

Hipotiroidismo e Doença de Parkinson: a respeito de um caso clínico

Hypothyroidism and Parkinson's Disease: about a clinical case

Daniela Marado¹, Filipe Palavra², Andreia Santos¹, Helena Gens³, Pedro Ribeiro⁴

¹ Médica interna da especialidade de Medicina Interna, Serviço de Medicina, Centro Hospitalar de Coimbra – E.P.E.

² Médico interno da especialidade de Neurologia, Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar de Coimbra – E.P.E.

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

⁴ Assistente hospitalar graduado de Medicina Interna, Serviço de Medicina, Centro Hospitalar de Coimbra – E.P.E.

Correspondência: Daniela Alexandra Franco Marado › Serviço de Medicina, Centro Hospitalar de Coimbra, E.P.E. – Hospital Geral, Quinta dos Vales, S. Martinho do Bispo, 3041-853 Coimbra › danielamarado@gmail.com

Aceitação: Artigo recebido em 21/09/2009, revisto em 29/12/2009 e aceite para publicação em 29/12/2009.

RESUMO

Introdução: Apesar de ser reconhecido que as alterações da função tiroideia devem integrar o grupo de eventuais causas de doença extrapiramidal, uma revisão da etiologia do parkinsonismo, na literatura, revela que os estados distiroideus são infrequentemente reportados. O aparecimento de um hipotiroidismo num indivíduo com Doença de Parkinson (DP) pode não ser facilmente detectado, pois ambas as entidades podem ter manifestações semelhantes.

Caso clínico: Descreve-se o caso de uma doente de 80 anos, que recorreu ao Serviço de Urgência (SU) por edema das pálpebras e dos membros, com dois anos de evolução e agravamento recente, tremor, fadiga e obstipação. Tinha antecedentes de DP (desde 2007), insuficiência cardíaca, hipercolesterolemia e anemia, encontrando-se medicada com levodopa, propranolol, ácido fólico, sulfato ferroso, lansoprazol, furosemida, sinvastatina e ácido acetil-salicílico. Tinha sido já observada cinco meses antes por deterioração cognitiva e alterações do comportamento, tendo sido feito o diagnóstico de um síndrome demencial. O exame objectivo revelava um tremor de repouso (tipo “pill-rolling”) de moderada amplitude e baixa frequência, envolvendo preferencialmente o membro superior direito, hipomímia, pele seca, extremidades frias e edema bilateral das pálpebras, mãos e da região pré-tibial. O estudo analítico inicial não revelou alterações significativas e o electrocardiograma mostrou uma bradicardia sinusal (55 bpm) com sinais de baixa voltagem. O estudo da função tiroideia confirmou um hipotiroidismo: TSH=67.3µU/ml, T4I<0.3ng/dl e T3I=1.1pg/ml. A doente teve alta sob levotiroxina em doses crescentes. Um ano depois, em consulta externa, observou-se uma significativa melhoria clínica (bradicinésia, edemas, letargia e obstipação) e analítica (TSH=7.38 µU/ml).

Discussão/Conclusão: A terapêutica de reposição hormonal revelou-se crucial na melhoria das manifestações extrapiramidais e de toda a constelação clínica descrita neste caso. Estas observações permitem especular sobre o papel desempenhado pelas hormonas da tiróide no metabolismo dopaminérgico e mostram como é importante pensar num hipotiroidismo, mesmo em doentes com DP já diagnosticada.

PALAVRAS-CHAVE

Doença de Parkinson; Hipotiroidismo; Parkinsonismo.

ABSTRACT

Background: Although it is commonly recognised that thyroid diseases can simulate extrapyramidal disorders, a review of the causes of parkinsonism shows that they are very briefly reported. The development of hypothyroidism in a patient with Parkinson's disease (PD) can go undetected, since the course of both diseases can involve similar features.

