



Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.elsevier.pt/rpedm



Caso clínico

Doença de Graves e hiperplasia do timo: caso clínico e revisão da literatura



Catarina Coelho^a, Inês Sapinho^a e Ana Germano^b

^aUnidade de Endocrinologia Hospital Fernando da Fonseca

^bServiço de Imagiologia do Hospital Fernando da Fonseca

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 29 de Março de 2014

Aceite a 10 de Dezembro de 2014

Palavras-chave:

Hiperplasia do timo

Doença de Graves

RESUMO

A doença de graves (DG) é uma doença auto-imune sistémica e o atingimento de outros órgãos que não a tiróide é bem conhecido, nomeadamente sob a forma de oftalmopatia e dermopatia. A sua associação com hiperplasia do timo encontra-se estabelecida na literatura, sendo no entanto raramente notada na prática clínica já que, na maioria dos casos, o aumento de volume não atinge proporções significativas. Os autores apresentam o caso de uma doente de 34 anos enviada à consulta com quadro de emagrecimento e uma massa mediastínica anterior com 2,4×1,8 cm de etiologia a esclarecer. Após avaliação clínica e laboratorial o diagnóstico foi de doença de Graves. Relativamente à massa mediastínica, como as características eram sugestivas de benignidade, postulou-se como hipótese mais provável tratar-se de uma doença de Graves com uma hiperplasia tímica associada. Procedeu-se ao controlo da função tiroideia com anti-tiroideus de síntese e adoptou-se uma atitude expectante relativamente à massa. Aos seis meses o diagnóstico foi confirmado pelo desaparecimento imagiológico da massa no exame de controlo. Com este caso, realça-se a importância do reconhecimento da existência desta associação, de forma a evitar procedimentos invasivos desnecessários e não isentos dos riscos.

©2014 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

Graves' disease and Thymic hyperplasia: Case Report and Literature Review

ABSTRACT

Graves' disease (GD) is a systemic autoimmune disease and its effects on other organs rather than thyroid is well known, particularly its association to ophthalmopathy and dermopathy. Its association with thymic hyperplasia is now well established in the literature, however rarely noted in clinical practice. This is in part due to the fact that in most cases the increase in volume does not reach significant proportions. The authors present the case of a patient of 34 years sent to the department with a history of weight lost and an anterior mediastinal mass with 2.4×1.8 cm of unknown etiology. After clinical and laboratory evaluation, the diagnosis was GD. The mediastinal mass was postulated to be a thymic hyperplasia as it had imagiologic characteristics suggestive of benignity. The control of thyroid function with antithyroid drugs was the treatment of choice along with an expectant attitude with respect to the mass. After six months of treatment, the diagnosis was confirmed by the disappearance of the mass in the imagiologic control examination. This case highlights the importance of recognizing the existence of this association, in order to avoid unnecessary invasive procedures which are not free from risks.

©2014 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Thymic Hyperplasia

Graves' disease

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rpedm.2014.12.004>

1646-3439 © 2014 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

Caso clínico

Apresentamos o caso de uma mulher de 34 anos, saudável até cerca de um ano antes da observação, altura em que iniciou quadro de perda ponderal progressiva – quantificada em 9 kg em 12 meses, correspondendo a uma perda de 14, 5% do peso inicial-com manutenção do apetite. Como sintomas acompanhantes referia, ansiedade, insónia, astenia e palpitações episódicas. À observação, apresentava-se ansiosa, com tremor periférico evidente, bócio visível e ligeira retração palpebral bilateral. As mucosas estavam coradas e anictéricas, a pele quente e húmida. O índice de massa corporal foi calculado em 19. O pulso era rítmico, regular mas taquicárdico (Fc-105 bpm). A temperatura axilar medida foi de 36,5 C°. À palpação a glândula tiróide era homogénea, móvel, indolor, de consistência elástica com um tamanho estimado de cerca de 1,5 vezes o normal.

Os exames laboratoriais confirmavam o hipertiroidismo por DG com TSH não doseável de 0,01 mUI/mL (valor de referência de 0,35-5,5 mUI/mL), Tiroxina livre (T4L) de 18,44 ng/dl (valor de referência de 0,8-1,78 ng/dl) Triiodotironina (T3) de 8,82 pg/ml (valor de referência de 2,3-4,2 pg/ml) e imunoglobulinas anti-receptor de tirotrófina (TRAbs) de 15,4 UI/L (valor de referência <1,5 UI/L). Apesar da elevação significativa das hormonas tiroideas, a restante avaliação analítica apresentava-se sem alterações dignas de registo (doseamentos realizados para avaliação de creatinina cinase, cálcico sérico, função hepática e renal normais).

