CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

A Doença Tiroidea Auto-imune nos doentes com infecção pelo VIH

The Autoimmune Thyroid disease in HIV Patients

/ **M. Correia**[1] / **M. Mota**[2] / **F. Rosas Vieira**[3] / **J. Valente**[4]

[1] Interna Complementar Medicina Interna
[2] Assistente Hospitalar Medicina Interna
[3] Responsável da Unidade de Doenças Infecciosas
[4] Director do Serviço de Medicina Interna

Correspondência:

Serviço de Medicina Interna
Centro Hospitalar Gaia e Espinho/EPE; 2009
Rua Quinta Paço de Rei, n.º 65ª, Hab. 601 – Mafamude
4430-183 V. N. Gaia

Telefone: 91 8616599
e-mail: magui_melo@hotmail.com

/ Resumo

A Doença Tiroidea Autoimmune (DTAI) pode ser uma das manifestações tardias da recuperação imunológica (RI) após início da Terapêutica Anti-retrovírica (HAART) em doentes com Infecção por VIH severamente imunocomprometidos.
Alguns estudos têm sido realizados com objectivo de melhor perceber a sua patogénese, que permanece por esclarecer. No entanto, a desregulação imunológica parece ser um factor importante no aparecimento da DTAI.
Os autores apresentam o caso clínico de dois doentes com infecção por VIH que desenvolveram Doença Tiroidea Auto-imune após início de terapêutica com HAART.

Palavras-chave: *VIH; Reconstituição imunológica; tiróide.*

/ Abstract

Thyroid Autoimmune Disease (TAID) can be one of the late manifestations of the Immunologic Recuperation after introduction of highly active anti-retroviral therapy (HAART) in patients with HIV infection severely immunocompromised.
Some studies are being done to better understand the pathogenesis, that remains unclear.
However, the immunologic deregulation seems to have an important role in the onset of TAID.
The authors present two cases of patients with HIV infection that developed TAID after the introduction of HAART.

Key-words: HIV; immunologic reconstitution; thyroid.



/ Introdução

A Doença Tiroidea Auto-imune (DTAI) pode ser uma das manifestação tardia do Síndrome de Reconstituição Imunológica (SRI) após início da Terapêutica Anti-retrovírica (HAART) em doentes com infecção pelo VIH severamente imunocomprometidos.[1]
A respectiva patogénese permanece por esclarecer, embora um estado de desregulação imunológica pareça ser um factor importante no aparecimento de fenómenos de auto-imunidade nos doentes com infecção pelo VIH sob terapêutica anti-retrovírica, nomeadamente da doença tiroidea auto-imune.
Os autores apresentam dois casos clínicos de doentes com infecção pelo VIH que desenvolveram doença tiroidea auto-imune após início de terapêutica anti-retrovírica.

/ Casos clínicos

O *primeiro caso* tratava-se de uma doente com 24 anos de idade, caucasiana, casada, operária fabril, natural e residente em Vila Nova de Gaia, com antecedentes de infecção pelo VIH.
Observada no Hospital de Dia de Doenças Infecciosas (HDDI) a 21 de Maio de 2005 por quadro clínico, com cerca de um mês de evolução, caracterizado por palpitações, tremores, excitabilidade e hipersudorese, mais acentuada nas mãos, com agravamento progressivo. Sem outras queixas associadas.
Dois dias antes da observação no HDDI, recorreu ao Serviço de Urgência por episódio de Fibrilhação Auricular que reverteu após instituição de ß-bloqueante.
Como antecedentes patológicos a doente apresentava infecção pelo VIH diagnosticada em Setembro de 1998. Em 1999 iniciou terapêutica anti-retrovírica, que foi suspensa por má adesão terapêutica. Em Junho de 2003 apresentava linfócitos CD4+ 92 cél/µl e carga vírica 4010 cópias/ml, pelo que foi introduzida novamente, nesta altura, terapêutica anti-retrovírica (didanosina 400mg/d; lamivudina 300mg/d; efavirenz 600mg/d) tendo-se observado uma boa resposta imunológica e vírica. Em Maio de 2005 apresentava linfócitos CD4+ 398 cél/µl e carga vírica indetectável.
Apresentava ainda hipertensão arterial, diagnosticada em Abril de 2004, cujo estudo, realizado na altura, se revelou inconclusivo (função tiroidea normal).
Ao exame objectivo apresentava-se: consciente, colaborante, idade aparente coincidente