Case report: We describe the case of a woman, 80 years old that came to the Emergency Room (ER) with complaints of hands, feet and eyelids oedema, with near two years of evolution, but recent aggravation, tremor, fatigue and constipation. Medical history was relevant for PD (since 2007), cardiac insufficiency, hypercholesterolemia and anaemia and was under treatment with levodopa, propranolol, folic acid, ferrous sulphate, lansoprazol, furosemide, simvastatine and acetylsalicylic acid. Five months before, she was also observed because of cognitive dysfunction and behavioural abnormalities and a diagnosis of dementia was made. Physical examination revealed a pill-rolling resting tremor of moderate amplitude and low frequency, involving preferentially the right upper extremity, hypomimia, dry skin, cold extremities, bilateral eyelid, hands and pretibial oedema. Blood analysis didn't reveal any relevant abnormality and the electrocardiogram showed signs of a low voltage sinus bradycardia (55 bpm). Thyroid analyses were requested and the results confirmed a hypothyroidism: TSH=67.3µUI/ml, FT4<0.3ng/dl and FT3=1.1pg/ml. Patient was discharged under treatment with levothyroxine increasing doses. One year after, on external consultation, we observed a marked clinical (bradykinesia, oedemas, lethargy and constipation) and analytical (TSH=7.38µUI/ml) improvement.

Discussion/Conclusion: The hormone replacement therapy showed to be somehow effective on improving the extrapyramidal symptoms and the remaining clinical constellation. It is very wise to suspect hypothyroidism in patients with PD and these observations stress the possible role played by thyroid hormones in dopaminergic metabolism.

KEYWORDS

Parkinson's disease; Hypothyroidism; Parkinsonism.

INTRODUÇÃO

De entre todas as patologias endócrinas, as doenças da tiróide são das mais prevalentes em todo o mundo e o hipotireoidismo, em particular, afecta 1% da população em geral, principalmente mulheres. Trata-se de um síndrome clínico que resulta de um défice de actividade das hormonas da tiróide, conduzindo a um abrandamento muito significativo de todos os processos metabólicos, podendo mesmo ser responsável por atrasos irreversíveis do desenvolvimento psicomotor, quando ocorre em crianças¹.

Múltiplas situações podem conduzir a um hipotireoidismo e, em termos fisiopatológicos, reconhecem-se fundamentalmente os seguintes tipos: 1) primário, quando é o

resultado de uma falência da própria glândula tiróide; 2) secundário, quando existe um défice de produção de TSH pela glândula hipófise e 3) terciário, se a estimulação hipotalâmica pela TRH não for adequada. Existe ainda uma entidade rara, conhecida como resistência às hormonas tiroideas, de transmissão autossómica dominante, que pode justificar uma inactividade periférica das hormonas da tiróide por defeitos inerentes à própria estrutura dos receptores^{2,3}.

Em termos clínicos, o hipotireoidismo pode cursar com uma grande variedade de manifestações sistémicas, que são globalmente o resultado de uma diminuição do metabolismo e ainda da deposição de substâncias (particularmente de glicosaminoglicanos) nos tecidos periféricos: fadiga, obsti-

pação, intolerância ao frio, lentificação psico-motora, aumento de peso, dispneia, edemas, perda de cabelo, pele seca e grossa, rouquidão e macroglossia são aspectos frequentemente observados na prática clínica⁴.

Existe ainda uma grande variedade de manifestações da doença que podem envolver o sistema nervoso (tanto central como periférico). Em muitos casos, as manifestações neurológicas ocorrem em concomitância com as sistémicas já apontadas. Contudo, os sinais e sintomas de disfunção neurológica podem ser a manifestação inicial em alguns doentes e constituir uma fonte significativa de morbidade, podendo não responder, de forma absoluta, à terapêutica de reposição hormonal.

A interrelação fisiopatológica entre o hipotiroidismo e alguns síndromes cognitivo-comportamentais tem sido amplamente explorada na literatura^{5,6}. Contudo, existe um suporte bibliográfico menos prolixo no tocante à eventual relação do hipotiroidismo com doenças neurodegenerativas caracterizadas por hipoactividade de circuitos neuronais específicos, como é o caso da Doença de Parkinson (DP)⁷.

