

# ***Hipotiroidismo Autoimune Refratário a Altas Doses de Levotiroxina e Hipocalcemia Grave***

*apresentação de casos*

## **RESUMO**

Os fatores que dificultam a normalização do TSH no hipotiroidismo merecem atenção especial já que muitos pacientes em reposição de levotiroxina (LT4) encontram-se com TSH fora da faixa normal. Apresentamos uma paciente de 50 anos com quadro de hipotireoidismo autoimune de difícil compensação, associado à anemia, hipocalcemia severa, hipomagnesemia, alterações psíquicas e perda ponderal importante. Após a compensação do hipotiroidismo somente após 325µg/dia de levotiroxina, levantou-se a hipótese de alguma síndrome disabsortiva. Confirmado diagnóstico de doença celíaca através de dosagem de anticorpo anti-gliadina. Com instituição de dieta sem glúten houve melhora dos sintomas relacionados à disabsorção, assim como diminuição da necessidade de levotiroxina para 125µg/dia. Baseando-se em estudos que comprovam a maior prevalência de doença celíaca entre pacientes com desordens autoimunes da tireóide, tem sido proposto por vários autores a realização rotineira de *screening* para doença celíaca nesse grupo de pacientes. (Arq Bras Endocrinol Metab 2005;49/4:599-603)

**Descritores:** Hipotiroidismo; Levotiroxina; Doença celíaca; Hipocalcemia

## **ABSTRACT**

### **Autoimmune Hypothyroidism Nonresponsive to High Doses of Levothyroxine and Severe Hypocalcemia.**

The factors that make difficult the normalization of TSH in hypothyroidism need special attention because some patients on thyroxine replacement do not maintain a normal TSH. We report a 50 year-old woman with autoimmune hypothyroidism of difficult compensation, associated with anemia, hypocalcemia with a previous episode of tetany, hypomagnesemia, psychologic alterations and important weight loss. After compensation of the hypothyroidism with doses of L-thyroxine as high as 325µg/day, the hypothesis of a malabsorptive syndrome was raised. Celiac disease was confirmed by elevated serum antigliadin antibody. A gluten-free diet was instituted which improved the symptoms associated with malabsorption and reduced the L-thyroxine requirement to 125µg/day. Because several studies have shown an association of both diseases, a routine screening for celiac disease has been widely proposed in patients with autoimmune thyroid disease. (Arq Bras Endocrinol Metab 2005;49/4:599-603)

**Keywords:** Hypothyroidism; L-thyroxine; Celiac disease; Hypocalcemia

**O** HIPOTIREOIDISMO PRIMÁRIO É A ALTERAÇÃO da função tireoidiana mais freqüente e geralmente de diagnóstico e tratamento simples. Tem como causa mais comum a tireoidite auto-imune em todas as suas formas de apresentação.

**Cintia M. dos Santos Silva  
Marcus Vinicius L. de Souza**

*Serviço de Endocrinologia do  
Instituto Estadual de Diabetes e  
Endocrinologia Luis Capriglione  
(IEDE), Rio de Janeiro, RJ.*

*Recebido em 21/03/05  
Revisado em 18/07/05  
Aceito em 05/08/05*

O tratamento do hipotiroidismo consiste na reposição de hormônio tireoideano, em geral com levotiroxina ( $LT_4$ ) na dose diária que varia de 1,6 a 2,0  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$ . Algumas situações podem aumentar a necessidade de  $LT_4$ , entre elas: redução da absorção intestinal da droga em decorrência de doença da mucosa intestinal (doença celíaca, doença de Crohn, ressecção intestinal, entre outras), uso de medicamentos (sucralfate, sulfato ferroso, colestiramina, carbamazepina, fenitoína, entre outros), gravidez e, por último, a chamada "pseudomalabsorção" da levotiroxina que corresponde à não aderência ao tratamento (1,2).

Os autores relatam um caso de hipotiroidismo auto-imune (Tireoidite de Hashimoto) de difícil compensação até o diagnóstico de doença celíaca como a causa da disabsorção da levotiroxina. Será discutido o diagnóstico diferencial, focalizada a prevalência dessa associação, e discussão da importância de um *screening* para doença celíaca, principalmente em pacientes com tireoidite auto-imune de difícil compensação.

