

Teste de estímulo com TRH em pacientes com TSH repetidamente elevado e T₄L normal

TRH stimulation test in patients with repeatedly elevated TSH and normal FT₄

Pedro Wesley Rosario

Santa Casa de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

RESUMO

O hipotireoidismo subclínico (HSC) é definido pela elevação dos níveis de hormônio tireoestimulante (TSH) com os níveis de tiroxina livre dentro da normalidade (T₄L). O objetivo deste relato foi avaliar o teste de estímulo com hormônio liberador de tirotrófina (TRH) em pacientes com TSH repetidamente elevado (até 10 mUI/l) e T₄L normal, mas sem doença tireoidiana aparente. Mulheres com TSH > 4,5 e ≤ 10 mUI/l (em duas medidas) e T₄L normal foram selecionadas. Foram excluídas aquelas com causa não tireoidiana conhecida de elevação do TSH, além das tratadas com medicamentos antitireoidianos, amiodarona, lítio e com histórico de tireoidectomia, radioterapia cervical e tratamento com ¹³¹I. Setenta mulheres apresentaram anticorpos antitireoperoxidase negativos. A ultrassonografia revelou tireoide eutópica, ecogenicidade usual e volume ≤ 15 ml; todas foram submetidas ao teste de estímulo com TRH na avaliação inicial. Após estímulo com TRH, TSH > 30 mUI/l foi observado em 38 mulheres (resposta esperada), enquanto 32 mulheres apresentaram TSH < 20 mUI/l (resposta inadequada). Idade, TSH basal ou volume da tireoide não diferiram entre os dois grupos, mas as concentrações de T₄L foram significativamente menores no primeiro grupo. O acompanhamento foi disponível para 66/70 mulheres. Sete pacientes evoluíram com necessidade de levotiroxina, todas elas no grupo com resposta adequada ao TRH [7/36 (19,4%) versus 0/30]. Os resultados sugerem que alguns casos de elevação do TSH (mesmo persistente) não representam a fase inicial de uma insuficiência tireoidiana.

Unitermos: hipotireoidismo subclínico; hormônio liberador de tireotropina; testes de função da tireoide.

ABSTRACT

Subclinical hypothyroidism (SCH) is defined by elevated thyroid-stimulating hormone (TSH) with normal free thyroxine (FT₄). We aimed to evaluate the thyrotropin-releasing hormone (TRH) stimulation test in patients with repeatedly elevated TSH (up to 10 mIU/l) and normal FT₄, but without apparent thyroid disease. Women with TSH > 4.5 and ≤ 10 mIU/l (in two measurements) and normal FT₄ were selected. Women with a known non-thyroid cause of TSH elevation, those treated with anti-thyroid drugs, amiodarone, lithium, and those with a history of thyroidectomy, neck radiotherapy and ¹³¹I treatment were excluded. Seventy women had negative antithyroperoxidase antibodies. Ultrasonography revealed a eutopic thyroid, usual echogenicity, and a volume ≤ 15 ml, and they underwent the TRH stimulation test during initial evaluation. After stimulation with TRH, TSH > 30 mIU/l was observed in 38 women (expected response), while 32 women had TSH < 20 mIU/l (inadequate response). Age, basal TSH or thyroid volume did not differ between both groups, but FT₄ concentrations were significantly lower in the first group. Follow-up was available for 66/70 women. Seven women developed a need for levothyroxine, all of them in the group with an adequate response to TRH [7/36 (19.4%) versus 0/30]. The results suggest that some cases of TSH elevation (even persistent) do not represent the early stage of thyroid insufficiency.

Key words: subclinical hypothyroidism; thyrotropin-releasing hormone; thyroid function tests.

RESUMEN

El hipotiroidismo subclínico (HSC) es definido por la elevación de los niveles de hormona tiroestimulante (TSH) con los niveles de tiroxina libre (T4L) dentro de rangos de normalidad. El objetivo de este reporte fue evaluar la prueba de estímulo con hormona liberadora de tirotropina (TRH) en pacientes con TSH persistentemente elevado (basta 10 mUI/l) y T4L normal, pero sin enfermedad tiroidea aparente. Se eligieron mujeres con TSH > 4,5 y ≤ 10 mUI/l (en dos medidas) y T4L normal. Se excluyeron aquellas con causa no tiroidea conocida de alza de TSH además de las tratadas con medicamentos antitiroideos, amiodarona, litio y con historia de tiroidectomía, radioterapia cervical y tratamiento con ¹³¹I. Setenta mujeres presentaron anticuerpos antitiroperoxidasa negativos. La ecografía mostró tiroides eutópica, ecogenicidad usual y volumen ≤ 15 ml; todas se sometieron a la prueba de estímulo con TRH en la evaluación inicial. Tras estímulo con TRH, TSH > 30 mUI/l se observó en 38 mujeres (respuesta esperada), mientras 32 mujeres presentaron TSH < 20 mUI/l (respuesta inadecuada). El seguimiento estuvo disponible para 66/70 mujeres. Siete pacientes evolucionaron con necesidad de levotiroxina, todas ellas en el grupo con respuesta adecuada al TRH [7/36 (19,4%) versus 0/30]. Los resultados sugieren que algunos casos de alza de TSH (aunque persistente) no representan la fase inicial de una insuficiencia tiroidea.

