

CARLA CAMPOS MUNIZ MEDEIROS

FREQÜÊNCIA DE ALTERAÇÕES DA
FUNÇÃO TIREOIDEANA, ANTICORPOS
ANTITIREÓIDE E TIREOMEGALIA EM
PACIENTES COM SÍNDROME DE TURNER
NA FAIXA ETÁRIA DE ATÉ 20 ANOS.

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação em
Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da
UNICAMP para obtenção do grau de Mestre.

Orientadora:
Prof^ª. Dra. ANDRÉA TREVAS MACIEL GUERRA

Campinas
1998



UNIDADE	BC
N.º CHAMADA:	
V.	Es.
TOMBO BC/	36.263
PROC.	229/99
C	<input type="checkbox"/> 0 <input checked="" type="checkbox"/>
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	23/01/99
N.º GPD	

CM-00120281-0

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

M467f

Medeiros, Carla Campos Muniz

Frequência de alteração da função tireoidiana, anticorpos anti-tireóide e tireomegalia em pacientes com síndrome de Turner na faixa etária de até 20 anos / Carla Campos Muniz Medeiros. Campinas, SP : [s.n.], 1998.

Orientador: Andréa Trevas Maciel Guerra

Tese (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Bócio. 2. Hipotireoidismo. 3. Tireóide auto-imune. 4. Turner, síndrome de - hormônio. I. Andréa Trevas Maciel Guerra. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.



Banca Examinadora da Dissertação de Mestrado

Orientador:

Prof.^a. Dra. Andréa Trevas Maciel Guerra *Andréa T. Maciel Guerra*

Membros:

1. Prof.^a. Dra. Andréa Trevas Maciel Guerra *Andréa T. Maciel Guerra*

2. Prof. Dr. André Moreno Morcillo *AM*

3. Prof. Dr. Osmar Monte *Osmar Monte*

Curso de Pós-Graduação em Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas.

Data: 17/11/98

*Ao meu pai, Luís Carlos, amigo
inigualável, que mesmo agora ausente,
quando presente não mediu esforços
para orientação de meus passos,
esclarecimento de minhas dúvidas e
fortalecimento de meus ideais.*

*À minha mãe, Cristina, que esteve
comigo nos momentos mais difíceis
dessa caminhada quando os
obstáculos advindos pareciam
intransponíveis.*

*Para Rivaldo, Camila e Marília com
amor e carinho*

AGRADECIMENTOS

À Profª. Drª. Andréa Trevas Maciel Guerra, minha orientadora, que me fez engrandecer como pessoa e profissionalmente, abrindo novos horizontes e transformando meu ideal em realização.

Ao Prof. Dr. Gil Guerra Jr., Drª. Sofia Helena Valente de Lemos Marini, Drª. Maria Tereza Matias Baptista, Profª. Drª. Antonia Paula Marques de Faria e Christine Hackel pela contribuição na elaboração e revisão deste trabalho.

À Laurione Cândido de Oliveira, bióloga do laboratório de Fisiologia, pela realização dos exames laboratoriais e cuja participação foi inestimável para realização desta pesquisa.

Ao Departamento de Pediatria e Endocrinologia cuja sem a sua permissão seria impossível a aquisição de dados e acompanhamento das pacientes.

Ao Departamento de Patologia Clínica por sua ajuda na análise das punções tireoideanas realizadas.

Às enfermeiras do ambulatório de Pediatria pela dedicação na coleta do material.

À minha irmã Ana Paula Muniz Florentino pela arte gráfica, incentivo e apoio.

Aos meus familiares, em especial minha avó Tereza e Tia Alice, aos amigos Simone Cristina Ferreira, Cláudio Moreira Alves, Drª. Margarida Antunes, Drª. Patrícia O. de Almeida Freire e Dr. Alberto Ramos que de alguma forma contribuíram para realização deste projeto.

À Profª Assunção Farias pela revisão gramatical e ortográfica.

À FAPESP pela deliberação de recursos necessários para concretização deste propósito (processo nº 95/9531-9).

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS

RESUMO.....	i
APRESENTAÇÃO.....	1
INTRODUÇÃO.....	4
Síndrome de Turner.....	5
Patologias Tiroideanas.....	11
Doença Tiroideana Auto-imune Crônica.....	16
Síndrome de Turner e Afecções Tiroideanas.....	26
OBJETIVO.....	34
CASUÍSTICA E METODOLOGIA.....	36
RESULTADOS.....	40
DISCUSSÃO.....	51
CONCLUSÕES.....	57
SUMMARY.....	59
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	62

LISTA DE TABELAS

Tabela I	Achados relativos à função tireoideana, presença de anticorpos antitireoideanos e de tireomegalia em 71 pacientes com síndrome de Turner segundo a faixa etária	42
Tabela II	Frequência de patologias tireoideanas (hipotireoidismo e/ou anticorpos positivos e/ou tireomegalia) segundo a faixa etária das 71 pacientes com síndrome de Turner, e na dependência de levar-se em conta ou não os casos de tireomegalia grau I com anticorpos negativos	50
Tabela III	Frequência de patologias tireoideanas (hipotireoidismo e/ou anticorpos positivos e/ou tireomegalia) segundo o tipo de aberração cromossômica encontrado nas 71 pacientes com síndrome de Turner	50

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Distribuição das pacientes com síndrome de Turner segundo a faixa etária e a função tireoideana	43
Figura 2	Distribuição da idade das pacientes com síndrome de Turner segundo a função tireoideana	43
Figura 3	Distribuição das pacientes com síndrome de Turner segundo a faixa etária e presença de anticorpos antitireoideanos	44
Figura 4	Distribuição da idade das pacientes com síndrome de Turner segundo a presença de anticorpos antitireoideanos	45
Figura 5	Distribuição das pacientes com síndrome de Turner segundo o tipo de aberração cromossômica e a presença de anticorpos antitireoideanos	46
Figura 6	Distribuição das pacientes com síndrome de Turner segundo o tipo de aberração cromossômica e a função tireoideana	46
Figura 7	Distribuição das pacientes com síndrome de Turner segundo a faixa etária e a presença de tireomegalia	47

Figura 8	Distribuição da idade das pacientes com síndrome de Turner segundo a presença de tireomegalia	48
Figura 9	Distribuição das 24 pacientes com síndrome de Turner que apresentam bócio segundo a faixa etária e o grau de tireomegalia	48
Figura 10	Distribuição das 71 pacientes com síndrome de Turner segundo a função tireoideana, a presença de anticorpos antitireoideanos e tireomegalia	49

RESUMO

A síndrome de Turner (ST), aberração dos cromossomos sexuais determinada pela monossomia total ou parcial do cromossomo X, caracteriza-se clinicamente por baixa estatura, hipogonadismo primário, e diversos sinais dismórficos e malformações. Está associada, ainda, a uma maior frequência de patologias adquiridas, dentre elas a tireoidite auto-imune (TAI). A associação entre ST e TAI foi descrita por vários autores a partir de 1948, e a primeira descrição em criança foi publicada em 1964. Apesar disso, são poucos os trabalhos que procuram estimar a prevalência na faixa etária pediátrica, e seus resultados são divergentes. A patologia tireoideana nas pacientes com ST parece apresentar-se de maneira diferente da população normal, com baixa frequência de bócio e sinais e sintomas pouco evidentes, o que dificulta o diagnóstico clínico. Alguns trabalhos sugerem, ainda, que seja mais frequente nas portadoras de isocromossomo X. Nosso estudo teve como objetivo verificar a frequência de doença tireoideana auto-imune entre as pacientes com ST na faixa etária pediátrica, e pesquisar sua associação com as alterações citogenéticas. A amostra foi composta por 71 pacientes de 0 a 20 anos com diagnóstico citogenético de ST. A avaliação tireoideana compreendeu dosagens hormonais (hormônio estimulador da tireoide ultra-sensível, tiroxina livre e total) e anticorpos antitireoideanos (antitireoperoxidase e antitireoglobulina), e foi verificada a presença ou não de tireomegalia. Dentre essas pacientes, 11 (15,5%) apresentavam hipotireoidismo, 17 (23,9%) tinham anticorpos positivos e 24 (33,8%) apresentavam tireomegalia. Não houve associação entre o tipo de alteração citogenética e distúrbios tireoideanos. Não foram encontradas patologias

tireoideanas (tireomegalia, hipotireoidismo ou anticorpos positivos) nessas pacientes antes dos 4 anos de idade; por outro lado, a frequência foi máxima a partir dos 16 anos (hipotireoidismo: 29%; anticorpos positivos: 48%; tireomegalia: 48%). Além disso, a média de idade das pacientes com hipotireoidismo, anticorpos positivos e tireomegalia foi significativamente maior que a das pacientes sem estas alterações. A baixa frequência de tireomegalia entre as pacientes com ST e hipotireoidismo sugeriu, ainda, que a forma atrófica da TAI seja, de fato, a mais comum. Esses achados, associados ao quadro clínico pouco evidente, reforçam a necessidade de se avaliar anualmente a função tireoideana e a presença de anticorpos em pacientes com síndrome de Turner a partir dos 4 anos de idade, com intervalos menores a partir da adolescência.

APRESENTAÇÃO

A síndrome de Turner (ST), aberração dos cromossomos sexuais caracterizada pela monossomia total ou parcial do cromossomo X, vem se beneficiando não só do avanço das técnicas citogenéticas, como também de um diagnóstico progressivamente mais precoce, ainda na faixa etária pediátrica, antes que seja observada a ausência ou atraso no aparecimento dos caracteres sexuais secundários. O diagnóstico mais precoce se deve à pesquisa rotineira dessa síndrome em meninas com baixa estatura, sinal este que está presente em quase 100% dos casos. Em contraste, a frequência dos outros sinais dismórficos é muito variável, propiciando uma ampla variabilidade fenotípica que dificulta o diagnóstico.

Algumas patologias ocorrem com maior frequência nas portadoras dessa síndrome, necessitando, assim, de uma investigação cuidadosa. Entre elas estão alterações cardíacas, renais e auditivas, intolerância aos hidratos de carbono podendo evoluir até diabetes mellitus, hipertensão arterial essencial e doenças auto-imunes, dentre as quais a mais prevalente é a tireoidite.

A tireoidite auto-imune (TAI) é a causa mais comum de hipotireoidismo adquirido em regiões onde não há deficiência de iodo. É mais frequente no sexo feminino que no masculino, e sua prevalência aumenta com a idade. Há grande variabilidade em suas manifestações clínicas, podendo cursar com e sem tireomegalia, com e sem alterações da função tireoideana, e com e sem anticorpos antitireoideanos mensuráveis no soro.

Diversos estudos vêm demonstrando que afecções tireoideanas são comumente encontradas nas portadoras de síndrome de Turner, cursando com

sinais e sintomas pouco evidentes associados a uma baixa frequência de bócio, o que dificulta ainda mais o diagnóstico clínico. A pesquisa rotineira e periódica de disfunção tireoideana é, portanto, mandatória, uma vez que o não diagnóstico de hipotireoidismo nessas pacientes pode prejudicar o efeito das terapias de promoção do crescimento, e também, teoricamente, acentuar ainda mais o retardo de crescimento.

São poucos os trabalhos com casuística ampla encontrados na literatura pertinente que procuram estimar a frequência de TAI e em portadoras da ST- apenas dois com pacientes da faixa etária pediátrica, com resultados bastante diferentes, e dois observando uma correlação com a idade. O estudo da patologia tireoideana auto-imune em pacientes com síndrome de Turner é ainda, portanto, um campo aberto para pesquisa.

INTRODUÇÃO

A síndrome de Turner

A síndrome de Turner (ST), primeira aberração dos cromossomos sexuais descrita na espécie humana, é determinada por monossomia do cromossomo X, com perda total ou parcial do segundo cromossomo sexual, em cariótipos homogêneos ou em mosaico com outras linhagens celulares. Clinicamente, caracteriza-se por baixa estatura, hipogonadismo de origem gonadal, e diversos dismorfismos e malformações.