Apesar de não se encontrar ainda documentada qualquer relação fisiopatológica entre o hipotiroidismo e a DP (e vice-versa), ambas as entidades apresentam uma interface clínica e bioquímica curiosa. Ambas cursam com manifestações como rigidez, bradicinésia (a manifestação cardinal da DP), hipomímia facial e alterações da voz, que não só tornam o processo de diagnóstico diferencial mais complexo, como podem também mutuamente mascarar-se, durante a história natural de cada uma⁸⁻¹⁰. E mesmo considerando esta associação um fenómeno incomum, ela torna-se expectável ao se ter em consideração o aumento da prevalência de ambas as entidades nosológicas com o envelhecimento da população: nos idosos, a prevalência do hipotiroidismo pode chegar aos 18%, enquanto a da DP varia entre 0.1 e 1.4%^{11,12}. Para além disso, a levodopa, o fármaco de eleição para tratamento da DP, pode contribuir para diminuir (ainda que de

forma ligeira) os níveis de TSH, sem implicações conhecidas no funcionamento da glândula tiróide, o que pode também contribuir para complicar o diagnóstico diferencial¹³.

Importa, assim, frisar que ambas as entidades não são mutuamente exclusivas e, particularmente num indivíduo idoso, podem coexistir e, se não identificadas e convenientemente tratadas, podem conduzir à acumulação de morbilidade muito significativa.

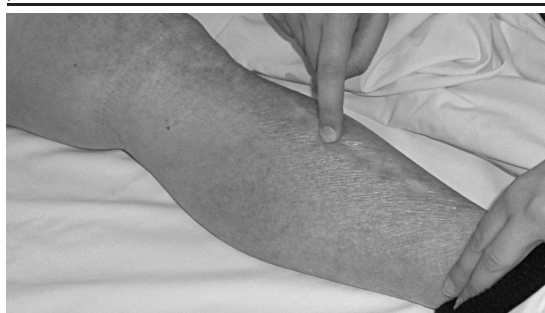
DESCRIÇÃO DO CASO CLÍNICO

Descreve-se o caso de uma doente do sexo feminino, de 80 anos de idade, que recorreu ao SU em Fevereiro de 2008 por edemas generalizados (sobretudo a nível palpebral e dos membros), queixas que já teriam dois anos de evolução, mas de particular agravamento recente. As Fig. 1 e 2 mostram o edema dos membros superiores e inferiores, respectivamente. Para além disso, referia ainda queixas de tremor, cansaço e obstipação. Negava dispneia, tosse ou expectoração, assim como febre.

FIG. 1: Edema do membro superior esquerdo, particularmente identificável a nível da mão. Note-se ainda o aspecto luzidio e seco da pele da doente.



FIG. 2: Edema do membro inferior esquerdo, com sinal de godet presente.



Dos seus antecedentes pessoais (e de acordo com informação da Instituição onde residia, por se encontrar já parcialmente dependente para as suas actividades de vida diária), destacavam-se uma DP com cerca de um ano de evolução, insuficiência cardíaca (a doente negava hipertensão arterial, valvulopatias ou patologia isquémica), hipercolesterolemia e uma anemia não especificada. Estava medicada com levodopa 325 mg/dia (formulação em associação com carbidopa e de libertação imediata), ácido fólico 1 mg/dia, sulfato ferroso 90 mg/dia, lansoprazol 30 mg/dia, furosemida 60 mg/dia, sinvastatina 20 mg/dia, ácido acetilsalicílico 150 mg/dia, e propranolol 10 mg/dia.

