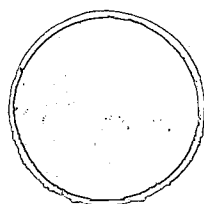


ARQUIVOS BRASILEIROS DE
ENDOCRINOLOGIA &
METABOLOGIA



Vol. 32
Nº 2
Jun. 1988

Órgão oficial de divulgação científica da Sociedade Brasileira de Endocrinologia & Metabologia (Departamento da Associação Médica Brasileira) e da Sociedade Brasileira de Diabetes.

Publicado nos meses de março, junho, setembro e dezembro.

Editor e Diretor Responsável
Antônio Roberto Chacra

Comissão Editorial

Adriana Costa e Fórti, Antonio Barros de Ulhôa Cintra, Arhon Hutz, Armando de Aguiar Pupo, Aurélio Borelli, Bernardo Léo Wajchenberg, Bernardo Liberman, Cláudio Elias Kater, Doris Rosenthal, Eder Rocha Quintão, Eduardo Pimental Dias, Ewaldo Kuhlman Russo, Francisco Arduino, Francisco Eduardo Valdetaro, Francisco dos Santos Moura, Geraldo A. Medeiros-Neto, Gilda Kelner Silveira, Giuseppe Repetto, Henrique de Lacerda Suplicy, Ingborg Laun, João Modesto Filho, João Hamilton Romaldini, Jorge Luis Gross, José Carlos Cabral de Almeida, José Cassido Pinto, José Gilberto Henriques Vieira, José Tabosa Veríssimo, Laerte Ferreira Damasceno, Luís Carlos Fernandes Reis, Luís Hungria de Camargo, Luiz Lacerda Filho, Maria Márcio Rabelo, Mário Caleiro Lima, Moisés Purish, Regina Daher Vaz, Reginaldo Holanda Albuquerque, Renan Magalhães Montenegro, Rui Monteiro de Barros Maciel, Syd de Oliveira Reis, Waldemar Barbosa Cruz, Walter Bloise, Willian Nicolau.

Co-Editores

Emílio Mattar, Luiz Cesar Póvoa, Arhon Hutz, Thomaz Rodrigues Porto Cruz.

Fundador e Editor (1951-1955)
Waldemar Berardinelli

Editor (1951-1955)
Thales Martins

Editor (1957-1972)
Clementino Fraga Filho

Editor (1978-1982)
Armando Aguiar Pupo

Publicação auxiliada pelo CNPq.

Secretaria Editorial

Escola Paulista de Medicina — Disciplina de Endocrinologia. Caixa Postal 20.266. CEP 04034, Tel.: (011) 571-9826, São Paulo, SP

Publicação editada pela
**EDITORA DE PUBLICAÇÕES
CIENTÍFICAS LTDA.**

Rio de Janeiro: Rua Major Suckow, 30/36
Tel.: 201-3722 — Cx. Postal 1.555 — CEP 20911 — São Paulo: Rua Borges Lagoa, 426 — Vila Clementino — Tels.: 570-6594 e 549-2982 — CEP 04038

Editor: J.M.S. Melo

Secretária: Lúcia M. S. Andrade

Arte e Produção: Edson de Oliveira Vilar

Sec. de Redação: Hidelita Lôbo dos Santos

Revisão: Waldyr dos Santos Dias

Fotocomposição: Lúcia Machado Remor

Tráfego: Carlos Augusto Cesar

Contatos (RJ): Silvio F. Faria

S.B. Gargano

Secretária: Yolanda Lopes Borges

Gerente (SP): Pedro C. Barros Silva

Contato (SP): José Márcio Rodrigues

Secretária: Deojanete C. Vasconcelos

Fotolitos: Colorfoto Fotolitos Ltda.

Impressão: Pontual Editora Ltda.

ARTIGOS ORIGINAIS

- 34 Anticorpos antitiroidianos entre índios do Sudeste do Pará**
João Paulo Botelho Vieira Filho, Rui Monteiro de Barros Maciel, Luiza Kimiko Matsumura e Neil Ferreira Novo
- 38 Emprego do cetoconazol em pacientes com doença de Cushing**
Mirta Knoepfelmacher, Mário G. M. Dias, Rogério Ulysses Monnezzzi, Berenice B. Mendonça, Sandra Mara Villares, Willian Nicolau e Bernardo Liberman
- 43 Aplicação diagnóstica do radioimunoensaio do ACTH nas doenças do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal**
Ayrton Custódio Moreira, Milton César Foss e Nassim Iazigi
- 48 Pseudo-hermafroditismo masculino por deficiência da 5- α -redutase. Efeito da terapêutica com testosterona e diidrotestosterona**
Berenice B. Mendonça, Sonia M. Dainase, Ivo J. P. Arnhold, Sandra M. Villares, Valeria S. Lando, Maria Beatriz F. Kohek, Marlene Inácio, Frederico A. Q. e Silva, Willian Nicolau e Walter Bloise
- 51 Valor clínico da dosagem ultra-sensível de TSH na avaliação da função tiroideana**
Antonio Carlos Bianco, Marília M. S. Marone e Pedro Henrique S. Correa

RELATO DE CASO

- 55 Lipoatrofia generalizada congênita (síndrome de Seip-Berardinelli), diabetes "mellitus" e síndrome nefrótica — Relato de um caso**
Paulo Tannus Jorge, Arnaldo Moreira da Silva, Maria Luiza Mendonça Pereira e Fued Abdalla Saad

CASUÍSTICA

- 58 Hipertireoidismo com repercussões gastrintestinais (diarréia) e hematológicas (leucopenia) — Relato de um caso**
Victor Coronho, Nereu de Almeida Júnior e Maria Juracy Lima Braga

Anticorpos antitiroidianos entre índios do Sudeste do Pará

JOÃO PAULO BOTELHO VIEIRA FILHO¹, RUI MONTEIRO DE BARROS MACIEL¹, LUIZA KIMIKO MATSUMURA², NEIL FERREIRA NOVO³

INTRODUÇÃO

Uma série de pesquisas de anticorpos antitiroidianos (antitiroglobulina e antimicrosossomais) foram realizadas recentemente, com o objetivo de questionar as possíveis implicações raciais ou étnicas e ambientais na gênese das tiropatias.

Amino *et al.*⁽³⁾ publicaram em 1978 a ocorrência de anticorpos antimicrosossomais em 8,5% de mulheres da população do Japão; Whittingham *et al.*⁽³⁵⁾ observaram a ocorrência de anticorpos antimicrosossomais em 9% de uma amostra de população da Austrália, atendida em hospital da cidade de Melbourne; Amino *et al.*⁽²⁾ publicaram em 1976 a ocorrência de anticorpos antimicrosossomais em 10% de uma amostra de população dos Estados Unidos, atendida em hospital da cidade de Chicago; Tunbridge *et al.*⁽¹⁶⁾ publicaram em 1977 a ocorrência de anticorpos antimicrosossomais em 6,8% de uma amostra de população da Escócia, de Whickhan; Gordin *et al.*⁽⁷⁾ publicaram em 1979 a ocorrência de anticorpos antimicrosossomais em 25,8% de uma amostra de população da Finlândia, de Dragsfjård.

Whittingham⁽³⁵⁾ *et al.* observaram a ocorrência de anticorpos antitiroglobulina em 3% de uma amostra de população da Austrália, atendida em hospital da cidade de Melbourne; Amino *et al.*⁽²⁾ publicaram em 1976 a ocorrência de anticorpos antitiroglobulina em 2,1% de uma amostra de população dos Estados Unidos, atendida em hos-

pital da cidade de Chicago; Tunbridge *et al.*⁽¹⁶⁾ publicaram em 1977 a ocorrência de anticorpos antitiroglobulina em 2% de uma amostra de população da Escócia, de Whickhan; Gordin *et al.*^(6, 7) publicaram em 1972 e em 1979 a ocorrência de anticorpos antitiroglobulina em 7,8% da população total adulta de Ylitornio, em 10,6% da população total adulta de Nurmes e em 7,9% de uma amostra de população de Dragsfjård, na Finlândia.

Seguindo a nossa linha de pesquisa endocrinológica entre populações indígenas brasileiras^(18, 19, 20, 22, 23, 24, 25, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34), resolvemos dosar os anticorpos antimicrosossomais e antitiroglobulina dos índios Xikrin do Rio Cateté, xikrin do Rio Bacajá, paracanã da frente de atração do igarapé Bom Jardim do Xingu, paracanã do Posto Indígena Marudjewara e paracategê, do Sudeste do Pará, da área de influência do Projeto Ferro-Carajás, na Amazônia Oriental, para cujos grupos fornecemos assessoria à saúde.

MATERIAL

Dosamos os anticorpos antitiroidianos, antitiroglobulina e antimicrosossomais de 404 índios em idade posterior à eclosão da puberdade, dos 13 aos 72 anos de idade, dos quais 212 pertenciam ao sexo masculino e 192 ao sexo feminino, do Sudeste do Estado do Pará, na Amazônia Oriental do Brasil. A totalidade da população adulta das aldeias Xikrin do Cateté, Xikrin do Bacajá, Paracanã do Bom Jardim, Paracanã do Marudjewara e Paracategê foi submetida à dosagem dos anticorpos antitiroidianos.

Desses 404 índios do Sudeste do Pará, 120 pertenciam à tribo Xikrin do Rio Cateté, sendo 59 do sexo masculino e 61 do sexo feminino, 68 pertenciam à tribo Xikrin do Rio Bacajá, sendo 32 do sexo masculino e 36 do sexo

feminino; 72 pertenciam à tribo Paracanã do igarapé Bom Jardim, sendo 40 do sexo masculino e 32 do sexo feminino; 45 pertenciam à tribo Paracanã do Marudjewara, sendo 23 do sexo masculino e 22 do sexo feminino; 99 pertenciam à tribo Paracategê, sendo 58 do sexo masculino e 41 do sexo feminino.

Dosamos os hormônios tirotrópico hipofisário (TSH) e tiroxina (T₄) dos índios que apresentaram anticorpos antitiroidianos positivos.

Os xikrin do Cateté localizam-se na margem esquerda do Rio Cateté, o qual corre em direção do Rio Itacaiunas e este por sua vez desemboca no Rio Tocantins. A população dos xikrin do Cateté era de 285 índios em julho de 1985, quando colhemos as amostras de sangue.

Os xikrin do Bacajá localizam-se na margem esquerda do Rio Bacajá, o qual corre em direção do Rio Xingu. A população xikrin do Bacajá era de 176 índios, em janeiro de 1985, quando colhemos as amostras de sangue.

Os xikrin pertencem aos grupos caiapó setentrionais, da família linguística jê⁽¹⁷⁾, estendendo-se entre os Rios Xingu e Tocantins.

Os paracanã do Bom Jardim localizam-se na margem direita do igarapé Bom Jardim, o qual desemboca no Rio Xingu. Foram contatados recentemente, em 1984. A população dos paracanã do Bom Jardim era de 134 índios, em janeiro de 1985, quando colhemos as amostras de sangue.

Os paracanã do Posto Indígena Marudjewara localizam-se na margem direita do Rio do Meio, que corre em direção do Rio Cajazeiras, o qual desemboca no Rio Tocantins. Foram contatados em 1976 e 1983. A população dos paracanã do Marudjewara era de 78 índios, em julho de 1985, quando colhemos as amostras de sangue.

Os índios paracanã pertencem à família linguística tupi⁽³⁴⁾, estendendo-se

1. Professor Adjunto, Doutor, Disciplina de Endocrinologia da Escola Paulista de Medicina.

2. Doutor da Disciplina de Endocrinologia da Escola Paulista de Medicina.

3. Professor Adjunto da Disciplina de Bioestatística do Departamento de Medicina Preventiva da Escola Paulista de Medicina.

suas aldeias entre os rios Tocantins e Xingu, sendo vizinhos territoriais dos xikrin, com quem já tiveram vários conflitos armados. Alguns prisioneiros paracanã foram assimilados aos xikrin do Cateté e xikrin do Bacajá.

Os paracategê ou gaviões do Oeste ou da mata localizam-se na Reserva de Mãe Maria, a cerca de 36km da cidade de Marabá^(4, 21, 26, 31). A população dos paracategê era de 197 índios em julho de 1986, quando colhemos as amostras de sangue.

Os paracategê pertencem à família linguística jê⁽³¹⁾.

A Companhia Vale do Rio Doce mantém um convênio de assistência aos índios da área de influência do Projeto Ferro-Carajás com a Fundação Nacional do Índio, como consequência de empréstimo do Banco Mundial. Como assessor médico da Companhia Vale do Rio Doce às populações indígenas contamos com toda infra-estrutura dos helicópteros, para o acesso às aldeias e ao hospital de Carajás para as remoções dos soros e conservação em geladeira.

METODOLOGIA

A dosagem dos anticorpos antimicrosossomais e antitiroglobulina, no soro, foi realizada pela técnica da hemaglutinação, de acordo com metodologia desenvolvida por Amino *et al.*⁽²⁾.

A dosagem da tiroxina (T_4) foi realizada, pelo radioimunoensaio, entre os índios que apresentaram anticorpos antitiroídianos positivos, de acordo com metodologia desenvolvida por Russo *et al.*⁽¹³⁾.

A dosagem do hormônio tireotrópico hipofisário (TSH) foi realizada, pelo radioimunoensaio, entre os índios que apresentaram anticorpos antitiroídianos positivos, de acordo com metodologia desenvolvida por Maciel *et al.*⁽¹²⁾.

Utilizamos o teste exato de Fisher⁽¹⁴⁾ na análise dos resultados, comparando as porcentagens de positividade dos anticorpos antitiroíde dos índios

do sexo masculino com os do sexo feminino em cada uma das faixas de idade consideradas.

Utilizamos o teste do qui-quadrado⁽¹⁴⁾, comparando os resultados de positividade dos anticorpos antitiroíde dos índios do sexo masculino com os do sexo feminino, independente da idade.

RESULTADOS

Observamos anticorpos antimicrosossomais entre 14 índios, oito do sexo feminino e seis do sexo masculino, correspondendo a 3,46% da população indígena pesquisada, do Sudeste do Pará, da Amazônia Oriental.

Observamos anticorpos antitiroglobulina entre dois dos 14 que apresentaram anticorpos antimicrosossomais, ambos pertencendo ao sexo feminino, correspondendo a 0,49% da população indígena pesquisada, do Sudeste do Pará, da Amazônia Oriental.

Os valores dos anticorpos antimicrosossomais (Ac-Mc) e antitiroglobulina (Ac-TG), da tiroxina (T_4) e do hormônio tireotrópico hipofisário (TSH) encontram-se na Tabela 1.

A análise estatística não mostrou diferença significativa entre as porcentagens de positividade dos anticorpos antitiroíde dos índios do sexo masculino com os do sexo feminino nos diversos grupos etários considerados, com exceção da faixa de 21 a 30 anos, que se aproxima da significância, sendo o grupo feminino maior que o masculino, como também para a totalidade dos índios do sexo masculino com a totalidade dos do sexo feminino, como podemos observar na Tabela 2.

Como não observamos diferença entre os sexos, reunimos as frequências de positividade dos anticorpos antitiroíde dos índios do sexo masculino e do sexo feminino, em conjunto, com a finalidade de estudarmos uma possível relação entre positividade e grupos etários.

As porcentagens de positividade dos anticorpos antitiroíde dos índios em

conjunto, englobando sexo masculino e feminino, não sugerem diferenças significantes entre os grupos etários considerados, embora não analisáveis, como podemos observar na Tabela 3.

DISCUSSÃO

A porcentagem de anticorpos antimicrosossomais da nossa amostra populacional, de índios do Sudeste do Pará, da Amazônia Oriental, foi menor que as porcentagens das amostras populacionais do Japão⁽³⁾, da Austrália⁽³⁵⁾, dos Estados Unidos⁽²⁾, da Escócia⁽¹⁶⁾ e da Finlândia⁽⁷⁾.

A porcentagem de anticorpos antitiroglobulina da nossa amostra populacional, de índios do Sudeste do Pará, da Amazônia Oriental, foi menor que as porcentagens das amostras populacionais da Austrália⁽³⁵⁾, dos Estados Unidos⁽²⁾, da Escócia⁽¹⁶⁾ e da Finlândia^(6, 7).

Supomos que a menor ocorrência de anticorpos antimicrosossomais e antitiroglobulina entre os indígenas brasileiros de floresta pesquisados deve-se a uma menor exposição às infecções em determinado período de tempo, em comparação com as populações de cidade ou civilizadas que possuem meios de comunicação e chegada de agentes infecciosos facilitada. Existem pesquisas que mostram que as infecções podem fornecer oportunidade ao aparecimento de auto-antígenos^(1, 15, 37). Os xikrin do Cateté e do Bacajá viveram em semi-isolamento até os últimos 20 anos, enquanto que os paracanã do Marudjewara viveram isolados até há oito anos e os paracanã do Bom Jardim até há três anos, quando foram contactados, e os paracategê pertencem a três grupos que viveram isolados respectivamente até 1956, 1961 e 1968^(4, 26, 31).

Supomos que a menor ocorrência de anticorpos entre os índios pesquisados possa ser atribuída também às faixas etárias reduzidas de indivíduos idosos, observadas nas tabelas 2 e 3, ocorrência frequente em populações primitivas

TABELA 1
Índios com anticorpos antimicrosossomais (Ac-Mc) e antitiroglobulina (Ac-TG) positivos

Tribo	Idade	Sexo	Ac-Mc	Ac-TG	T_4	TSH
Xikrin Cateté	13	♂	1/100	—	7,3 µg/dl	2 µU/ml
" "	42	♂	1/100	—	7,1	1,5
Xikrin Bacajá	34	♂	1/100	—	8,1	4,0
" "	40	♂	1/102.400	—	8,7	2,3
" "	14	♀	1/100	1/1.600	8,8	< 1,6
" "	13	♀	1/100	—	8,3	2,6
Paracanã Bom Jardim	55	♀	1/400	1/1.600	5,8	4,5
" " "	20	♀	1/100	—	6,9	2,5
" " "	24	♀	1/100	—	7,0	< 1,6
" " "	30	♀	1/1.600	—	7,3	< 1,6
" " "	23	♀	1/100	—	10,3	< 1,6
" " "	14	♂	1/100	—	7,5	2,2
Paracanã Marudjewara	22	♀	1/100	—	13,2	< 1,6
" "	55	♂	1/100	—	6,7	2,0

TABELA 2

Grupos etários	Sexo	Positivo	Negativo	Total	Análise estatística
13 — 20	♂ ♀	2 3	64 62	66 65	P = 0,4927 NS
21 — 30	♂ ♀	0 4	53 47	53 51	P = 0,0543 NS
31 — 40	♂ ♀	2 0	38 39	40 39	P = 0,2532 NS
41 — 50	♂ ♀	1 0	31 21	32 21	P = 0,6038 NS
51 — 60	♂ ♀	1 1	18 11	19 12	P = 0,6323 NS
61 a +	♂ ♀	0 0	2 4	2 4	P = 1,00 NS
Total	♂ ♀	6 8	206 184	212 192	X ² = 0,54 NS

P = Teste exato de Fisher.

X² = Teste do qui-quadrado.

TABELA 3

Grupos etários	Positivo	Negativo	Total	% de positivos
13 — 20	5	126	131	3,82
21 — 30	4	100	104	3,85
31 — 40	2	77	79	2,53
41 — 50	1	52	53	1,89
51 — 60	2	29	31	6,45
61 a +	0	6	6	0,00
Total	14	390	404	3,47

ou coletoras-caçadoras, ao contrário de populações de cidade ou civilizadas. Existem observações de que os indivíduos mais idosos possuem maior oportunidade de serem expostos aos agentes infecciosos e produtos de inflamação, os quais podem ocasionar o aparecimento de auto-antígenos e anticorpos antitissulares^(5, 9, 10, 35, 36).

O fato de não observarmos diferenças significantes entre porcentagens de positividade de anticorpos antitiróide entre sexo feminino e masculino nos diversos grupos etários e entre a totalidade do sexo feminino com o masculino, ao contrário de uma maior ocorrência de auto-anticorpos no sexo feminino de mulheres civilizadas^(3, 8, 35), supomos que possa estar relacionado com as condições de vida diferentes de índias e civilizadas. As índias raramente menstruam, pois não desejam menstruações e prolongam os seus períodos de lactação por dois ou três anos como forma também de controle da natalidade, e quando não estão em lactação estão grávidas. As gravidezes das índias são espaçadas, ao contrário de populações civilizadas de baixa renda. Supõe-se que nos períodos menstruais e de gravidez, as mulheres estão mais expostas aos antígenos teciduais⁽³⁵⁾.

Supomos que as porcentagens de

positividade de anticorpos antitiróide em conjunto quanto aos sexos e grupos etários não puderam ser analisadas devido às pequenas faixas etárias de indivíduos mais idosos.

Não devemos deixar de lembrar que fatores hereditários são responsáveis também pelo aparecimento de moléstia auto-imune tireoidiana⁽¹¹⁾. As populações indígenas vivendo da coleta-caça-pesca, em condições que exigem grandes esforços físicos e grandes deslocamentos, possuem condições para a seleção natural contra moléstias auto-imunes. Os indivíduos com doença auto-imune teriam menores condições de procriação e sobrevivência, o que limitaria o aparecimento da enfermidade.

Todos os índios pesquisados e com anticorpos antitiróide positivos apresentaram dosagens de tiroxina e hormônio tireotrópico normais, afastando o diagnóstico de hipotireoidismo laboratorial. Clinicamente nenhum dos índios apresentava qualquer sinal clínico sugestivo de hipofunção ou doença tireoidiana.

RESUMO

Observamos anticorpos antimicrosomais entre 14 índios, oito do sexo fe-

minino e seis do sexo masculino, correspondendo a 3,46% da população de 404 índios da Amazônia Oriental do Brasil.

Observamos anticorpos antitiroglobulina entre dois dos 14 índios que apresentaram anticorpos antimicrosomais, ambos pertencendo ao sexo feminino, correspondendo a 0,49% da população pesquisada.

Não notamos alterações dos hormônios tiroxina e tireotrópico hipofisário dos índios com anticorpos positivos.

A análise estatística não mostrou diferenças significantes entre porcentagens de positividade dos anticorpos antitiróide entre sexos nos diversos grupos etários, e entre a totalidade de índios do sexo masculino com os do sexo feminino, independente de faixas etárias.

As porcentagens de positividade dos anticorpos antitiróide em conjunto quanto aos sexos e grupos etários não puderam ser analisadas.

SUMMARY

Circulating thyroid microsomal antibodies were detected in 3.46% (N = 14: eight females, six males) and thyroglobulin antibodies in 0.49% (N = 2, all females) of a sample of 404 subjects in the adult population of indians of Brazil's Oriental Amazon.

Both antibodies were measured by haemagglutination technique.

Serum thyrotrophin (TSH) and T₄ levels were not elevated in the positive subjects either thyroglobulin or microsomal antibodies.

No significant differences were observed between the positive subjects in relation to sex or aging.

