

Disfunção Tiroideia: Uma Nova Associação com a Psoríase?

Borges AS¹, Brasileiro A²

¹Interna Formação Específica de Dermatovenerologia do serviço de Dermatovenerologia, Hospital Santo António dos Capuchos, Centro Hospitalar Lisboa Central, Lisboa, Portugal

²Assistente Hospitalar de Dermatovenerologia do serviço de Dermatovenerologia, Hospital Santo António dos Capuchos, Centro Hospitalar Lisboa Central, Lisboa, Portugal

RESUMO – A psoríase é uma dermatose inflamatória crónica frequente com elevado impacto na qualidade de vida dos doentes. Diversos fatores exógenos e endógenos têm sido implicados na sua etiopatogénese, nomeadamente determinados distúrbios endócrinos. Estudos prévios têm demonstrado que as hormonas tiroideias podem estar implicadas na fisiopatologia da psoríase. Neste artigo será feita uma revisão do papel das hormonas tiroideias na psoríase assim como da evidência científica atual sobre uma possível associação entre psoríase e disfunção tiroideia.

PALAVRAS-CHAVE – Doença de Hashimoto; Doenças da Tiróide; Hormonas Tiroideias; Psoríase.

Thyroid Dysfunction and Psoriasis: A Possible Association Revisited

ABSTRACT – Psoriasis is a chronic, common skin disease, which affects the patient's quality of life to the highest degree. Several exogenous and endogenous factors may act as triggers for psoriasis, as certain hormonal changes. Previous studies have shown that thyroid hormones may be implicated in the physiopathology of psoriasis. This paper reviews the role of thyroid hormones in psoriasis as well as the current scientific evidence of a possible association between psoriasis and thyroid dysfunction.

KEYWORDS – Hashimoto Disease; Psoriasis; Thyroid Diseases; Thyroid Hormones.

INTRODUÇÃO

A psoríase é uma dermatose inflamatória crónica frequente que afeta cerca de 1-3% da população.¹ A sua etiologia não está totalmente esclarecida, porém existem dados que suportam uma interação entre fatores endógenos e exógenos na sua fisiopatologia.^{1,2}

Relativamente aos fatores endógenos, o sistema endócrino tem sido um tema de interesse para muitos autores uma vez que a dermatose poder ser agravada por diversos distúrbios hormonais.³ Adicionalmente, sabe-se que a pele, o sistema nervoso central e o sistema endócrino têm uma origem embrionária comum e todos expressam mediadores comuns.⁴

Curiosamente o primeiro ensaio clínico sobre uma

possível associação entre psoríase e tiróide foi realizado há cerca de 100 anos na Escócia por Sir Byrom Bramwell. Este neurocirurgião constatou que os doentes com cretinismo apresentavam uma melhoria significativa das lesões cutâneas quando iniciavam terapêutica dirigida ao seu distúrbio endócrino. Neste sentido realizou um estudo envolvendo 20 doentes com psoríase tratados com extratos de glândula tiroideia observando uma melhoria significativa da dermatose na maioria dos doentes. Devido ao perigo de tirotoxicose, esta prática foi rapidamente abandonada como tratamento da psoríase.⁵

Nos últimos anos ressurgiu o interesse por parte dos investigadores relativamente ao papel das hormonas tiroideias na fisiopatologia e curso clínico da psoríase.

Correspondência: Ana Sofia Borges
Serviço de Dermatovenerologia - Hospital Santo António dos Capuchos
Alameda S. António dos Capuchos - 1169-050 – Lisboa, Portugal
E-mail: a.sofia.r.borges@gmail.com

Recebido/Received
08 Junho/June 2017
Aceite/Accepted
02 Julho/July 2017

Artigo de Revisão

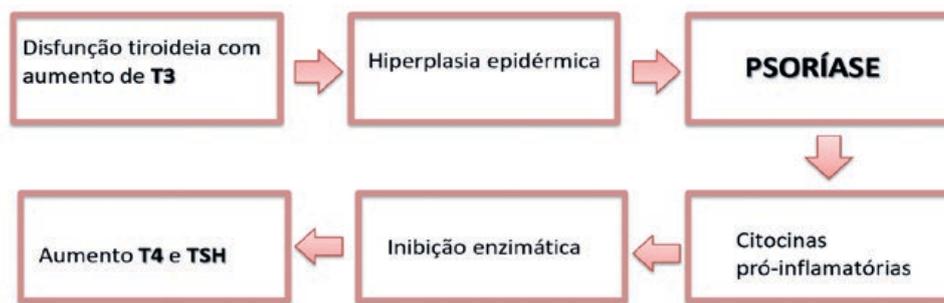


Figura 1 - RELAÇÃO HORMONAS TIROIDEIAS E PSORÍASE.