Sua incidência é de 1:2.500 a 1:6.000 recém-nascidos vivos do sexo feminino (BEIGUELMAN, 1982), e pode variar geográfica e sazonalmente (ROBINSON, 1990). Vem se alterando, ainda, no decorrer do tempo, com o aprimoramento das técnicas citogenéticas (ROSENFELD, 1989), tendo sido recentemente estimada na Dinamarca em 1:2.130 (NIELSEN & WOHLERT, 1991).

Alguns autores, entre os quais ULLRICH (1930), já haviam descrito casos de hipogonadismo acompanhado de pescoço alado antes da publicação de TURNER. Somente em 1938, porém, quando este descreveu a tríade clínica de infantilismo sexual, pescoço alado e cúbito valgo, essa síndrome obteve destaque na literatura médica. Posteriormente, associou-se ainda baixa estatura e disgenesia gonadal como sinais cardinais. Em 1949, ULLRICH procurou ainda correlacionar vários sinais dessa síndrome com aqueles decorrentes de

linfangiectasia em camundongos, anteriormente descritos por Bonnevie, o que originou a denominação *síndrome de Bonnevie-Ullrich*.

VARNEY, KENYON, KOCH (1942) e ALBRIGHT, SMITH, FRASER (1942), trabalhando, independentemente, demonstraram que em pacientes com sinais semelhantes aos descritos por Turner, as gonadotrofinas urinárias eram excretadas em níveis elevados, indicando estar nas gônadas a causa do infantilismo sexual. A demonstração histológica foi feita por WILKINS & FLEISCHMANN (1944), que descreveram as gônadas como duas fitas fibróticas, não sendo observadas células germinativas nem formação folicular, mas apenas um tecido fibroso que lembrava o estroma do córtex ovariano.

Pesquisadores brasileiros (DÉCOURT *et al.*, 1954) foram pioneiros, juntamente com POLANI, HUNTER, LENNOX (1954), na constatação de que as portadoras da ST não apresentavam cromatina sexual. A primeira investigação citogenética foi realizada por FORD *et al.* (1959), que definiram a base cromossômica da ST ao descreverem uma paciente com cariótipo 45,X. Posteriormente, FRACCARO *et al.* (1960) evidenciaram outras anomalias envolvendo o segundo cromossomo sexual. Por fim, FERGUSSON-SMITH (1965) concluiu que a anormalidade cromossômica básica era a monossomia do braço curto do cromossomo X.

Até recentemente estimava-se, pelas técnicas citogenéticas de rotina em linfócitos de sangue periférico, que dentre as pacientes com ST cerca de 55 a 60% teriam cariótipo 45,X, 10% seriam mosaicos com linhagem celular 45,X acompanhada de uma ou mais linhagens com dois ou mais cromossomos X

íntegros (45,X/46,XX, 45,X/47,XXX, 45,X/46,XX/47,XXX), 25% apresentariam aberrações estruturais do X (isocromossomo do braço longo, cromossomo dicêntrico, deficiência do braço curto, cromossomo em anel), e cerca de 5% teriam uma linhagem celular 45,X acompanhada de outra(s) com um ou mais cromossomos Y, íntegros ou não (LIPPE, 1991). Mais raramente, a ST pode surgir em decorrência de translocação entre o cromossomo X e um autossomo (DORUS *et al.*, 1979).

Atualmente, com o advento de técnicas como a hibridização *in situ* (*fluorescent in situ hybridization* - FISH), que permite a análise de um grande número de metáfases, e a reação em cadeia da polimerase (*polymerase chain reaction* - PCR), que permite a amplificação e detecção de pequenos segmentos de DNA, vem sendo observado um aumento significativo da proporção de pacientes com mosaïcismo, que anteriormente haviam sido diagnosticadas como 45,X (LARSEN *et al.*, 1995; FERNÁNDEZ, MÉNDEZ, PÁSARO, 1996), corroborando hipótese anterior de que fetos com essa constituição cromossômica seriam inviáveis (HOOK & WARBURTON, 1983; HELD *et al.*, 1992).

Dentre as características clínicas mais constantes está a baixa estatura (abaixo do segundo desvio padrão para a idade cronológica, ou abaixo da estatura alvo estimada a partir da estatura dos pais), que é acompanhada de atraso da maturação óssea. A altura final varia dependendo da população estudada, sendo, em média, de 142 a 147 cm (HALL & GILCHRIST, 1990), e correlaciona-se positivamente com a estatura dos pais (MASSA &

VANDERSCHUEREN-LODEWEYCKX, 1991). A causa da baixa estatura na ST não está ainda totalmente elucidada, porém acredita-se que seja devida, basicamente, à monossomia de genes envolvidos no crescimento presentes no braço curto do cromossomo X e a distúrbio da proliferação celular (OGATA & MATSUO, 1993). Tem sido pesquisada, ainda, a influência de vários fatores sobre a altura final dessas pacientes, como etnia, altura dos pais, tipo de cariótipo, presença de disfunção tireoideana, doenças crônicas associadas e deficiência do hormônio de crescimento (*growth hormone* - GH) (COHEN *et al.*, 1995).

Além da baixa estatura, observa-se ainda hipogonadismo hipergonadotrófico (decorrente de disgenesia gonadal), face triangular, implantação baixa e em tridente dos cabelos na nuca, pavilhões auriculares proeminentes e inclinados para trás, micro e/ou retrognatismo, pregas epicânticas, estrabismo, ptose palpebral, palato ogival, anomalias dentárias, pescoço alado, tórax em escudo, peito escavado, aumento da distância intermamilar, mamilos hipoplásicos e/ou invertidos, cúbito valgo, escoliose, encurtamento do quarto e quinto metacarpiano, linfedema do dorso das mãos e pés ao nascimento, unhas displásicas ou hiperconvexas, e nevos hipercrômicos (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 1995; LIPPE, 1996). Ao nascimento, a suspeita clínica pode surgir pela presença de baixa estatura, excesso de pele no pescoço e linfedema de mãos e pés (BEIGUELMAN, 1982).

Alterações cardíacas, renais e auditivas são também observadas. Dentre as malformações cardíacas, presentes em cerca de 55% das pacientes, salienta-

se a coarctação da aorta (15% a 30% dos casos), válvulas aórticas bicúspides (que incidem em até 1/3 das pacientes) e, mais raramente, ectopia cardíaca ou ventrículo esquerdo hipoplásico. As malformações renais e de vias urinárias ocorrem em 24 a 33% dos casos, incluindo rins em ferradura, duplicidade dos sistemas coletores, e agenesia renal unilateral; cerca de 6 a 10% têm hidronefrose assintomática (LIPPE *et al.*, 1988; FLYNN *et al.*, 1996). Quanto às alterações auditivas, a hipoacusia ocorre em 15 a 20% dos casos (HALL & GILCHRIST, 1990; LIPPE, 1991). As portadoras da ST podem apresentar, ainda, intolerância aos hidratos de carbono podendo evoluir até diabetes mellitus (HOLL *et al.*, 1994) e hipertensão arterial essencial ou renovascular (LIPPE, 1996).

Já há algum tempo tem-se verificado um aumento da frequência de doenças auto-imunes nas pacientes com ST. Dentre elas, a mais prevalente é a tireoidite (TAI), existindo ainda associação com doença inflamatória intestinal crônica, alopecia e vitiligo (PRICE, 1979; KOHLER & GRANT, 1981; KNUDTZON & SVANE, 1988). Anticorpos contra outros tecidos endócrinos (células de ilhotas pancreáticas, adrenais, células parietais) não têm sido encontrados (BRIGHT *et al.*, 1982; HALL & GILCHRIST, 1990).

A etiologia dessa maior frequência de doenças auto-imunes não foi ainda esclarecida. Um aumento da frequência de doenças auto-imunes nas famílias de pacientes com aneuploidias observado inicialmente por alguns autores

(¹FORBES, 1963; ²ENGEL *et al.*, 1965; ENGEL, 1967; CASSIDY *et al.*, 1978) mas não comprovado posteriormente por outros estudos (TORFS *et al.*, 1990; LARIZZA *et al.*, 1991), fez surgir a hipótese de que os distúrbios auto-imunes seriam causa e não consequência dessas aneuploidias. Em famílias predispostas a doenças auto-imunes, a presença de distúrbios imunológicos nos genitores levaria à interferência de auto-anticorpos sobre o processo de gametogênese, levando, por sua vez, a falta de disjunção cromossômica e surgimento de conceitos aneuplóides. Mais recentemente, WILSON (1996) encontrou uma frequência elevada de anticorpos antitireoideanos (22%) em mães de meninas com ST, que era significativamente superior à do grupo controle (6,6%). Questiona-se, ainda, a existência de um possível papel protetor da doença auto-imune sobre a sobrevivência de fetos aneuplóides (STAGNARO-GREEN *et al.*, 1990).

Por outro lado, sabendo que é maior a incidência de distúrbios auto-imunes no sexo feminino, o que poderia se dever a um ou mais genes mutantes no cromossomo X, o fato de alguns trabalhos terem sugerido, como será visto adiante, uma maior frequência de TAI nas pacientes com isocromossomo do braço longo do X, fez com que fosse aventada a hipótese de que a trissomia do material genético no braço longo seria responsável pela produção de proteínas que agiriam como antígenos, desencadeando o processo auto-imune (ENGEL *et al.*, 1969). Por outro lado, a monossomia do braço curto teria uma ação

¹ Forbes & Engel, 1963 *apud* Bright *et al.*, 1982.

² Engel *et al.*, 1965 *apud* Gruñeiro De Papendieck 1987.

indireta na deficiência de células T supressoras ou na proliferação das células B (WILLIAMS *et al.*, 1964).

Patologias tireoideanas

As patologias tireoideanas estão entre os distúrbios endócrinos mais comuns na infância (FOLEY, 1996). Apresentam-se mais freqüentemente com um aumento simétrico ou assimétrico da glândula tireóide, sintomas de deficiência (hipotireoidismo) ou de secreção excessiva (hipertireoidismo) do hormônio tireoideano. É freqüente que os sintomas se desenvolvam insidiosamente, e o diagnóstico costuma ser estabelecido semanas ou meses depois do início do quadro.

As anormalidades à inspeção e palpação da glândula tireóide podem servir de guia para o diagnóstico etiológico, permitindo a seguinte classificação das doenças tireoideanas durante a infância e adolescência (MAHONEY, 1987; ALTER & MOSHANG, 1991):

Tireomegalia difusa

- auto-imune: TAI; doença de Graves; e também, provavelmente, o bócio colóide puberal;

- compensatória (secundária a aumento de TSH): disormonogênese; deficiência de iodo; uso de determinados medicamentos (como anticoncepcionais); resistência à tiroxina; adenoma secretor de TSH;
- inflamatória: tireoidite aguda ou subaguda; granulomatose;

Tireomegalia nodular

- nódulo solitário: adenoma ou carcinoma da tireóide; cisto tireoideano;
- nódulos múltiplos: TAI; deficiência de iodo; bócio adenomatoso;

Tireóide atrófica

- variante fibrótica da TAI; seqüela de TAI de longa duração.

O aumento da tireóide pode ser simétrico, secundário a uma estimulação da glândula por tireotrofina (*Thyroid-stimulating hormone* - TSH) ou por imunoglobulinas que ocupam e ativam o receptor do TSH, ou assimétrico, devido a um processo inflamatório ou infiltrativo.

Cerca de 3 a 7% das crianças e adolescentes apresentam bócio (TROWBRIGDE *et al.*, 1975; RALLISON *et al.*, 1974), sendo mais freqüente nas meninas (5%) que nos meninos (3%) (RALLISON *et al.*, 1974), e sua causa mais freqüente é a TAI, também chamada tireoidite linfocítica crônica ou tireoidite de Hashimoto (RALLISON, 1975; SETIAN, 1989). Em 2% dos adolescentes, particularmente, observa-se ainda o chamado bócio colóide puberal (RALLISON, 1991).

A criança com bócio apresenta, na maioria das vezes, função tireoideana normal, porém em alguns casos pode haver hipo ou hiperfunção da glândula.

