

Oftalmoparésia e Tiroidite de Hashimoto: uma associação invulgar

Ophthalmoparesia and Hashimoto's Thyroiditis: an uncommon association

Filipe Palavra¹, Daniela Marado², Fátima Oliveira³, Helena Gens⁴

¹ Médico interno da especialidade de Neurologia, Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar de Coimbra – E.P.E.

² Médica interna da especialidade de Medicina Interna, Serviço de Medicina, Centro Hospitalar de Coimbra – E.P.E.

³ Assistente hospitalar de Neurologia, Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar de Coimbra – E.P.E.

⁴ Assistente hospitalar graduada de Neurologia, Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar de Coimbra – E.P.E.

Correspondência: Filipe Manuel Farto Palavra › Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar de Coimbra, E.P.E. – Hospital Geral, Quinta dos Vales, S. Martinho do Bispo, 3041-853 Coimbra › filipepalavra@gmail.com

Aceitação: Artigo recebido em 24/06/2009, revisto em 10/07/2009 e aceite para publicação em 12/07/2009.

RESUMO

Introdução: A Tiroidite de Hashimoto (TH) é uma doença auto-imune cuja incidência oscila entre 1 e 4 doentes por 1000 habitantes, sendo menos frequente nos homens. Encontram-se descritos raros casos de neuropatia motora associada a TH, em que mecanismos de natureza imune foram implicados na sua génese.

Caso clínico: Descreve-se o caso de um doente de 25 anos, que recorreu ao Serviço de Urgência (SU) com queixas de diplopia, com 2 meses de evolução, não flutuante. Identificou-se uma hipo e exotropia do olho direito, com ptose ipsilateral, não conseguindo o doente realizar a convergência e o movimento conjugado horizontal bilateral. As pupilas eram isocóricas e isorreactivas, os fundos oculares normais e não havia queixas álgicas associadas. O restante exame neurológico era normal. Realizou Tomografia Axial Computorizada Crânio-Encefálica (TAC-CE) e Ressonância Magnética Crânio-Encefálica (RM-CE) que não revelaram alterações. Foi submetido a punção lombar (PL), não tendo os estudos citoquímico e microbiológico revelado alterações; não apresentava bandas oligoclonais. Sem anticorpos para HIV e *Borrelia*. O estudo da função tiroideia revelou uma TSH elevada, com T4_{livre} e T3_{livre} normais. Detectaram-se anticorpos anti-tiroglobulina e anti-peroxidase, diagnosticando-se uma TH. Os TRabs foram negativos e o doente iniciou levotiroxina. Duas semanas depois, identificou-se uma limitação da adução à esquerda, mantendo-se os défices direitos. Realizou estimulação nervosa repetitiva dos nervos facial e ulnar (normal) e foi negativo o doseamento de anticorpos anti-AchR, anti-Hu, anti-Ri, anti-Yo, anti-GM1, GM2 e GM3, anti-GQ1b, ANA, ENA, ANCA, anti-cardiolipina, anti-β2-glicoproteína-1 e anti-fosfatidilserina. Repetiu RM-CE e das órbitas, que foram novamente normais e fez tratamento com imunoglobulina humana endovenosa (IgIV) e prednisolona. Dois anos após o segundo ciclo de IgIV, mantém-se assintomático.

Discussão/Conclusão: Após exclusão das principais causas de oftalmoparésia, parece-nos possível a associação com a TH. A resposta ao tratamento imunomodulador é mais um argumento a favor de etiologia auto-imune.

PALAVRAS-CHAVE

Auto-imunidade; Oftalmoparésia; Tiroidite de Hashimoto.

SUMMARY

Background: Hashimoto's Thyroiditis (HT) is an autoimmune disease with an incidence between 1-4 patients/1000 inhabitants, being less frequent in men. There are rare cases of motor neuropathy associated, with immune mechanisms involved.