Estudos recentes apontam para um papel importante das hormonas tiroideias na hiperproliferação epidérmica através de uma ação direta de T3 sobre os recetores de EGF que se encontram aumentados nos doentes com psoríase. Por outro lado, as citocinas pró-inflamatórias envolvidas na fisiopatologia da psoríase podem condicionar a inibição das enzimas envolvidas na conversão de T4 em T3 contribuindo para alterações dos níveis das hormonas tiroideias nestes mesmos doentes. Sem podermos concluir qual das condições condiciona a outra, podemos especular que tanto a psoríase como a disfunção tiroideia podem ser fator desencadeante ou agravante uma da outra.

RELAÇÃO PSORÍASE – DISFUNÇÃO TIROIDEIA: PAPEL DAS HORMONAS TIROIDEIAS NA PSORÍASE E EVIDÊNCIA CLÍNICA

As manifestações cutâneas da disfunção tiroideia são típicas e têm sido descritas desde o século XVIII, porém o papel das hormonas tiroideias na pele ainda não está totalmente esclarecido. Através de ensaios *in vitro* tem sido demonstrada uma ação direta das hormonas tiroideias na biologia cutânea mediada por recetores destas mesmas hormonas expressos ao nível da pele.⁷⁻¹⁰ Adicionalmente, tem sido observado uma expressão significativa ao nível do tecido cutâneo de desidrogenases responsáveis pela conversão da pré-hormona T4 em T3 ativa.¹¹⁻¹²

Especificamente ao nível da epiderme, local primordial de disfunção na psoríase, diversos estudos *in vitro* revelaram um papel importante da hormona T3 na síntese e estabilização do estrato córneo.¹³⁻¹⁵ Estes dados são corroborados pela constatação clínica de que a pele dos doentes com hipotiroidismo é tipicamente áspera e coberta por escama fina.¹⁶⁻¹⁷ Paradoxalmente, também a pele dos doentes com hipertiroidismo é espessa e não atrófica como seria de esperar pelos factos fisiopatológicos referidos. No entanto, estes dados clínicos são maioritariamente provenientes de doentes com doença de Graves, nos quais as manifestações cutâneas incluem também a deposição imunomediada de glicosaminoglicanos na derme.¹⁸ Além disso, tem sido demonstrado que as hormonas tiroideias são capazes de induzir a síntese do fator de crescimento epidérmico (EGF),¹⁹⁻²⁰ cujos recetores estão aumentados nos doentes com psoríase.²¹ Um estudo de 2011, demonstrou ainda que os recetores das hormonas tiroideias são necessários para uma resposta normal aos retinóides.²²

Clinicamente, estes dados laboratoriais são corroborados pela eficácia clínica demonstrada dos fármacos anti-tiroideus no tratamento de doentes com psoríase, tais como o propiltiouracilo²³⁻²⁵ e o tiamazol (metimazol).²⁶⁻²⁷ Relativamente ao propiltiouracilo, por exemplo, é defendido que exerce um efeito anti-proliferativo direto na síntese de queratina através

da ação nos recetores de T3.²⁵ Alguns autores relataram também uma melhoria significativa da dermatose em doentes com psoríase submetidos a tiroidectomia.²⁸⁻²⁹