Palabras clave: hipotiroidismo subclínico; hormona liberadora de tirotropina; pruebas de función de la tiroides.

INTRODUÇÃO

O hipotireoidismo subclínico (HSC) é tradicionalmente definido por níveis elevados de hormônio estimulante da tireoide (TSH) na presença de concentrações de hormônios tireoidianos circulantes dentro dos limites de referência⁽¹⁻⁴⁾. Sabe-se que nem todos os casos de hipertirotrópinemia relacionam-se com insuficiência tireoidiana. Algumas condições que podem elevar o TSH sérico são facilmente reconhecidas: insuficiência adrenal não tratada, falência renal crônica, drogas antidopaminérgicas e recuperação de doença aguda grave. Além disso, discreta elevação do TSH é vista em adultos mais velhos (> 70 anos) quando a faixa de normalidade para adultos é utilizada. Indivíduos obesos também podem apresentar TSH ligeiramente elevado. A elevação do TSH pode, do mesmo modo, ser resultado de uma predominância de isoformas de TSH com baixa atividade biológica ou interferências analíticas por TSH de alto peso molecular e anticorpos humanos antirrato. Por fim, mesmo dentro do intervalo de referência populacional, as concentrações de tiroxina (T4) livre acima e abaixo das quais a secreção do TSH é inibida e estimulada, respectivamente, mostram ampla variação individual e são geneticamente determinadas.

Segundo recomendações atuais, indivíduos com HSC e menos de 65-70 anos que têm sintomas de hipotireoidismo e alto risco cardiovascular, incluindo dislipidemia ou diabetes *mellitus*, são candidatos à terapia com levotiroxina (L-T4)⁽¹⁻⁴⁾. Ainda que a história clínica não revele uma causa de disfunção tireoidiana e o bócio esteja ausente, a presença de anticorpos antitiroperoxidase (anti-TPO) positivos e anormalidades na ultrassonografia (US)

não são necessárias para o diagnóstico ou para a decisão de tratar⁽¹⁻⁴⁾. É possível que alguns pacientes que atendem aos critérios diagnósticos atuais de HSC e são potenciais candidatos à terapia com L-T4 tenham de fato hipertirotrópinemia sem relação com insuficiência tireoidiana e possam ser tratados de maneira equivocada⁽⁵⁾. Mostramos anteriormente que isso se aplica a um número significativo de pacientes⁽⁶⁾. Mesmo após a confirmação do resultado e a exclusão de causas não tireoidianas de aumento de TSH, história clínica, dosagens de anti-TPO e US não revelaram doença tireoidiana em aproximadamente 20% das mulheres com TSH elevado ≤ 10 mUI/l e T4 livre normal⁽⁶⁾. Entretanto, não existe recomendação atual sobre testes adicionais em pacientes sem doença aparente da tireoide para distinguir indivíduos sem disfunção de tireoide e com TSH elevado devido a outras razões, como as mencionadas anteriormente, de indivíduos que de fato têm disfunção tireoidiana inicial⁽¹⁻⁴⁾. Indivíduos com TSH ≤ 10 mUI/l merecem maior atenção, pois respondem por aproximadamente 80% dos casos de HSC^(1,3,4).

Em pacientes com hipertirotrópinemia devido a insuficiência tireoidiana, espera-se uma hiper-resposta do TSH após estímulo com hormônio liberador de tirotropina (TRH)⁽⁷⁻⁹⁾. Na verdade, essa resposta pode ser vista precocemente mesmo quando o TSH ainda está dentro dos limites normais⁽¹⁰⁾. Avaliamos o teste de estímulo com TRH em mulheres com TSH repetidamente elevado (até 10 mUI/l) sem uma causa conhecida de hipertirotrópinemia e com concentrações normais de T4 livre, que poderiam ser diagnosticadas com HSC⁽¹⁻⁴⁾, mas que não exibiram doença tireoidiana aparente (com base em história clínica, anti-TPO e US).

