

Resultados discrepantes de Testes de Função da Tireoide em um Homem de 44 anos

Julio Leey^{1,*} and Philip Cryer²

Afiliação dos Autores

¹ *Diabetes and Endocrine Care of Alton, BJC Medical Group, Alton, IL;*

² *Division of Endocrinology, Metabolism and Lipid Research, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO.*

* Endereço para correspondência: Diabetes and Endocrine Care of Alton, BJC Medical Group, 2 Memorial Dr., Suite 203, Alton, IL 62002. Fax 618-433-6179; e-mail julioleey@yahoo.com.

DESCRIÇÃO DO CASO

Um homem caucasiano de 44 anos de idade foi transferido para o nosso hospital pelo aumento das concentrações dos hormônios tireoidianos e sintomas constitucionais, como fadiga e dor muscular de duração de 6 semanas. Quatro semanas antes da admissão, atendimento médico primário do paciente encontrou um bócio difuso e ordenou testes de hormônio da tireoide (Tabela 1). Duas semanas depois, o paciente evoluiu com dor muscular generalizada e começou uma perda de peso de 10 pounds até o dia da admissão. Um dia antes da internação, ele teve febre e diarreia. O paciente foi então transferido com a suspeita de hipertireoidismo grave.

A história clínica do paciente incluiu "hipertireoidismo" e bócio diagnosticados na idade de 24 anos. Desde então, ele tomou de forma intermitente várias vezes propiltiouracil por curtos períodos. Na idade 34 anos, o paciente evoluiu com ansiedade, taquicardia e crises de dores musculares. Ele foi submetido a radioiodoterapia naquele momento, mas não experimentou nenhuma melhora nos sintomas ou bócio. Poucos meses depois, o paciente foi submetido a uma repetição do tratamento com iodo radioativo com o mesmo resultado sem êxito. Ele sofreu de ansiedade e taquicardia, que foram tratados com propiltiouracil intermitentemente por períodos curtos sem alívio. Ele também sofre de enxaquecas crônicas.

Na admissão, sinais vitais do doente foram os seguintes: temperatura, 37 ° C; pulso, 94 / min; pressão arterial, 140/70 mmHg. Houve um bócio difuso, com a glândula tireoide aproximadamente 4

vezes o tamanho normal. O paciente não tinha olhos esbugalhados, tremor, ou reflexos vivos. Sua textura da pele estava normal. No dia seguinte, o pulso era de 80 / min, e sua pressão arterial de 120/70 mmHg. Febre e diarreia do paciente havia resolvido, e ele permaneceu afebril.

QUESTÕES A CONSIDERAR

1. Liste algumas causas de bócio, um aumento de T4 livre e os valores de T3 livre, e um resultado TSH normal.
2. Que testes de laboratório poderiam ser feitos para ajudar a determinar a causa desses valores laboratoriais?
3. Qual é o papel dos achados clínicos na confirmação do diagnóstico?
4. Existe um teste molecular que pode ajudar a confirmar o diagnóstico?
5. Uma investigação dos resultados discordantes nos testes de função da tireoide foi iniciado.

DISCUSSÃO

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A combinação de bócio e aumento das concentrações de tiroxina livre (T4) e triiodotironina livre 3 (T3) com hormônio estimulante da tireoide não suprimido (TSH) é suspeito de quatro condições: (a) hipertireoidismo com um falso aumento de TSH devido à interferência de anticorpos; (b) eutireoidismo com um falso aumento do hormônio

da tireóide, devido à interferência de anticorpos ou anormal ligação de proteínas transportadoras; (c) um tumor de pituitária que segregam TSH; e (d) a resistência ao hormônio da tireóide.