## RELATO DO CASO

I.V.B., 50 anos, feminino, avaliada inicialmente em junho de 1998, devido a um hipotiroidismo de difícil compensação por provável não aderência ao tratamento e uma suspeita de hiperparatireoidismo em função de episódio de hipocalcemia grave.

A paciente referia diagnóstico de doença tireoideana há seis anos quando foi solicitada dosagem hormonal em função de emagrecimento, insônia, nervosismo e diarreia esporádica, sendo diagnosticado na ocasião hipotiroidismo ( $T_3$  e  $T_4$  diminuídos e TSH aumentado). Com o tratamento, apresentou discreta melhora na queda de cabelo e na textura da pele. Usou várias apresentações comerciais de levotiroxina ( $LT_4$ ) e triiodotironina ( $T_3$ ) sem nunca ter conseguido normalizar os níveis séricos desses hormônios. Referia ainda depressão e instabilidade emocional. Achava a pele hiperpigmentada apesar de não haver exposição solar.

Na ocasião, estava em uso de  $LT_4$  125  $\mu\text{g}/\text{dia}$ ,  $T_3$  25  $\mu\text{g}/\text{dia}$  e cloridrato de etifedrina, devido a tonturas associadas a níveis pressóricos sempre baixos. Usava também carbonato de cálcio 1g/dia em função de hipocalcemia (descoberto após episódio de tetania). Menopausa há três anos. História familiar revela parente de primeiro grau com hipertireoidismo, pai diabético tipo 2 e falecido de cardiopatia. Ao exame físico apresentava-se bastante emagrecida, com pele ressecada, tireóide pequena, superfície irregular. Reflexo aquileu abolido, hipotensa ( $PA= 80 \times$

40mmHg) sem hipotensão postural, frequência cardíaca de 76 bpm, peso= 44kg, altura= 1,62m, índice de massa corporal= 16,7  $\text{kg}/\text{m}^2$ . Restante do exame físico sem alterações.

A avaliação laboratorial inicial confirmou a não compensação de um hipotiroidismo auto-imune, com TSH de 83  $\mu\text{U}/\text{mL}$ , além de sugerir fortemente insuficiência adrenal em função de teste de estímulo endovenoso com ACTH não responsivo, com valores de cortisol basal e aos 60 minutos respectivamente de 8,7 e 12,9  $\mu\text{g}/\text{dl}$ . Os eletrólitos não sugeriam insuficiência adrenal, com sódio de 134  $\text{mEq}/\text{L}$ , potássio de 3,4  $\text{mEq}/\text{L}$ , além de um magnésio baixo, 0,9  $\text{mEq}/\text{L}$ . O hemograma mostrava anemia (Ht: 27%, Hb: 9,0g/dl) com resultados posteriores confirmando ser uma anemia ferropriva; Ferro sérico= 16  $\mu\text{g}/\text{dl}$  (normal 37-150). Apresentava ácido Fólico e Vitamina  $B_{12}$  normais, além de atividade de protrombina (TAP) e relação do TTPA alterados (TAP= 24%, relação TTPA= 2,4).

Foi afastada a hipótese de hiperparatireoidismo em função de cálcio baixo (5,9  $\text{mg}/\text{dl}$ ) com PTH elevado e calciúria diminuída, sugerindo um quadro de hiperparatireoidismo secundário, talvez por disabsorção intestinal de cálcio.

Diante dos exames foi aumentada a dose de  $LT_4$  para 250  $\mu\text{g}/\text{dia}$ . Iniciado corticóide oral (prednisona 7,5  $\text{mg}/\text{dia}$ ) em função da provável insuficiência adrenal, além de incremento na reposição de cálcio adicionando-se magnésio. A dose de  $LT_4$  foi aumentada progressivamente até 325  $\mu\text{g}/\text{dia}$ , quando se obteve normalização do TSH e da tiroxina livre. Não houve qualquer melhora dos sintomas inicialmente atribuídos a possível insuficiência adrenal (fraqueza, astenia, depressão, perda ponderal e diarreia).