1. ABRUZZO, J.L. & CHRISTIAN, C.L. — The induction of rheumatoid factor-like substance in rabbits. *J. Exp. Med.*, 114:791-806, 1961.
2. AMINO, N.; HAGEN, S.R. *et al.* — Measurement of circulating, thyroid microsomal antibodies by the tanned red cell hemagglutination technique its usefulness in the diagnosis of autoimmune thyroid diseases. *Clin. Endocr. (Oxf.)*, 5:115-125, 1976.
3. AMINO, N. & MIYAI, K. — Autoimmune thyroiditis and Hashimoto's disease. *Lancet*, 2:585, 1978.
4. ARNAUD, E. — O comportamento dos índios Gaviões do Oeste face à sociedade nacional. *B. Mus. Paraense Emilio Goeldi*, 1:5-66, 1984.
5. DONIACH, D. & ROITT, J.M. — An evaluation of gastric and thyroid autoimmunity in relation to hematologic disorders. *Seminars Hemat.*, 1:313-343, 1964.
6. GORDIN, A.; HAINONEN, O.P. *et al.* — Serum-thyrotrophin in symptom-less autoimmune thyroiditis. *Lancet*, 1:551-554, 1972.
7. GORDIN, A.; MAATELA, J. *et al.* — Serum thyrotrophin and circulating thyroglobulin and thyroid microsomal antibodies in a finish population. *Acta Endocr.*, 90:33-42, 1979.
8. GOUDIE, R.B.; ANDERSON, J.R. & GRAY, K.G. — Complement fixing antithyroid antibodies in hospital patients with asymptomatic thyroid lesions. *J. Path. Bact.*, 77:389-400, 1959.
9. HEIMER, R.; LEVIN, F.M. & RUDD, E. — Globulins resembling rheumatoid factor in serum of the aged. *Amer. J. Med.*, 35:175-181, 1963.
10. HERBEUVAL, R.; DUHEILLE, J. *et al.* — Anticorps anti-estomac et vieillissement. *Presse Méd.*, 75:731-735, 1967.
11. KNIGHT, J.; LAING, P. *et al.* — Thyroid-stimulating autoantibodies usually contain only λ -light chains: evidence for the "forbidden clone" theory. *J. Clin. Endocr.*, 62:342-347, 1986.
12. MACIEL, R.M.B.; VIEIRA, J.G.H. *et al.* — Síndrome do T_3 baixo com eutiroidismo em doença sistêmica severa. *Rev. Ass. Med. Bras.*, 29:63-66, 1983.
13. RUSSO, E.M.K.; VIEIRA, J.G.H. *et al.* — Desenvolvimento e caracterização de métodos de radioimunoensaio para dosagem de iodotironinas (T_4 , T_3 e rT_3). *Arq. Bras. Endocr. Metab.*, 26:23-28, 1982.
14. SIEGEL, S. — *Estatística no paramétrica*. México, Editorial Trillas, 1975. 346p.
15. THEWAINI ALI, A.J. & OAKLEY, C.L. — Autoantibodies in experimental chronic infective disease. *J. Path. Bact.*, 93:413-433, 1967.
16. TUNBRIDGE, W.M.G.; EVERED, D.C. *et al.* — The spectrum of thyroid disease in a community; the whickham survey. *Clin. Endocr.*, 7:481-493, 1977.
17. VIDAL, L. — *Morte e vida de uma sociedade indígena brasileira*. São Paulo, Ed. da Universidade de São Paulo, 1977. 268p.
18. VIEIRA-FILHO, J.P.B. — Considerações a propósito da inexistência de bócio entre os indígenas brasileiros. *Ass. Rev. Med. Brasil*, 18:345-348, 1972.
19. VIEIRA-FILHO, J.P.B. — *Contribuição ao estudo endocrinológico das populações indígenas brasileiras*. São Paulo 81p. (Tese de Doutorado — Escola Paulista de Medicina). 1979.
20. VIEIRA-FILHO, J.P.B. — Deficiência da 17,20-desmolase (Iyase) e pseudo-hermafroditismo masculino entre os índios do Rio Curipi. *Rev. Ass. Med. Brasil*, 27:257-260, 1981.
21. VIEIRA-FILHO, J.P.B. — Estudo comparativo dos dermatóglifos digitais dos Gaviões do Oeste e Suruí. *Rev. Ass. Med. Brasil*, 19:273-276, 1973.
22. VIEIRA-FILHO, J.P.B. — Heredograma e coeficiente de endocruzamento de uma família indígena com pseudo-hermafroditismo masculino e pé torto congênito. *Rev. Ass. Med. Brasil*, 24:36-38, 1978.
23. VIEIRA-FILHO, J.P.B. — Índio Paracanã com hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático. *Rev. Ass. Med. Brasil*, 24:363-364, 1978.
24. VIEIRA-FILHO, J.P.B. — O bócio entre os índios brasileiros. *Rev. Ass. Med. Brasil*, 27:285-288, 1981.
25. VIEIRA-FILHO, J.P.B. — O diabetes mellitus e as glicemias de jejum dos índios Caripuna e Palikur. *Rev. Ass. Med. Brasil*, 23:175-178, 1977.
26. VIEIRA-FILHO, J.P.B. — Os dermatóglifos dos Gaviões e suas afinidades com outros grupos indígenas brasileiros. *Rev. Ass. Med. Brasil*, 17:115-122, 1971.
27. VIEIRA-FILHO, J.P.B.; CARNEIRO, M.C.O. *et al.* — Cistos do ducto do tiroglossos com carcinoma papilífero numa índia Txukahamãe. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, 29:133-135, 1985.
28. VIEIRA-FILHO, J.P.B.; MACIEL, R.M.B. & JULIANO, Y. — Níveis séricos da tiroglobulina dos silvícolas Xikrin e Paracanã. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, 28:57-60, 1984.
29. VIEIRA-FILHO, J.P.B.; RUSSO, E.M.K. & JULIANO, Y. — A hemoglobina glicosilada (HbA1) dos índios Bororó. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, 28:87-90, 1984.
30. VIEIRA-FILHO, J.P.B.; RUSSO, E.M.K. & NOVO, N.F. — A hemoglobina glicosilada (HbA1) dos índios Xavantes. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, 27:153-155, 1983.
31. VIEIRA-FILHO, J.P.B.; VIEIRA, J.G.H. & NOVO, N.F. — Níveis séricos da testosterona, sulfato de deidroepiandrosterona, cortisol e prolactina entre os silvícolas Paracategê. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, 26:102-104, 1982.
32. VIEIRA-FILHO, J.P.B.; VIEIRA, J.G.H. & NOVO, N.F. — Níveis séricos do cortisol dos silvícolas Xikrin. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, 26:61-62, 1982.
33. VIEIRA-FILHO, J.P.B.; VIEIRA, J.G.H. & RUSSO, E.M.K. — Determinação dos níveis sanguíneos da tiroxina, triiodotironina, testosterona e sulfato de deidroepiandrosterona nos silvícolas Xikrin e Suruí. *Rev. Ass. Med. Brasil*, 25:208-210, 1979.
34. VIEIRA-FILHO, J.P.B.; VIEIRA, J.G.H. *et al.* — Dosagem da testosterona, do sulfato de deidroepiandrosterona, da triiodotironina e da tiroxina pelo radioimunoensaio, da retenção da triiodotironina entre os silvícolas paracanã. *Rev. Ass. Med. Brasil*, 26:205-208, 1980.
35. WHITTINGHAM, S.; IRWIN, J. *et al.* — Autoantibodies in healthy subjects. *Aust. Ann. Med.*, 18:130-134, 1969.
36. WILKENS, R.F.; WHITAKER, R.R. *et al.* — Significance of anti-nuclear factors in older persons. *Ann. Rheum. Dis.*, 26:306-310, 1967.
37. WILLIAMS, R.C. & KUNKEL, H.G. — Rheumatoid factor, complement and conglutinin aberrations in patient with subacute bacterial endocarditis. *J. Clin. Invest.*, 41:666-675, 1962.

Emprego do cetoconazol em pacientes com doença de Cushing*

MIRTA KNOEPFELMACHER¹, MÁRIO G.M. DIAS², ROGÉRIO ULYSSES MONNEZZI³,
BERENICE B. MENDONÇA⁴, SANDRA MARA VILLARES⁴,
WILLIAN NICOLAU⁵ BERNARDO LIBERMAN⁶

INTRODUÇÃO

O cetoconazol, antifúngico oral de largo espectro, é um derivado imidazólico com efeito bloqueador na síntese de esteróides em gônadas e adrenais, cujo mecanismo de ação decorre da inibição do importante grupo de enzimas dependentes do citocromo P-450^(5, 7, 11, 13, 14). Assim, o efeito bloqueador da esteroidogênese se faz através da inibição das enzimas 20-22 desmolase e 11 hidroxilase nas adrenais^(6, 13, 15) e 17-20 liase, entre outras, nas gônadas^(14, 15, 16). Tem sido utilizado com bons resultados no tratamento de carcinoma de próstata disseminado^(8, 22, 23) e em puberdade precoce decorrente de testotoxicose⁽⁹⁾. Recentemente foi relatado seu emprego no tratamento de suporte de paciente com hiperfunção córtico-adrenal^(2, 3, 5, 10, 19, 20).

Neste trabalho, apresentamos nossa experiência inicial com a administração de cetoconazol em pacientes com doença de Cushing (= doença hipotálamo-hipofisária).

MATERIAL E MÉTODOS

Cinco pacientes (quatro mulheres e um homem, entre 22 e 44 anos de idade) com hipercortisolismo decorrente de doença de Cushing foram selecionados para tratamento clínico com cetoconazol (Nizoral, Janssen ou Candoral, Aché — comprimidos de 200mg) (Tabela 1). A paciente 2 apresentava recorrência da doença 10 anos após adenoectomia hipofisária por via transesfenoidal. A paciente 5 encontrava-se em hipercortisolismo clínico e laboratorial, apesar de ter sido submetida a adrenalectomia bilateral após cirurgia hipofisária (que não evidenciou tumor) seguida de radioterapia da hipófise. A pesquisa de restos adrenais com selênio-colesterol foi negativa. Os outros três pacientes iniciaram a terapêutica com cetoconazol como preparo para a cirurgia hipofisária.

O diagnóstico da doença de Cushing foi estabelecido pelos critérios clássicos: características clínicas; níveis elevados de cortisol urinário e sérico; ausência de ritmo circadiano do cortisol sérico; não depressão do cortisol e do metabólito 17-hidroxicorticosteróide (17OH) urinário após 2mg de dexametasona, porém com depressão positiva após 8mg; ausência de resposta do cortisol à hipoglicemia induzida por insulina; responsividade do cortisol ao ACTH exógeno e do 11-desoxicortisol (composto S) e do ACTH ao teste de metirapona.

A avaliação radiológica incluiu Rx simples e tomografia computadoriza-

da (TC) de crânio, TC de tórax e de abdome. Esta avaliação foi normal em todos os pacientes, com exceção da TC de crânio da paciente 4, que sugeria adenoma hipofisário localizado à direita, o qual foi posteriormente confirmado na cirurgia. O paciente 1 foi submetido à ressonância magnética cerebral, a qual revelou pequena área suspeita de adenoma, que não teve correspondência cirúrgica.

Todos os pacientes receberam cetoconazol na dose de 800mg/dia (200mg de 6 em 6 horas), inicialmente em regime de internação hospitalar (14 a 30 dias) e depois ambulatorialmente. A paciente 2, após seis semanas do tratamento, teve redução da dose para 600mg/dia até o final da terapêutica (12 semanas).

Os pacientes foram avaliados periodicamente, clínica e laboratorialmente através de dosagens bioquímicas rotineiras (hemograma, glicemia, eletrólitos, creatinina e enzimas hepáticas) e hormonais: cortisol sérico e urinário, ACTH, sulfato de deidroepiandrosterona (S-DHEA), Δ_4 androstenediona (Δ_4 -A), testosterona, 17OH e 17 cetosteróides (17KS) urinários. Nas pacientes 2 e 5 foi também dosado o composto S.

Amostras de sangue e urina foram colhidas num período pré-terapêutica (basal, pelo menos duas amostras), nos três primeiros dias de tratamento e, a seguir, a cada semana até o fim do estudo.

Estimulação do cortisol pela administração de ACTH exógeno. (Cortro-

* Trabalho realizado na Unidade Hipotálamo-Hipófise da Disciplina de Endocrinologia do Departamento de Clínica Médica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e no Serviço de Endocrinologia do Hospital Brigadeiro — Inamps — São Paulo.

1. Pós-graduanda da Disciplina de Endocrinologia — FMUSP.

2. Médico estagiário da Disciplina de Endocrinologia — FMUSP.

3. Médico residente, Hospital Brigadeiro.

4. Médica assistente do Hospital das Clínicas — FMUSP.

5. Livre-Docente — FMUSP.

6. Livre-Docente, FMUSP e Chefe do Serviço de Endocrinologia do Hospital Brigadeiro, Inamps, São Paulo.

Pedidos de separata: Dra. Mirta Knoepfelmacher — Hospital das Clínicas/FMUSP, Unidade Hipotálamo-Hipófise da Disciplina de Endocrinologia — Caixa Postal 8.091 — 8º andar — São Paulo-SP.

sina. Organon — 250µg IV) foi realizada antes e ao final da terapêutica com cetoconazol, com colheita de sangue nos tempos -30, 0, 30 e 60 minutos.

Para o tratamento definitivo, os pacientes 1, 3 e 4 foram submetidos a cirurgia transesfenoidal, com localização tumoral nos pacientes 3 e 4. No paciente 1 não foi achado tumor e como persistisse em hipercortisolismo intenso, após ressecção mediana da hipófise, foi reintroduzido cetoconazol por mais duas semanas, objetivando-se redução da secreção do cortisol e melhores condições clínicas, no preparo para adrenalectomia bilateral posteriormente realizada. A paciente 2 foi submetida a adrenalectomia bilateral em dois tempos, que evidenciou ambas as adrenais hiperplasiadas.

ENSAIOS

Todas as dosagens hormonais foram realizadas por radioimunoensaio (RIE) em duplicata, no soro, com exceção do ACTH, que foi dosado em plasma. O cortisol urinário, não extraído, e o sérico foram avaliados por RIE em fase sólida com material procedente da Clinic Assay, Division of Travenol Laboratories Inc. O ACTH foi dosado pelo método da Diagnostic Products, USA. Os esteróides Δ_4 A e testosterona foram dosados após extração do soro pelo método de Abraham⁽¹⁾, sem cromatografia prévia. O percentual de reação cruzada é desprezível com os anti-soros utilizados, exceto no caso do composto S, que apresentava 30% de reação cruzada com a 17OH progesterona. O S-DHEA foi determinado diretamente no soro após diluição de 1/5.000 sem extração prévia. Os esteróides triciados foram obtidos da New England Nuclear Co. e purificados em coluna de celite antes do uso. Os anti-soros foram adquiridos da Radioassay System Laboratories. As variações interensaio e intra-ensaio foram menores que 10 e

18%, respectivamente para todos os hormônios.

Os 17OH e 17KS urinários foram dosados pelo método de Silber *et al.*⁽¹⁷⁾ e Drekter *et al.*⁽⁴⁾, respectivamente.

Todos os resultados são expressos em média $\pm$ erro padrão (M $\pm$ EP), utilizando-se para análise estatística o teste t de Student.

RESULTADOS

A administração de cetoconazol ocasionou perda de peso em todos os pacientes (2,5 $\pm$ 0,7kg). Na paciente 2 foi observada descamação da pele e diminuição da plethora facial a partir da quarta semana de tratamento. Não ocorreu diminuição da pressão arterial nos quatro pacientes que se apresentaram hipertensos. Nenhum paciente desenvolveu sinais ou sintomas de insuficiência adrenal, nem evidências clínicas ou bioquímicas sugestivas de toxicidade. Náusea e epigastralgia de leve intensidade e transitória foram referidas por dois pacientes, no início da terapêutica, motivos que ocasionaram a diminuição da dose na paciente 2.

Na Fig. 1 e Tabela 2 estão evidenciados os efeitos do cetoconazol sobre os níveis hormonais. Em dois pacientes (2 e 3), já a partir da primeira semana de tratamento, houve queda dos

níveis de cortisol plasmático e urinário, e após quatro semanas todos os pacientes apresentaram diminuição destes esteróides em relação ao basal. No final do tratamento a cortisolemia foi significativamente menor (15,6 $\pm$ 2,5µg/dl, p < 0,05) do que a pré-terapêutica (26,1 $\pm$ 3,4µg/dl), com decaimento percentual de 39,6% (Tabela 2). A redução do cortisol urinário foi mais precoce, observada já após o primeiro dia de terapêutica (Fig. 1), com obtenção de níveis normais em todos os pacientes a partir da segunda semana (137,3 $\pm$ 45,3µg/dl). No paciente 1 após este período ocorreu elevação acentuada do cortisol urinário, coincidente com a omissão do medicamento por dois dias, com posterior diminuição após reintrodução do mesmo. A excreção urinária de cortisol basal e no final da terapêutica foi 758 $\pm$ 215,9 e 219 $\pm$ 95,6µg/24 horas, respectivamente (p < 0,05) com queda de 72,6%.

Foi observada diminuição dos níveis de 17OH urinários, porém não significativa e nem homogênea. A paciente 5 apresentou discreta elevação destes metabólitos, paralelamente a incremento do composto S de 1,6 para 4,5ng/ml. Na outra paciente em que o composto S foi dosado (paciente 2) este também aumentou (1,2 para 7,1ng/ml) durante a terapêutica, porém os níveis de 17OH urinários foram reduzidos,

TABELA 1
Dados clínicos e esquema terapêutico

Paciente	Idade (anos)	Sexo	Dose diária de cetoconazol (mg)	Duração do tratamento (semanas)	Tratamento prévio
1	22	M	800	4	Nenhum
2	35	F	800 — 600	12	Adenomectomia hipofisária transesfenoidal (1975)
3	33	F	800	6	Nenhum
4	44	F	800	5	Nenhum
5	35	F	800	5	Cirurgia transesfenoidal (1981) Radioterapia (1982) Adrenalectomia bilateral (1984)

TABELA 2
Efeito do cetoconazol e ACTH sanguíneos e cortisol urinário na doença de Cushing

Pacientes	Cortisol plasmático ^(a) (µg/dl)		ACTH (pg/ml)		Cortisol urinário ^(b) (µg/24h)	
	Basal*	Final	Basal	Final	Basal	Final
1	29,0	24,5	105,8	193,0	1.602	582 +
2	20,8	8,0	66,3	40,0	525	95
3	37,5	18,0	25,5	48,0	390	150
4	18,0	13,5	41,6	50,6	592	225
5	25,0	14,0	197,5	382,0	669	43
Média	26,1	15,6	87,3	142,7	757,6	219,0
E.P.	3,5	2,5	30,7	66,2	215,9	95,6

* Os valores basais correspondem à média de pelo menos três dosagens basais e os finais ao último valor obtido em terapêutica com cetoconazol.

+ Após omissão da droga (ver texto).

(a) e (b) — basal x final: p < 0,05.

em paralelo com a excreção de cortisol urinário.

O ACTH apresentou comportamento variável durante o período de cetozonazol, porém ao final da terapêutica 4/5 pacientes apresentaram níveis mais elevados que os basais. Na paciente 2 houve diminuição dos níveis de ACTH em contraste com os pacientes 1 e 5, nos quais houve elevação destes, durante todo o período de tratamento (Fig. 1, Tabela 2).

Na Fig. 2 observamos os níveis de esteróides sexuais em três pacientes. Nestes verificamos redução acentuada de S-DHEA e Δ_4 A, já no primeiro dia de tratamento, com diminuição concomitante dos 17KS urinários. A testosterona do paciente 1, do sexo masculino, variou dentro de níveis sub-normais (70 a 180ng/dl). Na paciente 2, sexo feminino, esta diminuiu de 110ng/dl para 21ng/dl.

A reserva adrenal, estudada através do teste do ACTH agudo, realizado antes e ao final do tratamento, revelou conservada a resposta do cortisol sérico, apesar da redução significativa dos níveis basais e de pico durante o tratamento (Tabela 3 e Fig. 3). A paciente 5, que havia sido adrenalectomizada, não apresentou resposta ao teste, mesmo em condições basais.

DISCUSSÃO

Em nosso estudo, o uso do cetozonazol em cinco pacientes com doença de Cushing resultou em significativa redução da secreção de cortisol. Estes achados confirmam que esta droga em doses elevadas (600-800mg/dia) atua como potente inibidor da biossíntese no córtex adrenal^(5, 10, 13, 15).

O tempo de tratamento, e em consequência, o período mantido em níveis baixos de cortisolemia, parecem ser importantes para a observação de melhora clínica. Assim é que obtivemos evidências de regressão de sinais e sintomas na paciente 2, que foi tratada por período mais longo (12 semanas). Na literatura é citada a regressão de estigmas do hiper cortisolismo a partir de quatro a seis semanas de terapêutica com a droga^(2, 10, 20), inclusive com normalização da hipertensão arterial.

Observamos redução mais acentuada e mais precoce dos níveis de cortisol livre urinário do que do sérico ($\Delta\%$ 71,1 e 39,6%, respectivamente), o que poderia sugerir aumento da fração ligada do cortisol à sua proteína carreadora, com conseqüente diminuição da fração livre do hormônio e de sua excreção urinária diária. Estudos *in vitro* não confirmaram este fato para os hormônios glicocorticóides e em relação à testosterona foi observado um

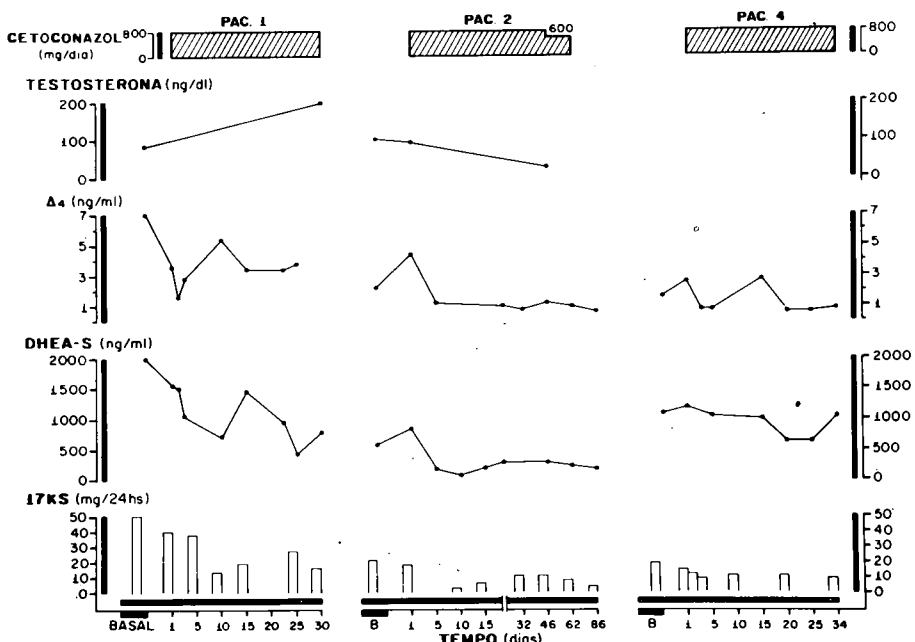
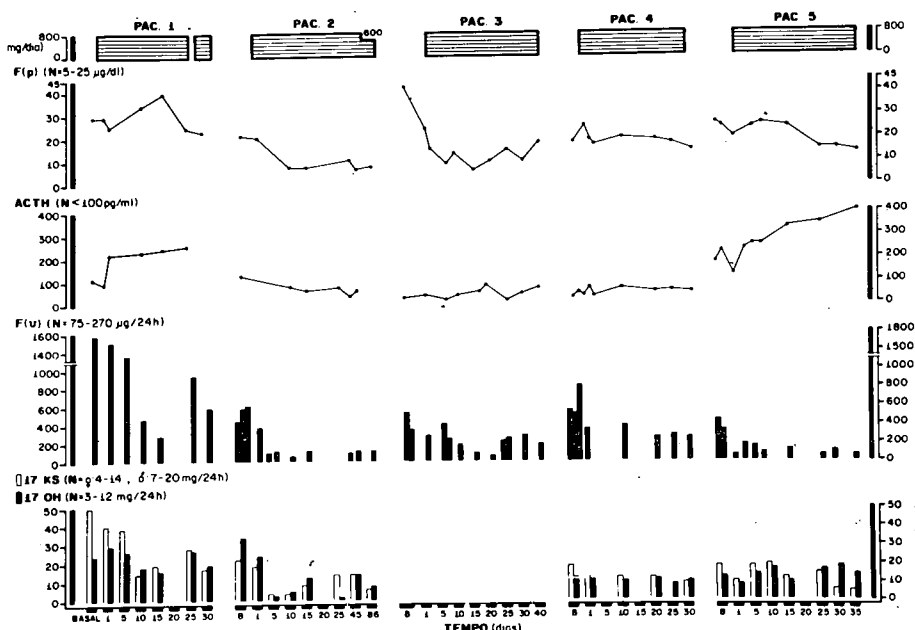


Fig. 2 — Efeito do cetozonazol sobre os esteróides sexuais em três pacientes com doença de Cushing. 17KS = 17 cetosteróide urinário; Δ_4 = Δ_4 -androstenediona; DHEA-S = sulfato de deidroepiandrosterona.