Aumentos falsos em TSH e T4 livre, devido a interferência de anticorpos têm sido discutidas anteriormente neste jornal (1, 2). Em pacientes sem sinais clínicos de hipertireoidismo, discordância entre as concentrações de hormônios tireoidianos e TSH é altamente suspeito para a interferência de anticorpos em qualquer TSH ou medida de hormônio da tireóide. Os pacientes com doenças auto-imunes subjacentes podem desenvolver anticorpos contra hormônio da tireóide quer diretamente (ou seja, auto-anticorpos do hormônio da tireóide) ou os anticorpos de animais (anticorpos heterófilos) utilizados em imunoenaios, que mais vulgarmente afetam ensaios imunométricos (tais como os utilizados para a medição de TSH). Medição dos hormônios tireoidianos livres por diálise de equilíbrio e medição de TSH por ensaio de outro fabricante são abordagens que podem eliminar a interferência de imunoensaio (1, 2). A presença dos sintomas e bócio neste paciente, no entanto, sugerem uma outra causa para os resultados discrepantes.

Hipertiroxinemia disalbuminêmica familiar apresenta-se com um aumento da concentração total de T4, devido a um aumento da ligação de albumina a T4; no entanto, estes patients geralmente são assintomáticos e tem uma glandula tireóide normal (3).

Pacientes com tumores hipofisários secretores de TSH têm características claras de hipertireoidismo e muitas vezes têm uma tireóide aumentada. Estes tumores muito raros são geralmente maiores do que 10 mm e causam disfunção de outros hormônios hipofisários por aumento do volume tumoral e compressão de estruturas vizinhas (4). Um estudo de RM da hipófise é indicada para afastar essa condição incomum. Esta abordagem tem uma ressalva, a presença de incidentalomas. Incidentaloma da hipófise são detectados em 10% -20% dos pacientes submetidos à ressonância magnética do cérebro por razões não relacionadas. A maioria deles são menores do que 10 mm, e que eles não causem sintomas de hipertireoidismo, a menos que eles são secretoras de TSH (4). Se a suspeita de um tumor de pituitária que segregam TSH é elevado, uma medição da subunidade α livre de TSH apoiaria este diagnóstico. A concentração de globulina ligadora de hormônio

sexual é maior em estados com hipertireoidismo tais como tumores hipofisários secretores de TSH, enquanto que as concentrações normais desta globulina são esperados em pacientes com resistência ao hormônio tireoidiano (5).

A resistência ao hormônio da tireóide não tem manifestações clínicas específicas. As manifestações são variáveis, e sinais de deficiência hormonal e excesso muitas vezes podem coexistir no mesmo paciente. Características comuns relativas desta síndrome incluem bócio (66% -95% dos pacientes), taquicardia (33% -75%), o comportamento hiperativo (33% -68%), dificuldades de aprendizagem (30%) e baixa estatura (18% -25%) (6). A doença tem uma base genética autossômica dominante, de modo que a história médica do paciente é útil: 80% dos pacientes têm um dos pais com a mesma condição. Além disso questionamento de nosso paciente revelou que sua mãe, avó, filha e todos tinham bócio e foram tratados para hipertireoidismo. Infelizmente, não fomos capazes de obter seus registros médicos.

A presença de bócio, um aumento dos hormônios tireoidianos (T4 e T3), e a ausência de características clínicas consistentes de hipertireoidismo eram pistas de diagnóstico importantes para o nosso paciente. Uma ressonância magnética do cérebro descartou um tumor hipofisário secretor de TSH. Avaliação de bloqueio por anticorpos heterófilos com o Scantibodies não alterou os resultados de TSH, sugerindo a ausência de interferência de anticorpos heterófilos. Busca Laboratories realizou uma análise genética. Os exons 3-10 do (receptor beta do hormônio da tireóide) gene THRB4 foram amplificados a partir de DNA genômico por PCR, e o DNA amplificado foi sequenciado. A paciente era heterozigótica para uma mutação no gene THRB, com um resíduo Ala substituída por Thr na posição 317 na proteína, o que confirma o diagnóstico clínico de resistência ao hormônio da tireóide.

Medir a resposta bioquímica à administração de três doses incrementais de l-T3 por 3 dias é o melhor método para fazer o diagnóstico clínico de resistência ao hormônio tireoidiano (6). Infelizmente, o nosso paciente não apareceu na clínica endócrino para acompanhamento.