Ao exame objectivo, apresentava-se vigil, colaborante, lentificada do ponto de vista psico-motor, disfónica e hipomímica. A pele era seca e luzidia e confirmavam-se os edemas pré-tibiais (com sinal de godet presente), assim como da face (nomeadamente palpebrais) e mãos. As extremidades estavam frias, mas sem sinais de cianose periférica. Estava apirética, apresentava uma tensão arterial de 126/59mmHg, uma frequência cardíaca de 57 batimentos por minuto, uma frequência respiratória de 16 ciclos por minuto e a oximetria de pulso revelava uma saturação de 98% em ar ambiente. A auscultação cardíaca era rítmica, não se identificavam sopros e a auscultação pulmonar não revelava nenhuma alteração. Não se identificou qualquer turgescência venosa jugular. Ao exame neurológico, salientava-se uma bradicinésia moderada, um tremor de repouso de moderada amplitude e baixa frequência, envolvendo preferencialmente o membro superior direito, do tipo "pill-rolling" e ainda uma hipertonia generalizada, com fenómeno de roda dentada, em particular envolvendo os membros superiores (mais à direita), aspectos clínicos em consonância com o diagnóstico de DP que a doente já possuía.

Ainda no SU, foram solicitados alguns exames complementares de diagnóstico. O hemograma revelava 12.4 g/dl de hemoglo-

bina (12.0-16.0), sem outras alterações significativas; o estudo bioquímico mostrava apenas de anormal uma ureia de 7.8 mmol/L (3.9-6.1). Foi pedido também o doseamento do pró-BNP, que foi normal, assim como um exame sumário de urina, que não mostrou alterações. Realizou ainda radiografia de tórax, que não mostrou qualquer tipo de patologia pleuroparenquimatosa significativa, para além de um índice cardiotorácico apenas modestamente aumentado (embora o mesmo tenha sido obtido com a doente em decúbito dorsal) e um electrocardiograma, cujo traçado revelava um ritmo sinusal, uma frequência de 55 batimentos por minuto e critérios de baixa voltagem.

Perante todos estes achados, foi solicitado um estudo da função tiroideia (TSH, T3 e T4 livres) por suspeita de hipotiroidismo, que veio a ser confirmado: TSH = 67.3 μ UI/ml (0.4-4.0), T4l < 0.3 ng/dl (0.8-1.9) e T3l = 1.1 pg/ml (1.4-4.4).

A doente teve alta para o ambulatório, com pedido de consulta externa de Medicina, medicada com doses crescentes de levotiroxina (0.025 mg/dia durante 1 semana, seguido de 0.05 mg/dia durante 2 semanas e depois 0.075mg/dia até à data da consulta).

Um mês após a vinda ao SU, em regime de consulta externa, apresentava melhoria dos edemas, corroborada por uma melhoria também do ponto de vista analítico, com uma TSH de 25.73 μ UI/ml. A ecografia entretanto realizada revelava uma tiróide de dimensões discretamente aumentadas e textura difusamente heterogénea. O lobo esquerdo tinha vários nódulos, o maior dos quais com 8 mm e não foram identificadas quaisquer adenomegalias locorregionais.

Um ano após o diagnóstico de hipotiroidismo, regista-se uma marcada melhoria clínica. A doente não apresenta já queixas de obstipação e encontra-se sem edemas. Mantém um tremor bilateral (de predomínio direito) com as características apresentadas, mas melhorou significativamente da

bradicinésia (estadio III de Hoehn&Yahr). Analiticamente, apresenta-se com uma TSH em jejum (antes da toma da medicação anti-parkinsoniana) de 7.383 μ UI/ml.

COMENTÁRIO

O caso apresentado é paradigmático da dificuldade que pode ser encontrada na abordagem diagnóstica de um doente idoso e bradicinético, em ambiente de Urgência, particularmente se o diagnóstico de uma DP já foi previamente realizado.

De facto, no caso em questão, a doente apresentava todos os critérios clínicos suportando esse mesmo diagnóstico (bradicinésia – a característica fundamental da DP – em associação com tremor e rigidez, tendo apenas sido posteriormente constatadas as alterações posturais, já em regime de consulta externa). Portanto, a adequação do tratamento com levodopa/carbidopa é total, existindo ainda uma margem de progressão (incremento de dose) muito significativa.

