

Tratamento com Radioiodo e o Desenvolvimento de Mixedema Pretibial: Uma Série de Três Casos

Nicolas Perini ^{1,*}, Camila Guidi Rossi ², Gabriela Salles Martinez ², Yedda Carolina Della Torre Rojas ², Roberto Bernardo Santos ³, João Hamilton Romaldini ², Danilo Villagelin ²

¹ Pós-Graduação em Medicina Interna, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo, Brasil.

² Faculdade de Medicina, Faculdade de Ciências da Vida, Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC – Campinas), Campinas, São Paulo, Brasil.

³ Hospital da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas), Campinas, São Paulo, Brasil.

* Correspondência: nicolas_perini@hotmail.com.

Citação: Perini N, Rossi CG, Martines GS, Rojas YCD, Santos RB, Romaldini JH, Villagelin D. Tratamento com Radioiodo e o Desenvolvimento de Mixedema Pretibial: Uma Série de Três Casos. Brazilian Journal of Case Reports. 2026 Jan-Dec;06(1):133.

<https://doi.org/10.52600/2763-583X.bjcr.2026.6.1.bjcr133>

Recebido: 24 Setembro 2025

Aceito: 17 Novembro 2025

Publicado: 21 Novembro 2025



Copyright: This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC BY 4.0).

Resumo: A doença de Graves apresenta-se clinicamente com sinais de hipertireoidismo e manifestações autoimunes, como a dermatopatia de Graves, principalmente o mixedema pretibial. O tratamento para a doença de Graves baseia-se no uso de medicamentos antitireoidianos e na terapia com radioiodo (RAI); neste caso, a destruição das células tireoidianas e a subsequente liberação de antígenos agravam a resposta autoimune, levando ao depósito mediado por TRAb de mucina e glicosaminoglicanos na região pretibial. Este relato apresenta 3 casos de mixedema pretibial após tratamento com radioiodo para doença de Graves, acompanhado de uma breve revisão da literatura. Este artigo sugere que a dermatopatia de Graves pode ocorrer devido a uma exacerbação da autoimunidade tireoidiana após a terapia com RAI. A conscientização de médicos e pacientes acerca de queixas ou alterações cutâneas desempenha um papel fundamental no diagnóstico e tratamento precoces.

Palavras-chave: Doença de Graves; Mixedema pretibial; Terapia com radioiodo.

1. Introdução

A doença de Graves é a principal causa de hipertireoidismo em adultos [1]. Trata-se de uma doença autoimune caracterizada por hipertireoidismo e manifestações extratireoidianas [1]. A dermatopatia de Graves geralmente ocorre na região pretibial, sendo conhecida como mixedema pretibial (MP); entretanto, também pode manifestar-se nos pés, cotovelos e, raramente, nos dedos, podendo, em casos graves, afetar toda a perna [2]. Os mecanismos envolvidos no MP são desconhecidos, mas podem compartilhar mecanismos semelhantes aos da Doença Ocular da Tireoide (TED), em que os TRAb se ligam aos receptores de TSH nos fibroblastos da pele [2].

As manifestações cutâneas presentes no mixedema pretibial resultam de reações inflamatórias locais que promovem proliferação de fibroblastos, com depósito de glicosaminoglicanos e mucina nas extremidades inferiores, especialmente na região pretibial [3]. A localização específica das lesões relaciona-se às proteínas de choque térmico presentes nos fibroblastos pretibiais, ativadas por altas concentrações séricas de TRAb [4]. Esse processo leva ao edema e expansão dos tecidos, obstruindo a circulação linfática local e causando um aspecto de “peau d’orange”, que é intensificado por fatores locais como a estase venosa nas extremidades inferiores, a qual estimula o depósito de mucina, aumenta o edema local e reduz a capacidade do sistema linfático de drenar fatores inflamatórios [5].

Pacientes que recebem tratamento com radioiodo (RAI) para doença de Graves são suscetíveis à destruição das células da tireoide, com liberação de antígenos tireoidianos na circulação, exacerbando a resposta autoimune e possivelmente resultando em mixedema pretibial [6].