Neste sentido, diversos estudos têm sido elaborados de forma a compreender uma possível relação entre os níveis das hormonas tiroideias e a atividade, gravidade e duração da psoríase. Em 2004, Arican e colaboradores observaram que os níveis séricos de T3 livre e T4 total eram significativamente mais elevados nos doentes com psoríase (n = 103) do que no grupo controlo (n = 96). Além disso, os doentes com psoríase que apresentavam valores mais elevados de T3 e T4 eram também os que tinham um PASI score mais elevado. Este facto foi atribuído a um possível efeito direto ou indireto das hormonas tiroideias na evolução da dermatose.³⁰ Mais recentemente, num estudo prospetivo de 2011 que avaliou a função tiroideia em 100 doentes com psoríase, foi constatado que os doentes com psoríase grave apresentavam níveis de TSH superiores comparativamente aos doentes com psoríase ligeira, assim como maior percentagem de casos com títulos positivos de anticorpos anti-tiroideus.³¹

A nível nacional, os únicos dados disponíveis correspondem a um estudo apresentado no Congresso Nacional de Endocrinologia, Coimbra 28 a 30 Janeiro 2016. Nesse estudo retrospectivo onde foram incluídos 157 doentes internados com o diagnóstico de psoríase verificou-se que 15,4% apresentavam hipotiroidismo primário, sendo esta percentagem significativamente mais elevada face à da população em geral.³²

RELAÇÃO PSORÍASE – DISFUNÇÃO TIROIDEIA: AUTOIMUNIDADE

Estão descritos alguns casos de doentes com psoríase e tireoidite de Hashimoto.³³⁻³⁷ Sendo esta uma doença mediada por células Th1³⁷ tal como a psoríase, alguns autores especulam que exista um mecanismo fisiopatológico comum a ambas as condições.³⁵ Apoiando esta possível associação, estudos genéticos identificaram um polimorfismo comum a nível do gene regulador dos linfócitos T citotóxicos (CTLA4).³⁹⁻⁴⁰

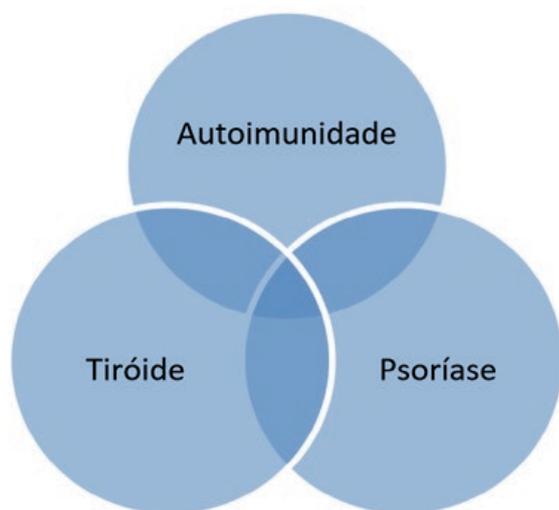


Figura 2 - RELAÇÃO PSORÍASE, AUTOIMUNIDADE E TIRÓIDE.

Alguns estudos demonstraram um aumento da prevalência da tireoidite de Hashimoto nos doentes com psoríase. No entanto, doenças de etiologia auto-imune tendem a coexistir no mesmo doente sendo portanto expectável que doentes com psoríase apresentem um aumento de doença tiroideia auto-imune. Neste sentido, não é possível garantir que a associação verificada entre psoríase e doença tiroideia auto-imune se deva a uma relação direta entre essas duas entidades.

Em 2009, Gul e colaboradores tentaram estabelecer uma possível associação entre psoríase e doença tiroideia auto-imune. Os autores constataram que os níveis de T4 livre eram superiores nos doentes com psoríase relativamente ao grupo controlo e que os doentes com psoríase e nódulos tiroideus apresentavam um curso mais prolongado da dermatose. No entanto, os níveis de anticorpos anti-tiroideus não apresentaram diferença significativa entre doentes com psoríase e grupo controlo.⁴¹ Os autores deste estudo foram mesmo mais longe e avançaram com a explicação do mecanismo fisiopatológico que podia justificar o aumento dos níveis séricos de T4 nos doentes com psoríase: cerca de 80% da T3 é sintetizada nos tecidos extra-tiroideus a partir da T4 através da enzima 5'-desiodinase, cuja ação pode estar diminuída em diversas entidades não endocrinológicas.⁴¹ Isto dever-se-á ao facto da ação desta enzima ser regulada por diversas citocinas pró-inflamatórias tais como o TNF e IL-23⁴³ que estão caracteristicamente elevadas na psoríase.⁴³