MECANISMO DE AÇÃO

A sinalização do hormônio da tireóide é complexo e altamente regulado, devido à expressão dos transportadores de hormônios da tireóide nas células e tecidos, isoformas do receptor de hormônio da tireóide e interação com co-repressores e co-ativadores. THRA (receptor alfa do hormônio da tiróide) e THRB codificam receptores de hormônios da tireóide e THRA e THRB, e cada um tem diferentes padrões de expressão gênica e diferentes produtos de ligação. Muitas das ações de hormônio da tireóide incluem potencialização de outras vias de sinalização, como a sinalização de receptores adrenérgicos e nucleares com sensores metabólicos (7).

As mutações na proteína THRB explicam 85% -90% dos casos de resistência ao hormônio da tiróide. A fisiopatologia do restante 10% -15% dos casos permanece desconhecida, mas é plausível que mutações em cofactores que interagem com o receptor do hormônio da tiróide desempenham um papel (3). Mais de 1000 pacientes e mais de 370 famílias com resistência ao hormônio da tiróide têm sido descritos na literatura (8).

As moléculas THRB mutantes têm uma afinidade reduzida para T3 ou uma interação prejudicada com um dos co-factores envolvidos na mediação da ação do hormônio da tiróide. O paciente tinha uma mutação residual no aminoácido 317, que está localizado em uma região envolvida na ligação de T3 e impede a ligação adequada. A substituição de Ala por Thr na posição 317 foi relatada em 29 famílias (8).

O gene THRA é expresso em tecidos cardíacos e esqueléticos, THRB variante de ligação 1 é expressa no cérebro, fígado e rim, e THRB variante de ligação 2 é expressa no hipotálamo e na pituitária. A expressão específica de tecido dos genes que codificam para os diferentes receptores lança luz sobre os sintomas hipotireóides conflitantes. Um defeito em THRB leva ao excesso de hormônio, ativando thra e levando a manifestações cardíacas e esqueléticas. Estudos têm mostrado que camundongos THRB inativo tem taquicardia e camundongos THRA inativo tem uma frequência cardíaca diminuída (9). Estes resultados não são consistentes com os de seres humanos, e até mesmo os membros afetados de uma mesma família mostram diferentes padrões de sinais e sintomas (7, 8).

A afinidade reduzida do receptor do hormônio da tiróide conduz a uma ação de retorno reduzida de hormônios da tiróide, e esta situação é compensada

pela maior secreção de TSH. No estado estacionário, os hormônios da tiróide estão aumentados, mas o TSH é não suprimido. Em pacientes com resistência ao hormônio da tireóide, TSH aumentou a atividade biológica, o que pode explicar a presença de bócio (10).

ASPECTOS CLÍNICOS

Bócio ocorre quando a tiróide tenta produzir mais hormônio da tiróide para vencer a resistência. Taquicardia solicita 25% dos adultos com resistência ao hormônio tireoidiano para procurar assistência médica (6). Do ponto de vista laboratorial, o aumento da concentração de T4 e T3, juntamente com concentrações normais de TSH são típicos, a menos que o paciente passou por uma cirurgia bem-sucedida anterior ou terapia com iodo radioativo. Nesse caso, os sintomas de hipotireoidismo vão predominar, e a concentração de TSH será aumentada. Nossa paciente tinha recebido dois tratamentos com I-131 vários anos antes.

Cirurgia e iodo radioativo são ineficazes. Não há nenhum tratamento específico para corrigir o defeito subjacente; A terapia visa aliviar os sintomas. O sintoma mais comum é a taquicardia sinusal, que está presente em 35% -75% dos pacientes. Se a doença for sintomática, taquicardia pode ser tratada com um agente de bloqueio β -adrenérgico, tal como atenolol. Outros sintomas, tais como tremor, intolerância ao calor, sudorese também pode melhorar com o tratamento com atenolol (6). O tratamento com I-131 em dias alternados tem sido eficaz na redução da secreção de TSH e em reduzir o tamanho do bócio.

PONTOS PARA LEMBRAR

- A resistência ao hormônio da tireóide é uma doença autossômica dominante rara causada principalmente por mutações na isoforma β do receptor de hormônio da tireóide.
- O diagnóstico é baseado no aumento das concentrações de hormônio da tireóide, a concentração normal de TSH, e os sintomas ausentes ou leves de hipertireoidismo.
- Interferência de anticorpos deve ser considerado após a obtenção de resultados discordantes nos testes de função da tireóide.

