



Hipotireoidismo consumptivo: o papel dos inibidores tirosina-quinase sobre a expressão das desidases em pacientes com carcinoma medular de tireóide.



Costa JD, Romitti M, Ferreira CV, Maia AL e Wajner SM

SEÇÃO DE TIREÓIDE, SERVIÇO DE ENDOCRINOLOGIA, HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE,
FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL,
PORTO ALEGRE, BRASIL

CONTEXTO

Os inibidores tirosino-quinase (ITKs) representam um novo e promissor tratamento para diversas neoplasias malignas. Um dos principais efeitos colaterais observado é o hipotireoidismo (aproximadamente 40%), com elevação dos níveis de TSH e resistência a altas doses de levotiroxina. Estudos recentes têm sugerido um efeito dos ITKs sobre a expressão da enzima desidase tipo 3 (D3), enzima inativadora do hormônio tireoideano, no entanto os mecanismos ainda não foram esclarecidos.

OBJETIVOS

Avaliar o efeito dos inibidores tirosino-quinase sobre a expressão da D3, e correlacionar com os níveis séricos de TSH em pacientes em terapia com ITKs.

MÉTODOS

Foram avaliados os níveis séricos de TSH, pré e pós-tratamento com o ITK Vandetanibe. Adicionalmente, o efeito dos ITKs sobre a D3 foram avaliados em linhagens de células derivadas do CMT (células TT). A expressão da DIO3 foi realizada através de PCR em tempo real.

RESULTADOS

Foram incluídos 10 pacientes com diagnóstico de carcinoma medular de tireóide (CMT) metastático, sendo 60% do sexo masculino (idade média de $47,7 \pm 18,3$ anos). Os níveis de TSH após 3, 6 e 12 meses do início da terapia foram comparados com TSH basal.