O objetivo deste estudo foi avaliar a utilidade desse teste como ferramenta para distinguir pacientes sem disfunção tireoidiana e com TSH elevado devido a outras razões daqueles que de fato têm disfunção tireoidiana inicial.

MÉTODOS

Inicialmente foram selecionadas mulheres não tratadas com L-T₄ e que apresentavam TSH > 4,5 e ≤ 10 mUI/l. Foram excluídas mulheres tratadas com drogas antitireoidianas, amiodarona, lítio e interferon alfa e aquelas com história de tireoidectomia, radioterapia cervical ou tratamento com ¹³¹I para hipertireoidismo, ou com causa não tireoidiana conhecida de aumento de TSH (insuficiência adrenal não tratada, falência renal crônica, drogas antidopaminérgicas, recuperação de doença aguda grave). As pacientes restantes foram reavaliadas por mensuração de TSH e T₄ livre após 8-12 semanas. Por fim, entre as pacientes com TSH persistentemente elevado, variando de 4,5 a 10 mUI/l e T₄ livre normal, 70 tiveram anti-TPO negativo e a US revelou tireoide eutópica, ecogenicidade normal e volume ≤ 15 ml (grupo de interesse)⁽⁶⁾. Todas essas mulheres tinham ≤ 70 anos e índice de massa corporal < 35 kg/m²(6).

Os níveis de TSH, anti-TPO e T₄ livre foram dosados por meio de ensaio de quimioluminescência (Immulite 2000, Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA), com valores de referência de 0,4-4 mUI/l, até 35 kUI/l e 10,3-23 pmol/l, respectivamente. Os testes de estímulo com TRH foram realizados em jejum (8-10 horas). Todas as pacientes receberam 200 µg de TRH administrado como injeção intravenosa em bolo. Amostras de sangue foram colhidas no início do estudo e 30 e 60 minutos após o estímulo com TRH para a análise de TSH^(7,10,11).

A análise estatística utilizou o teste exato de Fisher. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo.

RESULTADOS

Após estímulo com TRH, observou-se TSH > 30 mUI/l (31 a 52 mUI/l) em 38 mulheres. Essa foi considerada uma resposta esperada^(7,10,11). Em contrapartida, 32 mulheres exibiram pico de TSH < 20 mUI/l (8 a 17 mUI/l), o que foi considerado resposta inadequada^(7,10,11). Idade ($p = 0,85$), TSH basal ($p = 0,2$) ou volume da tireoide na US ($p = 0,3$) não diferiram entre os dois grupos. Embora dentro dos limites normais em todas as mulheres, as concentrações de T₄ livre foram significativamente mais baixas naquelas com resposta esperada ($p = 0,01$).

Vinte mulheres relataram reações adversas durante o teste com TRH: náusea ($n = 8$), gosto ruim na boca ($n = 8$), urgência urinária ($n = 4$) e fogachos ($n = 5$). Todos os sintomas ocorreram imediatamente depois da infusão e duraram apenas alguns minutos.

O acompanhamento foi disponível para 66 mulheres⁽⁶⁾. Após um seguimento de sete a 14 anos (mediana 10 anos), somente sete mulheres exibiram progressão de HSC (TSH > 10 mUI/l acompanhada de T₄ livre reduzida ou dois valores de TSH > 10 mUI/l dentro de um intervalo de oito semanas)⁽⁶⁾. Só se observou progressão de HSC em mulheres com resposta de TSH esperada na avaliação inicial [7/36 (19,4%) *versus* 0/30 com resposta inadequada, $p = 0,013$].

DISCUSSÃO

Acreditamos que a própria resposta inadequada ao estímulo com TRH já indica hipertirotrópinemia não relacionada com insuficiência tireoidiana primária⁽⁷⁻⁹⁾. Essa hipótese foi respaldada pela diferença nas concentrações de T₄ livre e na progressão para hipotireoidismo encontrada entre mulheres com resposta esperada comparadas com aquelas com resposta inadequada.