- Um teste genético está disponível e pode identificar 85% dos pacientes com resistência ao hormônio da tireóide.

O diagnóstico apropriado dessa condição impede terapia desnecessária com a ablação radioativa ou cirurgia.

Notas de Rodapé

³ Abreviaturas não padronizadas:

T₄,
tiroxina;
T₃,
triiodotironina;
TSH,
Hormônio tireo-estimulante.

⁴ Genes Humanos:

THRB,
receptor do hormônio da tireoide, beta;
THRA,
receptor do hormônio da tireoide, alpha.

Contribuições Autor: Todos os autores confirmaram que têm contribuído para o conteúdo intelectual deste trabalho e que tenham cumprido os três requisitos seguintes: (a) contribuições significativas para a concepção e design, aquisição de dados, ou análise e interpretação dos dados; (b) elaboração ou revisão do artigo para o conteúdo intelectual; e (c) a aprovação final do artigo publicado.

Divulgação dos autores ou potenciais conflitos de interesse: Após o envio do manuscrito, todos os autores preencheram o formulário de divulgação autor.

Divulgações e / ou potenciais conflitos de interesse:

Emprego ou Liderança: Nenhum declarado.

Consultor ou papel consultivo: P. E. Cryer, Novo Nordisk, e pela Bristol-Myers Squibb / AstraZeneca.

Da propriedade: Nenhum declarado.

Honorários: P. E. Cryer, Novo Nordisk, e pela Bristol-Myers Squibb / AstraZeneca.

Financiamento de Pesquisa: Nenhum declarado.

Prova Pericial: Nenhum declarado.

Patentes: Nenhum declarado.

Recebido para publicação 27 de dezembro de 2012.

Aceito para publicação em 22 de abril de 2013.

© 2013 A Associação Americana de Química Clínica

Referencias

1. van der Watt G, Haarbarger D, Berman P. *Euthyroid patient with elevated serum free thyroxine*. *Clin Chem* 2008;54:1239–41.
2. Kellogg MD, Law TC, Huang RN. *A girl with goiter and inappropriate thyroid-stimulating hormone secretion*. *Clin Chem* 2008;54:1241–4.
3. *Thyroid Disease Manager. Thyroid hormone resistance syndromes [by Refetoff S, Dumitrescu AM]*. 2010.

<http://www.thyroidmanager.org/chapter/thyroid-hormone-resistance-syndromes/> (Accessed May 2013).

4. Beck-Peccoz P, Persani L, Mannavola D, Campi I. *TSH-secreting adenomas*. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:597–606.
5. Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, Molitch ME, Montori VM, Post KD, Vance ML. *Pituitary incidentaloma: an Endocrine Society clinical practice guideline*. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:894–904.
6. Wondisford F, Radovic S, Weiss R, Refetoff S. *Syndromes of resistance to thyroid hormone*. In: Wondisford F, Radovic S, eds. *Clinical management of thyroid disease*. New York: Elsevier; 2009.
7. Brent GA. *Mechanisms of thyroid hormone action*. *J Clin Invest* 2012;122:3035–43.
8. Weiss RE, Refetoff S, Weiss RE, Dumitrescu AM, Refetoff S. *Syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone*. In: Weiss RE, Refetoff S, eds. *Genetic diagnosis of endocrine disorders*. New York: Elsevier; 2010. p 105–16.
9. Olateju TO, Vanderpump MP. *Thyroid hormone resistance*. *Ann Clin Biochem* 2006;43:431–40.
10. Persani L, Asteria C, Tonacchera M, Vitti P, Krishna V, Chatterjee K, Beck-Peccoz P. *Evidence for the secretion of thyrotropin with enhanced bioactivity in syndromes of thyroid hormone resistance*. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:1034–9.

Comentarios

Kenneth D. Burman*

Afiliação dos Autores

Endocrine Section, Department of Medicine, Washington Hospital Center, Washington, DC.

* Endereço para correspondência do Autor:
Washington Hospital Center, 110 Irving St. NW,
Washington, DC 20895. Fax 202-877-6588; e-mail
kenneth.d.burman@medstar.net.