Na primeira observação na nossa instituição a doente era portadora de uma tomografia computadorizada (TC) do tórax realizada, a pedido do médico assistente, na sequência da investigação da perda ponderal. Esta havia sido feita com recurso a contraste e mostrava um timo globalmente aumentado, com definição de uma

massa mediastínica anterior de 2,4 × 1,8 cm (fig. 1,2). A massa era homogénea, com densidade tecidual, sem calcificações, sem áreas quísticas e sem invasão dos tecidos adjacentes.

Como as características da massa apontavam para uma etiologia benigna optou-se por uma abordagem inicial conservadora, iniciando terapêutica com tiamazol (MMI) 30 mg/dia e repetição de exame de imagem aos 6 meses para controle evolutivo.

Aos 6 meses a doente apresentava-se clínica e laboratorialmente em eutiroidismo, com TSH de 2,3 mUI/mL (valor de referência de 0,35-5,5 mUI/mL), Tiroxina livre (T4L) de 1,1 ng/dl (valor de referência de 0,8-1,78 ng/dl), Triiodotironina (T3) de 3,4 pg/ml (valor de referência de 2,3-4,2 pg/ml) e imunoglobulinas anti-receptor de tirotrófina (TRAbs) de 1,2 UI/L (valor de referência <1,5 UI/L).

A TC do tórax realizada na mesma altura, sem contraste, revelou um timo com morfologia conservada, dimensões e densidade adequada ao grupo etário, sem definição de massas (figura 3,4)

A doente manteve terapêutica com tiamazol em doses decrescentes por um total de 16 meses (tabela 1). Após a suspensão deste fármaco, manteve-se em remissão até a data de elaboração deste artigo.

Discussão

A DG, descrita pela primeira vez por Robert J. Graves em 1830¹, é uma doença auto-imune que se manifesta por sinais e sintomas sistémicos variados, secundários ao hipertiroidismo provocado pela presença de auto-anticorpos estimulantes do receptor da TSH. Estes anticorpos ligam-se ao receptor da TSH estimulando-o e provocam quer o aumento da glândula quer o aumento da síntese das hormonas

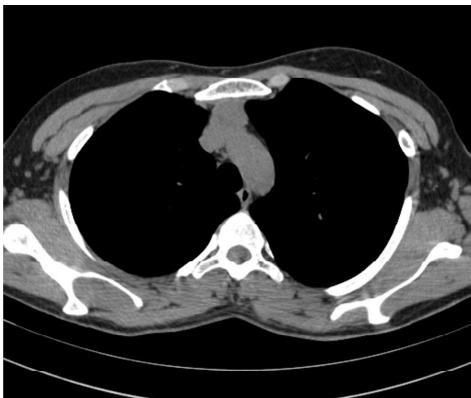


Figura 1. Hiperplasia tímica.



Figura 3. Timo normal.



Figura 2. Hiperplasia tímica – ampliação.

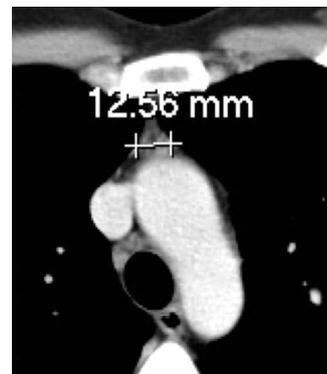


Figura 4. Timo normal – ampliação.

Tabela 1

Evolução das doses terapêuticas de tiamazol ao longo dos 16 meses de tratamento e evolução analítica associada

| | 04/2011 | 07/2011 | 11/2011 | 02/2012 | 07/2012 | 10/2012 | 01/2013 | Valores de referência |
|------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|-----------------------|
| TSH (mUI/mL) | <0,01 | <0,01 | 2,3 | 3,6 | 4,2 | 4,1 | 1,5 | 0,35-5,5 |
| T4L (ng/dL) | 18,44 | 6,23 | 1,1 | 1,0 | 1,2 | 1,3 | 1,0 | 0,8-1,76 |
| T3L (pg/mL) | 8,82 | 4,6 | 3,4 | 2,5 | 3,2 | 3,6 | 3,1 | 2,3-4,2 |
| TRABs (UI/L) | 15,1 | 10,8 | 1,2 | 0,8 | 0,9 | 1,0 | 0,9 | <1,5 |
| Tiamazol (dose:mg/dia) | 30 | 15 | 7,5 | 5 | 2,5 | 0 | 0 | |