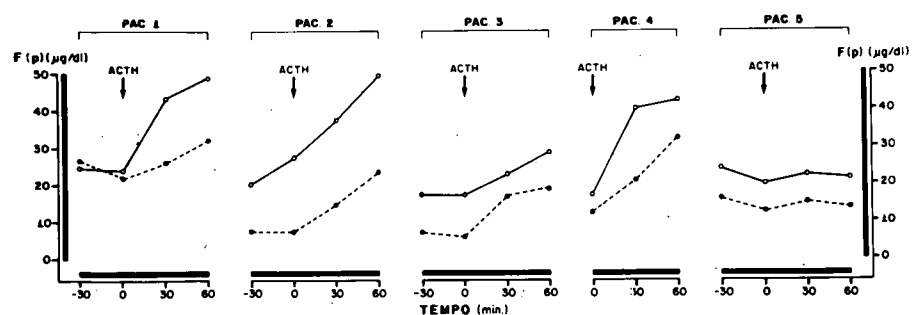


Fig. 3 — Secreção de cortisol após administração de ACTH-250µg IV antes (o) e durante (●) cetozonazol.

TABELA 3
Resposta do cortisol sérico ($\mu\text{g/dl}$) ao teste de ACTH agudo (cortrosina 250 μg IV)

Pacientes	Sem medicação			Em cetoconazol		
	Basal ^(a)	Pico ^(b)	Δ Absoluto ^(c)	Basal ^(a)	Pico ^(b)	Δ Absoluto ^(c)
1	24	49	25	23	32	9
2	20	50	30	8	23	15
3	18	28	10	6	19	13
4	17	42	25	13	33	20
5	22	23	1	13	15	2
X $\pm$ E.P.	20,2 1,3	38,4 5,5	18,2 3,0	12,7 3,6	24,4 3,0	11,8 3,0

(a) x (a₁) e (b) x (b₁): $p < 0,05$ (sem medicação x em cetoconazol).
(c) x (c₁): não significativo.

deslocamento deste hormônio, de sua globulina transportadora⁽¹²⁾. Estudos *in vivo*, no entanto, revelaram redução paralela das concentrações de testosterona livre e total⁽¹⁵⁾.

O bloqueio de enzimas dependentes do citocromo P-450 é responsável pelos efeitos antifúngicos (bloqueio da síntese do ergosterol a partir do lanosterol, por inibição da C-14 demetilação), antitesterona (inibição da 17-20 liase) e antiadrenal (bloqueio da 20-22 desmolase e 11 β -hidroxilase). Em ambas as pacientes nas quais foi dosado o composto S este elevou-se discretamente em relação ao basal, sugerindo algum bloqueio ao nível da 11 β -hidroxilase. Porém na paciente 2, a queda concomitante do 17OH urinário sugere que o bloqueio pode também ter ocorrido em passo precoce da esteroideogênese adrenal. Curiosamente esta paciente apresentou diminuição dos níveis de ACTH durante todo o período de tratamento. Na literatura tem sido relatado esse comportamento inesperado do ACTH, não se alterando significativamente^(10,20) ou mesmo diminuindo^(12,21), apesar da redução da secreção de cortisol. Stalla *et al.*⁽²¹⁾ observou inibição dose-dependente da secreção basal e estimulada do ACTH pelo CRH (hormônio liberador de ACTH), em células pituitárias de ratos expostas a doses crescentes de cetoconazol.

A reserva adrenal avaliada através do teste de estímulo com ACTH mostrou-se conservada em todos os pacientes estudados. Este achado tem correspondência com os resultados obtidos por Loli *et al.*⁽¹⁰⁾ através do teste do CRH. Por outro lado, nossos resultados estão em desacordo com estudos prévios no quais é relatada uma resposta inadequada de cortisol ao estímulo com ACTH, em pacientes com síndrome de Cushing^(2, 5). Em nosso trabalho 4/5 pacientes apresentaram eleva-

ção de ACTH ao fim do estudo e quando relacionamos ACTH/cortisol observamos um aumento desta relação em todos os pacientes durante a terapêutica (em cetoconazol = $8,7 \pm 4,7$; basal = $3,5 \pm 1,2$), sugerindo diminuição da responsividade do cortisol ao ACTH. É possível que com a dose de ACTH exógena (250 μg) administrada ultrapássemos o bloqueio enzimático, não obstante tenha sido a dose empregada nos estudos citados.

Estes dados, associados à diminuição das concentrações de andrógenos, sugerem a utilidade desta droga no tratamento clínico da síndrome de Cushing, pois não apresenta a desvantagem de acumular andrógenos⁽¹⁸⁾ e mineralocorticóides pelo bloqueio predominante das 18 e 11 hidroxilases, como ocorre com a metopirona. Obviamente, este não é o tratamento de escolha da doença de Cushing, uma vez que não remove a causa da hipersecreção de ACTH. No entanto, pode ser útil nos pacientes em que outras terapêuticas falharam e também em pacientes cujo tratamento clínico pré-operatório seja necessário.

RESUMO

Com o objetivo de se avaliar a aplicação do efeito antiadrenal do cetoconazol, administramos 600 a 800mg/dia deste medicamento durante quatro a 12 semanas a cinco pacientes com doença de Cushing. Observamos diminuição dos níveis de cortisol plasmático ($\mu\text{g/dl}$) e urinário ($\mu\text{g}/24\text{h}$) em todos os pacientes (média $\pm$ erro padrão: basal = $26,1 \pm 3,5$ e $757,6 \pm 216,0$; final = $15,6 \pm 2,5$ e $219,0 \pm 95,6$, respectivamente, $p < 0,05$) e elevação do ACTH plasmático em quatro destes. Paralelamente ocorreu redução precoce de sulfato de deidroepiandrosterona e Δ_4 androsterona e de 17 cetoesteróides

urinários. A reserva adrenal mostrou-se preservada durante o emprego de cetoconazol, como demonstrado pelo incremento dos níveis de cortisol após administração de ACTH ($\Delta = 11,8 \pm 3,0\mu\text{g/dl}$) em relação à pré-terapêutica ($\Delta = 18,2 \pm 5,5\mu\text{g/dl}$). Durante a administração de cetoconazol verificou-se perda de peso acompanhada de diminuição da plethora facial e descamação de pele, sinais clínicos sugestivos da diminuição de produção de cortisol.

Concluimos que o cetoconazol pode ser uma droga útil no manuseio clínico da doença de Cushing em que outras terapêuticas falharam, ou no preparo prévio a tratamento cirúrgico definitivo, ou ainda no aguardo do efeito de radioterapia hipofisária.

SUMMARY

We evaluate the use of ketoconazole, 600-800mg daily, for 4-12 weeks, in five subjects with Cushing's disease. The adrenocortical blocking effect of ketoconazole was observed by the reduction of plasma cortisol levels and urinary cortisol excretion in all five patients (basal = $26,1 \pm 3,5$ and $757 \pm 216,0$; on ketoconazole = $15,6 \pm 2,5 \mu\text{g/dl}$ and $219,0 \pm 95,6 \mu\text{g}/24\text{h}$, respectively) with a concomitant increase on blood ACTH levels. Δ_4 -androstenedione and dihydroepiandrosterone- SO_4 levels and urinary 17-ketosteroid excretion were also reduced in all five patients. Nevertheless these actions, an adrenal reserve was still present as demonstrated by increase on cortisol levels after ACTH administration. Minor side effects were transient.

The results suggest that ketoconazole may be a useful treatment on patients with Cushing's disease mainly in those awaiting for definitive surgical treatment or effect of radiotherapy.

1. ABRAHAM, G.E. — Radioimmunoassay of steroids in biological materials. *Acta Endocrinol.*, 75 (suppl. 183):1, 1974.
2. ANGELI, A. & FRAIRIA, R. — Ketoconazole therapy in Cushing's disease. *Lancet*, 1: 821, 1985.
3. CONTRERAS, P.; ALTIERI, E. *et al.* — Adrenal rest tumor of the liver causing Cushing's syndrome: treatment with ketoconazole preceeding an aparent cure. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 60:21-28, 1985.
4. DREKTER, I.J.; HEISLER, A. *et al.* — The determination urinary steroids. I. The preparation of pigment-free extracts and a simplified procedure for the estimation of total 17 ketosteroids. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 12:55-61, 1952.
5. ENGELHARDT, D.; MANN, K. *et al.* — The influence of ketoconazole on cortisol secretion in Cushing's syndrome. *In vivo* and *in vitro* studies in six patients. *Acta. Endocrinol. (Suppl.) (Copenh.)*, 256:281 (abstract), 1983.
6. ENGELHARDT, D.; DORR, G. *et al.* — Ketoconazole bloks cortisol secretion in man by inhibition of adrenal 11 β -hydroxylase. *Klin Wochenschr*, 63:607-610, 1985.
7. FELDMAN, D. — Ketoconazole and other imidazole dirivatives as inhibitors of steroidogenesis. *Endocrine Reviews*, 7:409-420, 1986.
8. HEYNS, W.; DROCHMANS, A. *et al.* — Endocrine effects of high-dose ketoconazole therapy in advanced prostatic cancer. *Acta. Endocrinol. (Copenh.)*, 110:276-281, 1985.
9. HOLLAND, F.J.; FISHMAN, L. *et al.* — Ketoconazole in the management of precocious puberty not responsive to LHRH-analogue therapy. *N. Engl. J. Med.*, 312:1023-1028, 1985.
10. LOLI, P.; BERSELLI, M.E. & TAGLIAFERRI, M. — Use of ketoconazole in the treatment of Cushing's syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 63:1365-1371, 1986.
11. LOOSE, D. S.; KAN, P. *et al.* — Ketoconazole blocks adrenal steroidogenesis by inhibiting cytochrome P-450-dependent enzymes. *J. Clin. Invest.*, 71:1495-1499, 1983.
12. LOOSE, D.S.; STOVER, E.P. & FELDMAN, D. — Ketoconazole binds to glucocorticoid receptors and inhibits glucocorticoid antagonism activity in cultured cells. *J. Clin. Invest.*, 72:404-408, 1983.
13. PONT, A.; WILLIAMS, P.L. *et al.* — Ketoconazole inhibits adrenal steroid synthesis. *Ann. Intern. Med.*, 97:370-372, 1982.
14. PONT, A.; WILLIAMS, P.L. *et al.* — Ketoconazole blocks testosterone synthesis. *Arch. Intern. Med.*, 142:2137-2140, 1982.
15. PONT, A.; GRAYBILL, R. *et al.* — High dose ketoconazole therapy and adrenal and testicular function in humans. *Arch. Intern. Med.*, 144:2150-2153, 1984.
16. RAJFER, J.; SIKKA, S.C. *et al.* — Mechanism on inhibition of human testicular steroidogenesis by oral ketoconazole. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 63:1193-1198, 1986.
17. SILBER, R. H. & PORTER, C.C. — The determination of 17,21 dihydroxy-20-ketosteroid in vein and plasma. *J. Biol. Chem.*, 210:923-927, 1954.
18. SANTEN, R.J.; VAN DEN BOSSCHE, H. *et al.* — Site of action low dose ketoconazole on androgen biosynthesis in men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 57:732-736, 1983.
19. SHEPHERD, F.A.; HOFFERT, B. *et al.* — Ketoconazole. Use in the treatment of ectopic adrenocorticotrophic hormone production and Cushing's syndrome in small-cell lung cancer. *Arch. Intern. Med.*, 145:863-864, 1985.
20. SONINO, N.; BOSCARO, M. & MEROLA, F. — Prolonged treatment of Cushing's disease by ketoconazole. *Endocrinology*, 61:718-722, 1985.
21. STALLA, G.K.; STALLA, J. *et al.* — Ketoconazole inhibits ACTH secretion *in vitro*. Program and abstracts 68th Annual Meeting-Endocrine Society, p. 193, 1986.
22. TRACHTENBERG, J. & PONT, A. — Ketoconazole therapy for advanced prostate cancer. *Lancet*, 2:433-435, 1984.
23. WILLIAMS, G.; KERLE, D.J. *et al.* — Objective responses to ketoconazole therapy in patients with relapsed progressive prostatic cancer. *Br. J. Urol.*, 58:45-49, 1986.

Aplicação diagnóstica do radioimunoensaio do ACTH nas doenças do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal*

AYRTON CUSTÓDIO MOREIRA¹, MILTON CÉSAR FOSS², NASSIM IAZIGI²

INTRODUÇÃO

Recentemente descrevemos a montagem e padronização do radioimunoensaio (RIE) do ACTH plasmático^(25, 26). Nos últimos 20 anos, alguns trabalhos dos centros mais avançados apresentaram a aplicabilidade diagnóstica deste método^(5, 6, 7, 9, 11, 22). Entretanto, nenhuma experiência foi descrita em nosso país. O objetivo do presente trabalho é o estudo das aplicações diagnósticas do RIE do ACTH, determinado em condições basais, em doenças do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.

MATERIAL E MÉTODOS

Pacientes

Os pacientes com doenças hipofisárias e adrenais foram constituídos por: a. Dez pacientes com doença de Cushing ativa não tratados, com idades entre 12 e 40 anos, sendo seis homens e quatro mulheres. Posteriormente, seis deles foram reestudados entre cinco e 11 meses após cura por adenoectomia hipofisária transesfenoidal; e quatro pacientes entre seis a 18 meses após adrenalectomia bilateral. Neste último grupo, acrescentou-se uma paciente com 37 anos com síndrome de Nelson que havia sido adrenalectomizada há 15 anos. b. Três pacientes com síndrome de Cushing por tumor de adrenal, idades entre 11 e 30 anos, sendo um homem e duas mulheres. c. Treze pacien-

tes com doença de Addison, idades entre 14 e 61 anos, sendo nove homens e quatro mulheres. d. Doze pacientes com hipopituitarismo, idades entre 13 e 58 anos, sendo três homens e nove mulheres.

Os diagnósticos de doença ou síndrome de Cushing foram baseados nos dados clínicos, níveis elevados de 17-cetogênicos urinários e cortisol plasmático, perda do ritmo circadiano e da elevação do cortisol à hipoglicemia insulínica, seguidos das provas de supressão com diferentes doses de dexametasona (1mg às 23h, 2mg/dia e 8mg/dia por 2 dias e 24mg/dia) e estímulo com metopirona, associados aos exames radiológicos e de tomografia computadorizada da hipófise e adrenais, e confirmados por cirurgia e evolução.

O diagnóstico clínico de doença de Addison foi confirmado por teste de estímulo com ACTH exógeno. Nos pacientes com hipopituitarismo os reduzidos níveis de cortisol plasmático (critério de admissão: cortisol $\leq 1,5 \mu\text{g/dl}$ às 9h) não se modificaram frente à hipoglicemia insulínica, mas se elevaram com a administração do ACTH exógeno.

Como controles normais foram estudados 27 indivíduos voluntários, 15 homens e 12 mulheres, com idades entre 18 e 42 anos, sem antecedentes, sintomas ou sinais de doenças agudas ou crônicas e que não estivessem sob o uso de qualquer medicação.

Colheitas de sangue

As colheitas de sangue foram feitas em condições basais em jejum, entre 9 e 11 horas, por punção de uma veia superficial do antebraço. Os procedimentos e cuidados com a separação e esto-

cagem do plasma já foram descritos^(25, 26).

Radioimunoensaio do ACTH

O ACTH plasmático foi determinado em duplicatas, após extração com ácido silícico^(25, 26). A eficiência média de extração foi de 63,8%. A dose mínima detectável média foi de 3,3pg/tubo (intervalo: 1,5-5,0), o que equivale a 7,7pg/ml (intervalo: 3,5-11,0pg/ml). Os coeficientes de variação intra-ensaio foram em média 12,3%; 6,3% e 10,2%, respectivamente aos níveis de B/Bo iguais a 0,8%, 0,5% e 0,3% da curva-padrão. Ao nível de B/Bo igual a 0,5% o coeficiente de variação entre-ensaios foi de 18,3%.

Análise dos resultados

Os resultados foram analisados através da média, desvio padrão, mediana e quartis 5 (P_5) e 95 (P_{95}). A sensibilidade e a especificidade diagnósticas e o índice de expectativa foram determinados^(10, 30).

RESULTADOS

Em condições basais, entre 9 e 11 horas, os níveis plasmáticos de ACTH expressos em pg/ml ($\text{pg/ml} \times 0,22 = \text{fmol/ml}$) se encontram apresentados individualmente na Fig. 1, estando as respectivas médias ($\bar{X}$) e desvio padrão (SD), medianas e percentis P_5 e P_{95} na tabela. Pelo exame das mesmas observa-se que na grande maioria (94%) das amostras plasmáticas dos indivíduos normais o ACTH plasmático encontra-se acima da dose míni-

* Trabalho realizado na Disciplina de Endocrinologia e Metabologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo. Auxílio financeiro: CNPq (proc. n.º 30.0834/82-9), Fapesp (proc. n.º 87/3448-6) e HCFMRP.

1. Professor Livre-Docente — FMRPUSP.

2. Professor Adjunto — FMRPUSP.

Pedidos de separata: Dr. Ayrton Custódio Moreira — Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP — 14049 — Ribeirão Preto-SP.

ma detectável média (7,7pg/ml), podendo-se observar a tendência simétrica da distribuição dos dados, ao redor da média de 16,2pg/ml, que é próxima à mediana de 14,0pg/ml.

Nos pacientes ($n = 10$) com doença de Cushing ativa não tratada os níveis plasmáticos de ACTH ($n = 139$ amostras) estão no conjunto mais elevados que os controles, com média e mediana de 85,1 e 74,0pg/ml, situando-se no intervalo (P_5 - P_{95}) de 20,8 a 210,0 pg/ml, ou seja, somente sete amostras abaixo do primeiro e sete acima do segundo nível, neste último caso com o valor máximo obtido de 290,0pg/ml. Entretanto, a distribuição dos valores evidencia que o terço inferior daqueles oriundos de pacientes com doença de Cushing ativa se superpõe ao terço superior dos controles normais. Em consequência foram estudados a sensibilidade diagnóstica, a especificidade diagnóstica e o índice de expectativa, levando-se em conta os pacientes com doença de Cushing comprovada por outros métodos laboratoriais, cirúrgicos e evolutivos (*gold standard*), confrontados com os controles normais.

Os resultados se encontram na Fig. 2, onde os níveis críticos de ACTH foram escolhidos arbitrariamente. Observa-se dentro do esperado, que ao aumentar-se o nível crítico ocorre uma elevação do índice de expectativa e da especificidade com concomitante redução da sensibilidade. Adotando-se o limite crítico de valores de ACTH maiores ou iguais a 27,0pg/ml, teremos ao redor de 91% tanto de sensibilidade como de especificidade.

Nos pacientes com doença de Cushing curados (de cinco a 11 meses) após adenomectomia transesfenoidal ocorreu redução dos níveis plasmáticos de ACTH, aproximando-os dos valores médios normais, ao passo que aqueles submetidos à adrenalectomia bilateral apresentaram acentuada elevação dos níveis plasmáticos, com valores médio e mediana de 737,7 e 768,5pg/ml respectivamente, sem nenhuma superposição dos seus limites inferiores com os daqueles da doença de Cushing não tratada. A paciente com síndrome de Nelson apresentou ACTH plasmático de 4.900,0pg/ml.

Todas as 18 amostras oriundas de três pacientes com síndrome de Cushing por tumor de adrenal foram indetectáveis ($< 5,3$ pg/ml), exceto em uma delas (11,0pg/ml).

Na insuficiência adrenal primária por doença de Addison os níveis plasmáticos de ACTH são exageradamente elevados, com níveis médio de 1.346,1 e mediano de 825,0pg/ml e ainda com grande intervalo de variação de 189,0 a 4.264,0pg/ml (P_5 - P_{95}).

Por outro lado, em amostras oriundas de 12 pacientes portadores de insuficiência adrenal secundária por hipopituitarismo anterior, os níveis foram menores, com média e mediana de 11,6 e 10,8pg/ml, encontrando apenas quatro pacientes com níveis indetectáveis. Nestes pacientes com hipopituitarismo os níveis de ACTH não se superpõem com aqueles oriundos da insuficiência adrenal primária; entretanto não se distinguem dos valores encontrados nos controles.

DISCUSSÃO

Os valores de ACTH plasmáticos, entre 9 e 11 horas, obtidos nos indivíduos normais em condições basais de 6,9 a 36,0pg/ml (P_5 - P_{95}) com valor máximo de 50,0pg/ml, são semelhantes aos descritos por Landon & Greenwood⁽²⁴⁾ (intervalo: 12 a 55pg/ml), Besser & Landon⁽⁵⁾ (12 a 60pg/ml), usando um anticorpo semelhante do tipo "central" e colheitas entre 8 e 10 horas, e inferiores aos níveis obtidos com o mesmo tipo de anticorpo por Krieger *et al.*⁽²³⁾ (intervalo: 30 a 156pg/ml) entre 8 e 9 horas. Neste último caso pode-se sugerir que os níveis mais elevados poderiam ser em parte atribuídos ao horário de colheita, mais próximo à elevação noturna circadiana do ACTH. Esta interpretação pode ser amparada também pelos resultados de ACTH obtidos em indivíduos normais que tendem a decrescer entre 7 e 9 horas, os quais reforçam a importância do rigoroso e limitado horário de colheita⁽¹⁷⁾.

Em dois sumários comparativos entre os níveis plasmáticos imunorreativos de ACTH descritos na literatura^(8, 22) observa-se que o intervalo normal basal do ACTH é variável desde indetectável (ND) a 60; ND-70; ND-80; 5-95; 5-112; 10-80; 15-50; 20-75 e 20-100pg/ml. Estas diferenças poderiam ser explicadas em parte por pequenas variações no horário de colheita, sensibilidade do ensaio, das características de especificidade dos anticorpos usados (N ou C-terminal ou *mid-portion*), além das diferenças entre técnicas de extração e até mesmo entre laboratórios. Segundo Donald⁽¹¹⁾, "o intervalo normal ou de referência para o ACTH plasmático deve ser cuidadosamente definido". Acreditamos que estas considerações cabem também para outros hormônios determinados por radioimunoensaio, entretanto para o caso do ACTH elas são mais críticas.

Os níveis basais de ACTH plasmático, entre 9 e 11 horas, determinados por radioimunoensaio na doença de Cushing ativa não tratada, foram em média 85,1pg/ml, situando-se entre 20,8 e 210pg/ml (P_5 e P_{95}), elevados

em relação aos normais, apesar de um terço dos resultados se situarem no limite superior do intervalo normal. Esta distribuição é idêntica à descrita por outros autores em relação aos seus próprios intervalos controles, ou seja, independe do valor absoluto^(5, 7, 9, 23). De modo geral para os níveis plasmáticos de ACTH na doença de Cushing não tratada, o intervalo comumente citado em livros-textos é de 40 a 200pg/ml, eventualmente até 250pg/ml^(4, 20).