com a real. Corada, anictérica, hidratada, apirética, com valores tensionais de 151/86 mmHg, taquicárdica (FC: 120 bpm). Exoftalmia acentuada, glândula tiroidea difusamente aumentada e dolorosa à palpação. À auscultação pulmonar: murmúrio vesicular presente bilateralmente, sem ruídos adventícios. À auscultação cardíaca: sons cardíacos presentes, taquicárdica, rítmica, sem sopros. Abdómen mole, depressível, indolor à palpação, sem organomegálias. Tremor fino das extremidades. Membros inferiores com edemas maleolares ligeiros bilaterais, pulsos radiais e pediosos presentes e simétricos. Exame neurológico normal. Sem outras alterações de relevo no restante exame.

Do estudo realizado: parâmetros do hemograma e bioquímica dentro dos valores normais; função tiroidea alterada com TSH diminuída (<0.01 µUI/ml) e T4L aumentada (>7.70ng/dl), auto-anticorpos anti-tiroideus positivos (Anti-tiroglobulina >3000 UI/mL e Anti-microssomais 537 IU/mL).

Internada no Serviço de Medicina a 01 de Junho de 2005 com os diagnósticos de tempestade tiroidea, doença tiroidea *Auto-imune* e infecção pelo VIH.

Iniciou terapêutica com propiltiouracilo (200mg, po, 4/4h); hidrocortisona (100mg, ev, 8/8h) e propanolol (20mg, po, 8/8h), com melhoria da sintomatologia.

Durante o internamento, realizou ainda uma ecografia tiroidea (03/06/2005) que revelou uma glândula tiroidea aumentada de contornos bem definidos, com ecoestrutura heterogénea e padrão hipervascular bilateral.

A doente teve alta clínica ao 6.º dia de internamento, medicada para ambulatório com tiamasol (10mg, po, 3id), propanolol (40mg, po, 2id), prednisolona (20mg, po, id) e orientada para o HDDI.

A 14 de Junho de 2005 (7 dias após a alta) foi observada no HDDI, apresentando-se nessa altura assintomática e com diminuição da exoftalmia.

Repetiu nessa altura a função tiroidea, mantendo valores de TSH diminuídos (0.01 µUI/ml) mas já com valores de T3L e T4L normais.

O *segundo caso* trata-se de um doente com 35 anos de idade, raça caucasiana, solteiro, desempregado, natural e residente em Sta. Maria da Feira, com antecedentes de infecção pelo VIH.

Observado no Hospital de Dia de Doenças Infecciosas (HDDI) a 17 de Abril de 2006 por quadro clínico caracterizado por emagrecimento de 9kg, irritabilidade, excitabilidade e palpitações. Sem outras queixas associadas.

Como antecedentes patológicos, o doente apresentava infecção pelo VIH diagnosticada em 1998. Desde 2003 seguido nas consultas do HDDI. Apresentava nessa altura linfócitos CD4+ 89 cél/µl, carga vírica 3120 cópias/ml e degradação do estado geral pelo que se introduziu terapêutica anti-retrovírica (didanosina 400mg/d; lamivudina 300mg/d; efavirenz 600mg/d) tendo-se observado uma resposta virológica completa (carga vírica indetectável) mas com escassa recuperação imunológica. Em Setembro de 2005 apresentava linfócitos CD4+ 107 cél/µl e carga vírica indetectável. Apresentava ainda, como antecedentes, Hepatite C crónica e hipoacusia.