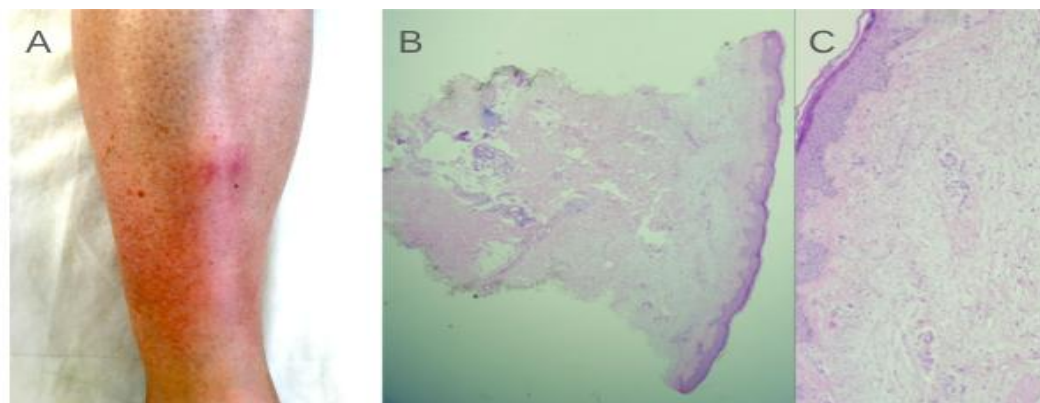
2. Relato de Caso

2.1 Caso 1

O primeiro caso é de uma mulher de 38 anos diagnosticada com Doença de Graves e TED na avaliação inicial, com CAS de 2 (edema palpebral e hiperemia conjuntival), proptose de 20/20 mm e medida palpebral de 10/10 mm. A avaliação laboratorial inicial revelou TSH de 0,01 mU/L, FT4 de 5,3 ng/dL e TRAb positivo. A ultrassonografia da tireoide mostrou um bócio difuso aumentado, de 23 mL (valor padrão até 16 mL). Após 24 meses de uso de antitireoidianos sem remissão da doença, a paciente foi encaminhada para tratamento com RAI.

A paciente recebeu uma dose de 30 mCi de ^{131}I , obtendo eutireoidismo após quatro meses, contudo a doença recidivou após dez meses. Dois anos após o tratamento com RAI, a paciente desenvolveu edema pretibial endurecido, associado a hiperemia local durante esse período. A paciente apresentou sinais clínicos de TED no acompanhamento, com níveis persistentemente elevados de TRAb sérico. O diagnóstico de MP foi confirmado após biópsia de pele (Figura 1). Após a recidiva, o eutireoidismo foi restabelecido e mantido com metimazol por mais dez anos.

Figura 1. A. Edema pretibial circunscrito (perna direita). B e C. Fotomicrografias de amostras de pele mostrando depósito de mucina, edema e desagregação das fibras do tecido conjuntivo.



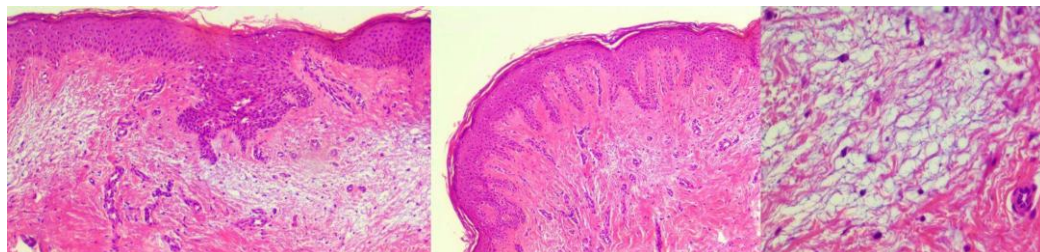
2.2 Caso 2

O segundo caso é de um paciente do sexo masculino, 16 anos, com histórico de palpitações, perda de peso e irritabilidade nos últimos seis meses. Os exames laboratoriais iniciais eram compatíveis com hipertireoidismo, com TSH sérico de 0,004 mUI/L, FT4 de 2,4 ng/dL e níveis de TRAb positivos. A ultrassonografia da tireoide revelou um bócio difuso aumentado. O exame físico mostrou CAS de 2/1 (olho direito/olho esquerdo – edema palpebral e hiperemia conjuntival), proptose de 23/22 mm e medida palpebral de 11/10 mm, sem evidência de MP.

O paciente iniciou tratamento com 30 mg de metimazol, porém, após 18 meses, não houve controle da doença; assim, foi encaminhado para tratamento com RAI. O paciente recebeu 15 mCi de ^{131}I associados a 20 mg diários de prednisona por 45 dias, para prevenir deterioração da orbitopatia. Três meses após o RAI, o paciente permaneceu hipertireoidiano, e o exame físico revelou piora da orbitopatia, com CAS de 3/3 (olho direito/olho esquerdo), proptose de 24/24 mm e medida palpebral de 7/7 mm, além de placas

eritematosas-infiltradas e edema em ambas as pernas. O diagnóstico de MP foi confirmado por biópsia de pele, conforme ilustrado na Figura 2.

Figura 2. As características histopatológicas mostram depósito de mucina (glicosaminoglicanos) ao longo de toda a derme reticular, com atenuação das fibras de colágeno.