Leey e Cryer (1) bem discutem um doente com uma mutação heterozigótica no gene THRB e avaliam o diagnóstico diferencial. Um valor normal de TSH com o aumento do T4 total e livre e concentrações de T3 deve levantar a suspeita de que o paciente não possa ter tireotoxicose típica. Os membros da família devem ser avaliados para a mutação uma vez que a probanda familiar tenha sido identificada. É importante identificar pacientes com uma mutação do receptor de T3 de modo que os tratamentos inadequados possam ser evitados. Imunoensaios para a medida de TSH no soro medem as concentrações séricas de TSH e não representam a atividade biológica de TSH. Em circunstâncias incomuns, imunoreatividade e bioatividade são discordantes (2). Por exemplo, os pacientes com distúrbios no hipotálamo ou pituitária podem

mostrar uma diminuição da proporção da bioatividade de TSH para a imunorreatividade. Os pacientes com tumores pituitários secretores de TSH, ao contrário, podem mostrar melhorada bioatividade TSH (2). Uma mutação na proteína THRB é a forma mais comum de resistência ao hormônio da tiróide; no entanto, van Mullem et al. descreveram recentemente a síndrome da resistência associada a uma mutação *thra* (3). Além disso, Visser (4) tem descrito um tipo diferente de resistência hormônio da tiróide, na qual a membrana celular tem uma mutação no receptor monocarboxilato transportador 8, um importante transportador de hormônio da tiróide. Pacientes com mutações neste receptor podem ter anormalidades neurológicas e endócrinas graves. Como Leey e Cryer (1) notam, pacientes com tumores hipofisários secretores de TSH têm uma razão molar aumentada de α TSH para TSH (molécula inteira). Uma limitação é que esta relação é uma relação molar de valores e para a subunidade α (geralmente expressa em nanogramas por mililitro) e os valores de TSH (geralmente expressa em miliunidades por litro) deve ser convertido de forma adequada. Um teste de supressão de T3 raramente é realizado, porque pode causar o hipertireoidismo e o diagnóstico de uma mutação do receptor de T3 pode normalmente ser feito numa base genética.

Notas de Rodapé

Contribuições Autor: Todos os autores confirmaram que têm contribuído para o conteúdo intelectual deste trabalho e que tenham cumprido os três requisitos seguintes: (a) contribuições significativas para a concepção e design, aquisição de dados, ou análise e interpretação dos dados; (b) elaboração ou revisão do artigo para o conteúdo intelectual; e (c) a aprovação final do artigo publicado.

Divulgação dos autores ou potenciais conflitos de interesse: os autores não declararam quaisquer potenciais conflitos de interesse.

Recebido para publicação 13 de junho de 2013.

Aceito para publicação em 20 de junho de 2013.

© 2013 A Associação Americana de Química Clínica

Referencias

1. Leey J, Cryer P. *Discrepant thyroid function test results in a 44-year-old man. Clin Chem* 2013;59:1703–6.

2. Beck-Peccoz P, Persani L. *Variable biological activity of thyroid-stimulating hormone. Eur J Endocrinol* 1994;131:331–40.

3. van Mullem A, van Heerebeek R, Chrysis D, Visser E, Medici E, Andrikoula M, et al. *Clinical phenotype and mutant TR α 1. N Engl J Med* 366:1451–3.

4. Visser TJ. *Thyroid hormone transporters and resistance. Endocr Dev* 24:1–10.

Comentarios

William E. Winter^{1,2,3,4,5,6,*}

Afiliação dos Autores

Departments of¹ Pathology, Immunology and Laboratory Medicine,

² Pediatrics, and

³ Molecular Genetics and Microbiology,

⁴ Type 1 Diabetes TrialNet ICA Core Laboratory,

⁵ University of Florida Pathology Laboratories, and

⁶ Endocrine Autoantibody Laboratory, University of Florida, Gainesville, FL.

* Endereço para correspondência do Autor: Department of Pathology, Immunology and Laboratory Medicine, Box 100275, Gainesville, FL 32610-0275. Fax 352-392-4495; e-mail winter@pathology.ufl.edu.