A paciente começou a relatar episódios de diarreia e dor abdominal que eventualmente a acordavam durante a noite, porém a investigação do mesmo quadro abdominal prévio mostrava endoscopia digestiva alta com gastrite antral leve, metaplasia gástrica no bulbo e na segunda porção duodenal. A colonoscopia prévia evidenciou colite segmentar em ângulo esplênico com histopatológico mostrando inflamação mínima, colite inespecífica moderada, além de exame de fezes com pesquisa de leucócitos, gorduras e hemácias negativas. Baseando-se em todos os achados laboratoriais e clínicos, foi levantada a hipótese de síndrome disabsortiva em intestino delgado, e levantada hipótese de doença celíaca ou doença de Crohn. Solicitado inicialmente exame sorológico para doença celíaca (anticorpo anti-endomísio e anti-gliadina) e anticorpo anti-célula parietal. O anticorpo anti-gliadina mostrou-se

fortemente positivo 1/30.000 (normal até 1/18 – imunofluorescência indireta), anticorpo anti-célula parietal foi negativo e anticorpo anti-endomísio não foi realizado. Tornou-se muito provável o diagnóstico de doença celíaca em função da alta positividade do anticorpo anti-gliadina, sendo iniciada dieta sem glúten, havendo excelente resposta com diminuição progressiva da dose de levotiroxina (atingiu a dose de 125µg/dia). A paciente apresentou ganho progressivo de peso (14kg em 1 ano com normalização do IMC), inclusive com síndrome edemigênica típica de síndrome de recuperação protéica normalmente observada em crianças, além da normalização dos eletrólitos (cálcio e magnésio) sem qualquer reposição via oral. O corticóide que vinha sendo administrado foi gradativamente suspenso, mesmo em situações de stress, após novo teste de estimulação com ACTH, mostrando resposta normal do cortisol (cortisol basal de 13µg/dl e 60 minutos de 28µg/dl). Houve resolução da anemia por deficiência de ferro, fato antes nunca ocorrido apesar de inúmeras reposições de ferro oral. Os principais exames laboratoriais com suas respectivas mudanças após o diagnóstico e tratamento da doença celíaca podem ser vistos na tabela 1.

## DISCUSSÃO

A descrição desse caso visa salientar que a doença celíaca pode ser diagnosticada em pacientes adultos ou idosos, mesmo sem grandes sintomas digestivos através do quadro de resistência ao tratamento com levotiroxina (LT4) em pacientes com tireoidite de Hashimoto (2).

A dose ideal de LT4 varia de acordo com a idade e o peso do paciente. Em adulto, a dose diária situa-se entre 1,6 e 2,0µg/kg/dia. A absorção de LT4 ocorre no duodeno, jejuno e íleo, principalmente no 1/3 proximal e médio do jejuno, sendo melhor em jejum, 60 minutos antes do café da manhã. O LT4 possui meia-vida de 7 dias e sua absorção costuma ser em torno de 80% da dose administrada. Em várias situações, como já referido anteriormente, esta necessidade pode aumentar.

Inicialmente foram levantadas algumas hipóteses, entre elas insuficiência poliglandular tipo 1, devido ao quadro de hipocalcemia com possível hipoparatiroidismo e insuficiência adrenal associada em função de teste de estimulação com ACTH não responsivo. A hipótese de insuficiência poliglandular auto-imune tipo 1, que apresenta como manifestações mais características o hipoparatiroidismo, a candidíase mucocutânea crônica e a doença de Addison, ocorrendo mais comumente na infância, a princípio foi descartada, uma vez que a paciente tinha 50 anos e, apesar do teste com ACTH não responsivo, tinha anticorpo anti-adrenal negativo, não possuía hiperpigmentação da pele e principalmente na evolução da paciente, chamou a atenção o fato de não ter havido qualquer melhora dos sintomas com o uso de corticóide, o que é marcante nos pacientes com insuficiência adrenal. A paciente apresentava nitidamente um quadro de hiperparatiroidismo secundário (cálcio baixo com PTH elevado) possivelmente relacionado a disabsorção no trato gastrointestinal e compatível com uma calciúria diminuída compensatoriamente. A história clínica excluía o uso contínuo de medicamentos como colestiramina, sulfato ferroso, sucralfate. Carbonato de cálcio

Tabela 1. Dados laboratoriais antes e após correção de doença celíaca.