A superposição do terço inferior dos níveis de ACTH na doença de Cushing com valores superiores do intervalo normal poderia limitar, à semelhança do que ocorre com uma única dosagem do cortisol, a utilização de uma determinação isolada de ACTH para o diagnóstico de doença de Cushing. Para esta limitação provavelmente contribua a secreção pulsátil do ACTH e cortisol nos controles e na doença de Cushing^(13, 21, 25, 29). Entretanto, o estudo da sensibilidade e especificidade diagnóstica, realizado no nosso trabalho e não nos anteriores, permitiu melhor balizamento entre esta superposição dos níveis de ACTH encontrados na doença de Cushing, comparados com aqueles dos controles. Estes conceitos aplicados à determinação basal do ACTH imunorreativo nos permitiram por exemplo adotar o nível de ACTH de 27pg/ml plasma como um limite crítico, abaixo do qual tem-se cerca de 91% dos resultados oriundos dos indivíduos controles e acima do qual estão 91% daqueles obtidos na doença de Cushing ativa. Entretanto, este valor crítico de ACTH deverá ser usado mais como um parâmetro adicional, pois na diferenciação entre doença de Cushing e normais, outros testes bioquímicos são mais importantes e devem preceder à determinação do ACTH plasmático^(4, 8, 18).

Nos pacientes com doença de Cushing submetidos à adrenalectomia bilateral os níveis plasmáticos de ACTH estavam situados entre 390,0 e 1.000,0 pg/ml entre seis e 18 meses pós-operatórios, recomendando a observação mais prolongada na detecção do crescimento do tumor hipofisário. Ainda não foram estabelecidos os limites críticos de ACTH plasmáticos premonitórios ou indicativos do início da síndrome de Nelson. Entretanto, existe uma sugestão que este nível crítico seria maior que 600,0pg/ml^(3, 11).

Prosseguindo a avaliação das aplicabilidades diagnósticas do radioimunoensaio do ACTH plasmático, o encontro de níveis indetectáveis de ACTH nas amostras oriundas dos pacientes com síndrome de Cushing por tumor de adrenal, apesar do hiper cortisolismo ($\bar{X} \pm SD = 23,3 \pm 4,0\mu\text{g/dl}$) idêntico aos níveis de cortisol encontrados

na doença de Cushing ($23,0 \pm 8,5 \mu\text{g}/\text{dl}$), permite a conclusão que a determinação do ACTH plasmático é de grande utilidade na diferenciação completa entre a hiperplasia bilateral ACTH-dependente e os tumores autônomos de adrenal como causas do hipercortisolismo. Esta conclusão é encontrada nas descrições pioneiras^(5, 24), as quais confirmaram através do radioimunoensaio o conceito anterior construído por bioensaio⁽²⁷⁾, o qual foi posteriormente difundido como clássico^(2, 4, 8, 11, 14, 31).

Dentro da concepção que a determinação do ACTH plasmático é de maior valia no diagnóstico diferencial das causas de hipercortisolismo, cabe a citação, apesar de não ter sido estudada no presente trabalho, da síndrome de Cushing por ACTH ectopicamente produzido por tumores primariamente não endócrinos. Os autores dos trabalhos citados por último são concordantes ao admitir que na síndrome do ACTH ectópico encontram-se em geral níveis de ACTH muito mais elevados que na doença de Cushing, variando de 200 até maior que 1.000pg/ml na maioria dos pacientes, chegando-se a admitir que uma dosagem isolada de ACTH maior que 250pg/ml é sugestiva de produção ectópica de ACTH. Entretanto, como é possível uma superposição na faixa de 100 a 200pg/ml entre os níveis de ACTH decorrentes de hiperfunção hipofisária daqueles oriundos de uma fonte ectópica⁽⁷⁾, particularmente dos tumores ectópicos ocultos⁽¹⁹⁾, assim como o encontro de raros casos de doença de Cushing com níveis de ACTH entre 200 a 500pg/ml⁽²⁸⁾ ou até 1.083pg/ml⁽¹⁵⁾, torna-se condicional a aceitação deste valor de 250pg/ml como limite demarcatório dos níveis de ACTH oriundos da hipófise na doença de Cushing daqueles provenientes de produção ectópica.

Finalmente, cabe a análise da aplicabilidade do radioimunoensaio do ACTH na insuficiência adrenal. Os níveis de ACTH plasmático foram elevados em 13 pacientes com doença de Addison, de 189 a 4.264pg/ml (P_5 a P_{95}), portanto exageradamente au-

mentados, traduzindo uma secreção inadequadamente baixa de cortisol, ou seja, insuficiência adrenal primária.

Os resultados da doença de Addison com ACTH confirmam outras descrições da literatura^(6, 11, 31), sendo que níveis maiores que 250pg/ml em pacientes não tratados são considerados como diagnósticos da doença de Addison, situando-se usualmente entre 400 e 2.000pg/ml⁽⁴⁾. Cerca de 90% de nossos resultados estão acima de 250pg/ml. Por outro lado, o grande intervalo de resultados mereceu atenção, podendo-se evidenciar que os maiores níveis de ACTH parecem pertencer ao grupo de pacientes com doença de Addison vir-

gens de tratamento com corticosteróides, com média 2.962,6pg/ml, em contraste com aqueles que já haviam recebido anteriormente terapêutica substitutiva (média 783pg/ml), mesmo considerando que neste último grupo as colheitas de sangue foram feitas 72 horas após a ingestão da última dose de glico e mineralocorticóides. Este achado aparentemente óbvio, ou seja, menores níveis naqueles já tratados, indicando efeito supressivo na secreção hipotalâmico-hipofisária de ACTH pela terapêutica substitutiva, é acompanhado da inexplicável e exagerada elevação no grupo com doença de Addison não tratada. Considerando-se que

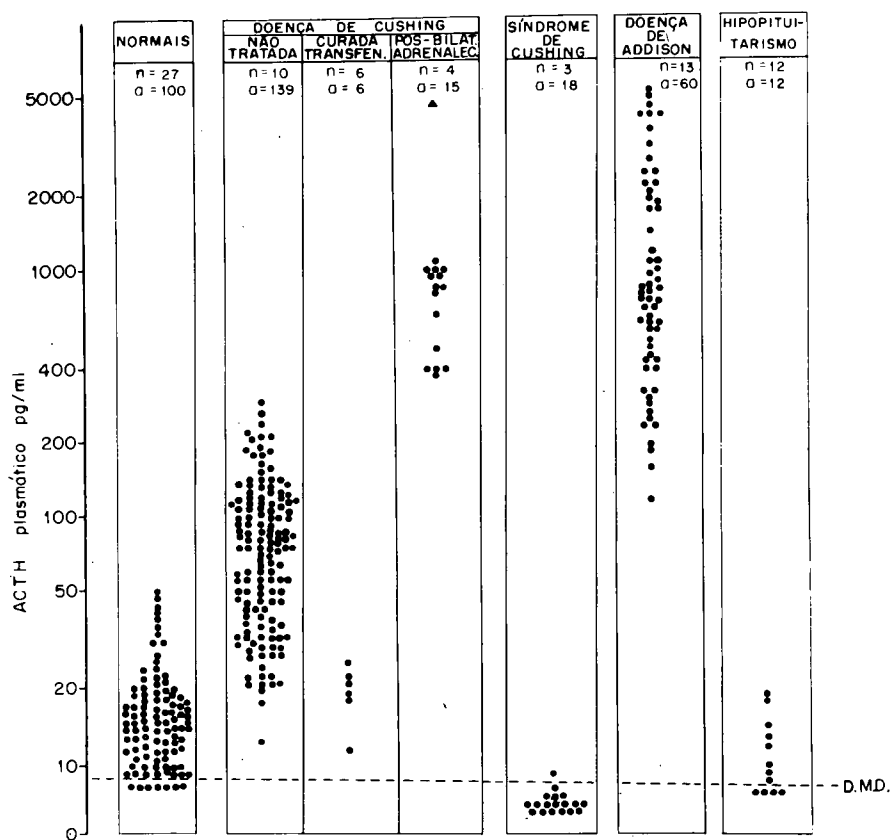


Fig. 1 Níveis basais plasmáticos do ACTH imunorreativo em indivíduos normais e pacientes com doenças do eixo hipofisário-adrenal. n = número de pacientes. a = número de amostras. ▲ = síndrome de Nelson. D.M.D. = dose mínima detectável.

TABELA
Níveis plasmáticos de ACTH em indivíduos normais e com doenças hipofisárias e adrenais

Indivíduos	Nº	Nº de amostras	ACTH plasmático pg/ml					
			$\bar{X} \pm \text{SD}$		Mediana	P_5	—	P_{95}
Normais	27	100	16,2 ±	8,7	14,0	6,9	—	36,0
Doença de Cushing								
Ativa	10	139	85,1 ±	54,6	74,0	20,8	—	210,0
Curada	6	6	19,3 ±	4,8	19,0	—	—	—
Pós-adrenalectomia	4	16	737,7 ±	272	768,5	390,0	—	1.000,0
Síndrome de Nelson	1	1	4.900,0 (amostra isolada)					
Síndrome de Cushing	3	18	< 4,4		< 4,4	< 3,5	—	< 5,3
Doença de Addison	13	60	1.346,1 ±	1.364,6	825,0	189,0	—	4.264,0
Hipopituitarismo	12	12	11,6 ±	3,4	10,8	< 7,6	—	17,1

a resposta adrenocortical máxima à estimulação é obtida com níveis de ACTH de 300pg/ml⁽²²⁾, outros mecanismos fisiopatológicos além da conhecida redução dos níveis de cortisol poderiam estar participando na manutenção destes elevados níveis na doença de Addison, como a provável aquisição de uma disfunção hipotalâmico-hipofisária secundária^(1, 12).

Confrontando os resultados dos níveis de ACTH na doença de Addison com aqueles obtidos na insuficiência adrenal secundária por hipopituitarismo, constata-se que a outra inquestionável utilidade da determinação do ACTH plasmático é na diferenciação entre insuficiência adrenal primária da secundária, apesar do hipocortisolismo comum.

Por outro lado, o método por nós utilizado não é capaz de distinguir completamente através de uma única dosagem os níveis de ACTH encontrados nos normais daqueles obtidos no hipopituitarismo, mesmo considerando que a admissão neste último grupo nesta pesquisa teve como um dos critérios níveis de cortisol basal $< 1,5 \mu\text{g/dl}$, ou seja, a insuficiência adrenal já era estabelecida e marcante. Este achado pode ser parcialmente amparado com os obtidos com o mesmo tipo de antígeno central (*West*) por Moreira & Krieger, 1981 (dados não publicados), que trabalhando com ratos normais e hipofisectomizados 12 dias antes, encontraram níveis de ACTH significativamente menores nos hipofisectomizados, porém bem acima da dose mínima detectável de 15pg/ml, contrastan-

do-se com os indetectáveis níveis plasmáticos de corticosterona nos ratos hipofisectomizados. Estes dados poderiam nos sugerir que na insuficiência adrenal secundária poderiam existir no plasma atividades imunológicas do ACTH dissociadas da atividade biológica, sendo esta divergência detectada quando avaliada pelo anticorpo *West*. Entretanto, este fato pareceu ocorrer com os dados de Besser *et al.*⁽⁶⁾, que encontraram ACTH detectável nos plasmas de 14 entre 27 pacientes com hipopituitarismo, com a utilização de outro anticorpo N-terminal.

Utilizando um bioensaio (*redox bioassay*) para ACTH, cem vezes mais sensível que o radioimunoensaio, pôde-se determinar níveis de ACTH da ordem de 0,017 a 0,96pg/ml de plasma em pacientes com hipopituitarismo grave cujos níveis de corticosteróides plasmáticos eram indetectáveis⁽¹⁶⁾. Deste modo, podemos concluir que persistem níveis circulantes biologicamente ativos de ACTH no hipopituitarismo, entretanto insuficientes para que determinem uma resposta biológica correspondente e detectável da secreção adrenocortical.

Em resumo, concluímos que uma única dosagem basal (9-11 horas) de ACTH no plasma por RIE é de grande valia na diferenciação entre doença e síndrome de Cushing por tumor adrenal; e também entre insuficiência adrenal primária e secundária, sendo entretanto de valor limitado na distinção entre normais e doença de Cushing e de quase nenhuma utilidade na diferenciação entre hipopituitarismo e normais.

AGRADECIMENTOS

Os autores são gratos ao National Institute of Arthritis, Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIADDK-USA) pelo fornecimento de padrão e anticorpo para o radioimunoensaio do ACTH. Aos técnicos Edna Barizon, José Roberto da Silva e Adriana Rossi pela assistência no laboratório. Ao Prof. Dr. José M. Tabosa Veríssimo pela revisão crítica do texto.

RESUMO

A aplicação diagnóstica do radioimunoensaio do ACTH plasmático foi estudada em pacientes com doença de Cushing ativa (n = 10) e posteriormente curados por cirurgia transesfenoidal ou adrenalectomizados bilateralmente; com síndrome de Nelson (n = 1), síndrome de Cushing por tumor de adrenal (n = 3); doença de Addison (n = 13) e hipopituitarismo (n = 12). Os controles foram 27 indivíduos normais. As determinações do ACTH plasmático mostraram-se de grande utilidade na diferenciação entre doença e síndrome de Cushing por tumor de adrenal; e também entre insuficiência adrenal primária e secundária. Entretanto, elas são de valor limitado na distinção entre normais e doença de Cushing e de praticamente nenhuma utilidade na diferenciação entre hipopituitarismo e normais.

SUMMARY

The diagnostic value of 900-1,100 am plasma ACTH radioimmunoassay were studied in 10 patients with Cushing's disease before and after treatment, three patients with Cushing's syndrome with adrenal tumors, one Nelson's syndrome patient; 13 patients with Addison's disease and 12 patients with hypopituitarism. Twenty-seven normal subjects were controls. The measurement of basal plasma ACTH gave good differentiation between: a. pituitary Cushing's disease from adrenal tumors; b. Addison's disease from hypopituitarism. However this assay has a limited value for the differentiation between Cushing's disease from normal subjects and it is often unhelpful in the differential diagnosis of hypopituitarism from normal subjects.

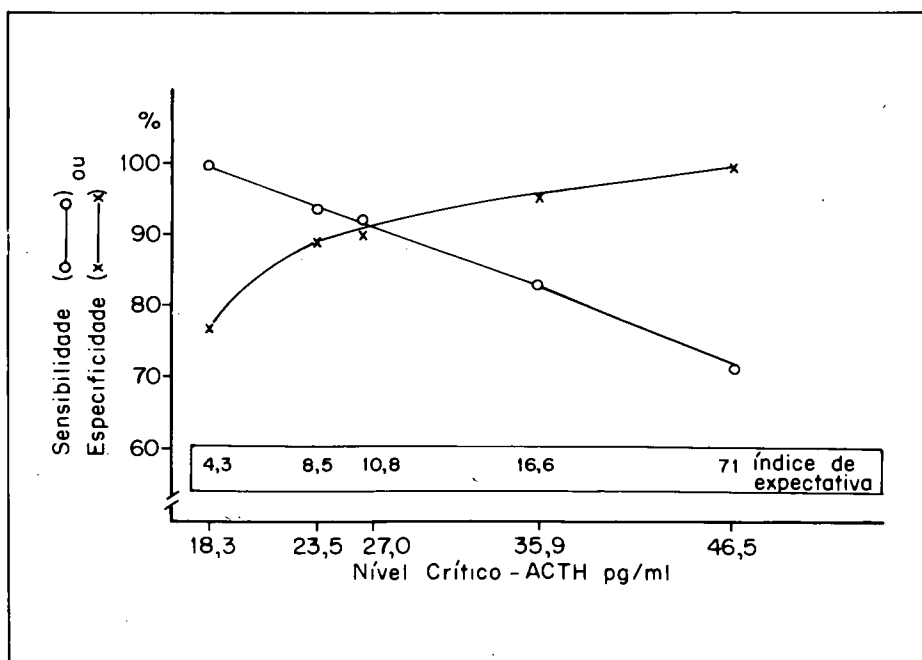


Fig. 2 Níveis de sensibilidade e especificidade diagnósticas e índice de expectativa em relação aos diferentes níveis críticos de ACTH plasmático, na diferenciação entre normais e pacientes com doença de Cushing.

1. AANDERUD, S.; MYKING, O.L. & BASSOE, H.H. — ACTH suppression after oral administration of cortisone in Addisonian and adrenalectomized patients. *Acta Endocrinol.*, 100:588, 1982.
2. ARON, D.C.; TYRRELL, J.B. *et al.* — Cushing's syndrome: problems in diagnosis. *Medicine*, 60:25, 1981.
3. BARNETT, A.H.; LIVESEY, J.H. *et al.* — Comparison of preoperative and postoperative ACTH concentrations after bilateral adrenalectomy in Cushing's disease. *Clin. Endocrinol.*, 301, 1983.
4. BAXTER, J.D. & TYRRELL, J.B. — The adrenal cortex. In: Felig, P. (ed.) — *Endocrinology and metabolism*. New York, McGraw-Hill Book Company, 1981. p. 385.
5. BESSER, G.M. & LANDON, J. — Plasma levels of immunoreactive corticotrophin in patients with Cushing's syndrome. *Br. Med. J.*, 4:552, 1968.
6. BESSER, G.M.; CULLEN, D.R. *et al.* — Immunoreactive corticotrophin levels in adrenocortical insufficiency. *Br. Med. J.*, 1:374, 1971.
7. BESSER, G.M. & EDWARDS, C.R.W. — Cushing's syndrome. *Clin. Endocrinol. Metab.*, 1:451, 1972.
8. CRAPO, L. — Cushing's syndrome: a review of diagnostic tests. *Metabolism*, 28:955, 1979.
9. CROUGHS, R.J.M.; TOPS, C.F. & DE JONG, F.H. — Radioimmunoassay of plasma adrenocorticotrophin in Cushing's syndrome. *J. Endocrinol.*, 59:439, 1973.
10. DEPARTMENT OF CLINICAL EPIDEMIOLOGY AND BIostatISTICS — McMaster University Health Sciences Centre: How to read clinical journals: II. To learn about a diagnostic test. *Can. Med. Assoc. J.*, 124:703, 1981.
11. DONALD, R.A. — ACTH and related peptides. *Clin. Endocrinol.*, 12:491, 1980.
12. FEEK, C.M.; RATCLIFFE, J.G. *et al.* — Patterns of plasma cortisol and ACTH concentrations in patients with Addison's disease treated with conventional corticosteroid replacement. *Clin. Endocrinol.*, 14:451, 1981.
13. GALLAGHER, T.F.; YOSHIDA, K. *et al.* — ACTH and cortisol secretory patterns in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 36:1058, 1973.
14. GOLD, E.M. — The Cushing syndromes: changing views of diagnosis and treatment. *Ann. Intern. Med.*, 90:829, 1979.
15. HALE, A.C.; MILLAR, J.B.G. *et al.* — A case of pituitary dependent Cushing's disease with clinical and biochemical features of the ectopic ACTH syndrome. *Clin. Endocrinol.*, 22:479, 1985.
16. HOLDAWAY, I.M.; REES, L.H. & LANDON, J. — Circulating corticotrophin levels in severe hypopituitarism and in the neonate. *Lancet*, 2:1170, 1973.
17. HORROCKS, P.M. & LONDON, D.R. — Diagnostic value of 9 am plasma adrenocorticotrophic hormone concentrations in Cushing's disease. *Br. Med. J.*, 285:1382, 1982.
18. HOWLETT, T.A.; REES, L.H. & BESSER, G.M. — Cushing's syndrome. *Clin. Endocrinol. Metab.*, 14:911, 1985.
19. HOWLETT, T.A.; DRURY P.L. *et al.* — Diagnosis and management of ACTH-dependent Cushing's syndrome: comparison of the features in ectopic and pituitary ACTH production. *Clin. Endocrinol.*, 24:699, 1986.
20. ISMAIL, A.A.A. — Disorders of the adrenal cortex. In: *Biochemical investigations in Endocrinology*. London, Academic Press, 1981. p. 73.
21. KRIEGER, D.T. & ALLEN, W. — Relationship of bioassayable and immunoassayable plasma ACTH and cortisol concentrations in normal subjects and in patients with Cushing's disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 10:675, 1975.
22. KRIEGER, D.T. — Plasma ACTH and corticosteroids. In: De Groot, L.J. (ed.) — *Endocrinology*. New York, Grune & Stratton, 1979. p. 1139.
23. KRIEGER, D.T.; LIOTTA, A.S. *et al.* — Human plasma immunoreactive lipotropin and adrenocorticotropin in normal subjects and in patients with pituitary-adrenal disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 48:566, 1979.
24. LANDON, J. & GREENWOOD, F.C. — Homologous radioimmunoassay for plasma-levels of corticotrophin in man. *Lancet*, 1:273, 1968.
25. MOREIRA, A.C. — *Efeitos do naloxone na secreção dos hormônios adrenocorticotrófico (ACTH) e luteinizante (LH) nas doenças de Cushing e Addison. Padronização e montagem do radioimunoensaio do ACTH e suas aplicações diagnósticas.* Tese de livre-docência. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP, 1985.
26. MOREIRA, A.C.; BARIZON, E.A. & SILVA, J.R. — Montagem e padronização do radioimunoensaio do ACTH plasmático. *Arq. Brasil. Endocrinol. Metab.*, 31:19, 1987.
27. NELSON, D.H.; SPRUNT, J.C. & MIMS, R.B. — Plasma ACTH determination in 58 patients before or after adrenalectomy for Cushing's syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 26:722, 1966.
28. NEWTON, R.; SEMPLE, P.A. *et al.* — Misleading corticotropin levels in Cushing's disease. *JAMA*, 240:770, 1978.
29. SEDERBERG-OLSEN, P.; BINDER, C. *et al.* — Episodic variation in plasma corticosteroids in subjects with Cushing's syndrome of differing etiology. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 36:906, 1973.
30. VECCHIO, T.J. — Predictive value of a single diagnostic test in unselected populations. *N. Engl. J. Med.*, 274: 1171, 1966.
31. WEST, C.D. & DOLMAN, L.I. — Plasma ACTH radioimmunoassays in the diagnosis of pituitary-adrenal dysfunction. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 297:205, 1977.

Pseudo-hermafroditismo masculino por deficiência da 5- α -redutase

Efeito da terapêutica com testosterona e diidrotestosterona*

BERENICE B. MENDONÇA, SONIA MANSOLDO DAINASE, IVO J.P. ARNHOLD, SANDRA M. VILLARES, VALERIA S. LANDO, MARIA BEATRIZ F. KOHEK, MARLENE INÁCIO, FREDERICO ARNALDO-QUEIROZ E SILVA, WILLIAN NICOLAU, WALTER BLOISE

INTRODUÇÃO

O pseudo-hermafroditismo masculino (PHM) por deficiência da 5- α -redutase caracteriza-se pela extrema feminização da genitália externa ao nascimento, o que acarreta o registro no sexo social feminino da maioria dos pacientes⁽⁶⁾. A genitália externa ao nascimento é constituída por micropênis, hipospádia perineal e vagina em fundo cego. Na puberdade a maioria dos pacientes não orquiectomizados na infância apresenta sinais de virilização, não acompanhado de ginecomastia, e identificação com o sexo social masculino⁽³⁾.

São raros os trabalhos do efeito terapêutico da testosterona ou diidrotestosterona sobre o crescimento do pênis e a atividade sexual destes pacientes⁽⁷⁾.

Apresentamos aqui dois casos de PHM por deficiência da 5 α -redutase que apresentaram discreta resposta terapêutica ao uso de altas doses de testosterona (T) e diidrotestosterona (DHT).