2.3 Caso 3

O terceiro caso é de uma mulher de 55 anos diagnosticada com Doença de Graves, inicialmente tratada com 15 mCi de ^{131}I , seguido de metimazol 20 mg ao dia. Cinco anos após a terapia inicial, a paciente apresentou recidiva. Na avaliação inicial, apresentava um bócio aumentado (18,9 mL ao ultrassom) e sintomas de hipertireoidismo; o exame físico mostrou CAS de 2 (edema palpebral e vermelhidão conjuntival), proptose de 19/19 mm, medida palpebral de 11/11 mm, sem diplopia.

Os exames laboratoriais eram compatíveis com hipertireoidismo (TSH de 0,008 mU/L, FT4 de 1,72 ng/dL e TRAb positivo). A paciente recebeu uma segunda dose de RAI (30 mCi), alcançando eutireoidismo após seis meses. Contudo, o exame clínico revelou placas endurecidas, infiltradas e eritematosas na região pretibial direita e no pé, além da região pretibial esquerda. Como mostrado na Figura 3, a biópsia de pele confirmou o diagnóstico clínico de MP.

Figura 3. A e B. A figura demonstra placas eritematosas endurecidas e infiltradas na região pretibial direita e no pé, assim como na região pretibial esquerda. C. As características histopatológicas mostram edema e depósito de mucina ao longo de toda a derme reticular.



3. Discussão

O tratamento com RAI é uma terapia bem estabelecida para a Doença de Graves, cujos efeitos adversos após sua administração derivam tanto da radiação quanto da exacerbação autoimune [7]. Laurberg e colaboradores relataram a evolução dos níveis de TRAb no tratamento da Doença de Graves, observando que pacientes tratados com anti-tireoidianos ou submetidos à cirurgia apresentaram declínio dos níveis séricos de TRAb nos primeiros meses, com negatização em cerca de um ano. Em contraste, pacientes submetidos ao RAI apresentaram aumento significativo dos níveis de TRAb, com pico seis meses após a administração do ^{131}I , seguido de diminuição gradual, com normalização apenas cinco anos após o tratamento [7].

A evolução dos níveis de TRAb após o tratamento com RAI pode ser responsável por alguns dos efeitos adversos autoimunes observados, como piora ou surgimento de TED [1,8], uma vez que o mecanismo fisiopatológico em ambas as condições compartilha

importantes semelhanças, incluindo inflamação tecidual e deposição de glicosaminoglicanos mediada por TRAb, especialmente ácido hialurônico,, expandindo a derme superior por meio da retenção hídrica e edema tecidual [9]. Nos casos apresentados, todos os pacientes apresentaram graus variados de TED. Dada a natureza autoimune de ambas as manifestações, essas observações podem indicar que pacientes com TED apresentam maior risco de desenvolver MP após RAI, embora não seja possível estabelecer causalidade devido às limitações do estudo.

Nesse contexto, níveis persistentemente elevados de TRAb, um fator de risco conhecido para piora da TED após RAI [10], podem atuar sobre receptores de TSH presentes no tecido conjuntivo, potencialmente superexpressos nos tecidos pretibiais de pacientes com Doença de Graves como resultado de citocinas inflamatórias [11]. Esses receptores de TSH, de forma semelhante ao tecido orbitário, estabelecem interação cruzada com receptores de IGF-1, intensificando o depósito de ácido hialurônico e a diferenciação de fibroblastos [11]. Nos casos apresentados, todos os pacientes tinham TRAb positivo, embora seus níveis séricos não pudessem ser determinados.

O tabagismo é um fator de risco conhecido para o desenvolvimento de manifestações extratireoidianas na Doença de Graves [12], com a literatura sugerindo que a hipóxia tecidual prolongada estimula ainda mais o processo autoimune [12]. Embora não seja possível tirar conclusões definitivas, fatores associados à piora da TED após RAI, como hipertireoidismo não controlado e níveis persistentemente elevados de TRAb, podem ser apontados [8]. Nos casos apresentados, todos os pacientes tinham TRAb positivo antes do RAI, mas apenas um paciente era fumante no período do tratamento, e a função tireoidiana encontrava-se dentro da normalidade nos três casos. Isso sugere que fatores adicionais e desconhecidos podem influenciar esse fenômeno raro, como predisposição genética ou exposição ambiental. As características dos pacientes estão apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1. Características clínicas dos três casos de mixedema pretibial.