Corroborando os resultados obtidos por Gul e colaboradores,⁴¹ num estudo retrospectivo publicado em 2017 por Kiguradze e colaboradores foi estabelecida uma associação forte entre tireoidite de Hashimoto e psoríase mesmo após ajuste dos dados ao sexo, idade, presença de artrite e terapêutica sistémica instituída.⁴⁵

Contrariamente, também em 2017 foi publicado um estudo no qual os autores negaram a hipótese de uma associação entre estas duas entidades após observarem que os doentes com psoríase, com ou sem artrite, não apresentavam um risco acrescido para tireoidite autoimune.⁴⁶

CONCLUSÃO

Estudos recentes apontam para um papel importante das hormonas tiroideias na hiperproliferação epidérmica, nomeadamente a nível das placas de psoríase. Para além disso, tal como referido anteriormente, estão descritos casos de sucesso terapêutico da psoríase com fármacos anti-tiroideus e, inclusivamente, com tireoidectomia. Porém, o mecanismo pelo qual estes fármacos são eficazes na psoríase não está esclarecido. De facto, para além da sua ação anti-proliferativa também apresentam ações imunomoduladoras e anti-oxidativas que não estão diretamente associados aos seus efeitos na regulação hormonal.⁴⁷⁻⁴⁸

Por outro lado, diversas doenças de etiologia autoimune tendem a coexistir nos mesmos doentes sendo, portanto, expectável um aumento da prevalência de tireoidite de Hashimoto nos doentes com psoríase. Deste modo, não é possível afirmar que uma eventual associação entre as duas entidades esteja relacionada com uma ação direta das hormonas tiroideias na fisiopatologia da dermatose e vice-versa.

Dado a escassez de estudos sobre disfunção tiroideia nos doentes com psoríase não é possível afirmar qual a prevalência de hipo ou hipertiroidismo nos doentes com esta dermatose ou vice-versa. Serão, portanto, necessários mais trabalhos que permitam esclarecer o eventual papel das hormonas tiroideias na etiopatogénese da psoríase e a consequente repercussão a nível clínico e terapêutico.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

REFERÊNCIAS

1. Chandran V, Raychaudhuri SP. Geoepidemiology and environmental factors of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Autoimmun.* 2010; 34:J314-21.
2. Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. *Lancet.* 2015; 386:983-94.
3. Robati RM, Toossi P, Rahmati-Roodsari M, Khalilazar S, Abolhasani E, Namazi N, et al. Association of psoriasis severity with serum prolactin, thyroid hormones, and cortisol before and after treatment. *ScientificWorldJournal.* 2013; 2013:921819.
4. Slominski AT, Zmijewski MA, Skobowiat C, Zbytek B, Slominski RM, Steketee JD. Sensing the environment: regulation of local and global homeostasis by the skin's neuroendocrine system. *Adv Anat Embryol Cell Biol.* 2012; 212:1-115.
5. Leslie KS, Levell NJ. Thyroid feeding: a forgotten treatment for psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2004; 29:567-8.