As principais causas de bócio eutireoideano são o bócio colóide e a TAI. A patogênese do bócio colóide puberal ainda não está elucidada, porém é provável que exista um componente auto-imune, uma vez que em 10% dos casos há evolução para TAI (RALLISON, 1991), e que foi detectada, no soro de algumas dessas pacientes, a presença de uma imunoglobulina estimuladora do crescimento da tireóide (DREXHAGE, BOTTAZO, DONIACH, 1980; VAN DER GAAG, DREXHAGE, WIERSINGA, 1985).

Quando o bócio é acompanhado de hipertireoidismo, a principal causa é a doença de Graves, uma patologia auto-imune caracterizada pela presença de anticorpos que estimulam o receptor do TSH. Anticorpos antimicrosomal (AcM) ou antitireoperoxidase (AcTPO) e antitireoglobulina (AcTg) podem também estar presentes, porém em títulos menores do que na TAI. Na avaliação da função tireoideana observa-se níveis de triiodotironina (T3) e tiroxina (T4) elevados, associados a níveis de TSH muito baixos ou indetectáveis. No hipertireoidismo pré-puberal, os achados mais comuns são: hiperatividade, irritabilidade, hiperfagia, crescimento acelerado, e puberdade precoce.

O hipotireoidismo, por sua vez, pode ser definido como a condição que resulta de níveis subnormais de um ou mais hormônios tireoideanos ou, mais raramente, de uma ação inadequada de T3 a nível celular, afetando vários sistemas. Pode ser congênito ou adquirido, e, em relação à localização da lesão, pode ser primário (tireoideano), secundário (hipofisário) ou terciário

(hipotalâmico). A prevalência de hipotireoidismo adquirido é de 0.04% a 0.06% em crianças na faixa etária entre 11 e 18 anos (LAFRANCHI, 1979; RALLISON et al., 1991).

A causa mais comum de bócio associado a hipotireoidismo adquirido em lactentes, crianças e adolescentes em áreas onde não há deficiência de iodo é a TAI (FISHER, 1991; LAFRANCHI, 1992). Deve-se ter em mente, porém, que o hipotireoidismo sem bócio é um achado comum na TAI, já que existe uma infiltração e inflamação crônica da tireóide levando a sua destruição e conseqüente hipofunção.

Embora mais raras, também podem ser causa de hipotireoidismo durante a infância: disormonogênese (defeito de síntese dos hormônios tireoideanos); manifestação tardia de disgenesia tireoideana; ação de algumas drogas; uso de substâncias bociogênicas; ablação por iodo radiativo ou tratamento cirúrgico; e hipotireoidismo central (hipotalâmico ou hipofisário).

O hipotireoidismo pode apresentar-se, portanto, com ou sem bócio; está associado a adinamia, ganho ou perda de peso sem relação com alteração do apetite, sonolência, constipação, baixo rendimento escolar, baixa estatura, atraso na idade óssea, e infantilismo ou, mais raramente, precocidade sexual. Essas manifestações clínicas dependem da idade da criança no início do quadro e da extensão da disfunção. Quanto mais tarde for adquirido, menor será a repercussão sobre o crescimento e o desenvolvimento. Todavia, as alterações mixedematosas da pele, a constipação, sonolência, e o declínio na atividade intelectual podem se manifestar em qualquer idade. A parada ou retardo do

crescimento em uma criança que até então crescia normalmente deve sempre alertar para a possibilidade de hipotireoidismo (FISHER *et al.*, 1991).

De fato, o crescimento é um processo complexo que envolve uma interrelação entre fatores genéticos, nutricionais e hormonais, entre os quais se incluem o GH, fatores de crescimento semelhantes à insulina (*insuline-like growth factors* - IGFs) e os hormônios tireoideanos. Até que se complete a maturação óssea e o fechamento das epífises, a deficiência do hormônio tireoideano leva a redução do crescimento somático, diminuição linear da velocidade de crescimento e atraso na maturação óssea (FISHER & POLK, 1995).

O hormônio tireoideano atua em todos os tecidos, incluindo cartilagem e osso. Sua ação depende da quantidade de hormônio livre na circulação, da ativação do T4 por meio de sua conversão para T3, e da natureza dos receptores dos hormônios tireoideanos nos tecidos, por meio dos quais eles exercem seu efeito biológico (EVANS, 1988; LAZAR, 1993).

Os hormônios tireoideanos têm, portanto, efeito direto sobre o crescimento esquelético, por meio de receptores presentes nos ossos (WILLIAMS *et al.*, 1985). Influenciam também, indiretamente, o desenvolvimento ósseo e o crescimento por meio de interação com o GH, interferindo na expressão do gene regulador desse hormônio e em sua secreção a nível hipofisário (WILLIAMS *et al.*, 1985; BRENT *et al.*, 1988), além de mediar a ação do IGF1 no tecido alvo (WOLF, INGBAR, MOSE, 1989).

O diagnóstico laboratorial do hipotireoidismo primário é feito pelo achado de níveis elevados de TSH, com níveis normais ou subnormais de T4 total e/ou livre. De acordo com o grau da falência da tireóide, pode ser subdividido em *hipotireoidismo franco*, em que há sintomas e sinais clínicos, níveis altos de TSH e baixos de T4; *hipotireoidismo leve*, em que é menor o grau de falência da glândula, com sintomas discretos e não específicos e sinais geralmente ausentes, níveis moderadamente elevados de TSH e T4 baixa ou normal; e *hipotireoidismo subclínico*, atualmente reconhecido como fase precoce assintomática da falência tireoideana, em que a redução da atividade tireoideana é compensada pelo aumento do TSH com manutenção do estado eutireoideano. Nesse último caso, o diagnóstico é dado pelo TSH basal levemente aumentado, T4 normal a baixa, e hiperresposta do TSH ao estímulo com o hormônio liberador da tireotrofina (TRH) (EVERED, 1986).

Doença tireoideana auto-imune crônica

O mixedema idiopático com infiltração linfocítica e atrofia da glândula tireóide foi a primeira variante clínica dessa doença a ser descrita, em 1888 (³REPORT OF A COMMITTEE OF THE CLINICAL SOCIETY OF LONDON). Outra variante foi descrita por ⁴HASHIMOTO (1912) em 4

³ Report of a Committee of the Clinical Society of London, 1888 apud Evered, 1986.

⁴ Hashimoto, 1912 apud Volpé, 1985.

mulheres com bócio assintomático, nas quais a glândula encontrava-se infiltrada por células plasmáticas e linfócitos, apresentando-se ainda com fibrose, atrofia parenquimatosa e degeneração eosinofílica em alguns ácinos.

Em crianças, a primeira variante clínica de tireoidite, infiltração linfocitária e aumento da tireóide foi publicada em 1938 por ⁵HELLWIG. A forma fibrosa também é encontrada em crianças (FOLEY *et al.*, 1968), porém a mais comum é a assintomática com aumento difuso da tireóide. Era uma patologia considerada rara na infância, até que a detecção de anticorpos antitireoideanos no soro desses pacientes permitisse um diagnóstico mais preciso (ROITT *et al.*, 1956).

A tireoidite de Hashimoto, também chamada tireoidite linfocítica crônica, é uma doença caracterizada por fibrose e infiltração de células linfocíticas e plasmáticas no estroma tireoideano, e é atualmente reconhecida como doença tireoideana auto-imune crônica (DAYAN & DANIELS, 1996). Existem várias formas de apresentação dessa doença, que podem refletir vários estágios de um mesmo processo patológico ou representar entidades clínicas distintas.

Não existe nenhuma classificação internacionalmente aceita para TAI (NAGATAKI *et al.*, 1993). Alguns autores, considerando ser esse um diagnóstico histológico, propõem que seja subdividida em tireoidite linfocítica (se somente a infiltração linfocitária estiver presente) e tireoidite de Hashimoto

⁵ Hellwig, 1938 *apud* Foley, 1996.

(se também forem observadas atrofia, fibrose e granulações eosinofílicas) (COSTA *et al.*, 1989).

A TAI é mais comum em adultos do que em crianças, no sexo feminino (F) do que no masculino (M), e em caucasóides do que em negróides, e é determinada por uma somatória de fatores genéticos e ambientais (herança multifatorial) (VOLPÉ *et al.*, 1973), sendo considerada a tireopatia mais freqüente na faixa etária pediátrica (SETIAN, 1989). Sua prevalência nos Estados Unidos é de 1,2% a 1,3% na faixa etária entre 11 e 18 anos, com um pico entre 13 e 14 anos e outro entre 16 e 17 anos, quando a razão de sexo é de 2F:1M (RALLISON *et al.*, 1975,1991). Raramente ocorre antes dos 4 anos de idade; recentemente foi publicado um caso singular em que o quadro se iniciou no primeiro ano de vida, com progressão rápida para hipotireoidismo (FOLEY *et al.*, 1994).

Sua prevalência aumenta progressivamente após a adolescência, atingindo o pico entre os 50 e 60 anos, quando passa a ser de 3% a 4%, com uma razão de sexo de 4 a 10F:1M (VOLPÉ *et al.*, 1973; PAI *et al.*, 1977). A prevalência de TAI em diferentes populações deve diferir na dependência de fatores como predisposição genética e ingestão de iodo, e outros ainda desconhecidos (BARSANO, 1981; SAFRAN *et al.*, 1987).

O encontro de anticorpos antitireoideanos em 30 a 50% dos familiares de indivíduos com TAI (HALL & STANBURY, 1967; VANHAELST *et al.*, 1972; FISHER, 1990), e a associação com determinados haplótipos complexo de histocompatibilidade, o HLA DR5 na forma acompanhada de bócio (FARID

et al., 1981) e o DR3 na forma atrófica (MOENS & FARID, 1978), reforçam a hipótese de que haja uma predisposição genética para o surgimento dessa doença (BECH *et al.*, 1977; WEISSEL *et al.*, 1980; FARID & BEAR, 1981).

Vários estudos sugerem que o cromossomo X tenha um papel central na síntese de anticorpos (BURCH & ROWELL, 1963; GRUÑEIRO DE PAPENDIECK *et al.*, 1987; LECORNU *et al.*, 1988; CUARTERO *et al.*, 1991), e que genes mutantes desse cromossomo, herdados de modo dominante, façam com que a mulher tenha uma chance pelo menos 2 vezes maior de apresentar distúrbios imunológicos. Existem evidências, ainda, de que o estrógeno pode afetar a expressão da doença auto-imune, podendo ser esse um fator a mais para explicar a maior incidência no sexo feminino (TALAL & ROUBINIAN, 1979).

O fator predisponente principal parece ser um defeito na imunorregulação, o qual, por sua vez, pode ser influenciado por hormônios, medicações (incluindo o iodo), infecção, *stress*, e pela idade (VOLPÉ, 1985). Há evidências de que a endocrinopatia auto-imune órgão-específica ocorre devido a um defeito no linfócito T supressor, permitindo que clones de linfócitos T *helper* antitreóide surgidos ao acaso não sejam suprimidos, como deveria normalmente ocorrer. Esses linfócitos T interagiriam com antígenos das células da tireóide estabelecendo uma resposta imune celular localizada, e ainda cooperariam com linfócitos B para a produção de imunoglobulinas necessárias à expressão dessa patologia. Tem sido demonstrado também o papel de células *killer* na indução da citólise. O aumento da prevalência da TAI

⁶ Hall & Stanbury, 1967 *apud* Volpé, 1986.

relacionada com o avançar da idade refletiria um declínio natural na função de linfócitos T supressores com o envelhecimento (VOLPÉ, 1985).

A TAI pode apresentar-se, na infância e adolescência, sob várias formas. Alguns pacientes não apresentam manifestações clínicas, e o diagnóstico, nesses casos, é feito pela função tireoideana alterada laboratorialmente, com ou sem anticorpos positivos, e/ou pelo achado de infiltração linfocítica na tireóide ao exame citológico. Outros podem, ainda, apresentar manifestações francas de doença tireoideana.

A forma mais comum, porém, observada principalmente nas primeiras duas décadas de vida, caracteriza-se por tireomegalia assintomática, pequena ou moderada e de consistência diminuída, palpada acidentalmente durante o exame físico; em geral não é acompanhada por folículos linfóides e adenopatia regional, como costuma ocorrer na terceira e quarta décadas de vida. Sintomas de compressão cervical são encontrados ocasionalmente. O quadro histológico é de infiltração linfocítica e, ocasionalmente, células eosinofílicas (VOLPÉ, 1978; FOLEY, 1982).