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Paciente 1

Avaliado aos 20 anos, tendo sido registrado e educado no sexo feminino. Aos 12 anos apresentou aumento da massa muscular, engrossamento da voz e atração sexual por mulheres.

Os pais não eram consangüíneos, tiveram 15 filhos, 12 homens e três mulheres, e uma delas também apresentava ambigüidade genital.

Exame físico: altura: 1,67m; peso: 57kg; PA: 120 x 70mmHg.

Apresentava compleição masculina, roupas e hábitos masculinos, cabelos curtos, voz grave, massa muscular bem desenvolvida, ausência de recessão temporal e ginecomastia, presença de pêlos faciais no mento em pequena quantidade, pênis de 3,5 x 1,7cm (menor que 2,5DP), bolsa escrotal bifida com hipospádia perineal. Os testículos presentes na bolsa escrotal mediam 2,8 x 1,8cm à direita e 3,0 x 1,7cm à esquerda, e os pêlos pubianos estavam no estágio IV de Tanner. O cariótipo avaliado em linfócitos foi 46XY, e a uretrocistografia retrógrada confirmou presença de vagina em fundo cego.

Paciente 2

Avaliado aos 24 anos, referindo ambigüidade genital que o levou a ser registrado no sexo social feminino ao nascer. Aos 14 anos notou engrossamento da voz, aumento da musculatura e atração sexual por mulheres. Nesta idade abandonou a família e passou a se vestir com roupas masculinas. Negava consangüinidade entre os pais e tinha oito irmãos — quatro homens e quatro mulheres — normais.

Exame físico: altura: 1,62cm; peso: 58kg; PA: 120 x 80mmHg.

Apresentava compleição masculina, massa muscular bem desenvolvida, roupas e hábitos masculinos, discreta pilificação supralabial, ausência de recessão temporal e de ginecomastia. A genitália externa era constituída de pênis de 2cm, bolsa escrotal bifida com hipospádia perineal, testículos palpáveis na região inguinal e pêlos pubianos no estágio V de Tanner. A uretrocistografia retrógrada identificou vagina em fundo cego. O cariótipo avaliado em linfócitos periféricos foi XY.

MÉTODOS

Todas as dosagens hormonais foram realizadas por radioimunoensaio em duplicata e determinadas no soro. Os esteróides foram dosados pelo método de Abraham, sem cromatografia prévia — exceto a diidrotestosterona, que foi dosada após cromatografia em celite pelo mesmo método⁽¹⁾. As variações intra e interensaios foram menores que 10 e 18%, respectivamente.

O hormônio luteinizante (LH) e o hormônio foliculo-estimulante (FSH) foram dosados com material procedente da Diagnostic Products Corporation, e expressos em mUI/ml do padrão de referência WHO 1st IRP-68/40.

Além da determinação dos valores basais de LH, FSH, testosterona e diidrotestosterona, foram administradas 6.000UI de gonadotrofina coriônica (hCG) por via IM com colheita de sangue basal e, 48 e 72 horas após, hCG

* Trabalho realizado no Departamento de Clínica Médica I, Disciplina de Endocrinologia, Unidade de Gônadas e Intersexo — HC-FMUSP.

Pedidos de separata: Dra. Berenice B. Mendonça — Hospital das Clínicas, 1.ª Clínica Médica — Caixa Postal 8.091, São Paulo-SP.

para dosagem de T e DHT. Os valores obtidos foram comparados com os de um grupo-controle normal⁽⁵⁾.

No paciente 1 foi realizada a dosagem dos metabólitos urinários dos esteróides, gentilmente realizada no New-York Hospital — Cornell Medical Center, através da Dra. Julianne Imperato-McGinley —, e comparados com seus respectivos valores normais e de pacientes com deficiência de 5- α -redutase⁽⁴⁾. Os pacientes foram avaliados psicologicamente, e após comprovação da perfeita identificação com o sexo social masculino, foram submetidos a masculinização cirúrgica dos genitais externos e mudança do registro civil para o sexo masculino.

RESULTADOS

Os valores basais de LH e FSH foram de 14 e 12mUI/ml no paciente 1 e de 18 a 20mUI/ml no paciente 2. Os níveis de T estavam normais em con-

dições basais e após hCG, enquanto que os níveis de DHT estavam baixos com consequente elevação da relação T/DHT (Tabela 1).

A análise dos metabólitos dos esteróides urinários no paciente 1 revelou predomínio dos esteróides β -reduzidos com relação etiocolanolona: androsterona de 2,16 (normal $0,93 \pm 0,37$), 110H. etiocolanolona: 110H androsterona de 2,0 (normal $0,38 \pm 0,23$), tetraidrocortisol: alotetraidrocortisol de 36 (normal $4,12 \pm 3,06$) e tetraidrocorticosterona: alotetraidrocorticosterona de 3,0 (normal $0,5 \pm 0,22$), confirmando deficiência da atividade da 5- α -redutase.

Terapêutica e evolução clínica (Tabela 2)

O paciente 1 iniciou tratamento aos 20 anos com ésteres de testosterona por quatro meses; nesta ocasião foi submetido a ortofaloplastia e reconstrução da

neo-uretra proximal, com redução do tamanho do pênis. Durante o tratamento observamos aumento da libido, aparecimento de acne, porém sem desenvolvimento da barba, pêlos corporais ou ginecomastia. O paciente negava relações sexuais, referindo incapacidade de penetração. Foi submetido a neo-uretroplastia distal e quatro meses após iniciou uso de diidrotestosterona tópica a 2,5% ("Andractin", obtida na França, Laboratório Berins-Iscovesco). A pomada foi utilizada uma vez por dia⁽²⁾ e distribuída pelo abdome, raiz das coxas e face durante seis meses, com crescimento discreto do pênis. Durante o período de tratamento o paciente referiu redução da libido e não apresentou acne, ginecomastia, nem aumento dos pêlos na face e tronco.

O paciente 2 iniciou o tratamento após o término da neo-uretroplastia; apresentava pênis de 2cm, era casado, referia libido normal e mantinha relações sexuais com a esposa com dificul-

TABELA 1
Valores séricos de testosterona (ng/dl) e diidrotestosterona (ng/dl) em condições basais e após estímulo com 6.000UI de gonadotrofina coriônica (hCG)

	Testosterona		Dihidrotestosterona		T/DHT	
	Basal	Após hCG	Basal	Após hCG	Basal	Após hCG
Paciente 1	730	1.850	18	30	41	62
Paciente 2	433	1.180	10	31	43	38
Valores normais (homens adultos n = 6) média $\pm$ 1DP	600 $\pm$ 200	1.306 $\pm$ 577	46 $\pm$ 10	64 $\pm$ 16,5	14 $\pm$ 5	21 $\pm$ 9,7

TABELA 2
Resposta terapêutica com altas doses de testosterona e(ou) diidrotestosterona em dois pacientes adultos com deficiência de 5- α -redutase

Condição		Comprimento peniano(cm)	Testosterona ^(a) sérica(ng/dl)	Dihidrotestosterona sérica(ng/dl)	T/DHT	LH mUI/ml	FSH mUI/ml
Paciente 1	Basal	4,0	730	18	39	14	12
	Ésteres de testosterona 250mg IM, 7/7 dias há 2 meses	6,5	1893	43	44,3	3	3,2
	Idem há 4 meses	6,5	2459	---	---	---	---
	Ortofaloplastia + neo-uretra proximal	5,3	---	---	---	---	---
	Diidrotestosterona tópica (0,0625-0,125g) de DHT há 6 meses	6,0	250	363	0,7	3	8,7
Paciente 2	Basal (após neo-uretroplastia)	2,0	433	10	43	18	20
	Ésteres de testosterona 250mg IM, 15/15 dias há 6 meses	3,0	2245	51,4	43,6	6,9	2,2
	Ésteres de testosterona 250mg IM, 7/7 dias	5,0	1585	37,4	42,3	6,5	7,1

(a) 48 horas após injeção.

dade para penetração, em decorrência do pequeno tamanho do pênis. Foi tratado com ésteres de testosterona 250mg IM cada 15 dias por seis meses, apresentando acne, aumento da libido e discreto aumento do pênis; a seguir fez uso de 250mg de enantato de testosterona a cada sete dias por dois meses, com aumento da libido e do número de relações sexuais e aumento do pênis. Não apresentou ginecomastia nem aumento dos pêlos faciais e torácicos durante o tratamento.

Durante o uso de testosterona exógena em ambos os pacientes observamos grande elevação sérica da testosterona (colheita de sangue 48 horas após injeção) e queda dos níveis de LH e FSH. Durante o uso de diidrotestosterona houve elevação da diidrotestosterona sérica com diminuição dos níveis séricos de testosterona, LH e FSH.

DISCUSSÃO

Os nossos dois pacientes portadores de PHM apresentaram características clínicas e laboratoriais diagnósticas de deficiência de 5- α -redutase: 1. genitália externa pouco virilizada ao nascimento, levando-os a serem registrados no sexo social feminino; 2. virilização na puberdade não acompanhada de ginecomastia; 3. identificação com sexo social masculino na puberdade; 4. níveis basais normais de testosterona com resposta normal ao hCG; 5. níveis basais elevados da relação testosterona: diidrotestosterona decorrente de níveis baixos de diidrotestosterona⁽⁶⁾.

O uso prolongado de altas doses de testosterona exógena, com elevação de testosterona acima dos níveis normais para homens adultos, promoveu discreta virilização nestes pacientes, que apresentaram aumento da libido e discreto aumento do pênis. Durante o uso de testosterona exógena, observamos elevação dos níveis de DHT séricos, o que indica que a deficiência de 5- α -redutase não é total nestes casos.

O tratamento com DHT exógeno foi realizado apenas no paciente 1. Observamos uma boa absorção cutânea do DHT. Entretanto, apesar do uso diário de DHT por seis meses e da boa absorção cutânea, não observamos aumento da virilização maior que a obtida com testosterona e o paciente referiu redução da libido durante o uso da medicação.

Verificamos redução dos níveis de LH e FSH (durante o tratamento) tanto com T como DHT, confirmando o *feedback* negativo sobre a secreção das gonadotrofinas induzido pelos dois hormônios.

Concluimos que: 1. o tratamento com altas doses de testosterona promoveu discreto aumento dos sinais de virilização e da libido em pacientes com deficiência da 5 α -redutase, porém sem normalização do tamanho do pênis; 2. o tratamento com DHT não se mostrou melhor que o com testosterona no paciente 1, entretanto não podemos afastar a possibilidade de que o tratamento com DHT em idade pré-puberal possa corrigir o hipodesenvolvimento peniano característico desta síndrome.

RESUMO

Os autores estudaram a resposta terapêutica com testosterona por via intramuscular e diidrotestosterona por via cutânea em altas doses em dois pacientes adultos portadores de pseudohermafroditismo masculino por deficiência da 5- α -redutase.

Os pacientes apresentaram pequena resposta à terapêutica, sem normalização do tamanho do pênis tanto com o tratamento com testosterona como com a diidrotestosterona.

Os autores concluem que a resposta terapêutica ao tratamento hormonal de adultos com deficiência da 5- α -redutase é discreta, embora não possam afastar a possibilidade de haver resposta terapêutica satisfatória em idade pré-puberal.

SUMMARY

The authors studied the therapeutic response to high doses of intramuscular testosterone and percutaneous dihydrotestosterone in two adult patients with male pseudohermaphroditism due to 5- α -reductase deficiency.

Androgen therapy had some effect but normal penile size was not achieved after either testosterone or dihydrotestosterone administration.

The authors conclude that androgen therapy in adult patients with 5- α -reductase is of limited value. The therapeutic effectiveness of early treatment should be studied.

REFERÊNCIAS

1. ABRAHAM, G. — Radioimmunoassay of steroids in biological materials. *Acta Endocrinol.* (Kbh), 75(Suppl. 183):1, 1974.
2. FIET, J.; MORVILLE, R. *et al.* — Percutaneous absorption of 5 α -dihydrotestosterone in man. I. Plasma androgen and gonadotrophin levels in normal adult men after percutaneous administration of 5 α -dihydrotestosterone. *Int. J. Androl.*, 5:586, 1982.
3. IMPERATO-McGINLEY, J.; PETERSON, R.E. *et al.* — Androgen and the evolution of male-gender identity among male pseudohermaphrodites with 5- α -reductase deficiency. *N. Engl. J. Med.*, 300:1233, 1979.
4. IMPERATO-McGINLEY, J. — Sexual differentiation: normal and abnormal. *Curr. Top. Endocrinol.*, 5: 231, 1983.
5. MENDONÇA, B.B. — *Pseudo-hermafroditismo masculino por deficiência da 3 β -ol deidrogenase não acompanhada de perda de sal.* Tese de doutoramento, FMUSP, 1984.
6. PETERSON, R.E.; IMPERATO-McGINLEY, J. *et al.* — Male pseudohermaphroditism due to steroid 5 α -reductase deficiency. *Am. J. Med.*, 62:170, 1977.
7. PRICE, P.; WASS, A.H. *et al.* — High dose androgen therapy in male pseudohermaphroditism due to 5- α -reductase deficiency and disorders of the androgen receptor. *J. Clin. Invest.*, 74:1496, 1984.

Valor clínico da dosagem ultra-sensível de TSH na avaliação da função tiroideana*

ANTONIO CARLOS BIANCO¹, MARILIA M. S. MARONE², PEDRO HENRIQUE S. CORREA³

INTRODUÇÃO

Até recentemente, a medida da tirofina (TSH) vinha sendo utilizada na prática médica para a identificação do aumento dos níveis deste hormônio observado caracteristicamente no hipotiroidismo primário. Devido à falta de sensibilidade, a maioria dos ensaios disponíveis para o TSH tinha aplicação limitada quando se procurava identificar valores dentro ou abaixo da normalidade^(5, 9). O uso do teste de estímulo com TRH superou parcialmente esta limitação, já que a administração de TRH eleva os níveis de TSH até uma faixa onde os ensaios tradicionais apresentam um desempenho razoável.

Nos últimos 5-10 anos, vários ensaios capazes de medir com exatidão valores dentro da faixa de normalidade, mesmo abaixo dela, foram desenvolvidos^(13, 18, 26). Estes métodos, entretanto, requerem concentração da amostra e(ou) longos períodos de incubação, o que faz com que se tornem inapropriados para a rotina do laboratório clínico. Entretanto, as informações obtidas com a aplicação clínica limitada destes ensaios foram de tal forma significantes⁽³⁾ que grandes esforços foram empreendidos para que se pudesse desenvolver um ensaio simplificado de alta sensibilidade. A obtenção de anticorpos monoclonais direcionados contra epitopos distintos da molécula de TSH tornou isto possível^(4, 7, 11, 16, 19, 24). A partir de então, a me-

da ultra-sensível do TSH tem sido empregada largamente, constituindo a primeira linha diagnóstica do hipo e hipertiroidismo⁽¹⁵⁾.

Este trabalho relata nossa experiência na utilização clínica de um ensaio comercial imunorradiométrico (IRMA) de alta sensibilidade, no diagnóstico e acompanhamento de pacientes portadores de afecções da glândula tireoide.

MATERIAIS E MÉTODOS

População estudada

Indivíduos normais: Os limites de normalidade para este método foram estabelecidos em nosso laboratório a partir da análise de 225 indivíduos normais (62 homens, 41 ± 18 anos de idade; 163 mulheres, 47 ± 20 anos de idade). Nenhum apresentava sinais clínicos ou laboratoriais de patologia endócrina (T_4 : $7,8 \pm 1,5 \mu\text{g/dl}$; T_3 : $129 \pm 15 \text{ ng/dl}$) ou de qualquer outra doença sistêmica.

Doença de Basedow-Graves: 132 pacientes (7 homens, 33 ± 5 anos de idade; 125 mulheres, 28 ± 8 anos de idade) foram divididos em dois grupos: (a) 49 pacientes apresentando-se clínica e laboratorialmente com tirotoxicose (T_4 : $19 \pm 4 \mu\text{g/dl}$; T_3 : $556 \pm 179 \text{ ng/dl}$), não recebendo nenhuma medicação; (b) 83 pacientes apresentando-se clínica e laboratorialmente eutiroídeos (T_4 : $8,5 \pm 2,4 \mu\text{g/dl}$; T_3 : $154 \pm 45 \text{ ng/dl}$), recebendo propiltiouracil (PTU) na dosagem de 100-200mg/dia.

Hipotiroidismo primário: 169 pacientes (40 homens, 55 ± 16 anos de idade; 129 mulheres, 51 ± 20 anos de idade) foram divididos em dois grupos: (a)

120 pacientes clínica e laboratorialmente em hipotiroidismo (T_4 : $< 1-3 \mu\text{g/dl}$; T_3 : $32 \pm 20 \text{ ng/dl}$), não recebendo nenhuma medicação; (b) 49 pacientes clínica e laboratorialmente eutiroídeos (T_4 : $9,2 \pm 1,3 \mu\text{g/dl}$; T_3 : $153 \pm 22 \text{ ng/dl}$), recebendo l-tiroxina na dosagem de 100-200 $\mu\text{g/dia}$.

Carcinoma diferenciado de tireoide: 22 mulheres (43 ± 19 anos de idade), recebendo l-tiroxina na dosagem de 250-350 $\mu\text{g/dia}$ (T_4 : $12 \pm 3,5 \mu\text{g/dl}$; T_3 : $192 \pm 21 \text{ ng/dl}$).

Bócio simples: 14 mulheres portadoras de nódulo tiroideano (27 ± 8 anos de idade), recebendo l-tiroxina na dosagem de 150-200 $\mu\text{g/dia}$ (T_4 : $10 \pm 1,1 \mu\text{g/dl}$; T_3 : $186 \pm 14 \text{ ng/dl}$).

Nódulo autônomo de tireoide: 8 mulheres (39 ± 10 anos de idade) com diagnóstico fornecido pelo exame clínico e pela captação e mapeamento de tireoide realizados após teste de supressão com l-triiodotironina (T_4 : $12 \pm 2,9 \mu\text{g/dl}$; T_3 : $285 \pm 49 \text{ ng/dl}$), não recebendo nenhuma medicação.

Medida dos hormônios

As amostras de sangue foram coletadas no período de 8 a 10 horas. No caso dos pacientes recebendo l-tiroxina, a coleta de sangue foi realizada 12-24h após a última dose do hormônio. Em todos os pacientes mediu-se a concentração sérica de T_4 , T_3 e TSH. Em alguns pacientes estudou-se a secreção de TSH após estímulo com TRH. Os níveis séricos de T_4 (normal: 4,5-12 $\mu\text{g/dl}$) e T_3 (normal: 80-210 ng/dl) foram medidos por radioimunoensaio (RIE) de fase líquida (kits comprados da Med Lab/DPC). Os níveis séricos de TSH

* Trabalho realizado nos departamentos de Fisiologia e Biofísica, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo. Medicina Nuclear, Instituto do Câncer Arnaldo Vieira de Carvalho, Medicina, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

1. Professor Assistente — Departamento de Fisiologia e Biofísica, ICB-USP.

2. Médica — Departamento de Medicina Nuclear — ICAVC.

3. Médico Assistente — Departamento de Medicina da Santa Casa de São Paulo.

Pedidos de Separata: Prof. Antonio C. Bianco, M.D. — Thyroid Diagnostic Center — Brigham & Women's Hospital — 75 Francis St. Boston, 02115 MA, EUA.

foram medidos por IRMA (*kits* comprados da Med Lab/DPC). O procedimento do ensaio seguiu o protocolo fornecido pelo fabricante. A sensibilidade do método foi de $0,04\mu\text{U/ml}$ quando calculada a partir da determinação do primeiro valor estatisticamente diferente de uma população de 10 pontos $[0,00]\mu\text{U/ml}$, com um intervalo de confiança de dois desvios padrões. Porém, como sugerido recentemente para os IRMAs⁽²⁷⁾, adotou-se neste estudo o critério de sensibilidade funcional determinada como sendo o menor valor de TSH que apresente um coeficiente de variação interensaio menor que 10%. Em uma série de oito ensaios consecutivos o valor encontrado foi de $0,10\mu\text{U/ml}$.

RESULTADOS

A Fig. 1 mostra os níveis séricos de TSH obtidos na análise das diferentes populações de pacientes estudadas. O valor médio encontrado para os indivíduos normais foi de $1,06 \pm 0,56\mu\text{U/ml}$. De acordo com outros estudos que empregaram método de dosagem semelhante⁽²⁰⁾. Não se observaram valores superiores a $3,0\mu\text{U/ml}$ ou inferiores a $0,30\mu\text{U/ml}$. Todos os pacientes apresentando tirotóxicose, sem uso de medicação antitiroideana, mostraram valores inferiores a $0,10\mu\text{U/ml}$. O mesmo aconteceu com aqueles pacientes portadores de nódulo autônomo tiroideano. Os doentes com Basedow-Graves, compensados clinicamente através do uso de PTU, apresentaram valores de $<0,10-3,9\mu\text{U/ml}$. Isto mostra que, mesmo após a compensação do paciente, a secreção hipofisária de TSH pode estar suprimida devido, provavelmente, ao período de tirotóxicose.

Os pacientes portadores de hipotiroidismo primário sem medicação apresentaram valores elevados de TSH ($3,5-700\mu\text{U/ml}$). Na vigência da hormonioterapia substitutiva, entretanto, os pacientes com hipotiroidismo apresentaram valores de $<0,10-10\mu\text{U/ml}$, que refletem super e subtratamento, respectivamente. Nas duas populações recebendo l-tiroxina, cujo objetivo era bloquear a secreção de TSH, observaram-se valores de $<0,10-0,26\mu\text{U/ml}$ (carcinoma de tireóide) até $0,50\mu\text{U/ml}$ (bócio simples).

A Fig. 2 mostra a resposta máxima de TSH após estímulo com TRH em 72 pacientes portadores de diferentes patologias tiroideanas descritas acima. Observa-se correlação entre o valor basal e o valor máximo atingido após estímulo com TRH ($r=0,91$). Seis pacientes com valores basais acima de $3,5\mu\text{U/ml}$ apresentaram nítida hiper-

resposta (valores acima de $30\mu\text{U/ml}$), indicando a presença de hipotiroidismo primário. Por outro lado, quando nos movemos no sentido oposto do espectro de respostas, o padrão tende a complicar-se. Pacientes apresentando TSH basal na faixa de $<0,10-0,30\mu\text{U/ml}$ apresentaram resposta parcial ao estímulo com TRH (valor máximo $<2,0\mu\text{U/ml}$), o que seria dificilmente identificado por um ensaio convencional. Os níveis séricos de T_4 e T_3 desses pacientes estavam significativamente elevados (T_4 : $12 \pm 1,9\mu\text{g/dl}$; T_3 : $209 \pm 36\text{ng/dl}$). Ainda, 23 pacientes apresentando níveis basais indetectáveis de TSH ($<0,10\mu\text{U/ml}$) dividiram-se em dois grupos quanto à resposta ao TRH: 8 (35%) responderam de forma parcial (valor máximo atingido $<2,0\mu\text{U/ml}$) e 15 (65%) não apresentaram resposta detectável ($<0,10\mu\text{U/ml}$), não havendo diferença significativa entre os níveis séricos de T_4 e T_3 desses dois últimos grupos.

DISCUSSÃO

Os resultados obtidos mostram que o novo método ultra-sensível para determinação da concentração sérica de TSH, através de um aumento de $\mu 10$ vezes na sensibilidade em relação aos métodos convencionais, é capaz de delimitar um intervalo de normalidade ($0,30-3,5\mu\text{U/ml}$) e identificar os indivíduos portadores de uma série de distúrbios funcionais da tireóide, tornando-se desta forma uma poderosa arma no arsenal do clínico sempre que o diagnóstico diferencial das disfunções desta glândula estiver presente^(1, 6, 12).