Artigo de Revisão

6. Safer JD. Thyroid hormone action on skin. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2012; 19:388-93.
7. Ahsan MK, Urano Y, Kato S, Oura H, Arase S. Immunohistochemical localization of thyroid hormone nuclear receptors in human hair follicles and in vitro effect of L-triiodothyronine on cultured cells of hair follicles and skin. *J Med Invest.* 1998; 44:179-84.
8. Törmä H, Rollman O, Vahlquist A. Detection of mRNA transcripts for retinoic acid, vitamin D3, and thyroid hormone (c-erb-A) nuclear receptors in human skin using reverse transcription and polymerase chain reaction. *Acta Derm Venereol.* 1993; 73:102-7.
9. Billoni N, Buan B, Gautier B, Gaillard O, Mahé YF, Bernard BA. Thyroid hormone receptor beta1 is expressed in the human hair follicle. *Br J Dermatol.* 2000; 142:645-52.
10. Törmä H, Karlsson T, Michaëlsson G, Rollman O, Vahlquist A. Decreased mRNA levels of retinoic acid receptor alpha, retinoid X receptor alpha and thyroid hormone receptor alpha in lesional psoriatic skin. *Acta Derm Venereol.* 2000; 80:4-9.
11. Refetoff S, Matalon R, Bigazzi M. Metabolism of L-thyroxine (T4) and L-triiodothyronine (T3) by human fibroblasts in tissue culture: evidence for cellular binding proteins and conversion of T4 to T3. *Endocrinology.* 1972; 91:934-47.
12. Kaplan MM, Pan CY, Gordon PR, Lee JK, Gilchrest BA. Human epidermal keratinocytes in culture convert thyroxine to 3,5,3'-triiodothyronine by type II iodothyronine deiodination: a novel endocrine function of the skin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988; 66:815-22.
13. Isseroff RR, Chun KT, Rosenberg RM. Triiodothyronine alters the cornification of cultured human keratinocytes. *Br J Dermatol.* 1989; 120:503-10.
14. Rosenberg RM, Isseroff RR, Ziboh VA, Huntley AC. Abnormal lipogenesis in thyroid hormone-deficient epidermis. *J Invest Dermatol.* 1986; 86:244-8.
15. Hanley K, Devaskar UP, Hicks SJ, Jiang Y, Crumrine D, Elias PM, et al. Hypothyroidism delays fetal stratum corneum development in mice. *Pediatr Res.* 1997; 42:610-4.
16. Heymann WR. Cutaneous manifestations of thyroid disease. *J Am Acad Dermatol.* 1992; 26:885-902.
17. Hodak E, David M, Feuerman EJ. Palmoplantar keratoderma in association with myxedema. *Acta Derm Venereol.* 1986; 66:354-7.
18. Holt PJ, Marks R. The epidermal response to change in thyroid status. *J Invest Dermatol.* 1977; 68:299-301.
19. Ribeiro RC, Apriletti JW, West BL, Wagner RL, Fletterick RJ, Schaufele F, et al. The molecular biology of thyroid hormone action. *Ann N Y Acad Sci.* 1995; 758:366-89.
20. Hoath SB, Lakshmanan J, Scott SM, Fisher DA. Effect of thyroid hormones on epidermal growth factor concentration in neonatal mouse skin. *Endocrinology.* 1983; 112:308-14.
21. Amagai M, Ozawa S, Ueda M, Nishikawa T, Abe O, Shimizu N. Distribution of EGF receptor expressing and DNA replicating epidermal cells in psoriasis vulgaris and Bowen's disease. *Br J Dermatol.* 1988; 119:661-8.
22. García-Serrano L, Gomez-Ferrería MA, Contreras-Jurado C, Segrelles C, Paramio JM, Aranda A. The thyroid hormone receptors modulate the skin response to retinoids. *PLoS One.* 2011; 6:e23825.
23. Elias AN, Dangaran K, Barr RJ, Rohan MK, Goodman MM. A controlled trial of topical propylthiouracil in the treatment of patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1994; 31:455-8.
24. Elias AN, Goodman MM, Liem WH, Barr RJ. Propylthiouracil in psoriasis: results of an open trial. *J Am Acad Dermatol.* 1993; 29:78-81.
25. Chowdhury MM, Marks R. Oral propylthiouracil for the treatment of resistant plaque psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2001; 12:81-5.
26. Hasegawa M, Abe M, Ohnishi K, Shoji C, Ishikawa O. Clinical usefulness of a long-term treatment with an antithyroid drug for psoriasis vulgaris. *J Dermatol.* 2004; 31:794-7.
27. Elias AN, Goodman MM, Rohan MK, Alpern K, Barr RJ. Methimazole (2-mercapto 1-methyl imidazole) in psoriasis--results of an open trial. *Dermatology.* 1993; 187:26-9.
28. Kano Y, Chiba M, Yagita A, Shiohara T. Complete resolution of psoriasis vulgaris after excision of thyroid cancer. *Int J Dermatol.* 1997; 36:280-2.
29. Kuchel J, Barakate M, Delbridge L, Agarwal G, Beattie J, Barnetson R. Short-term resolution of psoriasis after total thyroidectomy for euthyroid multinodular goitre. *Australas J Dermatol.* 2002; 43:214-7.
30. Arican O, Bilgic K, Koc K. The effect of thyroid hormones in psoriasis vulgaris. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2004; 70:353-6.
31. Zoabi A, Ziv M, Rozenman D, Lovoshitski R. Prevalence of thyroid abnormalities among psoriatic patients. *Harefuah.* 2012; 151:566-9;605-6.
32. Patologia endócrina na psoríase – causa ou consequência? Congresso Nacional de Endocrinologia, Coimbra 28 a 30 Janeiro 2016.
33. Yamamoto T, Yokoyama A. Association of generalized pustular psoriasis, Sjögren syndrome, and Hashimoto's thyroiditis. *J Dermatol.* 1996; 23:64-5.
34. Nogita T, Aramoto Y, Terajima S, Akimoto K, Kawashima M, Hidano A, et al. The coexistence of psoriasis vulgaris, Sjögren's syndrome, and Hashimoto's thyroiditis. *J Dermatol.* 1992; 19:302-5.
35. Saeed M, Brown GE, Agarwal A, Pellowski D, Jacks J, Liverett HK, et al. Autoimmune clustering: sweet syndrome, Hashimoto thyroiditis, and psoriasis. *J Clin Rheumatol.* 2011; 17:76-8.
36. Ishak RS, Piliang MP. Association between alopecia areata, psoriasis vulgaris, thyroid disease, and metabolic syndrome. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2013; 16:S56-7.
37. Giménez-García R, Sánchez-Ramón S, Cuellar-Olmedo LA. Palmoplantar pustulosis: a clinicoepidemiological