tiroideias. Esta doença é a causa mais frequente de hipertiroidismo já que em diferentes regiões a nível mundial, a incidência da DG como causa de hipertiroidismo primário pode variar entre 60 a 90%. No estudo Whickham realizado no Reino Unido, a incidência da DG foi de 100-200 casos por 100,000 habitantes/ano³ e destes, 80/ 100,000 ano eram em mulheres⁴.

Os estados de tirotoxicose associam-se com frequência a perda ponderal, com manutenção ou aumento do apetite. Outros sinais e sintomas, como por exemplo taquicardia sinusal, tremor periférico, intolerância ao calor e hiperdefecação, podem também estar presentes, principalmente em pessoas jovens. A presença de um ou mais dos sintomas supramencionados justifica avaliação da função tiroideia. Após a documentação da tirotoxicose, o diagnóstico da doença de Graves pode ser estabelecido de várias formas associando a clínica com meios complementares de diagnóstico. Pela clínica a presença concomitante de sintomas de hipertiroidismo e oftalmopatia é altamente sugestiva de DG. Os meios complementares de diagnóstico podem variar desde o uso da cintigrafia da tiroide⁵ ou, laboratorialmente, pelo doseamento dos TRABs que podem ser positivos em 95% a 96% dos casos⁶.

A nossa doente apresentava um emagrecimento progressivo, mais significativo no último ano, cuja investigação levou à realização de exames de imagem. Estes revelaram uma massa mediastínica cuja etiologia merecia esclarecimento.

A hiperplasia tímica associada à DG foi descrita pela primeira vez por Halsted em 1914⁷. Estudos posteriores demonstraram a presença de alterações histológicas no timo em 38% dos doentes com doença de Graves e hipertiroidismo⁸. Sabe-se hoje que a hiperplasia tímica é uma característica reversível comum na DG^{9,11} mas, na maioria dos casos, esta alteração é mínima⁸.

Hiperplasias tímicas volumosas documentadas imagiológica-mente foram poucas vezes reportadas na literatura^{10,11}.

O papel do excesso de hormonas tiroideias em circulação no processo hiperplásico foi estudado por Hassman and Gunn. Estes induziram uma tireoidite auto-imune nos seus ratos, após o que administraram levotiroxina em dose supra-fisiológica a parte deles. Com este estudo, demonstraram o surgimento de um aumento das dimensões do timo nos ratos a fazer levotiroxina ao mesmo tempo que, nesses mesmos ratos, se verificava uma descida dos níveis de anticorpos anti-tiroglobulina. Isto levou a postular que a levotiroxina exógena teria um efeito imunossupressor e que, a hiperplasia seria provocada mais pela tirotoxicose e menos pelo processo auto-imune¹².

No entanto, não existem na literatura relatos consistentes de hiperplasia tímica associada a tirotoxicose de outra etiologia que não a DG.

Vários relatos clínicos e estudos demonstraram que nos doentes tratados, (quer por ATS quer por tireoidectomia), se verifica uma regressão significativa do timo^{9,11,12,13,14}.

Tem sido também demonstrado que, estados de hipertiroidismo podem associar-se a esplenomegalia, polilinfadenopatias e a linfocitose periférica^{12,16}. A hiperplasia tímica pode assim fazer parte de um processo mais generalizado de hiperplasia do sistema linfoide.

Para perceber melhor as alterações envolvidas, investigações histológicas foram já levadas a cabo.

A análise histológica das peças de timectomia obtidas de doentes com DG e hiperplasia tímica demonstraram a coexistência de duas alterações morfológicas no timo: hiperplasia tímica e hiperplasia linfoide¹⁷.

Michie and Gunn, realizaram estudo por biópsia ao timo de 40 doentes com DG. Este estudo constatou um aumento das regiões cortical e medular da glandula pré-tratamento e a regressão do tecido cortical com manutenção do aumento da região medular após tratamento prolongado com ATS¹⁸.

