

HIPERTIROIDISMO POR SECREÇÃO INAPROPRIADA NÃO TUMORAL DE TSH

ANA AGAPITO, LAURA GUERRA, ANTÓNIO AFONSO, FERNANDO FONSECA, FERNANDO MALHEIRO, CHARNECO DA COSTA

Unidade de Endocrinologia. Hospital Curry Cabral. Lisboa.

RESUMO

Apresenta-se um caso clínico de hipertiroidismo por secreção inapropriada não tumoral de TSH, numa mulher de 31 anos, investigado na sequência do achado de T3 e TSH elevados após tireoidectomia. A resposta exagerada de TSH à TRH e a supressão parcial após triiodotironina aliadas à normal expressão morfológica tomodensitométrica da região selar confirmaram o diagnóstico. As terapêuticas com bromocriptina e octreotido revelaram-se ineficazes na supressão da TSH. O ensaio com 3-5-3' ácido triiodotiroacético ficou deferido pela ocorrência de gravidez e aleitamento.

SUMMARY

Hyperthyroidism due to non-tumoural inappropriate TSH secretion

We report a case of hyperthyroidism due to non-neoplastic inappropriate thyrotrophin secretion in a 31 year old woman. Increased T3 and TSH levels after thyroidectomy led us to suspect the diagnose. Serum levels were further increased by TRH and only partially suppressed by triiodothyronine and computerised axial tomography showed a normal sellar region. These features are characteristic of inappropriate TSH secretion due to thyrotroph resistance to thyroid hormones. Bromocriptine and octreotide were ineffective in lowering TSH levels. Pregnancy and breastfeeding postponed 3,5,3' — triiodothyroacetic acid therapy.

INTRODUÇÃO

O hipertiroidismo é uma doença frequente associada na maioria dos casos a autonomia da função tiroideia ou à presença de imunoglobulinas estimulantes (TSI) que definem, respectivamente, o bócio tóxico uni ou multinodular e a doença de Graves.

A hipersecreção de TSH, embora permaneça uma causa rara de hipertiroidismo, tem vindo a ser identificada com frequência crescente nos últimos vinte anos¹. Também designada por hipertiroidismo central, engloba duas entidades distintas: o adenoma hipofisário produtor de TSH ou tireotrofinoma e a secreção inapropriada não tumoral ou resistência hipofisária às hormonas tiroideias¹⁻⁹.

Em 1987, uma revisão da literatura referenciava 69 casos de tireotrofinoma e 28 de secreção inapropriada não tumoral de TSH¹.

O reconhecimento destas situações, facilitado pela determinação de TSH por métodos ultrasensíveis (IRMA), é de grande importância clínica, uma vez que a abordagem terapêutica e o prognóstico são diferentes das outras causas de hipertiroidismo^{1,7}.

CASO CLÍNICO

Doente do sexo feminino, com 31 anos, que aos 12 iniciou quadro clínico de hipertiroidismo. Medicada com antitiroideus de síntese durante três anos, manteve-se posteriormente assintomática e sem terapêutica até aos 23 anos.

Nessa data, observada pela primeira vez na nossa consulta apresentava recidiva clínica e laboratorial de hipertiroidismo (T3-380 ng/dl; T4-11,2 ug/dl; TSH-1,8 uU/ml; AAT — negativos), com bócio difuso, sem exoftalmia nem dermatopatia.

Recebido para publicação: 20 de Outubro de 1990

A gamagrafia tiroideia com Tecnecium 99m revelou fixação difusa do radionuclídeo.

Simultaneamente foi diagnosticada tuberculose ganglionar cervical pelo que fez terapêutica específica.

Medicada com antitiroideus de síntese durante 26 meses, manteve clínica e bioquímica de hipertiroidismo com níveis de TSH normais, pelo que foi submetida a tireoidectomia subtotal bilateral em Junho de 1986.

O exame histológico da peça operatória referia *parenquima com folículos dilatados por coloide, epitélio cúbico de aspecto normal, sem projecções papilares, escassa vascularização do estroma — bócio macrofolicular*.

No pós-operatório e sem terapêutica médica manteve sintomas de hipertiroidismo ligeiro e apresentava T3-245 ng/dl; T4-9,6 ug/dl; TSH-51 uU/ml.

Perante estes resultados, procedeu-se a exames complementares para rastreio de tumor hipofisário e avaliação dinâmica do eixo hipotálamo-hipófise-tiroideia.

A resposta da TSH à injeção endovenosa de 200 ug de TRH foi exagerada. A repetição da prova após triiodotironina (75 ug/dia durante 10 dias) revelou apenas supressão parcial da TSH, quer basal, quer após o estímulo (Fig. 1).