Ao exame objectivo apresentava-se: consciente, colaborante, idade aparente coincidente com a real. Corado, anictérico, hidratado, apirético, com valores tensionais de 150/75mmHg, taquicárdico (FC: 110 bpm). Tiróide aumentada, sem nódulos palpáveis. À auscultação pulmonar murmúrio vesicular presente bilateralmente, sem ruídos adventícios. À auscultação cardíaca: sons cardíacos presentes, taquicárdica, rítmica, sem sopros. Abdómen mole, depressível, indolor à palpação, sem organomegálias. Exame neurológico normal. Sem outras alterações de relevo no restante exame.

Do estudo realizado: Electrocardiograma revelou taquicardia sinusal; parâmetros do hemograma e bioquímica dentro dos valores normais; função tiroidea alterada com TSH diminuída (<0.05 µUI/ml), T4L e T3L aumentadas (5.02 e 22.81 ng/dl respectivamente) e auto-anticorpos anti-tiroideus positivos (Anti-microssomais >1000 UI/mL).

Iniciada terapêutica com tiamisol 10mg 3xdia, prednisolona 40mg/dia e Propanolol 10mg 3xdia. Dez dias depois, referia melhoria da sintomatologia e apresentava já diminuição dos valores da T4L e T3L (2.19 e 6.76 ng/dl, respectivamente).

/ Discussão

A infecção pelo vírus imunodeficiência humana (VIH) causa um declínio das células T CD4+ memória e *naive*, aumento das células T activadas no sangue periférico e disfunção tímica.[1]

Com a introdução da terapêutica anti-retrovírica (HAART) observou-se uma redução da morbilidade/mortalidade nos doentes com infecção pelo VIH, devido à supressão do próprio vírus e à recuperação imunológica (RI) através da repopulação de células T CD4+ que esta induz.[1]

O termo Síndrome de Reconstituição Imunológica (SRI) descreve um conjunto de distúrbios inflamatórios associados a um agravamento paradoxal de processos infecciosos preexistentes após o início da HAART. [2]

A probabilidade e a severidade do SRI relacionam-se essencialmente com dois factores: o grau de imunossupressão prévio ao início da HAART e o grau de supressão virológica (diminuição da carga vírica) e recuperação imunológica (aumento das células CD4+) após o início da HAART. [2]

A recuperação típica da contagem de células T CD4+ após o início da HAART é um processo bifásico[1,2,3]: numa primeira fase (*Fase Precoce*), que decorre num período de semanas a alguns meses[1] após o início da HAART, há um aumento das células T CD4+ memória que se presume ser devida à combinação da redução da apoptose linfocitária e a uma redistribuição simultânea dos linfócitos circulantes dos tecidos linfocitários periféricos[2]. A segunda fase (*Fase Tardia*), corresponde a um aumento predominantemente das células T CD4+ *naive* que, provavelmente, se deve à expansão de clones de células T produzidos pelo timo antes do seu declínio funcional relacionado com a idade e/ou secundário à timopoiese[2]. Embora a função do timo diminua com a idade foi recentemente demonstrado que aquele pode manter-se