Variáveis Clínicas	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Sexo	Feminino	Masculino	Feminino
Idade (anos)	38	16	55
Tabagismo	Não	Não	Sim
Volume tireoidiano (mL)	23,00	21,26	18,9
TSH (mU/mL)	0,01	0,004	0,008
T4 livre (ng/dL)	5,30	2,4	1,72
TRAb positivo (%)	Positivo	Positivo	Positivo
TPO positivo (%)	Positivo	Positivo	Positivo
CAS (inicial)	2	2	2
Proptose (mm)	20	23	19
Pálpebra (mm)	10	11	11
Acompanhamento (média + DP, meses)	182	124	238
Tempo entre o RAI e o desenvolvimento de MP	24 meses	3 meses	6 meses

No que diz respeito ao tratamento do MP após a terapia com RAI, não há medidas adicionais além do controle da função tireoidiana e do uso de corticosteroides tópicos em casos leves a graves [2]. Os pacientes deste estudo receberam corticosteroides intradérmicos (betametasona 0,025% semanal por 4 semanas) e tópicos (creme de acetona de fluocinolona a 2%, aplicado diretamente na área afetada todas as noites por 4 semanas), com evolução satisfatória. Os pacientes apresentaram melhora do aspecto de peau d'orange

após um único ciclo de corticosteroides, embora o paciente do caso 3 ainda apresentasse edema local.

Dadas as limitações deste estudo, não é possível estabelecer uma conclusão precisa sobre o efeito causal entre o tratamento com RAI e o desenvolvimento de mixedema pretibial, embora a exacerbação autoimune observada em pacientes tratados com RAI possa desempenhar um papel fundamental nesse fenômeno.

4. Conclusão

O mixedema pretibial após tratamento com RAI é uma ocorrência rara, mas exige atenção dos clínicos para manifestações cutâneas, a fim de possibilitar diagnóstico precoce. Os mecanismos envolvidos ainda não são totalmente compreendidos, sendo necessárias pesquisas adicionais.

Financiamento: Nenhum.

Aprovação em Comitê de Ética em Pesquisa: Os pacientes forneceram o consentimento informado por escrito para participar do estudo, que foi conduzido de acordo com os princípios éticos da Declaração de Helsinque.

Agradecimentos: Nenhum.

Conflitos de Interesse: Nenhum.

Referência

1. Davies TF, Andersen S, Latif R, Nagayama Y, Barbesino G, Brito M, et al. Graves' disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 Jul 2;6(1):52.
2. Fatourechi V. Pretibial myxedema: pathophysiology and treatment options. *Am J Clin Dermatol*. 2005;6(5):295–309.
3. Sendhil Kumaran M, Dutta P, Sakia U, Dogra S. Long-term follow-up and epidemiological trends in patients with pretibial myxedema: an 11-year study from a tertiary care center in northern India. *Int J Dermatol*. 2015 Aug;54(8):e280–6.
4. Peacey SR, Flemming L, Messenger A, Weetman AP. Is Graves' dermopathy a generalized disorder? *Thyroid*. 1996 Feb;6(1):41–5.
5. Bull RH, Coburn PR, Mortimer PS. Pretibial myxoedema: a manifestation of lymphoedema? *Lancet*. 1993;341:403–4.
6. Bonnema SJ, Hegedüs L. Radioiodine therapy in benign thyroid diseases: effects, side effects, and factors affecting therapeutic outcome. *Endocr Rev*. 2012 Dec;33(6):920–80.
7. Laurberg P, Wallin G, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, Lundell G, Tørring O. TSH-receptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with anti-thyroid drugs, surgery, or radioiodine: a 5-year prospective randomized study. *Eur J Endocrinol*. 2008 Jan;158(1):69–75.
8. Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 2010 Feb 25;362(8):726–38.
9. Kriss JP. Pathogenesis and treatment of pretibial myxedema. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1987;16(2):409–415.
10. Update on pathophysiology and treatment of pretibial myxedema: A comprehensive review of the literature Katsiaunis, Apostolos et al. *JAAD Reviews*, Volume 4, 116 - 122
11. Walsh HL, Shoji MK, Gallo RA, et al. Upregulation of insulin-like growth factor-1 receptor expression in pretibial myxedema: evidence for a treatment target. *Am J Dermatopathol*. 2024; 46(3):153–154. <https://doi.org/10.1097/DAD.0000000000002597>
12. Lan C, Hu L, Liao C, Shi Y, Wang Y, Cheng S, Huang W. Thyroid-Stimulating Hormone Receptor Autoimmunity and Local Factors in Multiple Risk Factors Are Mainly Involved in the Occurrence of Pretibial Myxedema. *J Clin Med Res*. 2020 Nov;12(11):711–723. doi: 10.14740/jocmr4352. Epub 2020 Nov 3. PMID: 33224373; PMCID: PMC7665869.