A forma atrófica costuma ser observada em adolescentes com mixedema, retardo no crescimento e atraso na idade óssea. Embora o bócio esteja presente na fase inicial da doença, a progressão do processo destrutivo na glândula faz com que esta se torne pequena, irregular, fibrótica, com consistência firme, podendo, assim, evoluir para atrofia (FOLEY, 1968; VOLPÉ, 1991).

Assim sendo, as características palpatórias da tireóide na TAI variam de acordo com a fase da doença. Via de regra, na fase inicial, a tireóide encontra-

se aumentada de volume, com consistência diminuída e superfície uniforme. À medida em que ocorre progressão da doença, a glândula torna-se firme, bocelada, com contornos irregulares, podendo tornar-se, por fim, atrófica. Considera-se, de fato, que o achado de tireóide com consistência firme, mesmo na ausência de tireomegalia, é indicativo de doença tireoideana, geralmente a TAI (RALLISON, 1975; MAHONEY, 1983; FOLEY, 1993).

O espectro da TAI em crianças inclui, portanto, bócio e/ou hipotireoidismo, e em alguns casos (5 a 10%), há uma fase inicial breve e transitória de tireotoxicose (SETIAN, 1989).

Na criança em idade escolar ou adolescente, 40 a 75% dos casos de bócio eutireoideano ocorrem por TAI (LING *et al.*, 1969, VOLPÉ, 1986; RALLISON *et al.*, 1991). Ao diagnóstico, a maioria dos pacientes (87%) são eutireoideanos, 3 a 10% apresentam hipotireoidismo, e em cerca de 3% observa-se hipertireoidismo. Nos casos em que não há anticorpos detectáveis (RALLISON *et al.*, 1991), somente a biópsia fará o diagnóstico definitivo (VOLPÉ, 1986). Dos que apresentam hipotireoidismo, 30% têm manifestações clínicas francas e 70% a forma leve (ALTER *et al.*, 1991).

A história natural da TAI surgida na idade escolar tem três caminhos: em cerca de um terço dos casos a doença pode remitir completamente, e a partir de então os pacientes podem permanecer normais, ou sofrer, posteriormente, uma recorrência da doença auto-imune. Em um terço deles evolui progressivamente para hipotireoidismo, e no terço restante os pacientes podem permanecer

cl clinicamente eutireoideanos por muitos anos, tornando-se, por fim, hipotireoideos (RALLISON,1991).

Alguns exames complementares não invasivos estão sendo descritos como auxiliares no diagnóstico da TAI, entre eles a ultra-sonografia, que auxilia na detecção da tireomegalia, mas cujos achados adicionais são inespecíficos. Dependendo do trabalho, em 18 a 77% dos adultos com essa patologia tireoideana pode ser observado um alargamento da tireóide com padrão de hipocogenicidade (SOSTRE *et al.*, 1991; NORDMEYER *et al.*, 1990). Em 86% das crianças, segundo SET *et al.* (1996), observa-se lesões hipocogênicas de 2 a 5mm distribuídas pela glândula, que é hiperecogênica em relação aos tecidos adjacentes. No entanto, até hoje apenas um grupo de pesquisadores (IVARSSON *et al.*, 1989) encontrou, em pacientes submetidos a biópsia de tireóide por agulha fina, uma associação maior entre TAI e achados ultra-sonográficos de hipocogenicidade do que entre TAI e a presença de anticorpos antitireoideanos.

A maioria dos pacientes apresentam anticorpos antitireoideanos detectáveis, como o antimicrosomal (AcM), antitireoglobulina (AcTg), TSH-bloqueador, TSH-estimulador, inibidor do crescimento da tireóide e outros. Demonstrou-se que a enzima peroxidase tireoideana é o principal antígeno microsomal (CZARNOCKA *et al.*, 1985; PORTMAN *et al.*, 1985; MARIOTTI *et al.*, 1987), sendo desenvolvido um teste específico por radioimunoensaio para a determinação dos anticorpos antitireoperoxidase (AcTPO) com o mesmo significado clínico que o tradicional AcM, porém com

um melhor valor preditivo por sua maior especificidade e sensibilidade (MARIOTTI *et al.*, 1990).

Os AcTPO e AcTg são os mais utilizados para corroborar o diagnóstico da TAI. O AcM ou AcTPO é o mais comumente detectado em pacientes com bócio e/ou hipotireoidismo, estando presente em 95% dos casos e sendo o primeiro a se elevar, ao passo que o AcTg está presente em 60% dos casos, com níveis mais altos na fase precoce da TAI, e raramente está presente na ausência do antimicrosomal (AMINO *et al.*, 1976; VOLPÉ, 1985; DAYAN & DANIELS, 1996, GREENSPAN, 1997). Esses anticorpos não parecem exercer uma citotoxicidade direta sobre a tireóide, mas, sim, refletir a infiltração linfocitária e o dano ao epitélio da glândula (FOLEY, 1996).

Tem sido evidenciada, ainda, uma categoria adicional de anticorpos, o anticorpo antiTGPO, que faz parte do subgrupo dos anticorpos antitireoglobulina e que tem reação cruzada com o AcTPO, (NAITO *et al.*, 1990; RUF *et al.*, 1990, 1992 e 1993). Alguns autores demonstraram que o anticorpo antiTGPO tem maior especificidade para TAI, e que há diminuição de seus níveis com a reposição hormonal (RUF *et al.*, 1994), porém são poucos os dados disponíveis sobre seu uso na avaliação clínica das doenças tireoideanas quando comparado com o AcTg e o AcTPO.

Vários são os métodos utilizados para mensuração dos anticorpos antitireoideanos, como hemaglutinação, imunoensaio enzimático (ELISA) e radioimunoensaio. Dentre eles, a hemaglutinação é o menos sensível (GREENSPAN, 1997). A prevalência da presença de anticorpos

antitireoideanos entre os casos de TAI varia, portanto, de acordo com o método utilizado, sendo de 76% com a hemaglutinação e de 93% com o radioimunoensaio (RALLISON *et al.*, 1975).

Na maioria das vezes, o surgimento dos anticorpos antitireoideanos é concomitante ao aparecimento do bócio, mas podem surgir posteriormente, ou, mais raramente, anteceder à tireomegalia (RALLISON, 1975).

A presença de anticorpos antitireoideanos não é patognomônica de TAI, já que títulos significativos podem ser encontrados em 10 a 15% dos indivíduos sem tireoidite (FISHER, 1990). Além disso, os anticorpos podem não ser detectados em 2% dos casos acompanhados de bócio e 30% dos pacientes com a forma atrófica. É freqüente que em escolares e adolescentes os títulos sejam menores do que os observados no adulto, ou até mesmo negativos (LOEB *et al.*, 1973). Dos que têm anticorpos positivos, 50 a 75% são eutireoideanos, 25 a 50% têm hipotireoidismo subclínico, e 5 a 10% apresentam hipotireoidismo numa fase clínica inicial (DAYAN & DANIELS, 1996).

Portanto, embora os anticorpos antitireoideanos sejam excelentes marcadores da doença auto-imune, sua presença não indica, necessariamente, doença tireoideana naquele momento, podendo corresponder à expressão de uma tireoidite auto-imune subclínica, possivelmente implicando em risco para alteração da função tireoideana (BETTERLE *et al.*, 1987; VANDERPUMP, 1995; BRYHNI *et al.*, 1996). Uma vez que a deterioração da função tireoideana somente se manifesta quando mais de 80% das células são destruídas (GORSUCH *et al.*, 1981; MIRAKIAN *et al.*, 1982; SHERBAUM *et al.*, 1986),

o período de latência para o aparecimento da sintomatologia pode ser muito longo (KHANGURE *et al.*, 1977).

O diagnóstico definitivo é baseado na biópsia com agulha de Silverman, que permite a obtenção de material mais adequado para análise, enquanto que a aspiração com agulha fina, método mais simples, fornece apenas o material citológico para análise. É característico de TAI o achado de infiltrado linfocitário, acompanhado de células plasmáticas e macrófagos. Pode haver ainda fibrose em graus variáveis, mais acentuada na forma atrófica; as chamadas *células de Hürthle*, células grandes com núcleo hipercromático e citoplasma eosinofílico e vacuolizado, são observadas tipicamente no adulto, e geralmente ausentes na criança e no adolescente (FOLEY, 1996).

Do ponto de vista prático, porém, ao se encontrar um paciente com bócio difuso, firme, bocelado ou lobulado, com título elevado ou moderado de anticorpos e/ou hipotireoidismo, não é necessário realizar a biópsia para o diagnóstico definitivo de TAI. Além disso, mesmo em casos de bócio difuso não acompanhado da presença de anticorpos séricos nem de hipotireoidismo, não está indicado e nem é necessário que o diagnóstico de TAI seja estabelecido por esse procedimento invasivo (VOLPÉ, 1986), já que o resultado do exame histológico não modifica o seguimento do paciente. A punção está indicada na presença de nódulos ou de aumento rápido do bócio para afastar patologias malignas.

O *diagnóstico presuntivo* de TAI pode ser feito, portanto, em todo paciente com bócio e/ou hipotireoidismo associado a títulos moderados ou

elevados de anticorpos antitireoideanos. Por outro lado, quando houver bócio e/ou hipotireoidismo na ausência de anticorpos antitireoideanos, ainda assim podemos *suspeitar* de TAI, desde que não haja outra causa aparente para a patologia tireoideana (TUNBRIDGE et al.,1977; TUNBRIDGE 1979, 1981). Finalmente, o achado de títulos elevados de anticorpos em indivíduos eutireoideanos sem tireomegalia pode ser considerado, como já foi dito anteriormente, *fator de risco* para alteração da função tireoideana (BETTERLE et al., 1987; BRYMNI et al., 1996).

Síndrome de Turner e Afecções Tireoideanas

A associação entre ST e TAI foi inicialmente descrita por ⁷ATRIA et al. (1948), que publicaram o achado pós-morte da glândula tireóide de pequeno volume com infiltração linfocitária em uma mulher de 20 anos com ST. Posteriormente, essa associação foi observada por vários outros autores (⁸FREY & HOFFMAN, 1959; ENGEL & FORBES, 1961; ⁹CHAPELLE, 1962; SPARKES & MOTULSKY, 1963; WILLIAMS et al., 1964; GRUMBACH & MORISHIMA, 1964; PAI et al., 1977; FLEMING, 1988). Deve-se a GRUMBACH & MORISHIMA (1964) a primeira descrição de associação entre ST e TAI em crianças.

⁷ Atria et al., 1948 apud Fleming et al., 1988.

⁸ Frey & Hoffman, 1959 apud Fleming et al., 1988.

⁹ Chappelle, 1962 apud Fleming et al., 1988.

O encontro de TAI preferencialmente nas portadoras de isocromossomo de braço longo do cromossomo X vem há muito tempo chamando a atenção dos pesquisadores (SPARKES & MOTULSKY, 1963; WILLIAMS *et al.*, 1964; PAI *et al.*, 1977; GRUÑEIRO DE PAPENDIECK *et al.*, 1987; LECORNU *et al.*, 1988; LARIZZA *et al.*, 1994). Recentemente, Kerdanet *et al.* (1994) confirmaram a existência de associação estatisticamente significativa entre essa aberração estrutural e a TAI quando comparada às demais alterações citogenéticas encontradas na ST.

São poucos e recentes os trabalhos que procuraram estimar a prevalência de disfunção tireoideana em pacientes com ST, e seus resultados diferem substancialmente. GERMAIN & PLOTNICK (1986) e GRUÑEIRO DE PAPENDIECK *et al.* (1987), avaliando pacientes na faixa etária pediátrica, estimaram essa prevalência em 22% e 55%, respectivamente.