Case report: We describe the case of a male, with 25 years old, previously healthy, that went to the emergency room with complaints of a non floating diplopia, with 2 months of evolution. We identified a right eye hypo-exotropia with ipsilateral ptosis and patient couldn't achieve neither convergence nor the bilateral horizontal conjugate movement; he had no pain. The pupils were normal, as both ocular fundus and the remaining neurological examination. Brain Computerized Tomography (CT) and Magnetic Resonance (MR) didn't reveal any lesions. Cerebrospinal fluid (CSF) cytochemical and microbiological studies were normal; there were no oligoclonal bands. No antibodies against HIV and Borrelia were identified. The study of thyroid function revealed an elevated TSH, with normal fT4 and fT3. Titers of anti-thyroglobulin and anti-peroxidase antibodies were elevated and HT was diagnosed. TRabs were negative and patient began on levothyroxine. Two weeks later, limited adduction to the left was observed, maintaining right eye deficits. Repetitive stimulation on facial and ulnar territories was performed (normal) and anti-AchR titers were negative, as anti-Hu, anti-Ri, anti-Yo, anti-GM1, GM2 and GM3, anti-GQ1b, ANA, ENA, ANCA, anticardiolipin, anti- β 2-glycoprotein-1 and antiphosphatidilserin. New brain and orbital MR were performed, which kept not revealing lesions. He started on intravenous immunoglobuline (IgIV) and prednisolone. Two years after the second IgIV cycle, he maintains no neurological deficits.

Discussion/Conclusion: After exclusion of the main causes for mobility eye commitment, the association with HT seems possible. The response to the immunomodulator treatment is another argument favoring an autoimmune aetiology.

KEYWORDS

Autoimmunity; Ophthalmoparesia; Hashimoto's thyroiditis.

INTRODUÇÃO

A Tiroidite de Hashimoto (TH), também conhecida como tiroidite linfocítica crónica, é uma das doenças auto-imunes mais prevalentes na sociedade actual (1-4 casos / 1000 habitantes)¹, estimando-se a sua incidência em 0.2, 1 e 1.3% em regiões com baixa, normal ou alta ingestão de iodo, respectivamente². É muito mais frequente em mulheres (numa proporção de 18:1) e o pico de incidência regista-se pela quarta década de vida.

A TH é a forma mais comum de tiroidite linfocítica, que compreende vários tipos clínico-patológicos, como a forma clássica de TH, com bócio, a tiroidite atrofica, a tiroidite do pós-parto e ainda a hashitoxicose. Clinicamente, a forma mais prevalente da

TH cursa com um aumento da glândula tiróide (bócio), com ou sem hipotiroidismo e, em termos patológicos, em todas as variantes se encontra um infiltrado linfocitário da glândula. Aliás, a TH é o protótipo de uma doença auto-imune órgão-específica, mediada por linfócitos T CD4+. Frequentemente, associa-se a outras doenças auto-imunes, como a diabetes tipo 1 e a gastrite atrofica³.

As manifestações clínicas da TH relacionam-se sobretudo com o hipotiroidismo que resulta, mais frequentemente, da lesão da glândula tiróide pelas células da resposta imune aberrante. Uma vez que as hormonas tiroideias influenciam o metabolismo de praticamente todos os órgãos e sistemas, o rebato de um défice dessas moléculas tem, naturalmente, uma projecção sistémica.

Apesar de não constituir o quadro mais típico, as manifestações neurológicas podem ser a forma de apresentação da doença e contribuir para um grau muito significativo de incapacidade (note-se que nem todas se resolvem totalmente com a reposição hormonal). A encefalopatia de Hashimoto (que combina uma alteração do estado de consciência de evolução sub-aguda – que, no limite, pode ser um estado de coma – com convulsões e mioclónus) é apenas um exemplo do envolvimento do sistema nervoso central no contexto de uma TH, podendo, se não diagnosticada precocemente, ter um prognóstico desfavorável⁴. Também os nervos periféricos podem ser lesados e encontra-se reportada uma frequência bastante elevada de síndromes do túnel cárpico em doentes com hipotireoidismo, apontando-se como exemplo típico do envolvimento do sistema nervoso periférico⁵.