Quando o estudo começou, consideramos o teste de estímulo com TRH o melhor parâmetro para identificar casos de hipertirotrópinemia não secundária à disfunção tireoidiana. Embora a resposta do TSH sérico ao TRH mostre variação individual, os resultados do presente estudo confirmam que o pico tradicional de corte de TSH de 30 mUI/l^(7,10,11) identifica indivíduos com disfunção tireoidiana verdadeira. Alguns anos depois do início do estudo, a precipitação com polietilenoglicol (PEG) tornou-se o foco na literatura^(12,13). É sensato atualmente começar a investigação de hipertirotrópinemia sem causa aparente pela precipitação com PEG, um método simples, não invasivo e de baixo custo^(12,13). Entretanto, esse método não detecta todas as causas de TSH elevado não resultantes de disfunção tireoidiana inicial. De fato, recentemente realizamos uma precipitação com PEG seguindo o protocolo de Hattori *et al.* (2016)⁽¹²⁾ em 12 mulheres com resposta inadequada ao TRH na avaliação inicial e TSH persistentemente elevado, e a precipitação foi normal (< 70%) em nove delas (dados não mostrados).

Independentemente do método de triagem, o estudo chama a atenção para a possibilidade de, na ausência de doença tireoidiana subjacente, muitos casos com TSH repetidamente elevado e concentrações de T₄ livre normal, mesmo sem causa não tireoidiana conhecida dessa alteração, não representam o estágio

inicial da insuficiência tireoidiana, mas hipertirotrópinemia de outra natureza. Portanto, concordamos que é necessário ter muito cuidado ao diagnosticar HSC na ausência de doença tireoidiana aparente^(5, 6). Embora não tenhamos estudado esse grupo, a preocupação se aplica a pacientes com TSH > 10 mUI/l^(12, 13). No presente estudo, idade, TSH basal e volume da tireoide não foram úteis para identificar essas causas, reforçando a necessidade de investigação específica. Se não para todos, essa investigação deveria pelo menos ser feita para pacientes que são candidatas a terapia com L-T4, para que não sejam tratados erroneamente.

REFERÊNCIAS

1. Pearce SHS, Brabant G, Duntas LH, et al. 2013 ETA Guideline: management of subclinical hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2013; 2: 215-28.
2. Parretti H, Okosieme O, Vanderpump M. Current recommendations in the management of hypothyroidism: developed from a statement by the British Thyroid Association Executive. *Br J Gen Pract*. 2016; 66: 538-40.
3. Peeters RP. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med*. 2017; 376: 2556-65.
4. Biondi B, Cappola AR, Cooper DS. Subclinical hypothyroidism: a review. *JAMA*. 2019; 322: 153-60.
5. Wiersinga WM. Guidance in subclinical hyperthyroidism and subclinical hypothyroidism: are we making progress? *Eur Thyroid J*. 2015; 4: 143-8.
6. Rosario PW, Mourão GF, Calsolari MR. Is confirmed elevation of the serum TSH with normal concentrations of circulating thyroid hormones sufficient for the diagnosis of subclinical hypothyroidism? *Eur Thyroid J*. 2015; 4: 273-4.
7. Faglia G. The clinical impact of the thyrotropin-releasing hormone test. *Thyroid*. 1998; 8: 903-8.

AUTOR CORRESPONDENTE

Pedro Wesley Rosario  0000-0002-5190-382X
e-mail: pedrowsrosario@gmail.com

DECLARAÇÃO DE INTERESSE

O autor declara que não há conflito de interesse que possa ser percebido como prejudicial à imparcialidade da pesquisa relatada.

CONFORMIDADE COM PADRÕES ÉTICOS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da nossa instituição (20085719.1.0000.5138).

8. Fröhlich E, Wahl R. The forgotten effects of thyrotropin-releasing hormone: metabolic functions and medical applications. *Front Neuroendocrinol*. 2019; 52: 29-43.
9. Ashraff S, Razvi S. Diagnosis and treatment of hypothyroidism. In: Vitti P, Hegedüs L, editors. *Thyroid diseases*. Endocrinology. Springer; 2018. p. 391-426.
10. Moncayo H, Dapunt O, Moncayo R. Diagnostic accuracy of basal TSH determinations based on the intravenous TRH stimulation test: an evaluation of 2570 tests and comparison with the literature. *BMC Endocr Disord*. 2007; 7: 5.
11. Moncayo R, Moncayo H, Virgolini I. Reference values for thyrotropin. *Thyroid*. 2005; 15: 1204-5.
12. Hattori N, Ishihara T, Shimatsu A. Variability in the detection of macro TSH in different immunoassay systems. *Eur J Endocrinol*. 2016; 174: 9-15.
13. Hattori N, Aisaka K, Chihara K, Shimatsu A. Current thyrotropin immunoassays recognize macro-thyrotropin leading to hyperthyrotropinemia in females of reproductive age. *Thyroid*. 2018; 28: 1252-60.



This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License.