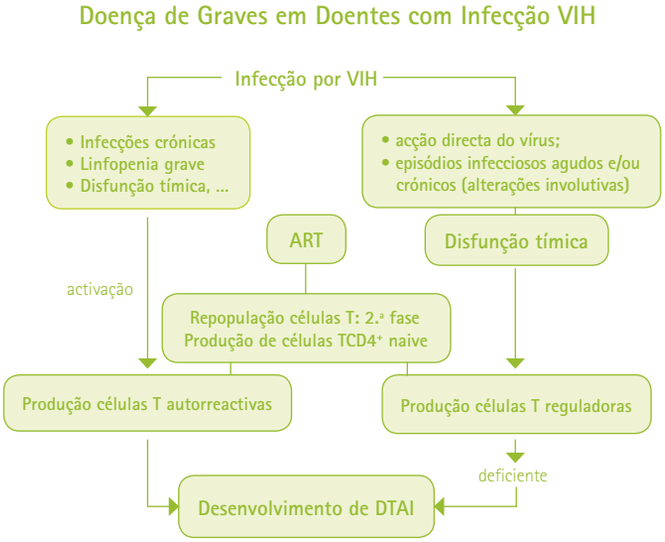


Figura 1 — Mecanismo de desenvolvimento da doença tiroidea auto-imune: *VIH* (vírus imunodeficiência humana); *HAART* (terapêutica anti-retrovírica); *DTAI* (Doença Tiroidea Auto-imune).

funcional nos doentes com infecção pelo VIH[4]. Esta segunda fase tem início após os primeiros 6 meses de terapêutica anti-retrovírica e acompanha-se de alterações nos perfis de produção de citocinas pelas células T helper[1].

Não existe acordo quanto aos critérios de definição de SRI. A maior parte, se não todos os seguintes critérios devem estar presentes para se fazer o diagnóstico de SRI [2]: presença de infecção pelo VIH com imunossupressão severa (normalmente $CD4^+$ <50 células/µL) antes do início da terapêutica anti-retrovírica, excepto no SRI secundário à infecção por *Mycobacterium tuberculosis* preexistente (pode ocorrer com contagens de células $CD4^+$> 200células/µL); resposta virológica (redução superior a 1 a 2 log da carga vírica) e imunológica (aumento maior ou igual a 2 a 4 vezes na contagem de células T $CD4^+$) à terapêutica anti-retrovírica num período de oito semanas; relação temporal entre o início da HAART e os achados clínicos de doença; presença de manifestações clínicas consistentes com condições inflamatórias; ausência de evidência de resistência, reacções adversas ou má adesão à terapêutica, mal absorção da terapêutica ou sobreinfecção bacteriana.

As manifestações clínicas do SRI estão fortemente relacionadas com o tipo e localização de infecções oportunistas preexistentes, que podem ou não ter tido tradução clínica antes do início da terapêutica[2]. As manifestações infecciosas tendem a ocorrer numa fase mais precoce após o início da terapêutica, coincidindo com a primeira fase de repopulação das células T $CD4^+$ (células memória)[1]. Algumas condições não infecciosas e auto-imunes podem agravar-se dramaticamente ou aparecer após o início da HAART[2], numa fase mais tardia, coincidindo com a segunda fase de repopulação (células *naive*)[1]. Durante os períodos de repopulação intensa, devido à expansão dos linfócitos T periféricos ou redistribuição ou regeneração tímica, o reaparecimento incontrolado de componentes autorreactivos e imunorreguladores podem originar lapsos de tolerância e eventualmente fenómenos de auto-imunidade[5].

A doença tiroidea *auto-imune* pode constituir, assim, uma manifestação tardia do SRI.

Na tentativa de melhor compreender a patogénese da doença tiroidea auto-imune, alguns estudos têm sido realizados, como por exemplo os efectuados por *Jubault et al* [4] e *Chen et al* [1], sendo este último o maior e mais recente. Neste estudo de *Chen* foram descritos 17 doentes com infecção pelo VIH em estádio avançado, que desenvolveram DTAI. O intervalo de tempo entre o início da HAART e o aparecimento da DTAI foi de sensivelmente de 17 meses. O fenótipo de doença predominante foi a Doença de Graves (quinze dos 17 doentes) e todos apresentaram recuperação imunológica. O desenvolvimento da DTAI 17 meses após o início da terapêutica anti-retrovírica, neste estudo, demonstrou que o seu aparecimento coincide com a 2.ª fase de repopulação das células T $CD4^+$ o que parece sugerir que, subtipos de células $CD4^+$ *naive*, principalmente clones autorreactivos, e células T reguladoras, podem ser importantes neste fenómeno[1].