- study. The relationship between tobacco use and thyroid function. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2003; 17:276-9.
38. Brown RS. Autoimmune thyroid disease: unlocking a complex puzzle. *Curr Opin Pediatr.* 2009; 21:523-8.
 39. Benhatchi K, Jochmanová I, Habalová V, Wagnerová H, Lazúrová I. CTLA4 exon1 A49G polymorphism in Slovak patients with rheumatoid arthritis and Hashimoto thyroiditis-results and the review of the literature. *Clin Rheumatol.* 2011; 30:1319-24.
 40. Muto M, Deguchi H, Tanaka A, Inoue T, Ichimiya M. Association between T-lymphocyte regulatory gene CTLA4 single nucleotide polymorphism at position 49 in exon 1 and HLA-DRB1*08 in Japanese patients with psoriasis vulgaris. *J Dermatol Sci.* 2011; 62:70-1.
 41. Gul U, Gonul M, Kaya I, Aslan E. Autoimmune thyroid disorders in patients with psoriasis. *Eur J Dermatol.* 2009; 19:221-3
 42. Tibaldi JM, Surks MI. Effects of nonthyroidal illness on thyroid function. *Med Clin North Am.* 1985; 69:899-911.
 43. Baur A, Bauer K, Jarry H, Köhrle J. Effects of proinflammatory cytokines on anterior pituitary 5'-deiodinase type I and type II. *J Endocrinol.* 2000; 167:505-15.
 44. Pietrzak A, Zalewska A, Chodorowska G, Nockowski P, Michalak-Stoma A, Osemlak P, et al. Genes and structure of selected cytokines involved in pathogenesis of psoriasis. *Folia Histochem Cytobiol.* 2008; 46:11-21.
 45. Kiguradze T, Bruins FM, Guido N, Bhattacharya T, Rademaker A, Florek AG, et al. Evidence for the association of Hashimoto's thyroiditis with psoriasis: a cross-sectional retrospective study. *Int J Dermatol.* 2017; 56:553-6.
 46. Vassilatou E, Papadavid E, Papastamatakis P, Alexakos D, Koumaki D, Katsimbri P, et al. No association of psoriasis with autoimmune thyroiditis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017; 1:102-6.
 47. Köse K, Utaş S, Yazici C, Akdaş A, Keleştimur F. Effect of propylthiouracil on adenosine deaminase activity and thyroid function in patients with psoriasis. *Br J Dermatol.* 2001; 144:1121-6.
 48. Utaş S, Köse K, Yazici C, Akdaş A, Keleştimur F. Antioxidant potential of propylthiouracil in patients with psoriasis. *Clin Biochem.* 2002; 35:241-6.