No contexto específico da TH, foram também identificados raros casos de neuropatias motoras com bloqueios de condução multifocais, associadas a títulos elevados de auto-anticorpos anti-gangliósidos e anti-tiroideus, o que reforça a necessidade de se investigar a função tiroideia em doentes com neuropatias periféricas atípicas^{6,7}.

DESCRIÇÃO DO CASO CLÍNICO

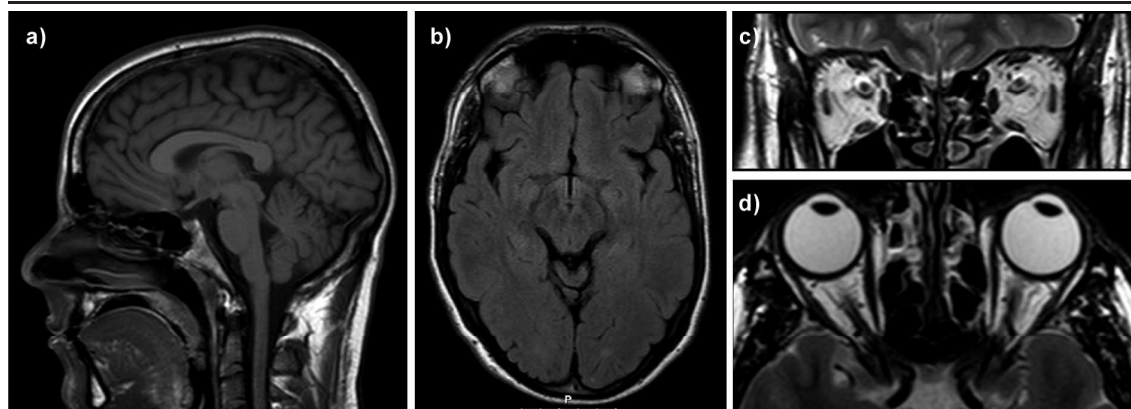
Descreve-se o caso de um doente do sexo masculino, de 25 anos de idade e raça cau-

casiana, que recorreu ao SU do nosso hospital com queixas de uma diplopia não fluutuante, com 2 meses de evolução. No início, o doente referia uma diplopia vertical, facilmente corrigível com o *tilt* da cabeça, embora 3 semanas depois o quadro se tenha agravado, surgindo um compromisso grave do olhar conjugado horizontal. Uma semana depois, apresentava já uma ligeira ptose palpebral direita e foi posteriormente nesse contexto, não se registando qualquer melhoria, que decidiu recorrer ao SU. Durante este período de tempo, nunca sentiu dor. Tinha como antecedente pessoal uma história de rinite alérgica e não se encontrava medicado com qualquer fármaco.

Ao exame neurológico, apresentava uma hipo e exotropia do olho direito, com ptose palpebral ipsilateral. O doente não conseguia realizar a convergência do olhar, assim como lhe era impossível o movimento conjugado horizontal. As pupilas encontravam-se isocóricas e isorreactivas, o fundo ocular era normal e não se identificaram quaisquer outros défices neurológicos de carácter focal.

Ainda no SU, foram realizadas uma TAC crânio-encefálica e uma angio-TAC, que não revelaram qualquer alteração de relevo. De seguida, foi solicitado um estudo por RM (crânio e órbitas), que continuou sem evidenciar qualquer lesão eventualmente relacionada com a clínica. Na Fig. 1 constam algumas das imagens obtidas por

FIG. 1: Estudo imagiológico por RM: a) plano sagital do crânio ponderado em T1; b) axial T2/FLAIR; c) plano coronal e d) plano axial das órbitas ponderados em T2. Nenhuma das imagens obtidas mostra qualquer alteração, o mesmo acontecendo nos estudos efectuados com contraste paramagnético.



RM, reforçando a ausência de lesões com tradução imagiológica.