As Células T autorreactivas em repouso fazem parte do reportório normal de células T e por si só não induzem fenómenos de auto-imunidade a não ser que sejam activadas.[1] Infecções crónicas, linfopenia grave, alteração dos perfis das citocinas durante o SRI são algumas das condições que podem ser responsáveis pela activação daquelas células[1].

As Células T reguladoras ($CD4^+CD25^+$) parecem ter um papel importante na tolerância a antigénios estranhos ou do próprio organismo. Estas expressam receptores $CD25^+$ constitucionalmente, são antigénio-específicas e podem suprimir auto-imunidade, embora o mecanismo preciso da sua actividade reguladora ainda não esteja completamente esclarecido. O timo representa um importante local de produção deste tipo de células[1]. A infecção pelo VIH assim como infecções agudas ou crónicas associadas podem afectar o timo, produzindo alterações involutivas naquele e, desta forma, conduzir a desregulação imunológica.

Nos dois estudos acima referidos, um estado de desregulação imunológica parece ser o factor principal responsável pelo aparecimento de fenómenos de auto-imunidade nos doentes com infecção pelo VIH sob terapêutica anti-retrovírica. Durante o período de repopulação intensa, devido à expansão dos linfócitos T periféricos ou redistribuição ou regeneração tímica, o reaparecimento incontrolado de componentes autorreactivos e imunorreguladores podem originar lapsos de tolerância e eventualmente fenómenos de auto-imunidade[5].

Quando a terapêutica anti-retrovírica é introduzida num doente com infecção pelo VIH inicia-se então o fenómeno de recuperação imunológica com produção dos diferentes subtipos células $CD4^+$ *naive* na fase tardia. (Fig.1)

Os clones autorreactivos podem nestes casos ser activados por diversos factores como infecções crónicas, linfopenia grave, disfunção tímica, presentes nos doentes com infecção pelo VIH e, pela própria RI. Por outro lado, a produção de células reguladoras pode ser deficiente, nestes doentes, devido à disfunção tímica que a

infecção pelo VIH provoca, por efeito directo do vírus ou infecções agudas ou crónicas que podem estar associadas à infecção pelo VIH. A conjugação destes dois factores pode então conduzir a um estado de desregulação imunológica e ao aparecimento consequentemente de doenças auto-imunes como seja a DTAI como manifestação tardia da recuperação imunológica[1,4].

É importante ter em mente que a DTAI, que apresenta sintomas que podem ser atribuídos erradamente à própria infecção pelo VIH, pode ser uma das manifestações tardias do SRI nos doentes que se encontram sob terapêutica anti-retrovírica. O seu reconhecimento permite um diagnóstico precoce e o seu tratamento, bem como uma diminuição da morbilidade desta doença.

/ Bibliografia

1. Chen F, Day SL, Metcalfe RA, Sethi G, Kapembwa MS, Brook MG, Churchill D, de Ruiter A, Robinson S, Lacey CJ, Weetman AP. *Characteristics of Autoimmune Thyroid Disease ocurring as a late complication of Immune Reconstitution in Patients with Advanced Human Immunodeficiency Virus (HIV) Disease*. Medicine (Baltimore) 2005; 84 (2): 98-106.
2. Daniel J Sexton, Brian Pien. *Immune reconstitution inflammatory syndrome*, UpToDate 2005; 13 (2).
3. Lederman MM. *Immune restoration and CD4⁺ T-Cell function with antiretroviral therapies*. AIDS 2001; 15 (suppl 2): S11-S15.
4. Jubault V, Penfornis A, Schillo F *et al. Sequential Occurrence of Thyroid Autoantibodies and Graves' Disease after Immune Restoration in Severely Imminocompromised Human Immunodeficiency Virus-1-Infected Patients*, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2000; 85 (11): 4254-56.
5. Sereti Irini, Sarlis Nicholas J, Arioglu Elif *et al.. Alopecia universalis and Graves' disease in the setting of immune restoration after highly active antiretroviral therapy*. AIDS 2001; 15(1): 138-40.