 80-100%), albumina 3,4 g/dL (VR: 3,4-5,0 g/dL).

Suspensão PTU, iniciados dexametasona 8 mg/dia e propranolol até a dose de 200 mg/dia, uma vez que o paciente apresentou piora da taquicardia, sudorese intensa e agitação. Evoluiu com piora progressiva dos exames: AST 112 U/L, ALT 293 U/L, T4L $> 7,7 \text{ ng/dL}$. Realizou US abdominal sem anormalidades, sorologia para hepatite A negativa, marcadores sorológicos para hepatite B - HBsAg negativo, Anti-HBs positivo, Anti-HBc IgM e IgG negativos. Autoanticorpos como antimitocôndria e antimúsculo liso também foram negativos. Indicada tireoidectomia total para normalização rápida dos níveis hormonais, visto que estava contrain-

dicado o uso de antitireoidianos e o iodo radioativo levaria tempo para início de ação.

EVOLUÇÃO DO CASO

Após definição de conduta terapêutica cirúrgica, o paciente necessitava de preparo pré-operatório no que diz respeito ao controle hormonal. Desse modo, foi então encaminhado à plasmaférese, com extração de 2.555 ml de plasma. Dosagem hormonal realizada imediatamente após o procedimento: T4L 2,4 ng/dL – remoção superior a 68%, comparado ao último valor anteriormente citado (Figura 1).

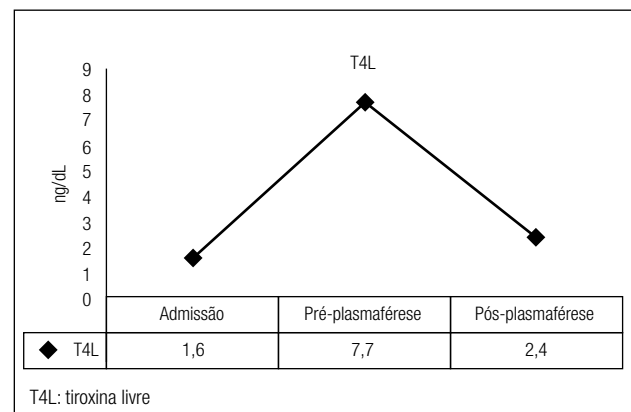


Figura 1. Relação hormonal e plasmaférese.

A evolução dos exames laboratoriais do início do tratamento até após a plasmaférese está mostrada na tabela 1.

Submetido à tireoidectomia total, entretanto evoluiu com intercorrências clínicas, tais como hipotensão arterial e hipoglicemia (glicemia sérica 21 mg/dL), ambas responsivas a volume e glicose hipertônica, respectivamente. Associado ao quadro apresentou espasmos musculares revertidos com gluconato de cálcio endovenoso. Evoluiu com difícil desmame ventilatório, sem resposta a estímulos dolorosos. Foi submetido à tomografia computadorizada de crânio, a qual foi normal. Parecer da neurologia sugeriu encefalopatia multifatorial (causas metabólicas, hemodinâmicas e isquêmicas) e polineuropatia do paciente crítico. Entretanto, após cinco dias de tratamento de suporte sem melhora clínica, realizou-se novo T4L, cujo valor foi 0,6 ng/dL. Iniciada, então, levotiroxina 200 mcg/dia com melhora clínica progressiva, recuperação da fala, deglutição e movimentos de membros.