Contudo, este seria muito provavelmente um caso em que a sintomatologia extrapiramidal, particularmente a bradicinésia, pouco responderia ao aumento da dose da levodopa, a ser efectivamente realizado. A existência de um hipotiroidismo subjacente seria certamente um forte motivo que justificaria a resistência à medicação. E este é um aspecto que deve fazer o clínico desde logo pensar nessa possibilidade diagnóstica: a bradicinésia só iria melhorar quando corrigido o hipotiroidismo com reposição hormonal. De facto, na nossa doente e um ano após a observação no SU, a dose de levodopa mantém-se constante e a doente melhorou significativamente da bradicinésia com o tratamento com levotiroxina. Até sob o ponto de vista estritamente neurológico isto é importante, na medida em que, atrasando os incrementos de dose de levodopa se atrasa também o eventual aparecimento de flutuações motoras relacionadas com a medicação.

Poderemos ainda especular sobre o diagnóstico do síndrome demencial efectuada à doente, também em regime de Urgência, cinco meses antes da observação em análise. De facto, a deterioração cognitiva é muito frequente na DP e nos parkinsonismos em geral, pois trata-se de doenças neurodegenerativas, com perda neuronal muito significativa, à medida que a história natural da doença progride. Contudo, também o hipotiroidismo pode condicionar o aparecimento de alterações cognitivo-comportamentais, que simulam uma demência e que são habitualmente consideradas tratáveis, com a reposição hormonal. Não dispomos de avaliações neuropsicológicas prévias e posteriores ao início da terapêutica com levotiroxina, pelo que será impossível afirmar se o que foi observado no SU, havia cinco meses, não seria já o hipotiroidismo da doente a manifestar-se.

A doente apresentava ainda antecedentes de uma insuficiência cardíaca, apesar de não se ter efectivamente constatado qualquer estigma clínico da mesma entidade, para além de edemas envolvendo as extremidades dos membros inferiores. Contudo, mesmo estando medicada com 60 mg diários de furosemida, não havia registo de qualquer melhoria dos mesmos edemas, de acordo com a informação da Instituição onde a doente se encontrava. Novamente, o hipotiroidismo surge a simular uma patologia particularmente prevalente em doentes idosos: os edemas apenas resolveram com a reposição hormonal, tal como foi constatado na consulta externa.

Voltando novamente à DP, a relação entre o metabolismo dopaminérgico e o tireotrópico existe, como se tem demonstrado em diferentes estudos experimentais. Em humanos saudáveis, verificou-se que a dopamina modula o eixo hipotálamo-hipófise estimulando a secreção de hormona do crescimento e suprimindo a da prolactina¹⁴. Em ratos com DP submetidos a tratamento com 6-hidroxi-dopamina verificou-se que os mesmos não desenvolvem alterações na

secreção de TSH ou qualquer tipo de disfunção tiroideia; no entanto, quando submetidos à administração de dopamina ou apomorfina, apresentam diminuições de TSH de forma aguda¹⁵. Em ratos com substância *nigra* intacta, esta diminuição de TSH existe, mas é menos pronunciada, pressupondo, por isso, um efeito mediado pelas projecções hipotalâmicas do sistema nigroestriado dopaminérgico. A levodopa induz a mesma inibição na produção da TSH; no entanto, um estudo realizado *in vitro* demonstrou a necessidade de uma conversão em dopamina para que esse mesmo efeito se faça sentir¹⁶. A redução da TSH está directamente relacionada com o fármaco, ocorre apenas nas primeiras duas horas após a administração do mesmo e não está relacionada com qualquer tipo de disfunção tiroideia ou duração do tratamento¹⁷. Este efeito tende a ser mais facilmente identificável em indivíduos do sexo masculino¹⁸ e associa-se a uma maior susceptibilidade para disfunção hipotalâmica no contexto de uma DP¹⁹.