Nesse sentido, os pacientes portadores de tirotóxicose — Basedow-Graves e nódulo autônomo de tireóide — apresentaram níveis de TSH indetectáveis ($<0,10\mu\text{U/ml}$). Nesses mesmos pacientes, a confirmação diagnóstica através do estudo dinâmico da secreção de TSH pós-estímulo com TRH mostrou níveis sempre inferiores a $2\mu\text{U/ml}$. Estes resultados indicam que o diagnóstico de certeza de tirotóxicose, que antes era obtido pelo teste de TRH, pode agora ser realizado, com segurança, apenas pela medida do TSH basal. Aliás, este é um procedimento que já foi adotado na maioria dos centros norte-americanos e europeus^(2, 17, 23), com um impacto muito grande no diagnóstico de tirotóxicose em pacientes idosos, coronariopatas e portadores de arritmias cardíacas.

Após o início do tratamento dos pacientes portadores de hipertiroidismo, entretanto, com o retorno progressivo ao eutiroidismo, observou-se uma dissociação entre os níveis basais de TSH e os de T_4 - T_3 . Na vigência de eutiroidismo clínico e valores normais de

T_4 - T_3 , encontraram-se níveis subnormais ou mesmo indetectáveis de TSH, fato que já havia sido observado com a utilização dos ensaios tradicionais⁽²¹⁾. A explicação para esse fenômeno é desconhecida. Acredita-se, porém, que a hipófise, após um longo período de supressão, apresente uma certa latência que pode durar até 6-8 meses, para retornar a sua relação normal com o hipotálamo e os hormônios tiroideanos circulantes. Além do mais, uma outra situação em que os níveis de TSH podem estar inapropriadamente baixos, na ausência de tirotóxicose, é durante o curso de doenças sistêmicas não tiroideanas ou tratamento com dexametasona^(20, 25).

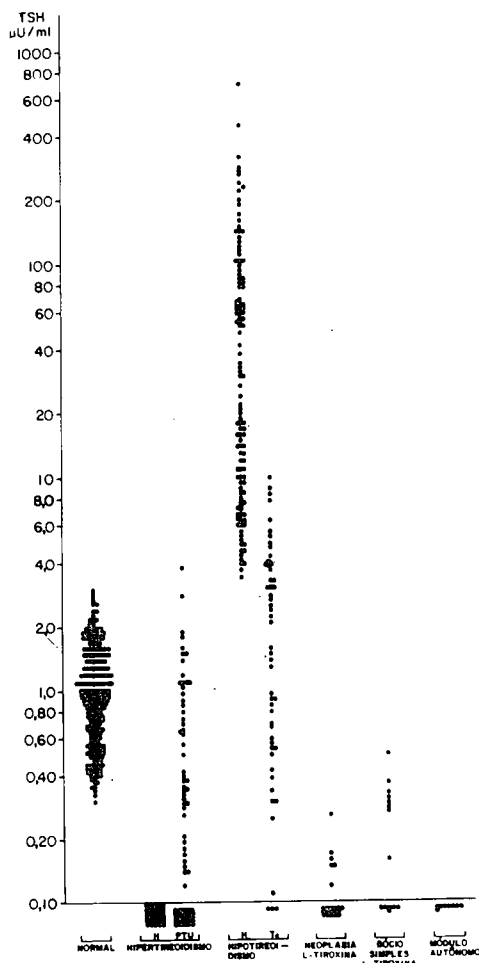


Fig. 1 — Níveis séricos basais de TSH em pacientes portadores de diversas patologias tiroideanas. *Hipertiroidismo* representa pacientes com doença de Basedow-Graves: (-) tirotóxicose sem tratamento; (PTU) eutiroidismo na vigência de PTU ($100-200\text{mg/dia}$). *Hipotiroidismo* representa pacientes com doença primária da glândula ou pós-tireoidectomia (-) sem medicação, (T_4) recebendo l-tiroxina ($100-200\mu\text{g/dia}$). *Neoplasia* representa pacientes com carcinoma diferenciado de tireóide recebendo l-tiroxina ($250-350\mu\text{g/dia}$). *Bócio simples* representa pacientes com aumento da glândula tireóide recebendo l-tiroxina ($150-200\mu\text{g/dia}$). Para *nódulo autônomo* e maiores detalhes veja materiais e métodos. Note que a ordenação encontra-se em escala logarítmica.

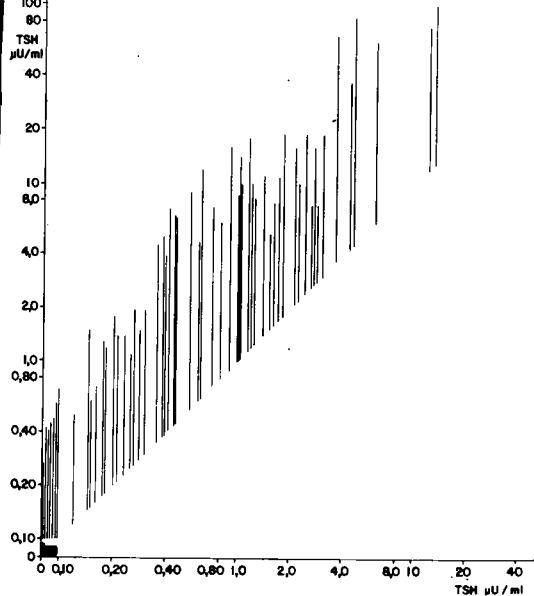


Fig. 2 — Resposta máxima de TSH após estímulo com TRH (200µg e.v.). Os valores basais no intervalo de 0,30 e 3,5µU/ml foram considerados normais. Os valores <0,10µU/ml são indetectáveis. Os círculos cheios no canto inferior da figura representam valores basais <0,10µU/ml que permaneceram indetectáveis após estímulo com TRH. Para os valores de T_4 e T_3 desses pacientes veja materiais e métodos. Note que ambos os eixos encontram-se em escala logarítmica.

A dosagem ultra-sensível de TSH mostrou ótimos resultados na avaliação da dose de restituição de l-tiroxina administrada para pacientes com hipotireoidismo. Ao lado dos pacientes recebendo doses insuficientes (TSH >3,5µU/ml), visualizou-se claramente os pacientes recebendo superdoses de l-tiroxina, já que apresentavam TSH basal inferior a 0,30µU/ml. Dada a crescente prevalência do hipotireoidismo em nosso meio (~1% da população de mulheres jovens; 6-7% acima dos 60 anos de idade; >10% em regiões de falta alimentar de iodo), esta estratégia diagnóstica deve ser empregada sempre que possível, já que é extremamente útil na adequação da dose de restituição hormonal, evitando-se os efeitos deletérios do supertratamento a longo prazo com l-tiroxina, em especial em nível cardíaco e ósseo.

Ao lado do diagnóstico de tirotoxicose, uma das maiores aplicações da dosagem ultra-sensível de TSH é no seguimento dos pacientes cuja secreção de TSH deve permanecer bloqueada por longos períodos^(8, 10, 12). Nos pacientes portadores de câncer de tireóide, a supressão da secreção de TSH é considerada o fator mais importante na inibição da recorrência do tumor, após retirada cirúrgica inicial e radioiodoterapia. A supressão da secreção de TSH com l-tiroxina também é amplamente utilizada, a longo prazo, na inibição do crescimento do bócio simples, multinodular e do nódulo frio. Em todas essas situações procura-se diminuir ao

máximo o impacto do TSH sobre o parênquima tireoideano pela administração de l-tiroxina. Através do IRMA, pode-se adequar a dose de restituição hormonal de acordo com o grau desejado de supressão da secreção de TSH. Nossos resultados mostram que tanto os pacientes portadores de bócio simples quanto os com carcinoma de tireóide apresentaram níveis diminuídos de TSH, embora 40% ainda apresentassem níveis detectáveis desse hormônio. Baseando-se nessas estimativas pode-se inferir que, em termos populacionais, a introdução da medida de TSH pelo IRMA representa um grande avanço no controle da dose de restituição/supressão hormonal para um número cada vez maior de doentes em que se opta pela punção-biopsia aspirativa e observação clínica do nódulo tireoideano, ao invés da remoção cirúrgica.

Através deste e de outros estudos verificou-se que o desenvolvimento do ensaio ultra-sensível para dosagem de TSH revelou uma nova faixa de valores séricos deste hormônio, antes inacessível pelos métodos tradicionais (0,10-0,30µU/ml). Como discutido acima, devido à existência de uma grande população de pacientes em que se deseja suprimir a secreção de TSH, a determinação do significado biológico desses níveis subnormais de TSH é de fundamental importância. Assim, nesses pacientes, quais os níveis séricos ideais de TSH que devem ser atingidos? <0,10µU/ml ou 0,10-0,30µU/ml? Existe diferença entre os dois níveis? Se existe, quais as repercussões a longo prazo da estabilização do TSH em uma ou outra faixa de valores? Na tentativa de se responder a essas perguntas é difícil estabelecerem-se parâmetros confiáveis de avaliação para esta ou aquela patologia, já que a evolução e a recorrência da maioria das doenças tireoideanas podem levar anos para acontecer. Entretanto, utilizando a medida da tireoglobulina (Tg) sérica como marcador do significado biológico do TSH sobre o parênquima glandular (Bianco, Marone e Correa, manuscrito em preparação), nós observamos uma queda significativa da secreção de Tg quando os níveis séricos de TSH mudaram de 0,10-0,30µU/ml para <0,10µU/ml em indivíduos normais recebendo doses crescentes de l-tiroxina. Dando suporte a esses achados estão os resultados de Tseng *et al.*⁽²²⁾, mostrando diminuição progressiva do tempo de intervalo sistólico após queda dos níveis séricos de TSH de uma faixa de 0,30-0,60µU/ml para valores indetectáveis, refratários ao TRH. Quando tomados em conjunto, estes achados trazem consequências de suma importância para o controle dos pacien-

tes em que se pretende suprimir a secreção de TSH, no sentido de estabelecer-se qual o nível de supressão adequado a que estes pacientes devem ser submetidos. Somente estudos a longo prazo poderão determinar em cada caso quais os benefícios *versus* efeitos colaterais de cada nível de supressão.

Em conclusão, consideramos que a dosagem ultra-sensível de TSH constitui o teste de escolha frente ao diagnóstico diferencial das disfunções tireoideanas, com especial ênfase no diagnóstico rápido e seguro de tirotoxicose, onde substitui, na grande maioria dos casos, o teste de estímulo com TRH. Além disso, contribui de forma importante na manutenção hormonal correta de pacientes portadores de hipotireoidismo, bócio simples ou multinodular, nódulo tireoideano benigno ou carcinoma de tireóide, quando na vigência de terapêutica substitutiva/supressiva com l-tiroxina.

AGRADECIMENTOS

À Sra. Maria de Lourdes Telles pela paciência e dedicação durante a realização dos ensaios.

RESUMO

A concentração sérica de TSH de 225 indivíduos normais e 348 pacientes portadores de diversas patologias tireoideanas foi analisada através de um *kit* comercial imunoradiométrico (IRMA) ultra-sensível para dosagem deste hormônio (Med Lab/DPC). A sensibilidade do método foi de 0,10µU/ml. O valor médio detectado nos indivíduos normais foi $1,06 \pm 0,56$, sendo que nessa população não se detectou nenhum valor abaixo de 0,30µU/ml e nem acima de 3,5µU/ml. Quarenta e nove pacientes portadores de doença de Graves com tirotoxicose apresentaram valores abaixo de 0,10µU/ml. O mesmo aconteceu com oito pacientes portadores de nódulo autônomo de tireóide. Oitenta e três pacientes com doença de Graves, compensados clinicamente pelo uso de propiltiouracil (PTU), apresentaram valores de <0,10-3,9µU/ml. Cento e vinte pacientes com hipotireoidismo primário, sem medicação, apresentaram valores de 4,0-700µU/ml, enquanto que 49 pacientes recebendo l-tiroxina (T_4) mostraram valores de <0,10-10µU/ml. Quatorze pacientes portadores de bócio simples tratados com T_4 apresentaram valores de <0,10-0,50µU/ml, enquanto que 22 com carcinoma de tireóide, recebendo T_4 , mostraram valores de <0,10-0,26µU/ml. A análise dos valores de TSH após estímulo com TRH mostrou nítida correlação entre os valores basais e pós-estímulo. Pacientes com TSH ba-

sál superior a $4,0\mu\text{U/ml}$ apresentaram hiper-resposta ao TRH ($>30\mu\text{U/ml}$). Pacientes com TSH basal inferior a $0,30\mu\text{U/ml}$ mostraram resposta máxima após TRH sempre inferior a $2,0\mu\text{U/ml}$. Oito pacientes apresentando

TSH basal indetectável responderam parcialmente ao TRH ($<2,0\mu\text{U/ml}$) enquanto 15 não apresentaram resposta detectável. Estes resultados, somados à larga experiência internacional com este método, indicam que a medida ultra-

sensível do TSH pode ser considerada o melhor indicador da função tiroideana e, potencialmente pode se transformar no teste inicial de avaliação em todas as situações de suspeita de disfunção desta glândula.

REFERÊNCIAS

1. ALEXANDER, W.D.; KERR, D.J. & FERGUSON, M.M. — First-line test of thyroid function. *Lancet*, ii:647, 1984.
2. CALDWELL, G.; GOW, S.M. *et al.* — A new strategy for thyroid function testing. *Lancet*, i:1117-9, 1985.
3. CARMELL, R. & SPENCER, C.A. — Clinical and subclinical thyroid disorders associated with pernicious anemia: observations on abnormal thyroid stimulating hormone levels and on a possible blood group O with hyperthyroidism. *Arch. Intern. Med.*, 142:1465-9, 1982.
4. COBB, W.E.; LAMBERTON, R.P. & JACKSON, I.M.D. — Use of a rapid sensitive immunoradiometric assay for thyrotropin to distinguish normal from hyperthyroid subjects. *Clin. Chem.*, 30:1558-60, 1984.
5. HALL, R. — The immunoassay of thyroid stimulating hormone and its clinical applications. *Clin. Endocrinol.*, 1:115-25, 1972.
6. KINKEGAARD, C.; BREGENGARD, C. *et al.* — Thyroid test strategy. *Lancet*, i:1455, 1985.
7. KAIHOLA, H.L.; IRJALA, K. *et al.* — Determination of thyrotropin in serum by time-resolved fluoroimmunoassay evaluated. *Clin. Chem.*, 31:1706-9, 1985.
8. MARDELL, R.J.; GAMLEN, T.R. & WINTON, M.R.J. — High sensitive assay of thyroid stimulating hormone in patients receiving thyroxine for primary hypothyroidism and thyroid carcinoma. *Br. Med. J.*, 290:355-6, 1985.
9. MAYBERRY, W.E.; GHARIB, H. *et al.* — Radioimmunoassay for human thyrotropin. *Ann. Intern. Med.*, 74:471-80, 1971.
10. MUNOZ, B.E.; BARSANO, C.P. *et al.* — The practicability of managing T₄-replacement therapy by titration of high-sensitive serum TSH determinations. *Endocrinology*, 120 S(Suppl.): T-6, A12, 1987.
11. McBRIDE, J.H.; THIBEAULT, R.V. & RODGERSON, D.O. — Thyrotropin as measured by a sensitive immunoradiometric assay. *Clin. Chem.*, 31:1865-7, 1985.
12. OPPENHEIMER — Replacement dose, metabolism, and bioavailability of levo-thyroxine in the treatment of hypothyroidism: role of triiodothyronine in pituitary feed-back in humans. *N. Engl. J. Med.*, 316:764-70, 1987.
13. PEKARY, A.E.; HERSHMAN, J.M. & PARLOW, A.F. — A sensitive and precise radioimmunoassay for human thyroid stimulating hormone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 41:676-84, 1975.
14. RODDIS, M.J.; BURRIN, J.M. *et al.* — Serum thyrotropin: a first-line discriminatory test of thyroid function. *Lancet*, i:277-8, 1985.
15. ROSS, D.V. — New sensitive immunoradiometric assay for thyrotropin [Review]. *Ann. Intern. Med.*, 104:718-21, 1986.
16. SEMPLE, C.G.; SLATER, S.D. *et al.* — A sensitive immunoradiometric assay for serum thyroid stimulating hormone. *Br. Med. J.*, 290:69-70, 1985.
17. SETH, J.; KELLET, H.A. *et al.* — A sensitive immunoradiometric assay for serum thyroid stimulating hormone: a replacement for the thyrotropin releasing hormone test? *Br. Med. J.*, ii:334-6, 1984.
18. SPENCER, C.A. & NICOLOFF, J.T. — Improved radioimmunoassay for human TSH. *Clin. Chem. Acta.*, 108:415-24, 1980.
19. SPENCER, C.A.; LAI-ROSENFELD, A.O. *et al.* — Thyrotropin secretion in thyrotoxic and thyroxine-treated patients: assessment by a sensitive immunoassay. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 63:349-55, 1986.
20. SPENCER, C.A. — Clinical utility of sensitive TSH assays. *Thyroid Today*, 9:1-8, 1986.
21. TOFT, A.D.; IRVINE, W.J. *et al.* — Anomalous plasma TSH levels in patients developing hypothyroidism in the early months after ¹³¹I therapy for thyrotoxicosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 39:607-9, 1974.
22. TSENG, K.H.; GIBERT, B.W. & WALFISH, P.G. — Echocardiographic measurement of systolic time intervals (STI) detects changes induced by subclinical and overt hyperthyroidism. *Endocrinology*, 120 (Suppl.): T-4, A8, 1987.
23. WATTS, N.B. — Ultrasensitive assay for thyroid stimulating hormone as a primary test for monitoring thyroid hormone treatment. *Endocrinology*, 120 (Suppl.): T-6, A11, 1987.
24. WEEKS, I.; STURGEON, M. *et al.* — A high sensitive immunochemiluminometric assay for human thyrotropin. *Clin. Endocrinol.*, 20:489-495, 1984.
25. WEHMANN, R.E.; GREGERMAN, R.I. *et al.* — Suppression of thyrotropin in the lowthyroxine state of severe nonthyroidal illness. *N. Engl. J. Med.*, 312:546-52, 1985.
26. WEHMANN, R.E.; RUBENSTEIN, A.A. & NISULA, B.C. — A sensitive convenient radioimmunoassay procedure which demonstrates that serum hTSH is suppressed below the normal range in thyrotoxic patients. *Endocrin. Res. Commun.*, 6: 249-55, 1979.
27. WOODHEAD, J.S. & WEEKS, I. — Circulating thyrotropin as an index of thyroid function. *Ann. Clin. Biochem.*, 22:455-9, 1985.

Lipoatrofia generalizada congênita (síndrome de Seip-Berardinelli), diabetes "mellitus" e síndrome nefrótica

Relato de um caso*

PAULO TANNUS JORGE¹ ARNALDO MOREIRA DA SILVA², MARIA LUIZA MENDONÇA PEREIRA³, FUED ABDALLA SAAD⁴

INTRODUÇÃO

As lipodistrofias são doenças pouco comuns, cujo achado mais proeminente é a perda parcial ou completa de tecido adiposo. Geralmente quatro variedades de apresentações são descritas: 1. lipodistrofia generalizada congênita (síndrome de Seip-Berardinelli); 2. lipodistrofia generalizada adquirida; 3. lipodistrofia parcial progressiva (cefalotorácica) e 4. lipodistrofia de membros^(1, 4, 7, 18, 19, 23, 24).

A forma generalizada adquirida da lipodistrofia foi descrita primeiramente por Ziegler (1928)⁽²⁵⁾. Lawrence (1946)⁽⁸⁾ introduziu o termo "diabetes lipoatrófico" e relatou mais detalhadamente esta condição.

A forma generalizada congênita descrita por Berardinelli (1954)⁽³⁾ e, posteriormente, por Seip (1959)⁽¹⁷⁾ apresenta, na maioria dos casos, uma herança autossômica recessiva^(1, 7, 11) e, freqüentemente, pais consanguíneos^(2, 7, 11). O diabetes *mellitus* surge, em geral, ainda na infância ou adolescência^(1, 2, 6, 15, 19, 22). Chama a atenção a falta de cetose na presença, às vezes, de níveis muito elevados de glicemia, embora, recentemente, tenha sido descrito cetoacidose em uma paciente portadora da forma adquirida⁽¹³⁾. A resis-

tência à insulina é progressiva e, freqüentemente, o paciente necessita altas doses do medicamento para um controle satisfatório^(1, 7, 11, 14, 15). Além da ausência ou pobreza de tecido adiposo, outras alterações são relatadas: crescimento rápido com maturação óssea acelerada, hipermetabolismo com eutiroidismo, hipertrofia muscular, deficiência mental, abdome protruso, hepatomegalia, cardiomegalia, aumento do clitóris ou do pênis, hirsutismo, *acantosis nigricans* e hipertrigliceridemia importante^(1, 2, 5, 7, 14, 15, 19, 22). A cirrose hepática pode complicar o quadro clínico^(1, 2, 7).

A lipodistrofia cefalotorácica (síndrome de Barraquer-Simons) inicia-se com perda de tecido adiposo na face e gradualmente se estende ao pescoço, extremidades superiores e tronco, mas poupando as extremidades inferiores. Raramente esta doença se estende por toda a superfície corporal e se torna indistinguível da lipodistrofia generalizada adquirida. Como voltaremos a nos referir posteriormente, muitos indivíduos com lipodistrofia parcial apresentam proteinúria por glomerulonefrite com hipocomplementenemia⁽⁷⁾.

A lipodistrofia de membros (síndrome de Köbberling-Dunnig) surge em geral em mulheres e se caracteriza por lipoatrofia que se inicia na puberdade, mas que poupa a face, o pescoço e parte superior do tronco. Diabetes *mellitus* e hiperlipemia podem ocorrer⁽⁷⁾.

No presente trabalho, relataremos um caso de lipoatrofia generalizada congênita com desenvolvimento posterior de diabetes *mellitus* resistente à in-

sulina e síndrome nefrótica. Teceremos comentários sobre aspectos etiopatogênicos e clínicos desta patologia bastante rara.

RELATO DO CASO

M.C.D., 26 anos de idade, sexo masculino, branco, solteiro, natural e procedente de Ituiutaba, Estado de Minas Gerais. Filho de pais consanguíneos, nasceu de parto normal, a termo, pesando 1.800g. Referem os familiares que o paciente apresentava aspecto "emagrecido" desde o nascimento. Fotografia do mesmo nos primeiros meses de vida já mostrava *facies* de lipoatrofia. Avô e tia maternos diabéticos não dependentes de insulina.

Aos 20 anos foi feito o diagnóstico de diabetes *mellitus*, durante episódio de poliúria e polidipsia. Iniciou, na época, o uso de insulina NPH 25 unidades em dose única pela manhã. Sua primeira internação em nosso serviço se deu em julho de 1982, com quadro de ascite, edema de membros inferiores e hidrocele volumosa. Refere início do quadro edematoso aos 22 anos de idade. O paciente apresentava *facies* de lipoatrofia, musculatura proeminente e aspecto de ausência de tecido adiposo em toda a superfície corporal (Figs. 1 e 2). A pele mostrava-se espessada e endurecida. Estatura: 145cm; Peso: 38.600g (edemaciado). Pulso e pressão arterial normais. O exame do aparelho cardiovascular e respiratório não revelou alterações importantes. O abdome mostrava-se distendido pela presença de ascite, que dificultou a palpação he-

* Trabalho do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal de Uberlândia e Disciplina de Patologia Clínica da Escola Paulista de Medicina.