Em termos analíticos e já depois de se ter procedido ao internamento do doente, diagnosticou-se, numa primeira fase, uma hipercolesterolemia de 5.8 mmol/l (<5.2). O estudo da coagulação foi normal e, na avaliação do risco trombofílico, identificou-se uma heterozigotia MTHFR 677C/T. Foi efectuada PL e o estudo do líquido cérebro-espinhal (LCE) foi inteiramente normal, tanto em termos citotóxicos, como microbiológicos e imunológicos (índice de IgG normal, sem se verificar a presença de bandas oligoclonais), apesar de a electroforese das proteínas do soro revelar uma hipergamapatia policlonal. No rastreio serológico, verificou-se que o doente se encontrava imune à rubéola e aos HSV, EBV e HZV e não imune à toxoplasmose e ao CMV. O "screening" da sífilis foi negativo, assim como a pesquisa de anticorpos para os HIV e *Borrelia*.

O estudo da função tiroideia revelou um hipotiroidismo sub-clínico, com TSH de 10.8 μ UI/l (normal: 0.40-4.00) e $T4_{\text{livre}}$ e $T3_{\text{livre}}$ normais. Detectaram-se anticorpos anti-tiroglobulina (315 UI/ml) e anti-peroxidase (>1000 U/ml), levando ao diagnóstico de uma TH, o que foi também corroborado pela ecografia cervical, que pôs em evidência uma tiróide de morfologia globosa e

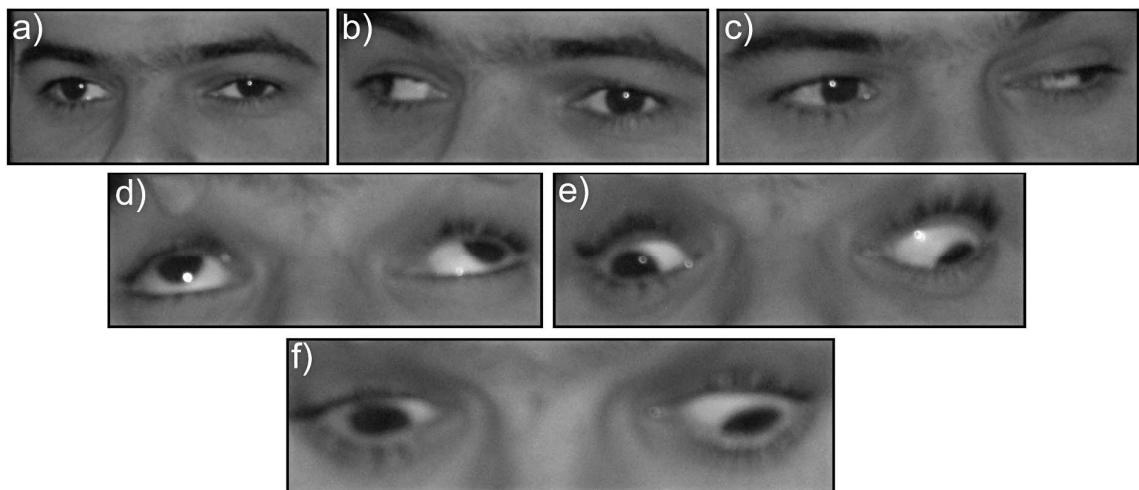
contornos relativamente regulares, sendo o parênquima acentuadamente heterogéneo, com áreas hipocogénicas e estrias hiperreflectivas, sem formações nodulares. Os TRabs foram negativos e o doente iniciou levotiroxina (0.1 mg/dia), já em regime de ambulatório.

Duas semanas depois, o doente surgiu com uma limitação na adução do olho esquerdo, mantendo-se os défices direitos e, mais uma vez, sem qualquer queixa dolorosa associada. A Fig. 2 representa as alterações observadas nas diferentes posições do olhar, sendo sugestivas de uma parésia incompleta dos nervos oculomotores e duvidosa uma eventual parésia do nervo troclear esquerdo.

Em termos electrofisiológicos, foi realizada estimulação nervosa repetitiva dos nervos facial e ulnar, que foi normal. Foram também normais os potenciais evocados visuais e o estudo dos campos visuais.