A TAC da região hipotálamo-hipofisária não mostrou alterações.

Em Julho de 1987, ensaiada terapêutica com bromocriptina (2,5 mg 8/8 h) verificou-se grande oscilação dos valores de TSH (Fig. 2).

Por auto-iniciativa, a doente interrompeu a medicação, mantendo-se clinicamente em eutiroidismo mas com persistência de valores de TSH aumentados e T3 pontualmente elevados (Fig. 3).

Em Maio de 1988, clínica e bioquimicamente em eutiroidismo, efectuou ensaio com Octreotido (Sandostatina-Sandoz). Comparando os valores de um perfil basal de TSH

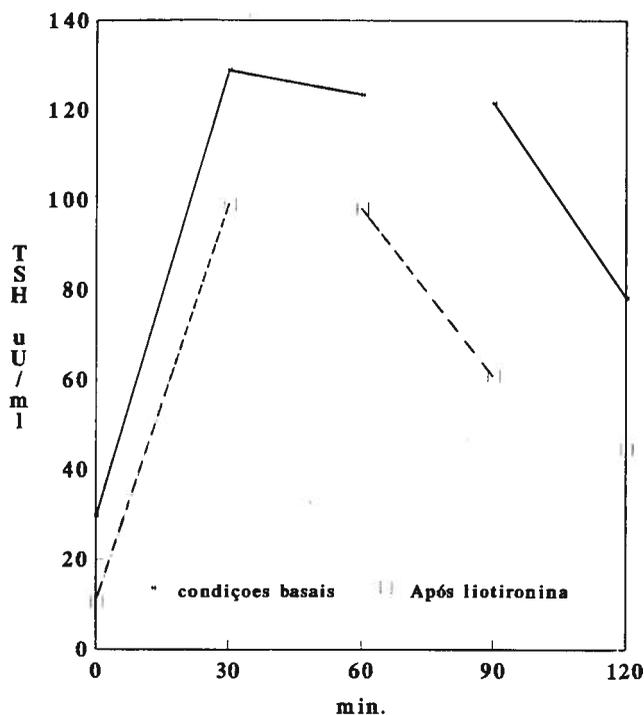


Fig. 1 — Resposta da TSH à TRH (200 ug ev) em condições basais (T3-158 g/dl; T4-8,2 ug/dl) e após 10 dias de Liotironina (75 ug/dia).

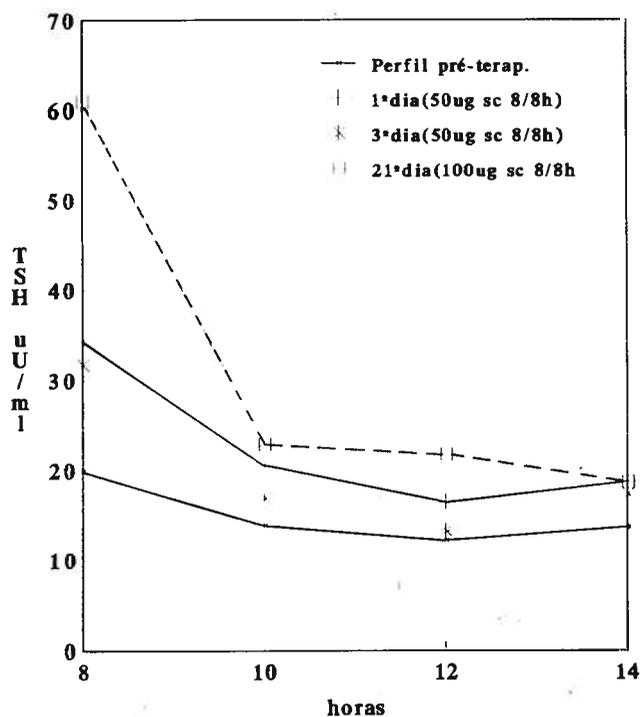


Fig. 2 — Perfil de TSH pré-terap. (T3-127 ng/dl; T4-10,1 ug/dl) e após Octreotido (50 e 100 ug sc às 8,16 e 24 horas).