	Dieta Normal				Dieta Sem Glúten		
	200	250	300	325	325	200	125
Dose de LT4 (µg)	200	250	300	325	325	200	125
TSH (µU/ml)	83	27	8,5	1,1	0,008	0,002	2,4
T4L (ng/dL)	0,6	1,08	0,9	1,35	1,5	2,4	1,2
Anti-TPO (U/ml)	38,8						
Cálcio (mg/dL)	5,9					9,0	
Cálcio Urinário (mg/24h)	12						
Magnésio (mEq/L)	0,9					1,4	
Cortisol (µg/dL) basal	8,7					13	
após 250µg de ACTH	30' = 12,6					30' = 24	
	60' = 12,9					60' = 28	
AP – TAP (%)	24					95	
Hto %	27					37	
Hg (g/dL)	9,0					12	
PTH (pg/mL)	0,9						

VR: TSH (0,3 – 5,5µU/mL); T4 livre (0,8 – 2,0ng/dl); anti-TPO (< 0,3U/mL); cálcio sérico (8,4 – 10,6mg/dL); calciúria 24h (50 – 250mg/24h); Mg (1,3 – 2,1mEq/L); TAP (>70%); Hematócrito – Hto (36 – 48%); Hemoglobina – Hb (12 – 16g/dl); Paratormônio – PTH (0,2 – 0,68pg/ml)

cio havia sido introduzido mais recentemente, porém em dose pequena e certamente não suficiente para justificar todo o quadro da paciente (3). A história passada ou os achados clínicos não evidenciavam outras causas de má absorção como síndrome do intestino curto, pancreatite, cirrose, insuficiência cardíaca congestiva. Apesar da ausência de sintomas digestivos maiores, o diagnóstico de doença celíaca foi levantado baseando-se na necessidade de altas doses de LT4, além de índice de massa corporal baixo, episódios esporádicos de diarreia com dor abdominal, anemia ferropriva e hipocalcemia (1). Doença de Crohn acometendo o intestino delgado seria uma outra hipótese diagnóstica; no entanto, a alta positividade do anticorpo anti-gliadina detectada evitou o prosseguimento certamente desnecessário na investigação para doença de Crohn.

A má absorção associada à doença celíaca leva não somente a redução da absorção de LT4 (que se faz ao nível jejunal), como na dependência da gravidade da disabsorção leva eventualmente a desnutrição mesmo em pacientes adultos, com conseqüente diminuição do nível sérico de albumina, provavelmente o responsável pela não responsividade inicial do teste com 250µg de ACTH. Hamrahian Amir e cols. referem, em um estudo, que 40% dos pacientes com doença crítica e hipoproteinemia têm valores subnormais tanto de cortisol basal como após o teste de estímulo com ACTH (4). O hipotireoidismo descompensado poderia ser outro fator responsável pela não resposta ao teste com ACTH. Em função da síndrome disabsortiva, a doença Celíaca também costuma cursar com hipocalcemia (a absorção de cálcio se faz ao nível jejunal), surgindo assim um quadro de hiperparatireoidismo secundário com calciúria diminuída e perda de massa óssea. Em alguns casos, além da hipocalcemia pode ocorrer hipomagnesemia associada, e no caso em questão pode também ter sido fator agravante da hipocalcemia, trazendo um estado de resistência à ação do PTH, e estes fatores associados justificariam o episódio de tetania relatado pela paciente. Pode cursar ainda com anemia ferropriva, já que a absorção do ferro se faz principalmente a nível ileal (5-7).

No caso descrito, o diagnóstico sorológico foi feito baseando-se nos altos níveis de anticorpo anti-gliadina. A especificidade da anti-gliadina IgG é de até 90% e da anti-gliadina IgA é de até 95%, com associação de IgG e IgA é de até 100%. Outros anticorpos com alta especificidade como o anti-endomísio e anti-transglutaminase tissular podem ser usados para confirmar o diagnóstico (8).