A pesquisa de anticorpos anti-receptor da acetilcolina foi negativa, assim como de anti-Hu, anti-Ri, anti-Yo, anti-GM1, GM2 e GM3, anti-GQ1b, ANA, ENA, ANCA, anti-cardiolipina, anti- $\beta 2$ -glicoproteína-1 e anti-fosfatidilserina. O doente foi submetido a novo estudo imagiológico por RM, que continuou sem revelar qualquer alteração significativa. Apesar de a probabilidade de

FIG. 2: Alterações da mobilidade ocular detectadas antes de qualquer intervenção imunomoduladora, sendo clinicamente sugestivas de uma parésia incompleta de ambos os nervos oculomotores e de eventual compromisso do nervo troclear esquerdo: a) posição de repouso; b) olhar para a direita; c) para a esquerda; d) para cima; e) para baixo; f) convergência.



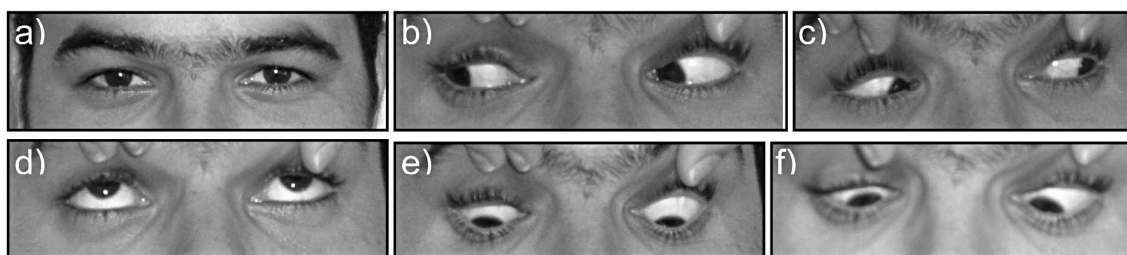
apresentar um síndrome miasténico ser muito reduzida, o doente foi submetido a uma prova terapêutica com piridostigmina, que não surtiu qualquer efeito.

Deste modo, assumindo o carácter auto-imune das oftalmoparésias, foi iniciado tratamento com IgIV (0.4 g/kg/dia, durante 5 dias) e prednisolona (1 mg/kg). O doente realizou dois ciclos de IgIV e uma descida lenta e progressiva da dose de prednisolona, em regime de ambulatório. Melhorou niti-

damente, o que se encontra documentado pela Fig. 3: consegue uma excursão completa do olhar em todas as direcções e inclusivamente a realização da convergência.

Dois anos depois do sucedido, mantém-se assintomático e sem necessidade de qualquer terapêutica imunomoduladora de suporte. Mantém, contudo, tratamento com levotiroxina, por via oral, com níveis de TSH normais, em controlos periódicos.

FIG. 3: Normalização dos movimentos oculares após tratamento com IgIV e prednisolona: a) posição de repouso; b) olhar para a direita; c) para a esquerda; d) para cima; e) para baixo; f) convergência.



COMENTÁRIO

O diagnóstico diferencial da diplopia apresentada por este doente revelou-se um verdadeiro desafio. De facto, nenhuma lesão estrutural com tradução imagiológica foi identificada, fosse a nível do sistema nervoso central, dos nervos cranianos responsáveis pela oculomotricidade ou até dos próprios músculos extra-oculares. Em termos clínicos e laboratoriais, também uma doença da junção neuromuscular se revelou improvável (note-se que foi inclusivamente realizada uma prova terapêutica com piridostigmina, que, sendo negativa, ajudou a excluir definitivamente essa hipótese), assim como distúrbios funcionais que cursam tipicamente com dor (como, por exemplo, uma enxaqueca oftalmoplégica). Como tal (e tendo sido identificada uma doença auto-imune de base), pensou-se na possibilidade de estarmos perante um fenómeno de nevrite auto-imune, como diagnóstico de exclusão.

E o facto de o doente ser portador de uma TH (com TSH superior a 10.0 μ UI/l) não

parece ser completamente inocente, neste contexto: a tiróide e o nervo periférico são estruturas ricas em gangliósidos⁸ e poder-se-á pensar, como mecanismo fisiopatológico, numa reacção cruzada de auto-anticorpos produzidos inicialmente contra os gangliósidos da tiróide (num processo de disseminação antigénica) com estruturas semelhantes no nervo periférico. Encontram-se descritos na literatura casos raros e atípicos de síndromes de Miller-Fisher recorrentes em associação a TH⁹ e, apesar de não haver uma explicação cabal, pelo menos em termos estatísticos, parece ser mais frequente o envolvimento dos nervos cranianos nestas situações, tal como no nosso caso se verificou.