GERMAIN & PLOTNICK (1986) verificaram a presença de anticorpos antitireoideanos em 100 pacientes com idades variando de 15 semanas a 19 anos (em média 12 anos), e em 87 delas foi avaliada ainda a função tireoideana. Em 22% dos casos esses autores observaram anomalias tireoideanas, caracterizadas pela presença de bócio e/ou hipotireoidismo (níveis elevados de TSH associados ou não a níveis baixos de T4 livre). Os anticorpos antitireoideanos estavam presentes em 50% dos casos, e observou-se ainda que a presença de anticorpos em crianças de até 10 anos não se correlacionava com um maior risco para o desenvolvimento de doença tireoideana. O valor

preditivo dos anticorpos foi positivo a partir dos 11 anos, alcançando valor significativo aos 13 anos de idade.

GRUÑEIRO DE PAPENDIECK *et al.* (1987), por sua vez, estudaram 49 pacientes na faixa etária de 2 a 17,5 anos. Encontraram bócio, anticorpos antitireoideanos positivos e/ou hipotireoidismo (níveis elevados de TSH e/ou níveis baixos de T4 livre, ou hiperresposta de TSH no teste de estímulo com TRH em 55% das pacientes. Foi observado hipotireoidismo com anticorpos positivos em 26,5% dos casos.

KERDANET *et al.* (1994) encontraram anticorpos positivos associados a hipotireoidismo e aumento, atrofia ou endurecimento da tireóide em 20,9% de suas pacientes, cujas idades variavam de 5,5 a 34 anos. No total da amostra, em 31% dos casos havia alguma alteração tireoideana. Esse trabalho foi o único onde os anticorpos foram mensurados em todos os casos por radioimunoensaio, sendo encontrados em 26,9% das pacientes.

RADETTI *et al.* (1995) observaram anticorpos antitireoideanos em 22,2% de suas pacientes, cujas idades variavam de 3,6 a 25,3 anos. Consideraram, porém, para o diagnóstico de TAI, a presença de anticorpos antitireoideanos associados ao achado ultra-sonográfico de hipoecogenicidade e heterogeneidade da tireóide, sugestivo, segundo esses autores, de uma marcada infiltração da glândula.

CHIOVATO *et al.* (1996), avaliando a função tireoideana, a presença de anticorpos antitireoideanos e os achados ultra-sonográficos da tireóide em 75 pacientes com ST na faixa etária de 0 a 30 anos, verificaram que em 10 casos (13,3%) havia doença tireoideana auto-imune, sendo 8 casos de hipotireoidismo, uma paciente eutireoideana e uma com doença de Graves. Esses autores demonstraram, ainda, que a freqüência de anticorpos era maior nessas pacientes do que em controles.

GERMAIN & PLOTNICK (1986) e CHIOVATO *et al.* (1996) observaram que, assim como entre mulheres normais, também nas pacientes com ST a prevalência de TAI aumenta com a idade. O mesmo não foi observado por GLUCK *et al.* (1992), possivelmente pelo fato desses autores terem excluído de sua amostra pacientes com disfunção tireoideana prévia. Verificou-se, ainda, que a associação entre ST e TAI não é observada ao nascimento, e que raramente está presente na infância.

A freqüência de anticorpos antitireóide em portadoras de ST é significativamente mais alta que na população geral. BRIGHT *et al.* (1982) encontraram anticorpos AcM e/ou AcTg em 21 das 24 pacientes estudadas, cuja idade era, em média, de 15,3 anos, com desvio padrão de 4,8 anos. Alguns trabalhos mostram aumento estatisticamente significativo na freqüência de anticorpos antitireoideanos após os dez anos de idade (PAI *et al.*, 1977; GERMAIN & PLOTNICK, 1986; KERDANET *et al.*, 1994), embora outros pesquisadores não tenham observado um aumento semelhante (LARIZZA *et al.*, 1994). Segundo MATHUR *et al.* (1991) e KERDANET *et al.* (1994), esses

anticorpos surgem, em média, aos 14,6 anos, sem diferença entre o grupo de pacientes com isocromossomo e os outros grupos.

Recentemente, WILSON *et al.* (1996) pesquisaram por ELISA a presença de anticorpos antitireoideanos em 60 meninas com ST na faixa etária de 1,3 a 21 anos (em média 11,5 anos) e em 50 mães de pacientes dessa amostra, comparando-as com um grupo controle. Encontrou uma frequência maior de anticorpos antitireoideanos tanto nas meninas com ST (30%) quanto em suas mães (22%) quando comparadas aos grupos controle (1,7 e 6,6%, respectivamente). Observou também que havia um pico na prevalência aos 13 anos de idade, e que a frequência de anticorpos AcTg era maior do que a de AcTPO, contrariamente ao que costuma ser observado. Estranhamente, não foi encontrada diferença significativa quanto à função tireoideana entre esses grupos.

Como o aumento da frequência de anticorpos antitireoideanos parece ocorrer durante o período peripuberal, alguns autores procuraram verificar se havia relação entre a época de início da tireoidite e a instituição de terapia estrogênica; não encontraram, porém, uma associação significativa (GRUÑEIRO DE PAPENDIECK *et al.*, 1987; RADETTI *et al.*, 1995).

Além das dosagens de anticorpos antitireoideanos, outros pesquisadores, como MAZZILI *et al.* (1992), realizaram teste de estímulo com TRH nas pacientes com ST entre 5,1 e 16,1 anos para avaliação funcional do eixo hipotálamo-hipófise-tireóide, não observando diferença estatisticamente significativa no valor do TSH em todos os estágios do teste entre as pacientes

com ST e controles e entre grupos de pacientes com diferentes resultados de cariótipo, afastando, assim, uma causa central da alteração da função tireoideana.

No que se refere à apresentação clínica do hipotireoidismo nas pacientes com ST, observa-se que, mesmo nas formas mais graves, e mesmo dentre as pacientes que apresentam anticorpos positivos, a minoria apresenta bócio pela palpação (33%) e pela ultra-sonografia (39%), mostrando que a forma atrófica deve ser a mais freqüente (RADETTI *et al.*, 1995). A menor freqüência de bócio distingue as crianças com TAI e ST daquelas não portadoras dessa síndrome, nas quais o bócio está presente em 85% dos casos (RALLISON, 1975).

A causa da maior freqüência de TAI nas pacientes com ST ainda não está esclarecida. FLEMING *et al.* (1988) acreditam não ser a disgenesia gonadal a causa do distúrbio auto-imune, mas sim o desequilíbrio de material genético decorrente da anomalia do cromossomo X, já que, segundo esses autores, embora 48% das mulheres adultas com ST exibam evidências imunológicas de TAI, essas alterações são encontradas em apenas 9% das pacientes com disgenesia gonadal de outra etiologia.

É importante salientar que na maioria dos trabalhos aqui citados a elucidação diagnóstica baseou-se apenas na presença de anticorpos antitireoideanos e de hipotireoidismo, com exceção de RADETTI *et al.* (1995) e CHIOVATO *et al.*, (1996), que se utilizaram também do achado ultra-sonográfico; em nenhum deles houve confirmação histológica por biópsia.

Finalmente, o estudo dos antígenos de histocompatibilidade (HLA) em pacientes com ST mostra que, entre elas, não há aumento de frequência dos antígenos DR, comumente associados a doenças auto-imunes (LARIZZA *et al.*, 1989).

Em síntese, diversos estudos vêm demonstrando que a TAI é um achado comum nas portadoras de ST, cursando com quadro clínico pouco evidente associado a uma baixa frequência de bócio. A pesquisa rotineira e periódica de disfunção tireoideana é, portanto, mandatória, particularmente naquelas com isocromossomo X e na faixa etária de 10 a 20 anos.

Além de todas as conseqüências metabólicas usuais, o não diagnóstico de hipotireoidismo em pacientes com ST pode prejudicar o efeito da terapia de promoção do crescimento, e, teoricamente, acentuar ainda mais o retardo de crescimento, embora os poucos trabalhos que analisaram o efeito do hipotireoidismo sobre o crescimento não tenham observado aumento da velocidade de crescimento com a terapêutica com levo-tiroxina (HOCHBERG *et al.*, 1980; ¹⁰TREUSSARD, 1986). Além disso, o hipotireoidismo não tratado pode ainda levar a dislipidemia (VALDERMARSSON *et al.*, 1983) e subsequente risco de doença coronariana (BASTENIE *et al.*, 1977).

Apesar disso, são poucos os trabalhos com ampla casuística encontrados na literatura pertinente que procuram estimar a frequência de TAI nessas pacientes - apenas dois com pacientes da faixa etária pediátrica, com resultados bastante diferentes (GERMAIN & PLOTNICK, 1986; GRUÑEIRO DE

¹⁰ Treussard, 1986 *apud* Massa *et al.*, 1993.

PAPENDIECK *et al.*, 1987), e apenas dois buscando uma correlação com a idade (GERMAIN & PLOTNICK, 1986; CHIOVATO *et al.*, 1996).

OBJETIVO

O presente estudo tem como finalidade verificar a frequência, em nosso meio, de doença tireoideana auto-imune entre pacientes com síndrome de Turner na faixa etária de até 20 anos, e pesquisar sua associação com as diversas alterações citogenéticas.

CASUÍSTICA E METODOLOGIA

A casística foi composta por 71 pacientes com diagnóstico citogenético de síndrome de Turner, realizado pelo Laboratório de Citogenética do Departamento de Genética Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM-UNICAMP), com idade entre zero e 20 anos, em acompanhamento nos Ambulatórios de Endocrinologia Geral, Endocrinopediatria, Crescimento e Desenvolvimento, e de Adolescentes do Hospital de Clínicas (HC-UNICAMP).

Tais pacientes foram divididas em 3 grupos de acordo com a alteração citogenética: um composto por aquelas com monossomia do cromossomo X, outro por pacientes portadoras de mosaicismo sem aberrações estruturais de X, e o último por aquelas com aberrações estruturais de X com ou sem mosaicismo.

A avaliação tireoideana compreendeu as dosagens de tiroxina livre (T4L) e total (T4T), hormônio estimulador da tireóide - ultra-sensível (TSH-US), anticorpos antitireoideanos antitireoperoxidase (AcTPO) e antitireoglobulina (AcTG), realizados nos laboratórios de Fisiologia (Departamento de Patologia Clínica) e de Endocrinologia (Disciplina de Endocrinologia do Departamento de Clínica Médica) da FCM-UNICAMP.

Os hormônios tireoideanos (T4L e T4T) e TSH-US foram mensurados no soro por reação imunoenzimática fluorimétrica com *kits* comerciais da marca Dade International Inc., e os anticorpos antitireoideanos por imunensaio radiométrico com *kits* comerciais da marca Farma APS.

A tireomegalia foi diagnosticada quando o lobo lateral da tireóide era maior do que a falange terminal do polegar da paciente que estava sendo examinada, segundo critério da Organização Mundial de Saúde (MAHONEY, 1987), empregando-se ainda uma modificação dos critérios da OMS para registrar o tamanho do bócio: grau I - glândula tireoideana facilmente palpável mas não visível mesmo com o pescoço estendido; grau II - glândula tireoideana visivelmente aumentada quando o pescoço é estendido; grau III - glândula tireoideana visivelmente aumentada na posição normal do pescoço; e grau IV - bócio muito grande (TROWBRIDGE *et al.*,1975).

O teste de estímulo com o hormônio liberador da tireotrofina (TRH) para diagnóstico de hipotireoidismo tornou-se desnecessário com a existência de ensaios modernos de alta sensibilidade para o TSH, sendo então o hipotireoidismo primário definido pelo achado de TSH-US elevado associado ou não a níveis baixos de T4T ou T4L (LAZARUS, 1993).

Foram consideradas seguramente portadoras de tireoidite auto-imune (TAI) crônica as pacientes que apresentavam títulos significativos de anticorpos antitireoideanos (AcTPO e/ou AcTG) associados a hipotireoidismo primário e/ou tireomegalia. Nos casos de hipotireoidismo e/ou tireomegalia sem anticorpos positivos, a TAI foi considerada a hipótese mais provável. Níveis aumentados de anticorpos antitireoideanos sem hipotireoidismo nem tireomegalia foram encarados, por sua vez, como fator de risco para disfunção tireoideana.