Tabela 1. Evolução dos exames laboratoriais

	Pré-PTU	Pós-PTU	Admissão	Pré-plasmáférese	Pós-plasmáférese	VR
Hemoglobina (g/dL)	13,6	13,7	13,7	10,4	9,7	13,5 a 18
Plaquetas (mil/mm ³)	124	185	160	71	57	140 a 450
Bilirrubina total (mg/dL)	-	20	31,2	22	18,6	Até 1,1
Bilirrubina direta (mg/dL)	-	6,97	20	17,7	14,79	Até 0,3
Bilirrubina indireta (mg/dL)	-	13	10,4	4,3	3,8	Até 0,8
AST (U/L)	-	71	84	112	121	15 a 37
ALT (U/L)	-	114	147	293	203	30 a 65
FA (U/L)	-	953	1.190	1.249	183	50 a 136
Gama GT (U/L)	-	-	46	61	69	5 a 85
Albumina (g/dL)	-	-	3,4	2,1	2,2	3,4 a 5,0
TAP (%)	-	-	96%	100%	36,4%	80 a 100
TSH (μUI/mL)	< 0,004	-	< 0,004	0,008	0,019	0,3 a 5,5
T4 L (ng/dL)	5,5	1,1	1,6	> 7,7	2,4	0,8 a 1,7

(-): não disponível; PTU: propiltiouracil; VR: valor de referência; AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase; FA: fosfatase alcalina; Gama GT: gama glutamil transferase; TAP: tempo de atividade de protrombina; TSH: hormônio tireoestimulante; T4L: T4 livre.

Recebeu alta após dois meses de internação também em uso de calcitriol 1,5 mcg/dia e carbonato de cálcio 4,5 g/dia. Exames hormonais de alta: TSH 4,2 μUI/mL e T4L 1,4 ng/dL. Todos os demais exames laboratoriais anteriormente alterados encontravam-se normais nesse momento.

DISCUSSÃO

Relatamos um caso clínico de doença de Graves, inicialmente tratado com altas doses de PTU que evoluiu com hepatotoxicidade e descompensação clínica após suspensão do antitireoidiano.

Atualmente, existem três modalidades terapêuticas para o tratamento do hipertireoidismo: drogas antitireoidianas, iodo radioativo e cirurgia. A escolha, se não houver contraindicação a algum dos métodos, depende da disponibilidade do local, experiência do médico-assistente e preferência do paciente (3). Em virtude da hepatotoxicidade medicamentosa apresentada pelo paciente, foram aventadas as possibilidades de realização de iodo radioativo ou tireoidectomia, uma vez que o uso de outra droga antitireoidiana, a exemplo do tapazol, estaria contraindicado. Optamos pela cirurgia devido à gravidade do caso, uma vez que o iodo radioativo levaria, no mínimo, 30 dias para efeito clínico. Todavia, o risco cirúrgico de um paciente com alteração dos hormônios tireoidianos é elevado. Desse modo, em virtude da descompensação tireoidiana, indicamos a plasmáférese pré-operatória, com o objetivo de promover um *wash-out* dos hormônios tireoidianos.

Sabemos que o hormônio tireoídiano apresenta influência sobre o hepatócito. O hipertireoidismo pode cursar com disfunção hepática diretamente pelo aumento do consumo de oxigênio pelas mitocôndrias e por uma vasoconstrição em território esplâncnico, causando redução no fluxo sanguíneo e consequente hipóxia perivenular. Igualmente, pode evoluir para necrose hepática centrolubular (4-6). Pode-se observar aumento de transaminases em 27% a 33% dos pacientes (7,8), e o aumento de enzimas canaliculares, tais como FA e Gama GT, também é descrito.

Por outro lado, drogas antitireoidianas também podem levar à disfunção hepática. Na maioria dos casos, ocorre discreta e transitória elevação das transaminases, entretanto, icterícia, dor abdominal, náuseas, vômitos e anorexia são igualmente descritos. A apresentação clássica é de colestase pelo uso do metimazol e hepatite pelo PTU (9-13). Felizmente, a hepatite medicamentosa manifesta só ocorre em 0,1% a 1,1% dos casos, com recuperação na maioria dos casos após suspensão da droga. O mecanismo da lesão induzida pelas drogas antitireoidianas ainda é incerto, possivelmente ocorrendo por toxicidade direta dose-dependente ou por reação imunológica desencadeada por linfócitos (14,15).