Estes achados apontam para uma etiopatogenia mista para a hiperplasia tímica associada a DG, em que o excesso de hormonas tiroideias seria principalmente responsável pelo aumento da região cortical, enquanto a hiperplasia linfoide (zona medular) seria mais dependente das alterações auto-imunes na base desta doença.

Os casos clínicos, reportados até à data, associam a regressão da hiperplasia tímica na DG, não só ao controle da hiperfunção tiroideia mas também, à diminuição dos níveis circulantes de TRABs¹⁹. Este facto torna a presença de TRABs um factor promotor etiopatogénico apeteável.

A favor desta última hipótese estão os trabalhos de Murakami et al. que demonstraram a presença de receptores para TSH nas células tímicas normais⁹. Assim, a ideia de que os TRABs se poderiam ligar a estes receptores tímicos e provocar hiperplasia celular, tal como fazem a nível da tiroide na DG, é consubstanciada.

A Timulina é uma proteína tímica que está envolvida na diferenciação linfocitária. Os seus títulos elevados em doentes hipertiroideus e diminuídos em doentes hipotiroideus, levantou a hipótese do seu envolvimento no processo hiperplásico do sistema linfoide²⁰.

Independentemente do processo envolvido na sua génese, o diagnóstico diferencial entre hiperplasia tímica e outras massas mediastínicas de prognóstico mais sombrio tem de ser feito.

O principal diagnóstico diferencial é com timoma já que, este é o tumor do mediastino anterior mais frequente em adultos e 30% dos casos são malignos.

O melhor método imagiológico para diferenciar ambas as situações é a TC, tal como foi feito no caso apresentado. Na TC a hiperplasia tímica apresenta-se como um aumento difuso do timo ou, como uma massa, de contornos bem definidos e densidade homogénea de tecidos moles, num timo também ele globalmente aumentado. O timo por sua vez, surge como uma massa numa glandula tímica atrofica. Os contornos podem ser lobulados, a densidade é também homogénea de tecidos moles mas, a presença de degenerescência quística não é rara. A invasão da gordura mediastínica ou da pleura confirma a sua malignidade.

Os timomas podem associar-se a síndromes para-neoplásicas entre os quais doenças auto-imunes nomeadamente a miastenia gravis ou a DG^{21,22,23}. Em tais casos o tratamento das situações auto-imunes passa pela excisão do tumor. No entanto e apesar do hipertiroidismo poder ser causado por um timoma, esta situação é rara comparativamente com a hiperplasia tímica, que surge em consequência de uma DG. Assim, perante características imagiológicas de benignidade, a hipótese de hiperplasia tímica deve prevalecer.

Tal como foi demonstrado ao longo desta discussão, a regressão da hiperplasia tímica com o tratamento médico do hipertiroidismo está bem estabelecido na literatura. Assim, a biopsia tímica não está indicada, excepto se houver dúvidas nas características imagiológicas da massa.

A diminuição da hiperplasia tímica pode levar até 2 anos, sendo que a diminuição mais óbvia parece ocorrer, em média, nos primeiros 6 meses²⁴.

O tratamento da DG, o seguimento clínico e a repetição do exame de imagem após 4 a 6 meses, é a prática mais consensual nestes casos^{12,24,25}.

Conclusões

A associação entre DG e hiperplasia tímica está bem estabelecida na literatura, assim como está bem estabelecida a sua regressão após tratamento do hipertiroidismo. Mais estudos são necessários para compreender na totalidade a fisiopatologia da hiperplasia tímica no contexto da DG e o papel da auto-imunidade neste complexo processo.

Quando se detecta uma massa tímica com características de benignidade (homogénea, densidade tecidual, sem calcificações, sem áreas quísticas ou invasão dos tecidos adjacentes), num doente com DG, há indicação para tratar o hipertiroidismo e repetir o exame de imagem após alguns meses antes de se avançar para técnicas invasivas diagnósticas ou terapêuticas. Visámos com este artigo fazer uma revisão da literatura sobre o tema e relembrar esta associação, já que o seu reconhecimento pelos clínicos evitará procedimentos com riscos desnecessários para doentes em situações similares.

Responsabilidades éticas

Proteção de pessoas e animais. Os autores declaram que para esta investigação não se realizaram experiências em seres humanos e/ou animais.

Confidencialidade dos dados. Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de pacientes.