O facto de não se terem identificado no soro quaisquer auto-anticorpos contra os gangliósidos mais frequentemente envolvidos (GM1, GM2, GM3, Gq1b) não parece inviabilizar o diagnóstico, pois pelo menos um caso similar foi descrito por Reisin e colaboradores⁷. Será teórica e hipoteticamente admissível a possibilidade de existir um determinado anticorpo contra um determinado antígeno, não identificável

com a metodologia laboratorial de que dispomos e que poderá ser o responsável pelas manifestações clínicas.

Nestes casos, o tratamento não se encontra perfeitamente estabelecido. Contudo, a literatura faz essencialmente referência a ciclos de IgIV (com doses que podem chegar a 2g/kg), a que se podem associar esquemas de doses variáveis de imunossupressores, de onde se destacam a azatioprina e a ciclofosfamida^{6,7}.

No nosso caso, ao fim de 2 ciclos de IgIV e de prednisolona oral (cuja dose foi decrescendo ao longo de vários meses), o doente tornou-se assintomático e assim se tem mantido, já sem qualquer terapêutica imunomoduladora. Esta resposta extremamente favorável a este tipo de fármacos poderá ser entendida como mais um argumento a suportar a hipótese de que as manifestações clínicas deste doente tiveram, de facto, um substrato auto-imune.

AGRADECIMENTOS

Dr. Pedro Velho, Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar de Coimbra – E.P.E.

Dr. Pedro Ribeiro, Serviço de Medicina, Centro Hospitalar de Coimbra – E.P.E.

Dr. Ricardo Veiga, Serviço de Neuroradiologia, Centro Hospitalar de Coimbra – E.P.E.

Dra. Sandra Freire, Serviço de Oftalmologia, Centro Hospitalar de Coimbra – E.P.E.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, Graham NM. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. *Clin Immunol Immunopathol.* 1997 Sep;84(3):223-43.
2. Teng W, Shan Z, Teng X *et al.* Effect of iodine intake on thyroid diseases in China. *N Engl J Med.* 2006 Jun 29;354(26):2783-93.
3. Shoenfeld Y *et al* (eds.). Diagnostic criteria in autoimmune diseases. Totowa, Humana Press, 2008;Chapter 41:217-20.
4. Schiess N, Pardo CA. Hashimoto's encephalopathy. *Ann N Y Acad Sci.* 2008 Oct;1142:254-65.
5. Van Dijk MA, Retsma JB, Fisher JC, Sanders GT. Indications for requesting laboratory tests for concurrent diseases in patients with carpal tunnel syndrome: a systematic review. *Clin Chem.* 2003;49:1437.
6. Toscano A, Rodolico C, Benvenega S *et al.* Multifocal motor neuropathy and asymptomatic Hashimoto's thyroiditis: first report of an association. *Neuromuscul Disord.* 2002 Aug;12(6):566-8.
7. Reisin RC, Zurrú C, Buso C, Marchesoni C, Pardal AM, Jadzinski M. Multifocal motor neuropathy, type 1 diabetes and asymptomatic Hashimoto's thyroiditis: an unusual association. *Neuromuscul Disord.* 2005 May;15(5):358-60.
8. Fishman PS, Shy ME, Hart DE, Thompson PE, Cashman NR. Antibodies to the ganglioside GD1b in a patient with motor neuron disease and thyroid adenoma. *Arch Neurol.* 1991 Nov;48(11):1188-90.
9. Polizzi A, Ruggieri M, Vecchio I, Genovese S, Rampello L, Raffaele R. Autoimmune thyroiditis and acquired demyelinating polyradiculoneuropathy. *Clin Neurol Neurosurg.* 2001 Oct;103(3):151-4.