No caso relatado, o paciente desenvolveu disfunção hepática aguda pelo PTU, necessitando de suspensão deste. Assim, a melhora e posterior normalização da disfunção hepática após suspensão do PTU reforçam a ideia da hepatotoxicidade medicamentosa. Também não podemos descartar a possibilidade de a própria tireotoxicose estar associada à lesão hepática.

A plasmaférese é uma técnica de depuração extracorpórea do sangue, procedimento no qual se extraem substâncias de alto peso molecular do plasma, como autoanticorpos, imunocomplexos, crioglobulinas, hormônios, e imunoglobulinas, seguida de reposição de albumina humana ou coloide sintético, além de solução cristalóide. Necessita ainda de reposição de plasma fresco pela possibilidade de coagulopatia não detectável em exames de rotina (16-18). É utilizada no tratamento de várias doenças e seu uso no hipertireoidismo está descrito há mais de 25 anos. Baseia-se na remoção rápida dos hormônios tireoidianos (especialmente a porção ligada a proteínas plasmáticas), diluição dos hormônios restante pela infusão de plasma e introdução de novos sítios de ligação hormonal (albumina e outras proteínas carreadoras). O uso da plasmaférese no hipertireoidismo já foi proposto como alternativa terapêutica em hepatite fulminante (19), agranulocitose, vasculite cutânea, reação urticariforme grave, tireotoxicose induzida por iodo – Categoria III da *American Association of Blood Banks* (20). Apresenta aceitável nível de segurança, possibilitando viabilidade ética do procedimento, pesando-se o risco inerente ao procedimento, os custos agregados e o benefício potencial para o paciente. Porém, ainda necessita de novos estudos para elevar o nível de evidência, os quais são dificultados pela raridade de casos relatados e falta de homogeneidade terapêutica. As indicações mais precisas e a ocorrência de efeitos colaterais, bem como seu tratamento, necessitam ser validados.

Interessante ressaltar algumas intercorrências observadas durante a evolução do caso. Do ponto de vista clínico, durante a admissão hospitalar, a despeito do uso de PTU e imediatamente após a plasmaférese e cirurgia, não podemos descartar o efeito de intercorrências graves e da cirurgia em baixar relativamente o nível de T4L, tal como ocorre na síndrome do eutireoideo doente. Outro ponto a ser destacado foi a queda do T4L de 2,4 ng/dL (pré-plasmaférese e tireoidectomia) para 0,6 ng/dL, em apenas cinco dias, para explicar seu rebaixamento do nível de consciência. Uma hipótese para esse fato seria a ação mantida da plasmaférese sobre o sequestro do hormônio livre, que foi gradativamente reduzindo seu nível. Por outro lado, do ponto de vista da plasmaférese, nosso paciente apresentou discretas complicações como coagulopatia e plaquetopenia, prontamente revertidas com infusão de concentrado de plaquetas e plasma fresco congelado.

Concluindo, temos que a plasmaférese é uma alternativa segura, efetiva e viável quando o paciente

encontra-se em tireotoxicose e outras terapias estão contraindicadas, possibilitando rápido controle hormonal e estabilização clínica como ponte para a terapêutica definitiva.

Agradecimentos: ao Sr. A.A.S., paciente do caso.