1. Professor do Departamento de Clínica Médica da UFU e Pós-Graduando em Endocrinologia Clínica da EPM.

2. Professor de Patologia da UFU.

3. Acadêmica de Medicina da UFU.

4. Professor Titular e Chefe da Disciplina de Patologia Clínica do Departamento de Medicina da EPM.

Pedidos de separata: Paulo Tannus Jorge. Disciplina de Endocrinologia, Departamento de Medicina — Caixa Postal 20266 — CEP 04034 — São Paulo-SP.

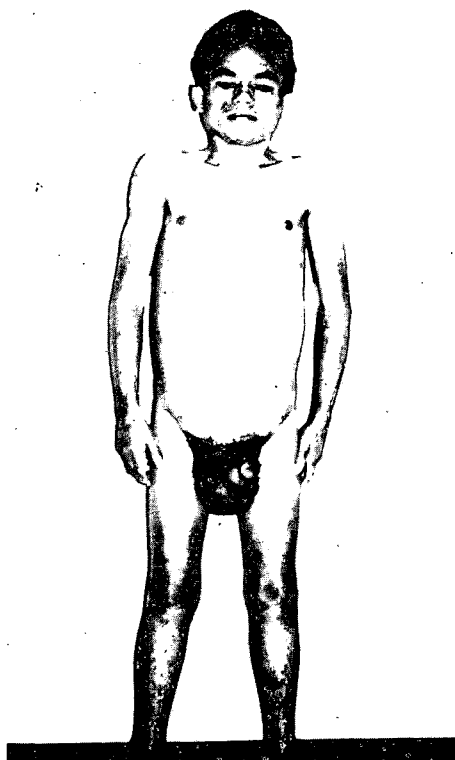


Fig. 1 — Aspectos de lipoatrofia generalizada apresentado pelo paciente. Abdomen protruso, edema de membros inferiores e hidrocele.

pática. Ausência de *acantosis nigricans*. Genitália normal para o sexo e presença de edema de pênis e hidrocele. Exame neurológico normal. O fundo do olho mostrava à direita um descolamento acentuado de retina (imagem compatível com processo antigo) e à esquerda apenas discreto espasmo vascular.

EXAMES COMPLEMENTARES

Tempo de protrombina, atividade de protrombina, TGO, TGP e metabolismo basal normais. Uréia = 67mg%. Creatinina = 1,5mg%. Clearance de creatinina = 29,2ml/min. A proteinúria de 24h variou de 6,8 a 20g. Proteína plasmática total = 3,82g%. Albumina = 1,94g%. O soro mostrava-se sempre fortemente lipêmico e a dosagem de triglicérides oscilou de 500 a 1.265mg%. Colesterol = 252mg%. O exame de urina mostrava proteinúria, glicosúria e ausência de cetonúria. O eletrocardiograma detectou apenas alterações difusas de repolarização ventricular. Na laparoscopia encontrou-se um líquido ascítico volumoso de cor claro-cristalina, ausência de sinais de hipertensão porta e presença de sinais sugestivos de esteatose hepática. A radiografia de tórax não mostrou alterações. A urografia excretora revelou hipotonia de vias excretoras mais evidente à direita e moderado resíduo pós-miccional.

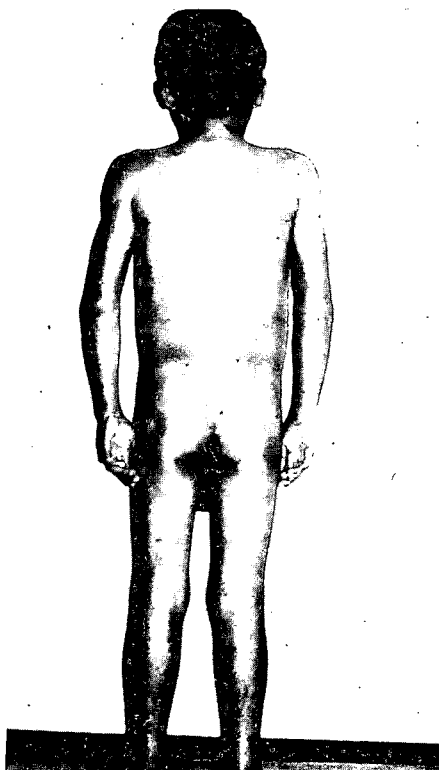


Fig. 2 — Aspecto de lipoatrofia generalizada. Musculatura esquelética proeminente.

ACHADOS DE BIÓPSIA

Pele (região do deltóide) — Derma espessado por grossos feixes de fibras colágenas envolvendo folículos pilosos, glândulas sebáceas e sudoríparas. Na parte mais profunda, raros adipócitos, vasos sanguíneos e filetes nervosos.

Fígado — Discreta esteatose e fibrose, sem alteração da arquitetura hepática.

Rim — Depósito de material hialino eosinofílico nos glomérulos, PAS positivo; fibrose intersticial; túbulos fibrosados e fibrose glomerular (Fig. 3).

O paciente evoluiu com glicemias de jejum superiores a 350mg%, sendo necessário aumento progressivo das doses de insulina, chegando atualmente a 200 unidades diárias de insulina NPH para manter controle satisfatório. Com o uso de dieta hipossódica e furosemda 80mg/dia houve regressão importante do quadro edematoso. Em nenhum momento foi detectada cetonúria.

DISCUSSÃO

O paciente apresenta quadro clínico compatível com lipoatrofia generalizada congênita, diabetes *mellitus* e síndrome nefrótica. A ausência de cetonúria frente a níveis elevados de glicemia, a resistência à insulina e o soro lipêmico são achados, como referimos acima, comuns na lipoatrofia generalizada. O encontro de hipotonia de vias urinárias e resíduo pós-miccional na urografia excretora fala a favor de presença de neuropatia autônoma. A baixa estatura exibida pelo nosso paciente não é o esperado, mas existem relatos semelhantes na literatura⁽²²⁾. O espessamento da pele, decorrente de fibrose no derma, também é um achado comum em lipodistrofias⁽²⁾. O aspecto da microscopia renal foi interpretado como glomeruloesclerose diabética.

A etiopatogenia da lipoatrofia generalizada congênita ainda é objeto de muita discussão. O mais aceito atualmente é que haja anormalidades nos receptores de insulina, responsáveis pe-

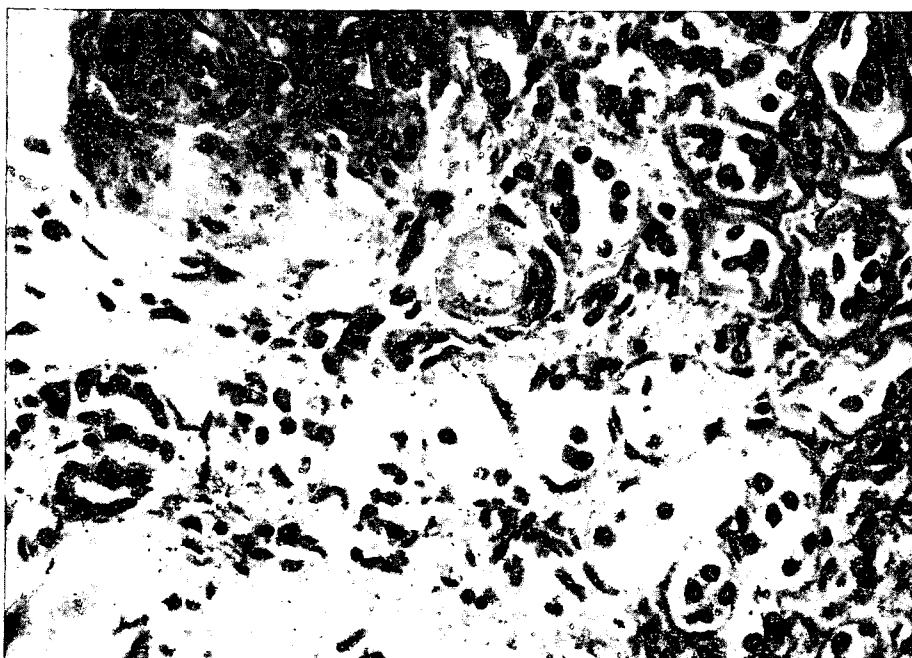


Fig. 3 — Aspecto dos glomérulos e túbulos renais à microscopia óptica.

la pronunciada resistência à insulina e decréscimo de síntese de triglicérides em nível de tecido adiposo⁽¹²⁾. Desta maneira, esta doença tem sido classificada atualmente entre as "condições e síndromes associadas ao diabetes mellitus por anormalidade de receptor de insulina"⁽¹⁰⁾.

Marcus (1966)⁽⁹⁾ reporta um caso de diabetes lipoatrófico com retinopatia, nefropatia e neuropatia diabéticas. Relata a importância destes achados no estudo da etiopatogenia destas complicações, desde que o diabetes lipoatrófico não se enquadra nas formas clássicas do diabetes mellitus, o que reforça a hipótese do papel das alterações metabólicas no desenvolvimento das

complicações tardias.

Alterações renais com hipocomplementenemia e presença de fator nefrítico são frequentes na lipodistrofia parcial^(4, 7, 20). Glomerulonefrite também tem sido descrita nas formas generalizadas, embora muito menos frequentemente^(16, 21).

RESUMO

Os autores relatam um caso de paciente portador de lipoatrofia generalizada congênita que desenvolveu diabetes mellitus aos 20 anos de idade e síndrome nefrótica diagnosticada aos 26 anos. A biópsia de rim mostrou ser compatível com nefrosclerose diabé-

tica e a urografia excretora revelou sinais de neuropatia autônoma. Alguns aspectos clínicos e etiopatogênicos desta patologia bastante rara são discutidos.

SUMMARY

Congenital generalized lipodystrophy (Seip-Berardinelli syndrome), diabetes mellitus and diabetic kidney disease: case report and discussion.

This report concerns a 26-years old man with total lipodystrophy associated with a diabetic kidney disease and massive proteinuria. A excretory urogram suggest abnormalities of autonomic nervous system.

REFERÊNCIAS

1. ARDUINO, F. — Classificação e epidemiologia do diabetes. In: *Diabetes mellitus*. Guanabara Koogan, p. 61. 1980.
2. ARKY, R.A. & McCULLY, K.S. — Lipoatrophic diabetes in a young woman. *New England J. Med.*, 292:35, 1975.
3. BERARDINELLI, W. — An undiagnosed endocrinometabolic syndrome; report of 2 cases. *J. Clin. Endocrinol.*, 14:193, 1954.
4. BIER, D.M.; O'DONNELL, J.J. & KAPLAN, S.L. — Cephalothoracic lipodystrophy with hypocomplementemic renal disease: discordance in identical twin sisters. *J. Clin. Endocrinol.*, 46: 800, 1978.
5. CORBIN, A.; UPTON, G.; MABRY, C. et al. — Diencephalic involvement in generalized lipodystrophy: rationale and treatment with the neuroleptic agent, pimozide. *Acta Endocrinol.*, 77:209, 1974.
6. HAMWI, G.J.; KANGER, F.A. et al. — Lipoatrophic diabetes. *Diabetes*, 15:262, 1966.
7. HANEL, R.J.; GOLDSTEIN, J.L. & BRAWN, M.S. — Lipoproteins and lipid transport. In: *Metabolic control and disease* (P.K. Bondy and L.E. Rosenberg). W.B. Saunders Company, 1980. p. 450.
8. LAWRENCE, R.D. — Lipodystrophy and hepatomegaly with diabetes, lipemia, and other metabolic disturbances. *Lancet*, 1:724-773, 1946.
9. MARCUS, R. — Retinopathy, nephropathy and neuropathy in lipoatrophic diabetes. *Diabetes*, 15:351, 1966.
10. NATIONAL DIABETES DATA GROUP — Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes*, 28:1039, 1979.
11. OSEID, S. — Studies in congenital generalized lipodystrophy (Seip-Berardinelli syndrome). *Acta Endocrinol.*, 72:475, 1973.
12. OSEID, S.; BECK-NIELSEN, H.; PEDERSEN, O. & SONICK, O. — Decreased binding of insulin its receptor in patients with congenital generalized lipodystrophy. *N. Engl. J. Med.*, 296:245, 1977.
13. ROBBINS, D.C. & SINS, E.A.H. — Recurrent ketoacidosis in acquired, total lipodystrophy (lipoatrophic diabetes). *Diabetes Ca-*
- re, 7:381, 1984.
14. ROSSINI, A.A.; SELF, J. et al. — Metabolic and endocrine studies in a case of lipoatrophic diabetes. *Metabolism*, 26:637, 1977.
15. RUVALCABA, R.H.A. & KELLEY, V.C. — Lipoatrophic diabetes. Metabolic studies concerning the mechanism of lipemia. *Amer. J. Dis. Child.*, 109:287, 1965.
16. SAITO, I.; SARUTA, T.; IYORI, S. & SAKAGUCHI, H. — The renal lesion associated with total lipodystrophy. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 25:175, 1977.
17. SEIP, M. — Lipodystrophy and gigantism with associated endocrine manifestations. A new diencephalic syndrome? *Acta Paediatr.*, 48:555, 1959.
18. SEIP, M. & TRYSTAD, O. — Generalized lipodystrophy. *Arch. Dis. Child.*, 38:447, 1963.
19. SENIOR, B. & GELLIS, S.S. — The syndromes of total lipodystrophy and of partial lipodystrophy. *Pediatrics*, 33:593, 1964.
20. Sissons, J.G.P.; WEST, R.J. et al. — The complement abnormalities of lipodystrophy. *N. Engl. J. Med.*, 294:461, 1976.
21. TUCK, R.R.; McLEOD, J.G. et al. — Total lipodystrophy — a report of a case with peripheral neuropathy and glomerulonephritis. *Aust. N.Z.J. Med.*, 13:65, 1983.
22. URSICH, M.J.M.; COSTANTINO, M.A. et al. — Lipoatrofia familiar. *Arq. Bras. Endocrin. e Metabol.* 22:17, 1978.
23. WAJCHENBERG, B.L.; MODESTO FILHO, J. et al. Lipoatrophic diabetes. A new variant characterized by tapeto-retinal degeneration, late onset generalized lipodystrophy, insulin-resistant hyperglycemia and hiperlipidemia. *Israel J. Med. Sci.*, 8:793, 1972.
24. WILSON, T.A.; ALFORD, B.A. & MORRIS, L. — Cerebral computed tomography in lipodystrophy. *Arch. Neurol.*, 39:733, 1982.
25. ZIEGLER, L.H. — Lipodistrophe: report of seven cases. *Brain*, 51:147, 1928.

Hipertireoidismo com repercussões gastrintestinais (diarréia) e hematológicas (leucopenia)

Relato de um caso*

VICTOR CORONHO¹, NEREU DE ALMEIDA JÚNIOR², MARIA JURACY LIMA BRAGA³

INTRODUÇÃO

Hipertireoidismo é uma desordem relacionada com superprodução de hormônios pela glândula tireóide.

As manifestações de tireotoxicose dependem da severidade da síndrome, idade do paciente e da presença ou ausência da doença em outros órgãos ou sistemas. A sua repercussão costuma manifestar-se sobre diversos sistemas e órgãos, bem como alterações metabólicas⁽¹²⁾.

A finalidade desta publicação é divulgar um caso de hipertireoidismo por moléstia de Graves que apresentou um grande número de manifestações periféricas de tireotoxicose e em que sobressaíram as repercussões sobre os sistemas alimentar e hematopoiético, chamando a atenção, sobretudo, o grau de leucopenia sem o uso de drogas antitireoidianas, na vigência da tireotoxicose. A leucopenia relacionou-se com a presença de quadro clínico de hipertireoidismo e encaminhou-se para a normalização, com a correção do distúrbio metabólico.

RELATO DO CASO

Identificação

L.F.A., 48 anos, sexo feminino,

branca, casada, natural de Jacoboelira-BA, e residente em Governador Valadares-MG.

HMA

A paciente internou-se em 05/04/86, no Hospital São Lucas (HSL) de Belo Horizonte, informando que há 20 dias vem apresentando náuseas e vômitos frequentes, principalmente após a alimentação, precedidos ou não de cólicas abdominais, com eliminação ora só de muco, ora também de alimentos.

Poucos dias antes de vir para Belo Horizonte, internou-se, por poucos dias, em Governador Valadares, com queixas similares, sem obter melhora do quadro clínico. Ultimamente, vem apresentando também sialorréia intensa, tremor, palpitação, insônia e diminuição do apetite, que até então era apenas sofrível, diminuição acentuada de peso, de aproximadamente 9kg em 20 dias. Relata ainda que há três dias apresentava constipação intestinal, e que, logo após internar-se no HSL, passou a apresentar diarréia ou hiper-motilidade intestinal, progressivamente crescente, bem como aumento acentuado do apetite, náuseas, vômitos e sialorréia. Apresenta sede e micções normais, assim como regularidade menstrual até março de 1986, ocasião em que fizera exame ginecológico que não mostrou qualquer anormalidade.

Informa também que há três meses observou aparecimento de "nódulo" na região tireoidiana, até então sem repercussões gerais.

Por volta de 20 de março de 1986 foi-lhe prescrito, usando apenas durante um dia, Tapazol, um comprimido, logo interrompido devido a coceira intensa no corpo, com exame de sangue, nessa ocasião, normal.

HF

Pais falecidos — pai de derrame cerebral e mãe de insuficiência renal e diabetes. Tem oito irmãos vivos e saudáveis, tendo perdido outros cinco de causas variadas. Tem três filhos saudáveis. Nega doença de tireóide na família.

Exame físico quando da internação atual

Altura: 1,51cm; peso: 52.300 g; temperatura: 37,4°C; pulso: 120bpm; PA: 130 x 70mmHg; mucosas hiporcoradas. CP: 36cm; tireóide aumentada, com nódulo de ± 4 cm de diâmetro sobre o lobo esquerdo e istmo, firme e indolor, e sem frêmito ou sopro. Ausência de adenomegalias cervicais palpáveis. Ausência de exoftalmia. Mãos quentes e sem tremor evidente. Pele fina e lisa. Reflexo aquileu muito rápido em ambos os pés. Abdomen levemente doloroso à palpação, porém sem hepato ou esplenomegalia evidentes e sem massas palpáveis. Leve edema dos membros inferiores ao nível dos tornozelos.

Exames anteriores à internação em Belo Horizonte

Em 04/03/86, exame ginecológico normal com Papanicolaou classe II; em

* Trabalho realizado no Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG e no Hospital São Lucas de Belo Horizonte, Minas Gerais.

1. Professor Adjunto e Livre-Docente em Endocrinologia e Metabologia.

2. Professor Titular do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG.

3. Assistente da 2.ª Enfermaria de Mulheres da Santa Casa da Misericórdia de Belo Horizonte.

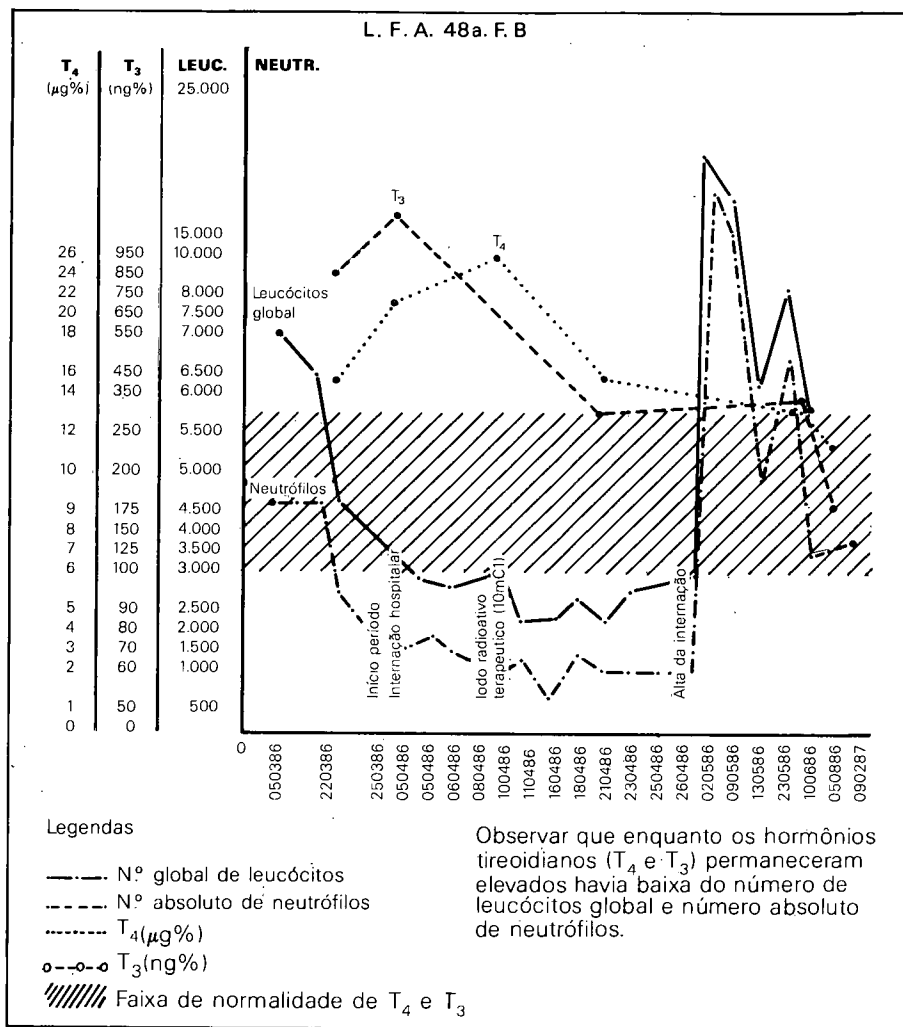
Pedidos de separata: Dr. Victor Coronho — Rua Thompson Flores, 310 — apto. 202 — Bairro Gutierrez — 30410 — Belo Horizonte-MG.

05/03/86, hemograma normal (ver tabela e figura) e exame parasitológico de fezes com presença de ovos de *Ascaris lumbricoides*, com tratamento específico na ocasião; exame de urina sem anormalidades; em 14/03/86, esofago-gastroduodenoscopia normal; ecografia abdominal com vesícula, fígado e demais vísceras sem anormalidades; em 22/03/86, outros exames complementares revelaram urina de rotina normal, testes de função hepática e amilaseemia normais; exame de liquor cefalorraquidiano sem alterações, o mesmo acontecendo com o hemograma; em 25/03/86 fez novo exame hematológico, que revelou leve leucopenia (ver tabela e figura) e novos testes de função tireoidiana, completados em 02/04/86, cujos resultados estão na tabela e na figura.

Impressão diagnóstica quando de sua internação

Hipertireoidismo acentuado, com possibilidade de "crise tireoidiana", em virtude de exacerbação dos sintomas gastrointestinais.

Logo após sua admissão hospitalar foi iniciado tratamento com propranolol 80mg tid + bromazepam 1,5mg tid + cimetidina 400mg tid e depois bid e, finalmente, quando necessário. Nessa época foi feito novo estudo radiológico contrastado do trato intestinal, que mostrou trânsito muito acelerado, porém, sem alterações anatômicas dignas de nota.



Figura

TABELA
Testes de função tireoidiana e contagem de leucócitos — L.F.A. 48a. F.B.