Doenças endócrinas podem resultar de defeitos de produção de hormônios, de ligação do receptor e sinalização pós-receptores. Com respeito à produção, pode haver um excesso ou uma deficiência no hormônio, ou uma hormoniopatia (por exemplo, um insulinopatia). Em algumas hormoniopatias, o defeito no hormônio não é segregado, mas leva a morte celular por apoptose e uma deficiência absoluta de hormônio (por exemplo, diabetes permanente neonatal causada por mutações do gene da insulina).

Os auto-anticorpos que agem como agonistas do hormônio podem produzir estados de hiperfunção ou hipofunção ao atuar como antagonistas do receptor. Os auto-anticorpos que se ligam a outros receptores de superfície celular também podem alterar a secreção hormonal (por exemplo, auto-anticorpos agonistas dirigidos contra o receptor sensível ao cálcio da paratiróide). Uma habilidade alterada para sentir o ambiente pode produzir deficiência hormonal (por exemplo, mutações glucocinase produzem diabetes juvenil).

Defeitos em receptores ou tipicamente sinalização levam a condições de perda de função

(por exemplo, glicocorticóides, mineralocorticóides, ou resistência androgênica) Embora as mutações de ganho de função ocorram (por exemplo, testotoxicose ou a síndrome de McCune-Albright). Mutações de receptores de ganho de função permitem uma interface entre as áreas de endocrinologia e oncologia.

Doenças endócrinas podem ser devido à entrada defeituosa de hormônios para os tecidos-alvo (por exemplo, mutações no transportador monocarboxilato 8). Metabolismo hormonal também pode ser interrompido, permitindo aumento da interação do receptor (por exemplo, o excesso aparente de mineralocorticóides).

Defeitos na sinalização pós-receptores são extremamente prevalentes: O distúrbio subjacente, na maioria dos casos de diabetes tipo 2 é a sinalização de insulina defeituosa. A distribuição dos subtipos de receptores entre tecidos pode afetar marcadamente o fenótipo do indivíduo (por exemplo, mutações dos receptores de hormônio da tireóide β vs α).

Por fim, mutações em genes que controlam proteínas reguladas por hormônios pode produzir doença clínica. Exemplos incluem mutações de aquaporina 2 diabetes insípida nefrogênica, raquitismo resistente à vitamina D a partir SLC34A37 [soluto família transportador 34 (fosfato de sódio), membro 3] mutações, e mutações em SCNN1B (canal de sódio, isento de tensão fechado 1, subunidade β) ou SCNN1G (canal de sódio, isento de tensão fechado 1, subunidade γ) na síndrome de Liddle.

Para ajudar ao máximo o clínico, o laboratorista deve estar ciente da enorme variedade de defeitos que podem afetar o sistema endócrino.

artigo para o conteúdo intelectual; e (c) a aprovação final do artigo publicado.

Divulgação dos autores ou potenciais conflitos de interesse: *Após o envio do manuscrito, todos os autores preencheram o formulário de divulgação autor. Divulgações e / ou potenciais conflitos de interesse:*

Emprego ou Liderança: *Nenhum declarado.*

Consultor ou papel consultivo: *W.E. Inverno, LabCorp.*

Da propriedade: *Nenhum declarado.*

Honorários: *Nenhum declarado.*

Financiamento de Pesquisa: *Nenhum declarado.*

Prova Pericial: *Nenhum declarado.*

Patentes: *Nenhum declarado.*

Recebido para publicação 03 de junho de 2013.

Aceito para publicação em 14 de junho de 2013.

© 2013 A Associação Americana de Química Clíni

Notas de Rodapé

⁷ Genes Humanos:

SLC34A3,

soluto família transportador 34 (fosfato de sódio), membro 3;

SCNN1B,

canal de sódio, isento de tensão fechado 1, subunidade β ;

SCNN1G,

canal de sódio, isento de tensão fechado 1, subunidade γ

Contribuição do Autor: *Todos os autores confirmaram que têm contribuído para o conteúdo intelectual deste trabalho e que tenham cumprido os três requisitos seguintes: (a) contribuições significativas para a concepção e design, aquisição de dados, ou análise e interpretação dos dados; (b) elaboração ou revisão do*

