

10,9 uUI/ml, e do T4 livre de 0,5-1,93 ng/dl.

Dos 30 pacientes avaliados, cinco (16,6%) apresentaram doença tireoideana com alteração do TSH e do T4 livre. Destes, quatro (13,3%) tinham hipotireoidismo e um paciente (3,3%) tinha hipertireoidismo, três eram do sexo feminino e dois do masculino. Do mesmo modo, três tinham dosagem de ATPO positivo e dois dosagem desse anticorpo negativa. Dois pacientes (6,6%) tinham doença tireoideana com alteração do TSH e do T4 livre e não tinham ATPO positivo. Observou-se que dois (6,6%) pacientes tinham apenas dosagem sérica de ATPO positiva, sem doença tireoideana instalada, ou seja, com TSH e T4 livre normais. Esses dois eram do sexo feminino.

Nos cinco pacientes o tempo da doença tireoideana, variou de 0 a 3 anos. Em quatro pacientes o aparecimento de doença tireoideana ocorreu após o diagnóstico de DM1 e em um, o diagnóstico das duas patologias foi simultâneo.

## DISCUSSÃO

Como observado neste e em vários outros estudos, a determinação do ATPO por métodos altamente sensíveis permite identificar os pacientes diabéticos tipo 1 com alteração auto-imune de tireóide e risco subsequente de desenvolver doença tireoideana (hipo ou hipertireoidismo)<sup>4,5,10,19</sup>. Estudos comprovam que, na maioria das vezes, existe associação entre as doenças auto-imunes. Tipicamente, a imunidade é órgão específica, no entanto doenças tireoideanas podem se desenvolver em concomitância com outras doenças imunes não órgão específicas, como as doenças do colágeno<sup>12,13,14,16</sup>. Devido a pleora das associações e ocorrência de caráter familiar, deduz-se que este seja um defeito do sistema responsável pela imunidade, geneticamente pré-determinado, e não devido a defeitos primários órgãos específicos<sup>3,14</sup>.

A prevalência de disfunção tireoideana em pacientes com DM1 tem sido avaliada em um grande número de pesquisas<sup>1</sup>. A tireoidite de Hashimoto (crônica, auto-imune) e a doença de Graves correspondem à maioria das doenças auto-imunes de tireóide. Apesar de ambas serem geneticamente heterogêneas, ocorrem com alta frequência em pacientes com DM1<sup>4</sup>.

Histologicamente, observa-se um infiltrado linfocitário no tecido tireoideano, na grande maioria associado a expressão de anticorpos anti-tireoglobulina e anti-peroxidase nos portadores dessa doença. O infiltrado linfocitário pode ser demonstrado ao exame ecográfico através de áreas hipoecogênicas, sendo este exame, aliado à clínica e aos auto-anticorpos, arma útil na detecção precoce das tireoidites<sup>15</sup>. Os auto-anticorpos, quando elevados, são marcadores de doença auto-imune tireoideana, e sua expressão está mais ligada a tireoidite de Hashimoto do que a doença de Graves<sup>5</sup>.

A peroxidase tireoideana (TPO) é uma hemoglicoproteína de 110 kD, ligada à membrana com um extenso domínio extra-celular e um pequeno domínio trans e intra-celular. A TPO possui várias isoformas, diferindo em relação à forma estrutural glicosilada ou heme. A maioria das moléculas de TPO são degradadas intra-celularmente, não atingindo o ápice da membrana. A antigenicidade da TPO depende da diversificação de suas isoformas<sup>5,13,14,16</sup>.

A infiltração linfocitária ocorre por conta de linfócitos T, que induzem apoptose citoquina induzida das células epiteliais tireoideanas<sup>13</sup>. O encontro de DNA fragmentado, típico da célula que sofre apoptose e a expressão do FAS ligante (marcador de apoptose) induzido pela IL-1 alfa, sugerem que são realmente as citoquinas as grandes responsáveis pela morte celular no Hashimoto. Além destes, existem, na tireoidite auto-imune, outros receptores ligantes para "matadores" celulares, como o TNF-alfa e o TRAIL (TNF

Related Apoptosis-Including Ligand)<sup>13,14,16,17</sup>.