Nas pacientes com bócio tireoideano sem hipotireoidismo e sem anticorpos positivos procurou-se realizar, ainda, biópsia por punção com agulha fina, para o diagnóstico citológico de TAI pelo Departamento de Anatomia Patológica da FCM-UNICAMP.

Sabendo que em muitos casos seriam avaliadas pacientes acompanhadas há algum tempo com dosagens hormonais e de anticorpos, incluindo algumas com diagnóstico prévio de TAI e/ou hipotireoidismo, encontramos na situação de incluir essas pacientes na amostra mais de uma vez (uma vez em cada faixa etária na qual tiver sido avaliada), ou contá-las uma única vez, considerando apenas o exame feito pela autora deste projeto.

Após considerar todas as dificuldades que adviriam da inclusão das pacientes na amostra mais de uma vez, incluindo, principalmente, as diferentes técnicas laboratoriais para detecção de anticorpos antitireoideanos que vêm sendo utilizadas no HC-UNICAMP ao longo dos anos, optamos pela realização de um estudo transversal.

Os dados foram analisados estatisticamente por meio do teste do qui-quadrado, teste exato de Fisher, e teste não-paramétrico de Mann-Whitney.

As variáveis contínuas serão apresentadas em gráficos do tipo *box-plot* contendo os percentis 25, 50 e 75, e, ainda, os limites para o intervalo de confiança de 95%.

RESULTADOS

Os resultados obtidos neste trabalho referentes à função tireoideana, presença de anticorpos antitireoideanos e tireomegalia nas 71 pacientes com síndrome de Turner (ST) encontram-se resumidos na Tabela I. Dentre essas pacientes, 11 (15,5%) apresentavam hipotireoidismo, 17 (23,9%) tinham títulos significativos de anticorpos antitireoperoxidase (AcTPO) e/ou antitireoglobulina (AcTG), e 24 (33,8%) apresentavam tireomegalia. Dentre as 17 pacientes com anticorpos positivos, 7 apresentavam hipotireoidismo.

A distribuição dos casos de hipotireoidismo segundo a faixa etária pode ser observada na Figura 1. Não foram encontrados casos de hipotireoidismo antes dos 4 anos de idade; por outro lado, a freqüência foi máxima a partir dos 16 anos (29%). A maior freqüência de casos de hipotireoidismo com o passar da idade pode ser melhor visualizada na Figura 2, que compara a idade das pacientes eutireoideanas e hipotireoideanas.

Embora a freqüência de hipotireoidismo entre as pacientes com 12 anos ou mais (8/39) não seja significativamente superior àquela observada entre as pacientes com menos de 12 anos (3/32) ($P=0,169$), a média de idade das pacientes com hipotireoidismo (14,2 anos) tende a ser significativamente maior que a das pacientes com função tireoideana normal (10,8 anos) (teste de Mann-Whitney: $P=0,052$).

Tabela I - Achados relativos à função tireoideana, presença de anticorpos antitireoideanos e de tireomegalia em 71 pacientes com síndrome de Turner segundo a faixa etária.

faixa etária (anos)	hipotireoidismo	anticorpos positivos	bócio	n	grau de tireomegalia
[0-4[-	-	-	9	
<i>Subtotal</i>				9	
[4-8[-	-	-	6	
	+	-	-	1	
	-	+	-	1	
	-	-	+	2	2 GI
<i>Subtotal</i>				10	
[8-12[-	-	-	7	
	+	+	+	2	1 GII, 1 GIII
	-	+	+	1	1 GIII
	-	-	+	3	1 GI, 2 GII
<i>Subtotal</i>				13	
[12-16[-	-	-	8	
	+	+	-	1	
	+	-	-	1	
		+	-	2	
	-	-	+	6	5 GI, 1 GII
<i>Subtotal</i>				18	
[16-20[-	-	-	6	
	+	+	+	3	2 GI, 1 GII
	+	+	-	1	
	+	-	+	1	1 GI
	+	-	-	1	
	-	+	+	3	3 GI
	-	+	-	3	
	-	-	+	3	1 GI, 2 GII
<i>Subtotal</i>				21	
Total	11*	17*	24*	71	15GI, 7GII, 2GIII

*soma realizada a partir do número (n) de pacientes que apresentaram essa característica em cada uma das diferentes combinações por faixa etária

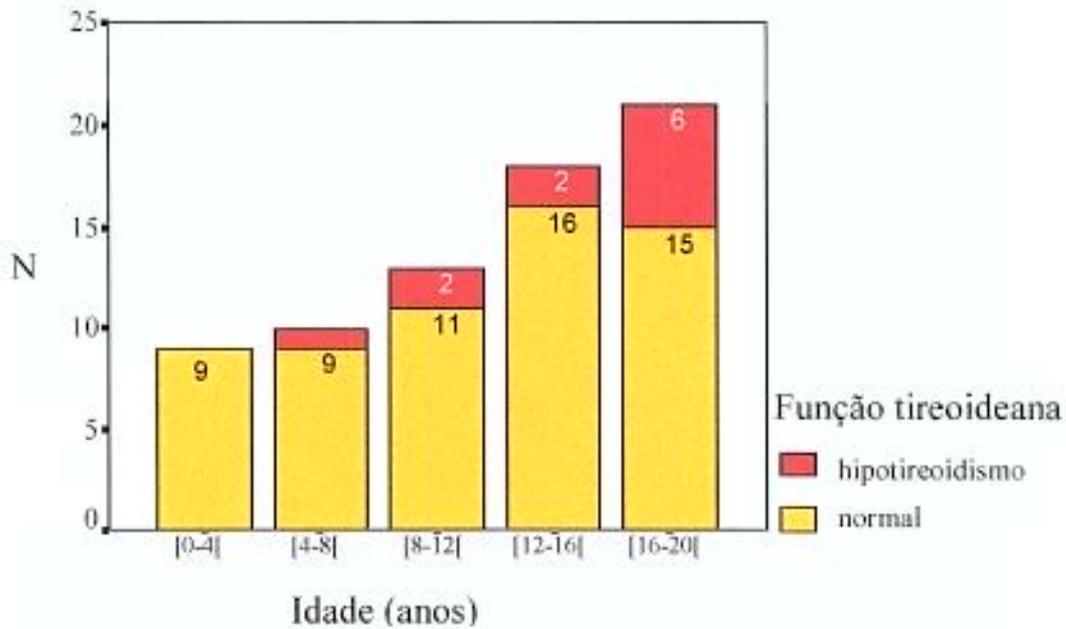


Figura 1 - Distribuição das pacientes com síndrome de Turner segundo a faixa etária e a função tireoideana.

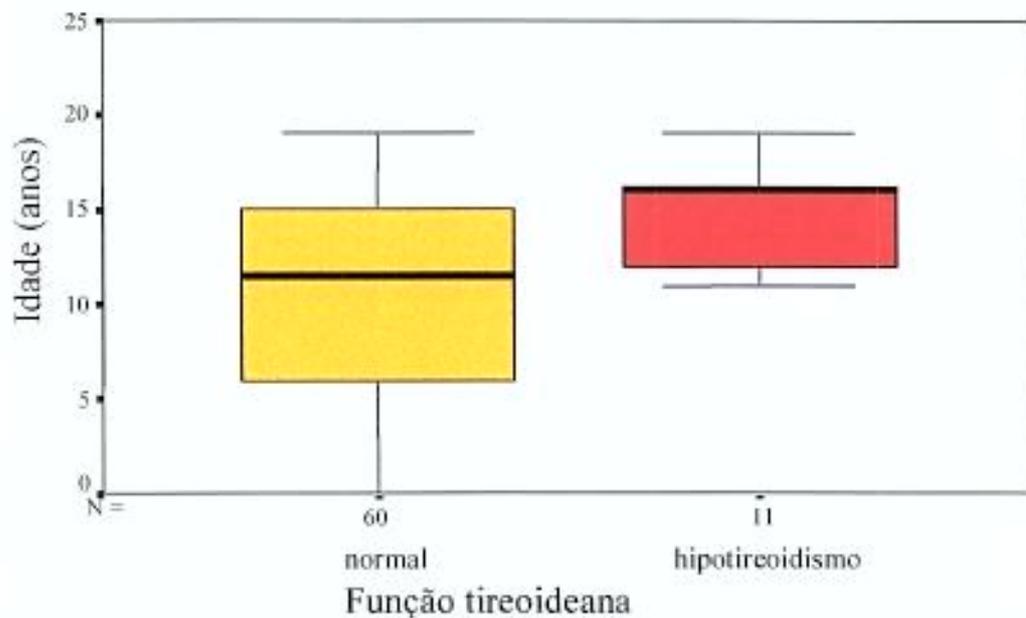


Figura 2 - Distribuição da idade das pacientes com síndrome de Turner segundo a função tireoideana.

A distribuição das pacientes com anticorpos positivos segundo a faixa etária pode ser observada na Figura 3. De modo semelhante ao ocorrido com a função tireoideana, também não foram observados anticorpos positivos antes dos 4 anos de idade, e a frequência foi máxima a partir dos 16 anos (48%). Foi significativa a diferença entre a proporção de pacientes com anticorpos positivos com 12 anos ou mais (13/39) e aquelas com menos de 12 anos (4/32) ($P= 0,037$). Essa maior frequência de anticorpos positivos com o passar da idade pode ser melhor visualizada na Figura 4, que compara a idade das pacientes com e sem anticorpos positivos. De fato, a média de idade das pacientes com AcTPO e/ou AcTG positivos (14,9 anos) foi significativamente maior que a das pacientes sem alterações imunológicas detectáveis (10,2 anos) (teste de Mann-Whitney: $P=0,0008$).

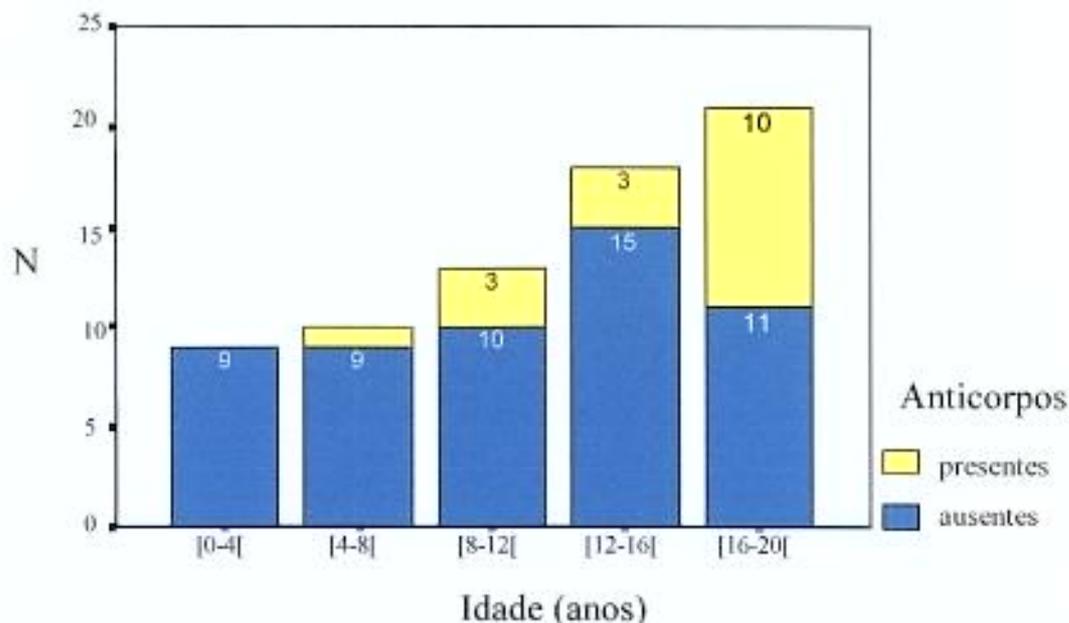


Figura 3 - Distribuição das pacientes com síndrome de Turner segundo a faixa etária e a presença de anticorpos antitireoideanos.