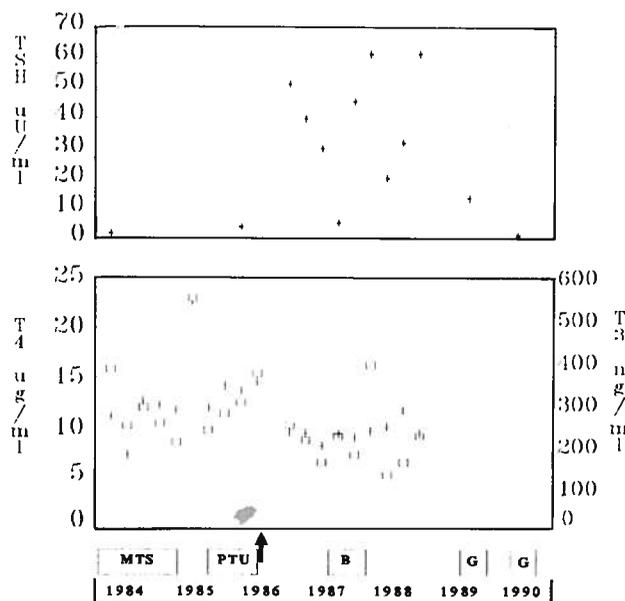


Fig. 3 — Evolução dos valores de TSH, T4 (+) e T3 (-) entre 1984 e 1990 relacionados com os períodos de terapêutica e gravidez. (MTS — metimasol; PTU — propiltiouracilo; B — bromocriptina; G — gravidez. Assinala-se a data da tireoidectomia †.

com os obtidos no 1.º e 3.º dias sob Octreotido 50 ug sc 8/8 h não houve redução. Quando se aumentou a dose de Octreotido para 100 ug sc 8/8h os valores de TSH continuaram igualmente elevados (Fig. 2).

A doente manteve-se sem terapêutica, clinicamente eutiroidica e em Setembro de 1989, na 8.ª semana de uma primeira gravidez, apresentava valores de T3 e T4 livres normais com TSH (IRMA) de 13,3 uU/ml. À 11.ª semana ocorreu aborto espontâneo. Em Dezembro de 1989 iniciou 2.ª gestação que evoluiu sem problemas com parto de termo, eutócico e recém-nascido do sexo masculino com 3560 gramas.

Durante a 2.ª gravidez a doente frequentou a nossa consulta de forma irregular e efectuou doseamentos apenas à 10.ª semana com valores de T3 livre-4,8 pg/ml; T4 livre-1,9 ng/ml e TSH-0,9 uU/ml (Fig. 3).

DISCUSSÃO

A recidiva de um quadro de hipertiroidismo com bócio difuso, após um longo período de remissão, com valores de T3 elevados e TSH (RIA) normal, levou ao diagnóstico inicial de doença de Graves. A ausência de remissão após segundo curso de terapêutica com fármacos antitiroideos motivou a tireoidectomia subtotal.

No pós-operatório, o achado de valores de TSH elevados com T4 normal e T3 aumentada fez-nos questionar aquele diagnóstico que, aliás, anticorpos anti-tiroideos negativos e o resultado do exame histológico já não apoiavam.

Perante esta secreção inapropriada de TSH restava demonstrar a etiologia.

O diagnóstico diferencial entre tireotrofinoma e secreção inapropriada não tumoral de TSH assenta em critérios clínicos, neurorradiológicos e bioquímicos. Estes, consistem na avaliação da resposta da TSH à TRH em condições basais e após supressão com T3 e na relação sub-unidade α /TSH molar. No tireotrofinoma a secreção de TSH é autónoma e,

de forma característica, a relação sub-unidade α / TSH molar encontra-se aumentada. Na secreção inapropriada não tumoral a TSH responde de forma exagerada à TRH e é parcialmente suprimida pela triiodotironina^{1,3,4,6,7,10,11}.

No caso clínico que descrevemos, não foi possível dosear a sub-unidade α , mas os restantes critérios permitem afirmar o diagnóstico de secreção inapropriada não tumoral de TSH.

A semelhança de outros casos, esta doente manifesta hipertiroidismo de intensidade variável ao longo dos anos¹⁰, com *remissões espontâneas*, o que levanta questões quanto à indicação e eficácia terapêuticas.

Embora alguns autores refiram um efeito supressivo parcial da bromocriptina, na nossa doente as flutuações da TSH sob tratamento podem reflectir apenas a evolução natural da doença e não o efeito dessa terapêutica^{1,10,12}.

Também neste caso, o Octreotido não se revelou eficaz na redução dos valores de TSH^{1,7,10,13-16}.

Embora a doente permaneça em eutiroidismo clínico sem terapêutica e a história natural da doença não seja ainda conhecida, as consequências a longo prazo da não supressão da TSH incluem teoricamente a hiperplasia dos tireotrofos e a formação de adenoma, a exemplo do que acontece no hipotiroidismo primário não tratado^{1,7}.

A utilização de 3-5-3' ácido triiodotiroacético (TRIAC), metabolito da T3 com acção supressora da TSH mas fraca acção tireomimética periférica, é potencialmente útil^{1,7,12}, mas o seu ensaio nesta doente ficou deferido pela ocorrência de gravidez e aleitamento.