Estes aspectos têm uma repercussão prática importante: o doseamento da TSH deve ser feito antes da primeira toma de levodopa da manhã, sob pena de se obter um resultado falsamente diminuído, mascarando um possível hipotiroidismo. E esta é a ideia fulcral deste trabalho: pensar num hipotiroidismo mesmo no contexto de uma doença neurológica com manifestações clínicas em muitos aspectos sobreponíveis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. McPhee SJ, Papadakis MA, Tierney Jr, LM. Current Medical Diagnosis & Treatment 2008. Lange, 47th Edition: pp 959-64.
2. Greenspan FS, Gardner DG. Basic and Clinical Endocrinology. Lange, 6th Edition, pp 235-42.
3. Santos J, Paiva I, Carvalheiro M. Resistência às Hormonas Tiroideias. *Rev Port End Diab Metab*. 2007;1:27-33.
4. Roberts CG, Ladenson PW. Hypothyroidism. *Lancet*. 2004 Mar 6;363(9411):793-803.
5. Mafrica F, Fodale V. Thyroid function, Alzheimer's disease and postoperative cognitive dysfunction: a tale of dangerous liaisons? *J Alzheimers Dis*. 2008 May;14(1):95-105.
6. Samuels MH. Cognitive function in untreated hypothyroidism and hyperthyroidism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2008 Oct;15(5):429-33.
7. Munhoz RP, Teive HA, Troiano AR, Hauck PR, Herdoiza Leiva MH, Graff H, Werneck LC. Parkinson's disease and thyroid dysfunction. *Parkinsonism Relat Disord*. 2004 Aug;10(6):381-3.
8. García-Moreno JM, Chacón-Peña J. Hypothyroidism and Parkinson's disease and the issue of diagnostic confusion. *Mov Disord*. 2003 Sep;18(9):1058-9.
9. García-Moreno JM, Chacón J. Hypothyroidism concealed by Parkinson's disease. *Rev Neurol*. 2002 Oct 16-31;35(8):741-2.
10. Tandeter HB, Shvartzman P. Parkinson's disease camouflaging early signs of hypothyroidism. *Postgrad Med*. 1993;94:187-90.
11. Li TM. Hypothyroidism in elderly people. *Geriatr Nurs*. 2002;23:88-93.
12. de Rijk MC, Breteler MM, Graveland GA, Ott A, Grobbee DE, van der Meche FG, Hofman A. Prevalence of Parkinson's disease in the elderly: the Rotterdam Study. *Neurology*. 1995;45:2143-6.
13. Berger JR, Kelley RE. Thyroid function in Parkinson disease. *Neurology*. 1981 Jan;31(1):93-5.
14. Kimber J, Watson L, Mathias CJ. Neuroendocrine responses to levodopa in multiple system atrophy (MSA). *Mov Disord*. 1999 Nov;14(6):981-7.
15. Männistö P, Mattila J, Kaakkola S. Possible involvement of nigrostriatal dopamine system in the inhibition of thyrotropin secretion in the rat. *Eur J Pharmacol*. 1981 Dec 17;76(4):403-9.
16. Maayan ML, Sellitto RV, Volpert EM. Dopamine and L-dopa: inhibition of thyrotropin-stimulated thyroidal thyroxine release. *Endocrinology*. 1986 Feb;118(2):632-6.
17. Wingert TD, Hershman JM. Sinemet and thyroid function in Parkinson disease. *Neurology*. 1979 Jul;29(7):1073-4.
18. Sasaki A, Hanew K, Sato S, Yoshinaga K. Evidence for endogenous dopaminergic regulation of thyrotropin (TSH) secretion in man. *Tohoku J Exp Med*. 1983 Jan;139(1):1-7.
19. Otake K, Oiso Y, Mitsuma T, Hirooka Y, Adachi K. Hypothalamic dysfunction in Parkinson's disease patients. *Acta Med Hung*. 1994;50(1-2):3-13.