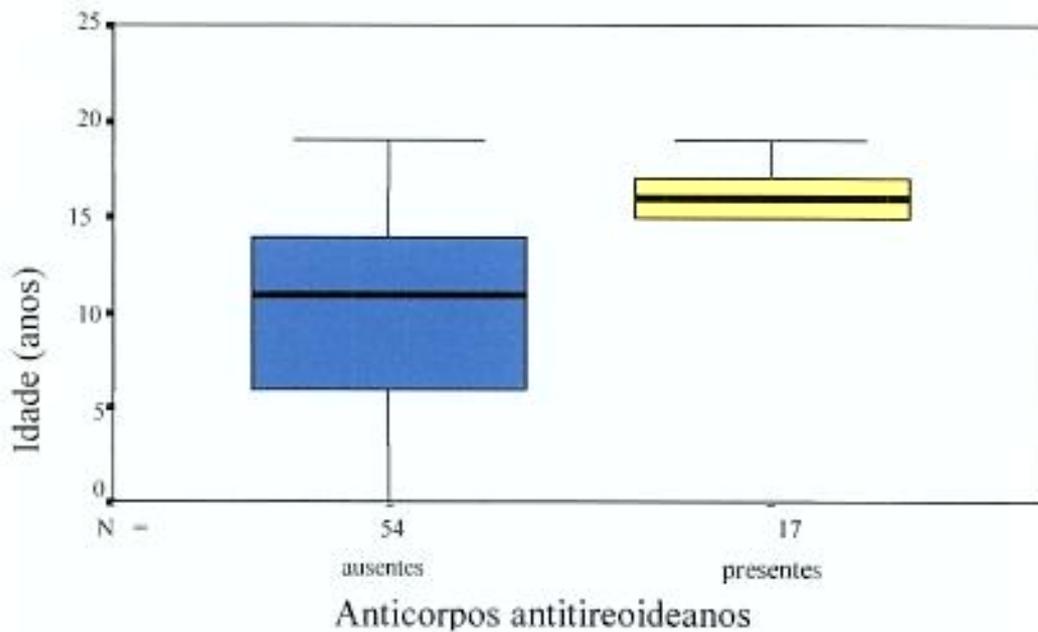


Figura 4 - Distribuição da idade das pacientes com síndrome de Turner segundo a presença de anticorpos antitireoideanos.

Dentre os 17 casos em que havia títulos significativos de anticorpos antitireoideanos, 6 apresentavam apenas oAcTPO, 4 apenas o AcTG, e em 7 estavam presentes os dois tipos de anticorpos.

A Figura 5 mostra a distribuição das pacientes com anticorpos positivos segundo o tipo de aberração cromossômica; não se observa diferença estatisticamente significativa ($X^2_{(GL=2)} = 0,49$; $P=0,98$).

A Figura 6 mostra a distribuição das pacientes segundo o tipo de cariótipo e a função tireoideana; também aqui não há diferenças significativas ($X^2_{(GL=2)} = 2,47$; $P=0,29$).

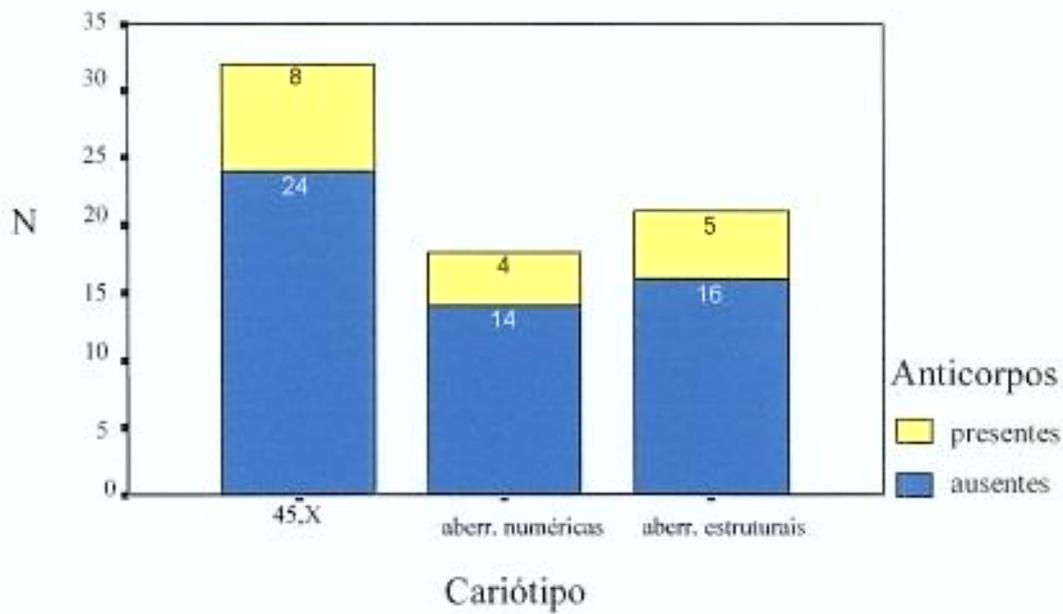


Figura 5 - Distribuição das pacientes com síndrome de Turner segundo o tipo de aberração cromossômica e a presença de anticorpos antitireoideanos.

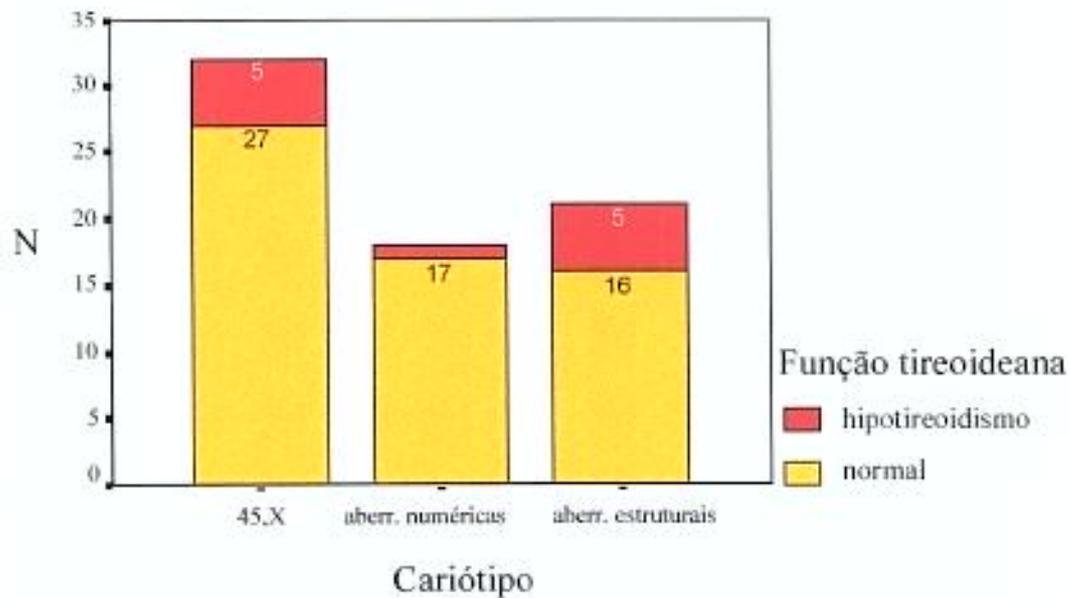


Figura 6 - Distribuição das pacientes com síndrome de Turner segundo o tipo de aberração cromossômica e a função tireoideana.

Tireomegalia foi observada em 24 casos (34%), sendo 15 grau I, 7 grau II e 2 grau III. Havia títulos significativos de anticorpos em 9 dessas pacientes (37,5%), sendo 5 com bócio grau I, 2 das que apresentavam bócio grau II, e as 2 com grau III. A distribuição das pacientes com bócio segundo a faixa etária encontra-se na Figura 7. Embora não haja diferença significativa quando se compara a proporção de pacientes com bócio antes dos 12 anos (8/32) e após essa idade (16/39) ($X^2_{(GL=1)} = 2,02$; $P=0,15$), a média da idade das pacientes com bócio (13,6 anos) foi significativamente superior à daquelas sem tireomegalia (10,2 anos) (teste de Mann-Whitney; $P= 0,023$) (Figura 8). A análise do grau de tireomegalia segundo a faixa etária (Figura 9) revela que os graus II e III predominam na faixa etária de 8 a 12 anos, e que o grau I é predominante nas demais.

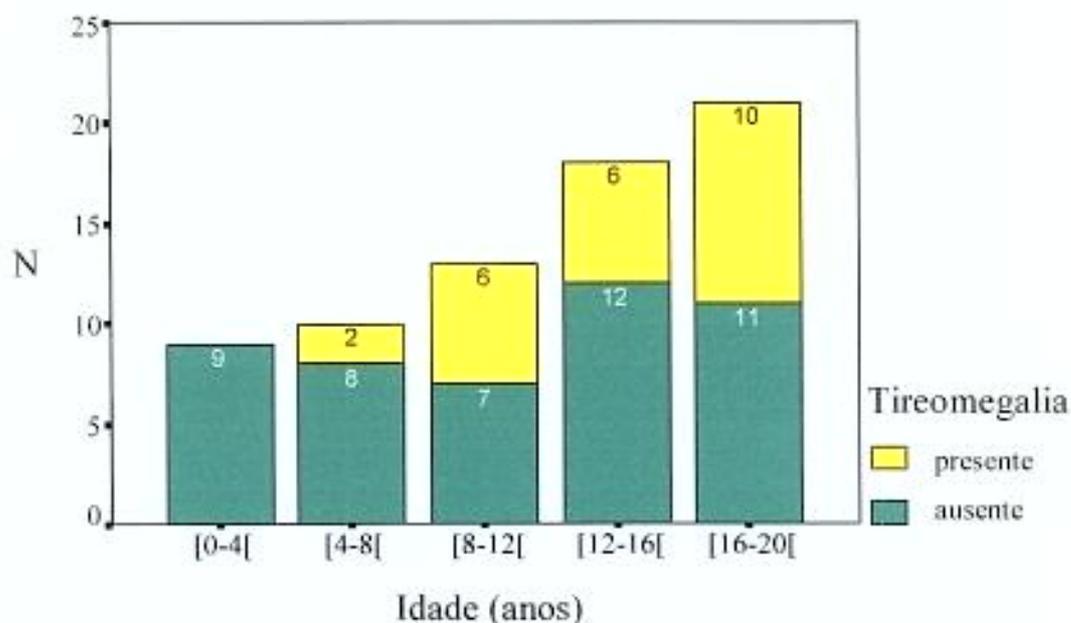


Figura 7 - Distribuição das pacientes com síndrome de Turner segundo a faixa etária e a presença de tireomegalia.

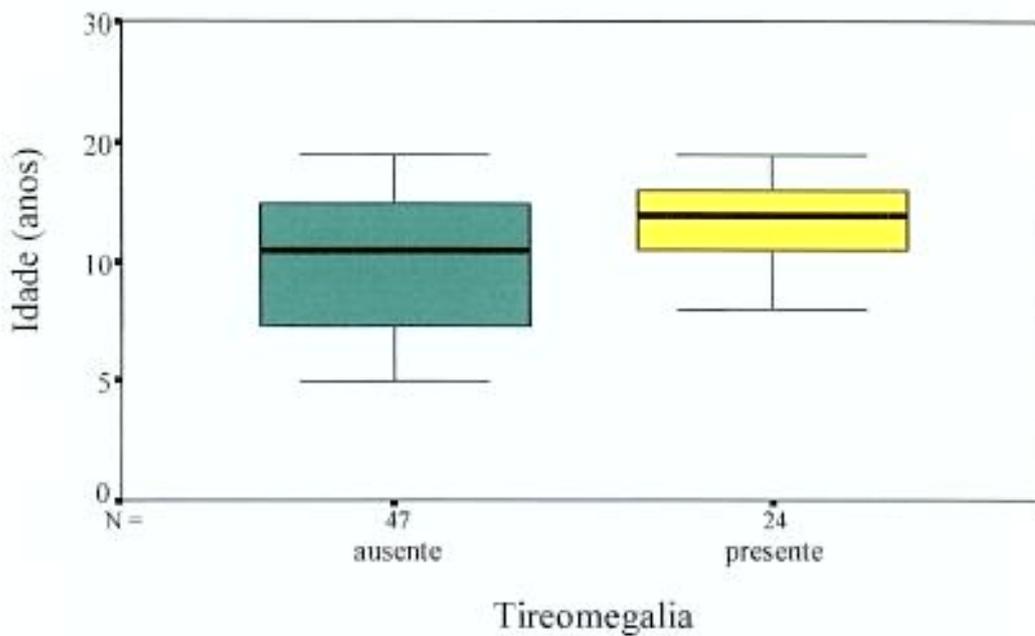


Figura 8 - Distribuição da idade das pacientes com síndrome de Turner segundo a presença de tireomegalia.