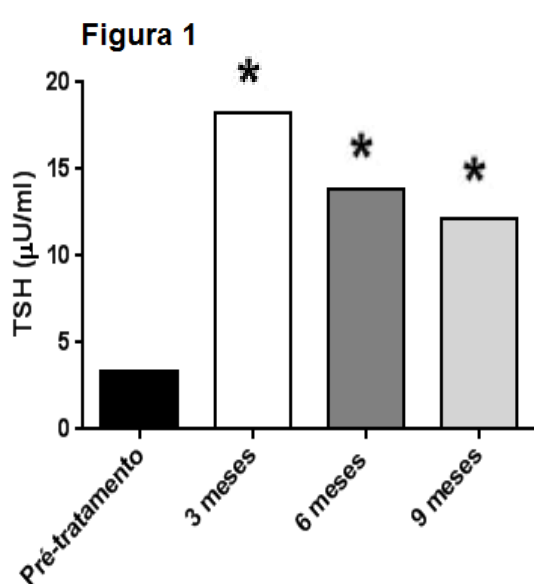
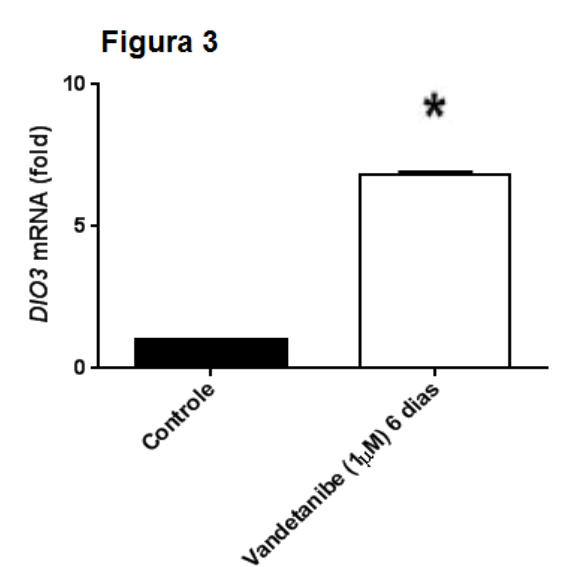
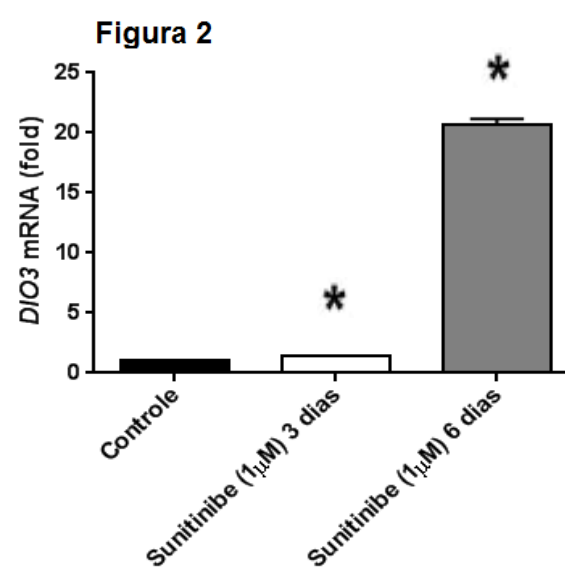
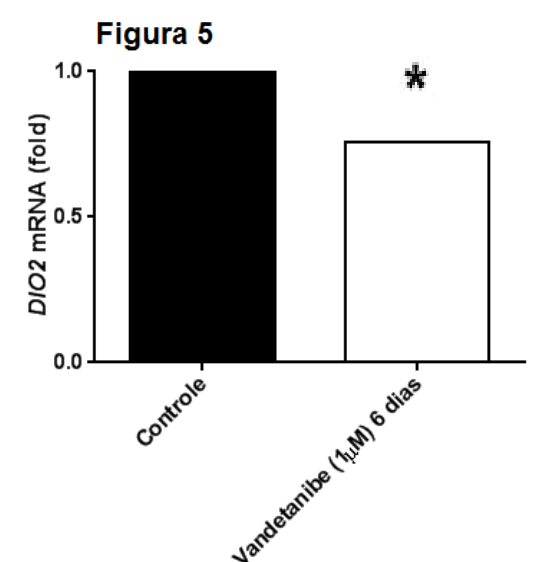
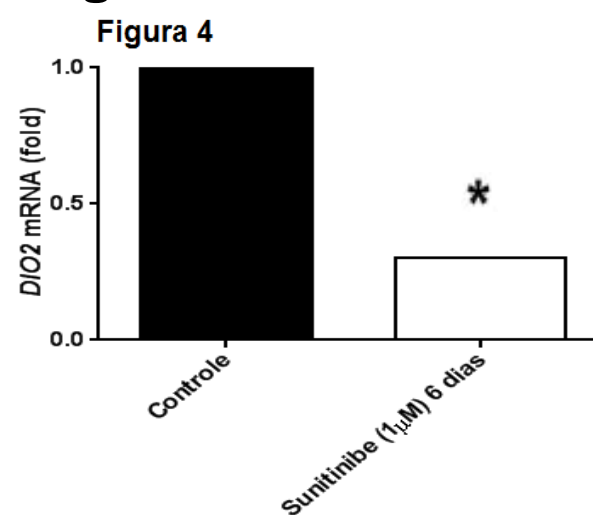


Figura 1: Observamos um aumento tempo-dependente dos níveis de TSH (basal= 2,0 uU/ml [IC: 0,21- 6,37] vs 3 meses= 8,77 uU/ml [IC: 2,2- 31,07],

6 meses= 13,14uU/ml [IC: 3,2- 30,02] e 12 meses= 11,21uU/ml [IC: 1,16 – 19,12] ; p=0,018). Utilizando cultura de células TT avaliamos o efeito da D3. Observamos aumento dos níveis de RNAm da DIO3 a partir de 3 dias de incubação com sunitinibe, atingido maior nível no 6o dia de tratamento (1,48x; p=0,004 e 20,88x; p<0,001, respectivamente) – **Figura 2**. Resultados similares foram observados utilizando o inibidor vandetanibe (6,81 x; p<0,0001), vide **Figura 3**.



Em contraste, tratamento com sunitinibe ou vandetanibe provocou redução significativa dos níveis da desidase tipo 2, enzima ativadora dos hormônios (p=0,031 e p<0,05, respectivamente) – **Figuras 4 e 5**.



CONCLUSÕES

O uso de ITKs induz a expressão da D3 e concomitantemente diminui os níveis da D2. Esses resultados sugerem um mecanismo de aceleração da inativação dos hormônios tireoidianos, fornecendo uma base fisiopatológica para o hipotireoidismo resistente a altas doses de levotiroxina associado ao uso destes ITKs.