Biópsia do intestino delgado é o exame que fornece diagnóstico definitivo da doença celíaca, além de excluir a presença de linfoma duodenal, como definido no critério estabelecido pela ESFGAN (*European Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*) em Budapeste, 1989 (9,10).

A prevalência de doença celíaca tem sido invariavelmente maior em pacientes com doenças auto-imunes da tireóide do que nos grupos controles. Em estudos com *screening* sorológicos encontrou-se uma prevalência de 0 a 8,8% da doença celíaca entre pacientes com doença da tireóide (3).

Os benefícios do *screening* para doença celíaca em paciente com doença da tireóide auto-imune continuam sendo estudados, uma vez que a apresentação clínica nos pacientes com doença celíaca oligossintomática pode ser apenas com leve deficiência de alguns elementos como ferro, ácido fólico, vitamina B<sub>12</sub>, cálcio e magnésio. Vale enfatizar que até 10% da população adulta com deficiência de ferro pode ter doença celíaca associada. Diarreia e perda de peso podem não estar presentes, e muitas vezes os pacientes permanecem por anos com diagnóstico de síndrome do cólon irritável. Assim, a doença celíaca do adulto é certamente uma doença subdiagnosticada ou diagnosticada tardiamente. Estes pacientes adultos ou idosos, por conta disso, estão sujeitos a outras doenças auto-imunes sem diagnóstico (principalmente da tireóide), neoplasias (principalmente linfoma), doenças osteometabólicas (com perda de massa óssea), distúrbios de coagulação, além de anemia por deficiência de ferro e anemia megaloblástica (11). Todas essas evidências justificam a utilização de *screening*, pelo menos em pacientes com doença tireoidiana auto-imune de difícil compensação, buscando a melhora da qualidade de vida e prevenção de algumas complicações acima citadas.

## REFERÊNCIAS

1. Bonetti L, Bennet PA, Malet D, Hoff M, Louvet JP, Caron P. Gluten-induced enteropathy (Celiac Disease) revealed by resistance to treatment with levothyroxine and alfacalcidol in sixty-eight-year-old patient: A case report. *Thyroid* 2002;12:633-6.
2. Kumar V, Rajadhyaksha M, Wortsman JV. Celic diseases – Associated autoimmune endocrinopathies. *Clin Diag Lab Immunol* 2001;8:678-85.
3. Singh N, Hershman MJ. Interference with the absorption of levothyroxine. *Endocrinol Diabetes* 2003;10:347-52.
4. Hamrahian HA, Tawakalitu S, Oseni MD, Arafah MD. Measurements of serum free cortisol in critically ill patients. *N Engl J Med* 2004;350:1629-38.

- 
5. Weetman AP, Burrin JM, Mackay D, Leonard JN, Griffiths CEM, et al. The prevalence of thyroids autoantibodies in dermatitis herpertiformis. **Br J Dermatol** 1988;118:377-83.
  6. Collin P, Kaukinen K, Valimaki M, Salmi J. Endocrinological disorders and celiac disease. **Endocr Rev** 2002;23:464-83.
  7. Counsell CE, Taha A, Ruddel WSJ. Celiac disease and autoimmune thyroid disease. **Gut** 1994;35:844-6.
  8. Sategna-Guidetti C, Bruno M, Massa E, Carlino A, Predebon S, Tagliabue M, et al. Autoimmune thyroid disease and celiac disease. **Eur J Gastroenterol** 1998;10:927-31.
  9. Farrell JR, Kelly PC. Celiac sprue. **N Engl J Med** 2002; 346:180-8.
  10. Walker-Smith JA, Guandalini S, Schmitz J, Shmerling DH, Visakorpi JK. Revised criteria for diagnosis of celiac disease. **Arch Dis Child** 1990;65:909-11.
  11. Freeman H, Lemoyne M, Pare P. Coeliac disease. **Best Pract Res Clin Gastroenterol** 2002;16:37-49.

**Endereço para correspondência:**

Marcus Vinicius Leitão de Souza  
Travessa Maria Elmira 32, casa 33  
24240-260 Niterói, RJ  
E-mail: marcusleitao@terra.com.br