A determinação do ATPO por um método altamente sensível permite identificar pacientes com auto-imunidade e risco subsequente de desenvolver doença tireoideana. Em contraste, a determinação de anticorpo anti-tireoglobulina (AATG) não fornece tanta informação sobre a disfunção tireoideana subsequente<sup>5</sup>.

Os AATG e ATPO são geralmente policlonais das classes IgG1 ou IgG3, mas podem pertencer a qualquer outra classe<sup>18</sup>. Diferentes associações com HLA tem sido vistas em alguns grupos étnicos. Dados recentes sugerem que existem múltiplos determinantes genéticos para o desenvolvimento de doença autoimune tireoideana, além da região do HLA<sup>1,5,14</sup>.

O hipertireoidismo é o achado mais comum na doença de Graves e é causado por auto-anticorpos contra o receptor da tireotropina. Esse anticorpo ativa o receptor do TSH, causando síntese e liberação hormonal, o que resulta em hipertireoidismo e bócio difuso<sup>5</sup>. Já na tireoidite de Hashimoto, geralmente o curso da doença é a perda gradual da função tireoideana, numa taxa de 5% ao ano, levando ao hipotireoidismo<sup>5,11,12</sup>.

Não há um consenso para monitorização de doença tireoideana auto-imune em pacientes com DM1, mas a maioria dos diabetologistas na Alemanha dosam os auto-anticorpos tireoideanos a cada um ou dois anos nesses pacientes<sup>4</sup>.

Fernandez *et al*<sup>2</sup> estudaram uma série de cento e onze pacientes com diagnóstico recente de DM1, e mostraram que cerca de 1/3 dos pacientes apresentavam alteração tireoideana auto-imune coexistente.

A prevalência de doença tireoideana em pacientes com DM1 avaliada em diferentes populações tem variado de 5-40%, o que é uma prevalência de 2 a 5 vezes maior quando comparado com a população geral<sup>2,12</sup>. Nos países escandinavos, a prevalência da auto-imunidade tireoideana relatada é mais baixa, variando de 5-10%<sup>2</sup>. Idade, sexo, tempo de evolução do DM1, fatores genéticos e diferentes critérios de diagnóstico para doença tireoideana auto-imune podem explicar essa grande variação encontrada<sup>9,17</sup>. Em um ensaio clínico de 90 crianças italianas com diagnóstico de DM1, foi encontrado somente um paciente com disfunção tireoideana<sup>2</sup>, e em alguns estudos sobre doença auto-imune de tireóide em diabéticos tipo 1 com diagnóstico recente, não haviam relatos de alteração tireoideana<sup>9</sup>. Mas a maioria de pacientes com DM1 com longa evolução, demonstram uma alta prevalência de doença tireoideana não diagnosticada<sup>7</sup>. Dados obtidos na Bélgica demonstram poucas diferenças no valor do TSH entre pacientes com e sem anticorpo anti tireoideano<sup>1,16,18</sup>. No presente estudo, dos 30 pacientes com DM1, apenas cinco (16,6%) tinham doença tireoideana, sendo que destes, três (10%) tinham dosagem sérica positiva para ATPO, consistente com dados de literatura.

Como consequência desses achados, alguns autores recomendam *screening* para disfunção tireoideana em todos os pacientes com DM1<sup>1,7</sup>.

A alteração tireoideana auto-imune é mais prevalente em pacientes com DM1 do sexo feminino e está associada a níveis persistentemente altos de marcadores auto-imunes celulares<sup>9</sup>.

Rákosnekora *et al*<sup>8</sup> realizaram um estudo onde foi avaliada a presença de alteração tireoideana em cento e dez pacientes com DM1. Foi encontrada alteração tireoideana em 28% dos pacientes. Aqueles que apresentavam altos níveis de anticorpos anti-peroxidase (ATPO), mesmo com funções tireoideana normais (TSH e T4 livre normais), tinham um risco precoce de desenvolver hipotireoidismo subclínico.