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

REFERÊNCIAS

1. Guvenç B, Unsal C, Gurkan E, Dincer S. Plasmaferesis in the treatment of hyperthyroidism associated with agranulocytosis: a case report. *J Clin Apheresis*. 2004;19:148-50.
2. Ezer A, Caliskan K, Parlakgumus A, Belli S, Kozanoglu I, Yildirim S. Preoperative therapeutic plasma exchange in patients with thyrotoxicosis. *J Clin Apheresis*. 2009;24:111-4.
3. Copper DS. Hyperthyroidism. *Lancet*. 2003;362:459-68.
4. Elias RM, Dean DS, Barsness GW. Hepatic dysfunction in hospitalized patients with acute thyrotoxicosis: a decade of experience. *ISRN Endocrinol*. 2012; doi: 10.5402/2012/325092.
5. Parolin MB, Lopes RW, Telles JEQ, Ioshii SO, Hajar N. Hepatite aguda colestática pelo propiltiouracil. Relato de caso. *Arq Gastroenterol*. 2000;37(2):129-32.
6. Malik R, Hodgson H. The relationship between the thyroid gland and the liver. *Q J Med*. 2002;95:559-69.
7. Memi E, Karras S, Tzotzas T, Krassas GE. Propylthiouracil hepatitis: report of a case and extensive review of the literature. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2012;25:331-43.
8. Huang MJ, Li K-L, Wei JS, Wu S-S, Fan KD, Liaw YF. Sequential liver and bone changes in hyperthyroidism: prospective controlled follow-up study. *Am J Gastroenterol*. 1994;89:1071-6.
9. Gauana A, Gajst O, de Felice MC, Guillen C, Sartorio G, Viale F, et al. Modificaciones de las enzimas hepáticas en suero en pacientes tirotóxicos con y sin tratamiento. *Medicina (B Aires)*. 1988;48:17-21.
10. Soares DV, Nakamura LT, Ladeira MCB, Brito SM, Henriques JLM. Disfunção hepática aguda em paciente com hipertireoidismo e hepatite por vírus B: recuperação após plasmaférese e tireoidectomia – Relato de caso. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2008;52(3):566-71.
11. Kim HJ, Kim BH, Ham YS, Yang I, Kim KJ, Dong SH. The incidence and clinical symptomatic propylthiouracil-induced hepatic injury in patients with hyperthyroidism: a single-center retrospective study. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:165-9.
12. Livadas S, Xyrafis X, Economou F, Boutzios G, Christou M, Zerva A, et al. Liver failure due to antithyroid drugs: report of a case and literature review. *Endocrine*. 2010;38:24-8.
13. Chan AOO, Ng IOL, Lam CM, Shek TWH, Lai CL. Cholestatic jaundice caused by sequential carbimazole and propylthiouracil treatment for thyrotoxicosis. *Hong Kong Med J*. 2003;9:377-80.
14. Blanco CB, Valero MA, Sanches FM, Salces LM, Gonzalez JJB, Barranco MJM. Hepatite aguda tóxica por metimazol e propiltiouracil. *Gastroenterol Hepatol*. 2007;30(5):268-70.
15. Andrade VA, Gross JL, Maia AL. Effect of methimazole pretreatment on serum thyroid hormone levels after radioactive treatment in Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:4012-6.
16. Wood L, Jacobs P. The effect of serial therapeutic plasmapheresis on platelet count, coagulation factors, plasma immunoglobulin and complement levels. *J Clin Apheresis*. 1986;3:124-8.

17. Koball S, Hickstein H, Gloger M, Hinz M, Henschel J, Stange J, et al. Treatment of thyrotoxic crisis with plasmapheresis and single pass albumin dialysis: a case report. *Artif Organs*. 2010;34:E55-8.
18. Vvas AA, Vvas P, Fillipon NL, Vijayahrishnan R, Trivedi N. Successful treatment of thyroid storm with plasmapheresis in a patient with methimazole-induced agranulocytosis. *Endocr Pract*. 2010;16:673-6.
19. Aydemir S, Ustundag Y, Bayraktaroglu T, Tekin IO, Perksoy I, Unal AU. Fulminant hepatic failure associated with propylthiouracil: a case report with treatment emphasis on the use of plasmapheresis. *J Clin Apher*. 2005;20:235-8.
20. Smith JW, Weinstein R, Hillyer KL; AABB Hemapheresis Committee, American Society for Apheresis. *Transfusion*. 2003;43(6):820-2.