	T ₄ (mcg%)	T ₃ (RIE) (mcg%)	Ret T ₃ (%)	ITL (%)	TSH (mUI/ml)		Captação ¹³¹ I (%)		Leucócitos global (mm ³)	Neutrófilos (mm ³)
					Basal	Pós-TRH (IV)	6h	24h		
(Valores normais)	(5 a 11,5)	(70 a 200)	(40 a 60)	(2,5 a 5,8)	(0 a 8)	(até 20)	(10 a 20)	20 a 30)	---	---
Data										
05/05/86	---	---	---	---	---	---	---	---	7.100	3.692
22/03/86	---	---	---	---	---	---	---	---	6.500	3.990
25/03/86	14,8	800	---	---	---	---	80	58	3.800	2.204
05/04/86	---	---	---	---	---	---	---	---	2.800	840
06/04/86	20,5	980	---	12,5	2,8	4,0	---	---	2.450	1.127
08/04/86	---	---	---	---	---	---	---	---	2.300	1.127
10/04/86	---	Tratamento com 10mCi de iodo radioativo				---	---	---	---	---
11/04/86	24,0	---	---	13,6	---	---	---	---	2.500	600
16/04/86	---	---	---	---	---	---	---	---	1.600	896
18/04/86	---	---	---	---	---	---	---	---	1.700	102
21/04/86	---	---	---	---	---	---	---	---	2.100	882
23/04/86	15,0	250	---	13,2	3,3	---	---	---	1.600	640
25/04/86	---	---	---	---	---	---	---	---	2.200	506
02/05/86	---	---	---	---	---	---	---	---	2.500	625
09/05/86	---	---	---	---	---	---	---	---	25.000	16.250
13/05/86	---	---	---	---	---	---	---	---	16.500	11.220
23/05/86	---	---	---	---	---	---	---	---	6.000	4.020
10/06/86	---	---	---	---	---	---	---	---	8.000	6.410
08/05/86	12,5	262	62	7,5	2,2	2,5	34	49	4.900	2.919
09/02/87	10,9	148	56	6,1	3,6	1,2	27	38	5.200	3.068
22/02/88	-6,8	102	56	3,8	1,2	22,1	11	21	3.500	1.750

No segundo dia de sua admissão no hospital, quando fazíamos ainda exames laboratoriais e repetíamos testes de função tireoidiana, foi constatada leucopenia importante que persistiu em todos os leucogramas posteriormente realizados, com tendência à queda progressiva, apurando-se ainda, um certo grau de neutropenia e linfocitose, além de uma anemia simples. Em virtude da leucopenia persistente e progressiva e do agravamento dos sintomas, principalmente gastrintestinais, e, ainda, história prévia de intolerância ao Tapazol, foi decidido, enquanto tentávamos melhorar o seu quadro geral, administrar 10 milicuries (mCi) de iodo radioativo como terapêutica primária do hipertiroidismo. Isto foi feito em 10/04/86, precedido de metoclopramida injetável, a fim de evitar vômitos, e de loperamida, para atenuação dos movimentos de peristaltismo intestinal.

Durante a internação continuou apresentando sialorréia, vômitos constantes, diarreia intensa de até oito ou mais dejeções diárias, febre que variou de 38 a 39°C e que persistiu até o dia 22/04/86, quando melhorou, coincidindo com a quase normalização dos sintomas gastrintestinais. Durante este período não apresentou ulceração de mucosas. Medicamentos prescritos durante a internação: além do propranolol, bromazepan e cimetidina, foram dados metoclopramida, loperamida, antitérmico tipo acetaminofen, soro intravenoso (fisiológico e glicosado) e antibióticos, iniciando-se com ampicilina e depois passando-se para a combinação de cefalosporina e aminoglicosídeo. Feito exame parasitológico de fezes e exames de urina de rotina, no decorrer de seu acompanhamento, eles não apresentaram alterações. Outros exames — bioquímicos eletrolíticos, função renal e hepática — realizados estavam dentro da normalidade, a não ser elevação transitória das transaminases e hipergamaglobulinemia. As dosagens de anticorpos antitireoidianos foram negativas.

Após os primeiros dias, a paciente apresentou grande aumento do apetite, com refeições frequentes e abundantes, e paralelamente incômodos sintomas, estes traduzidos por sialorréia, náuseas, vômitos e acentuação dos movimentos peristálticos. O seu peso mantinha-se baixo. No dia 21/04/86, devido à persistência da leucopenia, com 2.100 leucócitos, e da neutropenia, com 800 neutrófilos por milímetro cúbico, além da intensificação dos sintomas tireotóxicos, foi iniciado corticóide, tipo prednisona, em várias doses diárias, inicialmente 80mg/dia e, depois, doses lentamente decrescentes. Com essa providência a temperatura tendeu para a normalização, sem picos importantes,

a partir de 22/04/86. Antes, ou seja, 18/04/86, foi feito mielograma em medula esternal que mostrou hipocelularidade global das séries mielóide e eritróide. A população celular era constituída quase que somente de linfócitos, apresentando inúmeras células imaturas. Discreta tendência a megablastose. Série megacariocítica sem alterações. Sugerida biópsia óssea, para confirmação, foi feita no dia 23/04/86, retirando-se material da medula de crista ilíaca. Obteve-se fragmento cilíndrico de osso esponjoso, medindo 1,5x0,2cm. A microscopia da medula óssea exibiu extensas áreas de despopulação celular, infiltradas por plasma e sangue. Outras regiões mostram-se mais preservadas, porém, com importante despopulação celular para a faixa etária. Em todas as regiões examinadas a série granulocítica mostrou-se mais intensamente comprometida. Ausência de outras alterações histopatológicas. Conclusão: hipoplasia medular global, moderada, predominantemente granulocítica.

No dia 25/04/86, apesar de manter a leucopenia (2.200 leucócitos e 506 neutrófilos por mililitro), de causa indefinida ou talvez relacionada com a tireotoxicose, a paciente apresentava-se bem disposta, sem febre há quatro dias, alimentando-se bem, sem taquicardia importante, com pequeno aumento de peso e já praticamente há uma semana sem tremor, sem náuseas, vômitos, diarreia ou sialorréia, recebendo alta no dia 26/04/86. Foi-lhe recomendado diminuir, progressivamente e continuamente, a dose de prednisona, que era de 60mg/dia, e de propranolol, que era de 120mg/dia, além da feitura freqüente e periódica de leucogramas, conforme a tabela e a figura.

Foi reavaliada posteriormente por várias vezes, mantendo bom apetite e ausência de sialorréia, náuseas, vômitos, azia, queimação epigástrica ou palpitação. O intestino manteve-se regular, com uma dejeção diária, e o peso, que inicialmente era de 52kg, aumentou progressivamente para 60kg em três meses, e depois, caiu lentamente, até manter-se, um ano após, em 53kg, continuando com bom apetite e funções gastrintestinais normais. Nos primeiros meses houve certa queda parcial difusa dos cabelos, que depois normalizou-se. Um ano após a internação, as únicas queixas eram esporádicas dores nas pernas e seios intumescidos e dolorosos, porém sem galactorréia. As menstruações permaneceram irregulares, até junho de 1986, normalizando-se a partir de julho, tendo exame ginecológico normal nesta ocasião. O hemograma normalizou-se desde maio de 1986 e manteve-se inalterado.

Os testes de função tireoidiana em agosto de 1986 mantinham-se nos limi-

tes superiores de normalidade, porém, a partir de fevereiro de 1987, estavam rigorosamente dentro da normalidade (ver tabela e figura). Nesta ocasião, o reflexo aquileu era normal, pulso em torno de 70bpm e PA 130 x 75mmHg. A tireóide continuou apresentando nódulo de 3,0 x 2,5cm sobre a região do lobo tireoidiano direito e istmo, sem frêmito e sem sopro, que ao tireograma mostrava diminuição da massa tireoidiana com distribuição homogênea do radiomelídeo por toda a área tireoidiana.

COMENTÁRIOS

Merecem destaque os comentários sobre o sistema alimentar e hematopoiético.

Sistema alimentar

O aumento do apetite é um sintoma freqüente, porém o seu mecanismo é desconhecido. De modo geral, a ingestão aumentada de alimentos é inadequada para satisfazer o aumentado requerimento calórico e o peso cai em graus variáveis. Os sintomas mais comuns relacionados com o trato alimentar são aqueles inerentes com a função intestinal. A diarreia é rara; mais comumente as fezes são menos formadas e a freqüência dos movimentos intestinais está aumentada. Descreve-se a concomitância de tireotoxicose e intolerância ao leite e derivados, o que foi observado na nossa paciente. Anorexia, náusea e vômitos são raros, mas podem ocorrer em pacientes com quadro grave. Estes sintomas, bem como dor abdominal, podem ser os precursores da "tempestade tireoidiana". O esvaziamento gástrico e a motilidade intestinal estão aumentados na tireotoxicose e isto parece ser responsável pela discreta má absorção de gordura. O mecanismo responsável pela hiperomotilidade gastrintestinal não está bem elucidado, mas a hiperomotricidade desaparece quando se consegue normalizar o estado metabólico. Auto-anticorpos contra as células gástricas parietais são encontrados em aproximadamente um terço dos pacientes com doença de Graves e aproximadamente 3% têm sido relatados com anemia perniciosa. Em nosso meio é ainda impossível o estudo destes anticorpos.

A disfunção hepática ocorre na tireotoxicose, particularmente quando a doença é severa: hipoproteinemia e aumento nos níveis de transaminase sérica e fosfatase alcalina podem ocorrer. O presente caso apresentou elevação das transaminases, logo após a internação, por um período relativamente curto, de aproximadamente uma semana. Houve também em dois exames de

eletroforese de proteínas aumento da fração gamaglobulina. Nos casos mais severos podem-se encontrar hepatomegalia e icterícia, não constatadas no caso presente. Na tireotoxicose o consumo de oxigênio esplâncnico está aumentado, enquanto a circulação sanguínea está essencialmente inalterada. Como resultado, a diferença de oxigênio arteriovenoso ao longo do leito esplâncnico está aumentada, daí a hipoxia que poderá contribuir para a disfunção hepática. A hipoxia, junto com o estado de relativa privação calórica, pode parcialmente responsabilizar-se pela depleção de glicogênio hepático. Na ausência de tireotoxicose severa ou de insuficiência cardíaca congestiva, o fígado pode aparecer normal ao exame microscópico de luz. Em casos severos pode ocorrer infiltração gordurosa, centrolobular, junto com fibrose portal em traves, infiltração linfocitária e proliferação dos ductos biliares⁽¹²⁾.

Sistema hematopoietico.

Na maioria dos pacientes com tireotoxicose, as hemátias são normais, a julgar pelos índices usuais, mas a massa de células vermelhas está aumentada, possivelmente pelo aumento da eritropoiese decorrente em parte do efeito direto dos hormônios tireoidianos sobre a medula eritróide, ou, então, da produção de eritropoietina.

Aproximadamente 3% dos pacientes com doença de Graves têm anemia perniciosa e mais 3% têm anticorpos para fator intrínseco, com absorção normal de vitamina B₁₂. Em um terço dos pacientes com doença de Graves ocorrem anticorpos circulantes contra as células gástricas parietais.

A contagem global de leucócitos está freqüentemente diminuída, por causa de um decréscimo nos neutrófilos. A contagem absoluta dos linfócitos está normal ou aumentada, levando a uma linfocitose relativa. Os monócitos e os eosinófilos podem também estar aumentados. Aumento do baço ocorre em aproximadamente 10% dos pacientes e aumento do timo e gânglios linfáticos é freqüente. Não se sabe se estas anormalidades são um reflexo dos aspectos auto-imunes da doença de Graves, mas isto é pouco provável, pois alterações similares não ocorrem na doença de Hashimoto. Alternativamente estas alterações podem resultar de um efeito direto do hormônio tireoideano sobre o tecido linfóide⁽¹²⁾.

O caso em estudo apresentou, juntamente com a intensificação da tireotoxicose, um número absoluto de granulócitos ao redor de 2.000 por mm³, considerado granulocitopenia com alto risco e próximo, portanto, da agranulocitose.

O quadro gastroenterológico persistiu por aproximadamente três semanas e a leucopenia, com granulocitopenia, perdeu por aproximadamente quatro semanas, do início do tratamento. Conforme foi dito, com a melhora e normalização da tireotoxicose houve normalização da leucopenia. É interessante salientar que logo após a recuperação da leucopenia, antes da completa normalização leucocitária, houve um período de leucocitose com neutrofilia de pouco menos de uma semana de duração, cuja explicação também é desafiante e poder-se-ia lembrar o uso de corticóide em altas doses. O caso em estudo, além da leucopenia apresentou hipoplasia medular global moderada, em contraste com o caso de Berkman *et al.*⁽²⁾, em que o estudo da medula óssea mostrou-se normal mesmo com o uso de propiltiouracil.

Deve-se recordar que leucopenia leve ocorre comumente em doença de Graves não tratada^(8,13).

A associação de doença de Graves e neutropenia é conhecida há muitos anos^(11, 27).

Os estudos de pacientes que têm apresentado neutropenia em doença de Graves sugerem fortemente que o mecanismo básico desta neutropenia é auto-imunidade com produção de anticorpo antineutrófilo⁽²⁾. Estes anticorpos contra antígenos específicos dos granulócitos têm sido identificados por uma variedade de testes sorológicos e metabólicos^(5, 16, 17, 23), incluindo a citotoxicidade^(4, 7, 10, 19). Também estes anticorpos antineutrófilos que foram demonstrados seja por opsonização dos neutrófilos^(6, 26) ou por microaglutinação⁽¹⁴⁾ foram descritos em casos de granulocitopenia associados a hipertireoidismo, tanto em casos não tratados como em casos tratados⁽¹⁸⁾.

No estudo de pacientes com neutropenia auto-imune, têm sido observados indivíduos com doença tireoideana concomitante ou prévia⁽²⁷⁾. A coexistência de neutropenia e doença de Graves conduziu ao estudo e detecção de auto-anticorpos antineutrófilos⁽²⁷⁾. Além do mais, discute-se se os anticorpos dirigidos contra os receptores tireoidianos à tireotropina (TSH) poderiam apresentar reação cruzada com unidades ligadoras de tireotropina nos neutrófilos. Um dos estudos reforça a associação de doença de Graves e neutropenia com o encontro nestes pacientes de auto-anticorpos para neutrófilos que podem ser deslocados pelo TSH⁽²⁷⁾.

Foi demonstrada, em pacientes com doença de Graves tratados com drogas antitireoidianas que apresentaram granulocitopenia, a presença de anticorpos circulantes antineutrófilos^(2, 3, 25, 26), e é sugerido que reações imunes

desempenham um papel na depressão da granulopoiese^(2, 25). Existe um bom número de estudos demonstrando convincentemente que a agranulocitose relacionada com droga antitireoideana é um fenômeno auto-imune e não tóxico, com a presença dos anticorpos antineutrófilos^(3, 26). Se as drogas antitireoidianas são interrompidas, o curso clínico apresenta melhora gradual após vários dias ou semanas, embora tenham sido relatados casos de morte⁽⁸⁾. Dados mais recentes sugerem que a administração de glicocorticóide pode encurtar o período de recuperação⁽⁹⁾.

Infelizmente não foi possível no nosso caso o estudo dos anticorpos antineutrófilos. A determinação dos anticorpos antitireoidianos mostrou-se negativa.

A doença de Graves está associada com reações imunológicas tanto humorais como mediadas por células contra vários tecidos, incluindo tireóide, tecido orbital ou glândula lacrimal⁽²⁵⁾. Tudo indica que a imunorreatividade para as drogas antitireoidianas é uma outra expressão da anormalidade do sistema imunológico nestes pacientes⁽²⁵⁾. Neste trabalho⁽²⁵⁾ conclui-se que pacientes com doença de Graves podem estar predispostos a desenvolver esta complicação de agranulocitose ou leucopenia por terapia com droga antitireoideana, devido à conformação das anormalidades imunológicas. Então, ambos, a alergia a drogas e desordens auto-imunes, ocorrem com freqüência aumentada em pacientes com imunodeficiência⁽²⁵⁾.

Os pontos importantes neste estudo são: a. pacientes com doença de Graves freqüentemente apresentam auto-anticorpos antineutrófilos; b. TSH inibe a atividade destes anticorpos e c. TSH liga-se aos neutrófilos rápida e reversivelmente⁽²⁷⁾.

No hipertireoidismo por doença de Graves admite-se ser devido a auto-anticorpos dirigidos contra os receptores de TSH nas células tireoidianas^(1, 15, 20, 21, 22, 24, 28).

Na maioria dos casos, as imunoglobulinas que inibem a ligação de TSH marcado radioativamente aos receptores da tireóide (imunoglobulinas inibidoras da ligação de tireotropina) são detectadas no soro destes pacientes. Outros trabalhos, que não necessariamente se correlacionam com métodos ligados por radioligação, demonstram que as imunoglobulinas destes pacientes comportam-se como agonistas de TSH, isto é, ativam adenilatociclase ou estimulam a formação de gotículas de colóide nas preparações de tireóide (imunoglobulinas tireóide-estimulantes ou TSI). Estudos recentes com anticorpos monoclonais sugerem que os anticorpos que inibem a ligação de TSH

para as membranas da tireóide não são os mesmos daqueles que estimulam a glândula. Desde que os anticorpos antineutrófilos descritos⁽²⁷⁾ comportam-se de uma maneira similar àquela das imunoglobulinas deslocadoras de tireotropina da tireóide, é possível que esses dois tipos de auto-anticorpos sejam atualmente os mesmos, isto é, dirigidos contra os mesmos ou antígenos similares expressos em mais de um tecido⁽²⁷⁾.

RESUMO

É apresentado um caso de hipertireoidismo em que as manifestações do aparelho digestivo foram muito intensas e evidentes, e em que se chamou ainda a atenção para a leucopenia com granulocitopenia sem uso de drogas

antitireoidianas, piorada progressivamente com a intensificação da tireotoxicose, e que exigiu tratamento com iodo radioativo, antibióticos e corticosteróide.

As manifestações gastroenterológicas duraram, aproximadamente, três semanas e a leucopenia quatro semanas do início do tratamento.

Com a melhora da tireotoxicose, houve normalização do aparelho digestivo e da leucopenia, esta última antes passando por um rápido período de leucocitose.

Tenta-se correlacionar a tireotóxico-se com a leucopenia.

SUMMARY

It is related a case of hyperthyroidism with very evident manifestations

of the digestive tract and also call attention leucopenia with granulocitopenia without the use of antithyroidal agents, which progressively deteriorated with the thyrotoxicosis intensification which required iodine-131 treatment, corticoidotherapy and antibiotics. The gastrointestinal manifestations persisted for approximately three weeks and the leucopenia four weeks from the beginning of the treatment. As the thyrotoxicosis improved there was normalization of the digestive tract and the leucopenia which before normalization passed through a rapid leucocytosis period. We try to correlate the thyrotoxicosis with the leucopenia.

REFERÊNCIAS

1. BECH, K. — Immunological aspects of Graves' disease and importance of thyroid stimulating immunoglobulins. *Acta Endocrinol.*, 254(suppl.):8-38, 1983.
2. BERKMAN, E.M.; ORLIN, J.B. & WOLFSODORF, J. — An antineutrophil antibody associated with a propylthiouracil-induced lupus-like syndrome. *Transfusion*, 23:135-138, 1983.
3. BILEZIKIAN, S.B.; LALELI, Y. *et al.* — Immunological reactions involving leukocytes: III. Agranulocytosis induced by antithyroid drugs. *J. Hopkings Med. J.*, 138:124-129, 1976.
4. BLASCHKE, J.; GOEKEN, W.E. *et al.* — Acquired agranulocytosis with granulocyte specific cytotoxic autoantibody. *Am. J. Med.*, 66:862-866, 1979.
5. BOXER, L.A. & TOSSEL, T.P. — Effects of anti-human neutrophil antibodies *in vitro*. *J. Clin. Invest.*, 53:1534-45, 1974.
6. BOXER, L.A.; GREENBERG, M.S. *et al.* — Autoimmune neutropenia. *N. Eng. J. Med.*, 293:748-753, 1975.
7. CAPLAN, S.M.; BERKMAN, E.M. & BABIOR, B.M. — Cytotoxins against a granulocyte antigen system. Detection by a new method employing cytochalsin-B-treated cells. *Vox Sang.*, 33:206-211, 1977.
8. COOPER, D.S. — Antithyroid drugs. *N. Engl. J. Med.*, 311:1353-1362, 1984.
9. HAMADA, N.; ITON, K. *et al.* — Effect of corticosteroids in 10 cases of methimazole-induced agranulocytosis. *Endocrinol. Jpn.*, 28:823-827, 1981.
10. HASEGAWA, T.; GRAW, R.G. & TERASAKI, P.I. — A microgranulocyte cytotoxicity test. *Transplantation*, 15:492-498, 1973.
11. HERTZ, S. & LERMAN, J. — The blood picture in exophthalmic goitre and its changes resulting from iodine and operation. *J. Clin. Invest.*, 11:1179-1196, 1932.
12. INGBARN, S.H. — The thyroid gland. In: Wilson & Foster — *Williams textbook of Endocrinology*. 7. ed., Saunders Company, 1985. 743 p.
13. IRVINE, W.J.; WU, F.C.W. *et al.* — Peripheral blood leukocytes in thyrotoxicosis (Graves' disease) as studied by conventional light microscopy. *Clin. Exp. Immunol.*, 27:216-221, 1977.
14. JIANG, A.F. & LALEZARI, P. — A micro-technique for detection of leukocyte agglutinins. *J. Immunol. Meth.*, 7:103-108, 1975.
15. KOHN, L.D.; VALENTE, W.A. *et al.* — Multicomponent structure of the thyrotropin receptor: receptor to Graves' disease. *Life Sci.*, 32:15-20, 1983.
16. LALELY, Y.R.; BILEZIKIAN, S.B. *et al.* — Immunological reactions involving leukocytes. 1. Detection of antibodies to human granulocytes by measurements of the metabolic event associated with phagocytosis. *J. Hopkins Med. J.*, 138:43-47, 1976.
17. LALEZARI, P. & RADEL, E. — Neutrophil — specific antigens: immunology and clinical significance. *Semin. Hematol.*, 11:281-290, 1974.
18. LIGHTSEY, A.L.; CHAPMAN, R.M. *et al.* — Immune neutropenia. *Ann. Int. Med.*, 86:60-62, 1977.
19. LOGUE, G.L.; KURLANDER, R. *et al.* — Antibody-dependent lymphocyte — mediated granulocyte cytotoxicity in man. *Blood*, 51:97-108, 1978.
20. Mc KENZIE, J.M.; ZAKARIJA, M. & SATO, A. — Humoral immunity in Graves' disease. *Clin. Endocrinol. Metab.*, 7:31-45, 1978.
21. O'DONNELL, J.; TROKOUDES, K. *et al.* — Thyrotropin displacement activity of serum immunoglobulins from patients with Graves' disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 46:770-777, 1978.
22. VALENTE, W.A.; VITTI, P. *et al.* — Monoclonal antibodies to the thyrotropin receptor: stimulating and blocking antibodies derived from the lymphocytes of patients with Graves' disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 46:770-777, 1978.
23. VERHEUGHT, F.W.A.; VON DEM BORNE, A.E.G. *et al.* — The detection of granulocyte alloantibodies with an indirect immunofluorescence test. *Br. J. Haematol.*, 36:533-544, 1977.
24. VOLPE, R. — The pathogenesis of Graves' disease: an overview. *Clin. Endocrinol. Metab.*, 7:3-29, 1978.
25. WALL, J.R.; FANG, S.L. *et al.* — In vitro immunoreactivity to propyl thiouracil, Graves' disease: a possible cause of antithyroid drug-induced agranulocytosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 58:868-872, 1984.
26. WEITZMAN, S.A. & STOSSEL, T.P. *et al.* — Drug induced immunological neutropenia. *Lancet*, 1:1068-1071, 1978.
27. WEITZMAN, S.A.; STOSSEL, T.P. *et al.* — Antineutrophil autoantibodies in Graves' disease. Implications of thyrotropin binding to neutrophils. *J. Clin. Invest.*, 75:119-123, 1985.
28. ZAKARIJA, M. & McKENZIE, J.M. — Thyroid-stimulating antibody (TSAb) of Graves' disease. *Life Sci.*, 32:31-44, 1983.