Direito à privacidade e consentimento escrito. Os autores declaram ter recebido consentimento escrito dos pacientes e/ou sujeitos mencionados no artigo. O autor para correspondência deve estar na posse deste documento.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

1. Ellis H. Robert Graves: 1796-1852. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2006;67:313.
2. Furszyfer J, Kurland LT, McConahey WM, Elveback LR. Graves' disease in Olmsted County, Minnesota, 1935 through 1967. *Mayo Clin Proc*. 1970;45:636-44.
3. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1977;7:481-93.
4. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995;43:55-68.
5. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid*. 2011;21:593-646.
6. Zöphel K, Roggenbuck D, Schott M. Clinical review about TRAb assay's history. *Autoimmunity Rev*. 2010;9:695-700.
7. Halsted WS. 1914. Significance of the thymus gland in Graves' disease. *Bull Johns Hopkins Hosp*. 1914;25:223-34.
8. Michie W, Gunn A. The thyroid, the thymus and autoimmunity. *Br J Clin Pract*. 1966;20:9-13.
9. Murakami M, Hosoi Y, Negishi T, Kamiya Y, Miyashita K, Yamada M, et al. Thymic hyperplasia in patients with Graves' disease. Identification of thyrotropin receptors in human thymus. *J Clin Invest*. 1996;98:2228-34.
10. Budavaari A, Whitaker M, Helemrs R. Thymic hyperplasia presenting as anterior mediastinal mass in 2 patients with Graves' disease. *Mayo Clin Proc*. 2002;77:495-9.
11. Nakamura T, Murakami M, Horiguchi H, Nagasaka S, Ishibashi S, Mori M, et al. A case of thymic enlargement in hyperthyroidism in a young woman. *Thyroid*. 2004;14:307-10.
12. Hassman R, Weetman AP, Gunn C, Stringer BM, Wynford-Thomas D, Hall R, et al. The effects of hyperthyroidism on experimental autoimmune thyroiditis in the rat. *Endocrinology*. 1985;116:1253-8.
13. Carvalho R, Dias T, Baptista F, Carmo I. Graves disease and massive thymic hyperplasia. *Thyroid*. 2010;20:227-8.
14. Fabris N. Immunodepression in thyroid-deprived animals. *Clin Exp Immunol*. 1973;15:601-11.
15. White SR, Hall JB, Little A. An approach to mediastinal masses associated with hyperthyroidism. *Chest*. 1986;90:691-3.
16. Simpson JG, Gray ES, Michie W, Beck JS. The influence of preoperative drug treatment on the extent of hyperplasia of the thymus in primary thyrotoxicosis. *Clin Exp Immunol*. 1975;22:249-55.
17. Michie W, Beck JS, Mahaffy RG, Honein EF, Fowler GB. Quantitative radiological and histological studies of the thymus in thyroid disease. *Lancet*. 1967;1:691-5.
18. Judd R, Bueso-Ramos C. Combined true thymic hyperplasia and lymphoid hyperplasia in Graves' disease. *Pediatr Pathol*. 1990;10:829-36.
19. Yamanaka K, Nakayama H, Watanabe K, Kameda Y. Anterior mediastinal mass in a patient with Graves' disease. *Ann Thorac Surg*. 2006;81:1904-6.
20. Fabris N, Mocchegiani E, Mariotti S, Pacini F, Pinchera A. Thyroid function modulates thymic endocrine activity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986;62:474-8.
21. Lee BW, Ihm SH, Shin HS, Yoo HJ. Malignant thymoma associated with myasthenia gravis, Graves' disease and SIADH. *Intern Med*. 2008;47:1009-12.
22. Harvey I. Other thoracic tumors—thymoma and thymic carcinoma. En: Turrissi, Minna JD, eds. *Lung cancer—Principles and Practice*. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 869.
23. Levy Y, Afek A, Sherer Y, Bar-Dayyan Y, Shibi R, Kopolovic J, et al. Malignant thymoma associated with autoimmune diseases: a retrospective study and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 1998;28:73-9.
24. Yacoub A, Gaitonde DY, Wood JC. Thymic hyperplasia and Graves' disease: management of anterior mediastinal masses in patients with Graves' disease. *Endocr Pract*. 2009;15:534-9.
25. Popoveniuc G, Sharma M, Devdhar M, Wexler JA, Carroll NM, Wartofsky L, et al. Grave's disease and thymic hyperplasia: the relationship of thymic volume to thyroid function. *Thyroid*. 2010;20:1015-8.