BIBLIOGRAFIA

1. FAGLIA G., BECK-PECCOZ P., PISCITELLI G., MEDRI G.: Inappropriate secretion of thyrotropin by the pituitary. *Horm Res* 1987; 26: 79-99.
2. EMERSON C.H., UTIGER R.D.: Hyperthyroidism and excessive thyrotropin secretion. *N Engl J Med* 1972; 287: 328-333.
3. HAMON P., BAULIEU J.L., DOUMITH R., JAMBART S., TURPIN G.: Secretion inappropriée de thyrostimuline production tumorale. *Nouv Press Med* 1981; 10: 2285-2288.
4. HAMON P., BAULIEU J.L., DOUMITH R., JAMBART S., TURPIN G.: Secrétion inappropriée de thyrostimuline: production non tumorale. *Nouv Press Med* 1981; 10: 2361-2364.
5. HAMILTON C.R., ADAMS L.C., MALOOF F.: Hyperthyroidism due to thyrotropin-producing adenoma. *N Engl J Med* 1970; 283: 1077-1079.
6. SPANHEIMER R.G., BAR R.S., HAYFORD J.C.: Hyperthyroidism caused by inappropriate thyrotropin hypersecretion. *Arch Intern Med* 1982; 142: 1283-1286.
7. CHAN A.W., MACFARLANE I.A., VAN HEYNINGEN C., FOY P.M.: Clinical hyperthyroidism due to non-neoplastic inappropriate thyrotrophin secretion. *Postgrad Med J* 1990; 66: 743-746.
8. HILL S.A., FALKO J.M., WILSON C.B., HUNT W.E.: Thyrotrophin-producing pituitary adenomas. *J Neurosurg* 1982; 57: 515-519.
9. GESUNDHEIT N., PETRICK, NISSIM M., DAHLBERG P.A., DOPPMAN J.L., EMERSON C.H., BRAVERMAN L.E., OLDFIELD E.H., WEINTRAUB B.D.: Thyrotropin-secreting pituitary adenomas clinical and biochemical heterogeneity. *Ann Intern Med* 1989; 111: 827-835.
10. WILLIAMS G., KRAENZLIN M., SANDLER L., BURRIN J., LAW A., BLOOM S., JOPLIN G.F.: Hyperthyroidism due to non-tumoural inappropriate TSH secretion. Effects of a long-acting somatostatin analogue (SMS 201-995). *Acta Endocrinol (Copenh)* 1986; 113: 42-46.
11. KOURIDES I.A., RIDGWAY E.C., WEINTRAUB B.D., BIGIS S.T., GERSHENGORN M.C., MALOOF F.: Thyrotropin-induced hyperthyroidism use of alpha and beta subunit levels to identify patients with pituitary tumors. *J Clin Endoc Metab* 1987; 45: 534-543.
12. KOURIDES I.A.: Inappropriate secretion of thyroid-stimulating hormone. In Bardin CW *Current therapy in Endocrinology and Metabolism* BC Decker 1988; 49-53.
13. MEDRI G., GUILLAUSSEAU P.J., PISCITELLI G. et al.: Treatment with somatostatin analog SMS 201-995 restores euthyroidism in patients with TSH secreting tumor but not in those with pituitary resistance to thyroid hormone action. *Ann Endocr (Paris)* 1987; 48: 94.
14. ISALES C.M., TAMBORLANE W., GERTNER J.M., GENEL M., INSOGNA K.L.: Effect of short-term somatostatin and long-term triiodothyronine administration in a child with nontumorous inappropriate thyrotropin secretion. *J Pediatr* 1988; 112: 51-55.
15. WILLIAMS T.C., KELIJMAN M., CRELIN W.C., DOWNS T.R., FROHMAN L.A.: Differential effects of somatostatin (SRIH) and a SRIH analog, SMS-201-995, on the secretion of growth hormone and thyroid stimulating hormone in man. *J Clin Endoc Metab* 1988; 66: 39-45.
16. BECK-PECCOZ P., MARIOTTI S., GUILLAUSSEAU P.J., et al.: Treatment of hyperthyroidism due to inappropriate secretion of thyrotropin with the somatostatin analog SMS 201-995. *J Clin Endoc Metab* 1989; 68: 208-214.
17. KUNITAKE J.M., HARTMAN N., LIEBERMAN J., WILLIAMS D.E., WONG M., HERSHMAN J.M.: 3,5,3' - Triiodothyroacetic acid therapy for thyroid hormone resistance. *J Clin Endoc Metab* 1989; 69: 461-466.

NOTA

Os autores agradecem a Produtos Sandoz o fornecimento de Octreotido.

Pedido de Separatas:
Ana Agapito
Rua General Pimenta de Castro n.º 13, 2.º D
1700 LISBOA