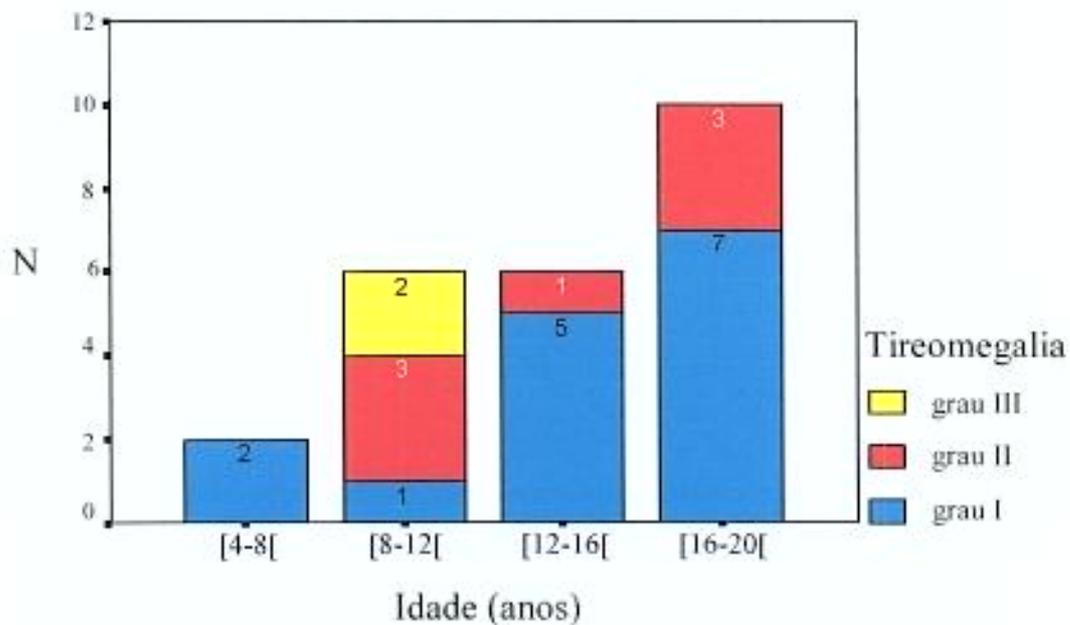


Figura 9 - Distribuição das 24 pacientes com síndrome de Turner que apresentam bócio segundo a faixa etária e o grau da tireomegalia.

A distribuição do total de pacientes segundo os resultados obtidos neste trabalho pode ser visualizada com facilidade na Figura 10. Por outro lado, se levarmos em conta a faixa etária, veremos que a frequência de patologias tireoideanas (hipotireoidismo e/ou anticorpos positivos e/ou tireomegalia) aumenta acentuadamente com a idade, tanto se forem levados em conta os casos de bócio grau I com anticorpos negativos quanto se esses casos forem desconsiderados (Tabela II). Não se observa, ainda, diferenças significativas na frequência de patologias tireoideanas nos diferentes grupos de pacientes segundo o cariótipo (Tabela III).

Finalmente, das quatro punções realizadas, em pacientes que apresentavam tireomegalia sem hipotireoidismo nem anticorpos positivos, três não foram bem sucedidas (não se obteve material suficiente para análise) e em uma somente se obteve material colóide.

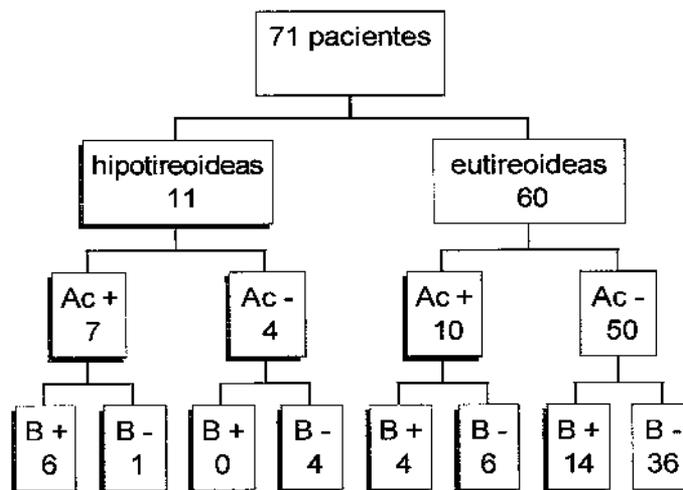


Figura 10 - Distribuição das 71 pacientes com síndrome de Turner segundo a função tireoideana, a presença de anticorpos antitireoideanos e tireomegalia (Ac= anticorpos, B= bócio).

Tabela II - Freqüência de patologias tireoideanas (hipotireoidismo e/ou anticorpos positivos e/ou tireomegalia) segundo a faixa etária das 71 pacientes com síndrome de Turner, e na dependência de levar-se em conta ou não os casos de tireomegalia grau I com anticorpos negativos.

		hipotireoidismo e/ou anticorpos positivos e/ou tireomegalia	
faixa etária (anos)	n	Incluindo bócio GI sem anticorpos	excluindo bócio GI sem anticorpos
[0-4[9	0	0
[4-8[10	4 (40%)	2 (20%)
[8-12[13	6 (46%)	5 (38%)
[12-16[18	10 (56%)	5 (28%)
[16-20[21	15 (71%)	14 (67%)
Total	71	35	26

Tabela III - Freqüência de patologias tireoideanas (hipotireoidismo e/ou anticorpos positivos e/ou tireomegalia) segundo o tipo de aberração cromossômica encontrado nas 71 pacientes com síndrome de Turner.

cariótipo	n	Hipotireoidismo e/ou anticorpos positivos e/ou tireomegalia
45,X	32	15
mosaicos		
45,X/46,XX	17	8
45,X/46,XY	1	1
aberrações estruturais		
isocromossomo de braço longo do X	10	6
deficiência de braço longo do X	2	1
cromossomo X em anel	5	2
cromossomo marcador	4	2
Total	71	35

DISCUSSÃO

A maior dificuldade em se investigar a frequência de tireoidite autoimune (TAI), tanto em indivíduos cromossomicamente normais quanto em pacientes com síndrome de Turner (ST), reside na grande variabilidade na expressão clínica e laboratorial dessa patologia tireoideana. A TAI pode manifestar-se com e sem tireomegalia, com e sem alteração da função tireoideana, e com e sem anticorpos antitireoideanos mensuráveis no soro.

Uma vez que o benefício individual da comprovação histopatológica não é superior ao risco do procedimento de punção da glândula tireóide, não existe, no momento, um marcador clínico ou laboratorial de alta sensibilidade e especificidade para a TAI.

As frequências de hipotireoidismo adquirido (15,5%), anticorpos antitireoideanos (23,9%) e tireomegalia (33,8%) observadas entre as 71 pacientes com síndrome de Turner na faixa etária pediátrica avaliadas neste trabalho são muito superiores àquelas estimadas em outras populações, de 0,04 a 0,06 % (LAFRANCHI, 1979; RALLISON, *et al.*, 1991), 1,7% (WILSON *et al.*, 1996) e 3 a 7% (TROWBRIDGE *et al.*, 1975; RALLISON *et al.*, 1974, 1991), respectivamente. Infelizmente, o fato de não haver estimativas semelhantes para a população brasileira não permite que se comprove que a magnitude das frequências encontradas em pacientes com ST seja estatisticamente superior à de indivíduos cromossomicamente normais.

A frequência observada de pacientes com disfunção tireoideana entre aquelas que apresentavam anticorpos positivos observada neste trabalho (7/17)

foi semelhante à encontrada por CHIOVATO *et al.* (1996), de 7/15. Esses autores, porém, realizaram a dosagem de anticorpos por hemaglutinação, método sabidamente menos sensível que o radioimunoensaio.

Trinta e cinco (cerca de 50%) das 71 pacientes com ST que fizeram parte da casuística deste trabalho apresentavam algum tipo de patologia tireoideana: em 11 casos havia *seguramente* uma *tireoidite auto-imune* (7 casos de hipotireoidismo e 4 de bócio eutireoideano com anticorpos positivos), em 18 uma *patologia tireoideana provavelmente auto-imune* (4 casos de hipotireoidismo e 14 de bócio eutireoideano com anticorpos negativos), e 6 pacientes apresentavam *risco de desenvolvimento de disfunção tireoideana (possível tireoidite subclínica)* (anticorpos antitireoideanos positivos).

Se forem subtraídos dos 14 casos de bócio com anticorpos negativos as 9 pacientes em que a tireomegalia era de grau I, sujeita a questionamentos quanto à técnica de palpação, ainda assim a frequência de patologias tireoideanas atuais ou de pacientes com risco real de desenvolvê-las seria muito alto, de 26/71 ou 36,6%.

No entanto, a análise da frequência de casos com hipotireoidismo e/ou anticorpos antitireoideanos positivos e/ou tireomegalia por faixa etária (Tabela II) mostra um decréscimo acentuado na proporção de patologias tireoideanas nas pacientes com 12 a 16 anos (28%) quando não se leva em consideração 5 pacientes dessa faixa etária com bócio grau I e anticorpos negativos. Esse decréscimo, ao contrariar a tendência de aumento gradual na

freqüência dessas patologias (de 38% de 8 a 12 anos para 67% de 16 a 20 anos), indica que a avaliação desse grau mínimo de tireomegalia esteja de fato correta, e que esses casos devam ser levados em consideração.

Assim sendo, a freqüência de patologias tireoideanas observada neste trabalho (cerca de 50%) aproxima-se daquela encontrada por GRUÑEIRO DE PAPENDIECK *et al.* (1987), que foi de 55%. Além disso, de modo semelhante ao observado por GERMAIN & PLOTNICK (1986) e CHIOVATO *et al.* (1996), houve um aumento na freqüência dessas patologias com a idade. De fato, não foram observadas patologias tireoideanas antes dos 4 anos de idade, e sua freqüência aumentou progressivamente a partir de então, sendo máxima após os 16 anos. Esses achados reforçam a necessidade de se avaliar periodicamente a função tireoideana e de se pesquisar a presença de anticorpos antitireoideanos em pacientes com ST.

Embora seja descrita uma freqüência maior de hipertireoidismo em pacientes com ST comparada com a população geral, nenhum caso foi diagnosticado em nossa amostra, o que demonstra que o hipotireoidismo é a principal alteração da função tireoideana a ser pesquisada nesses pacientes.

É possível que algumas delas tenham passado pela fase transitória de hipertireoidismo antes do diagnóstico em nosso serviço; por outro lado, é possível também que a fase transitória, que é rara, mesmo em pacientes cromossomicamente normais, seja ainda menos freqüente e/ou mais rápida em

pacientes com ST, que parecem evoluir mais rapidamente para atrofia da glândula.

Não foi encontrada, ainda, uma associação entre a presença de hipotireoidismo ou anticorpos e o tipo de aberração cromossômica que determinou a ST. Desse modo, em todos os casos, e não só os de isocromossomo de braço longo do cromossomo X, está indicada a avaliação periódica da tireóide. Esta deve ser anual a partir dos 4 anos, e com intervalos menores a partir da adolescência.

A frequência de bócio observada nas pacientes com hipotireoidismo (6/11 ou 54,5%) foi intermediária entre aquela verificada em crianças e adolescentes da população em geral com TAI (85%) (RALLISON *et al.*, 1975), e a observada por RADETTI *et al.* (1995) em pacientes com ST (33%). Considerando, ainda, que 3 desses 6 casos eram de bócio grau I, e que os dois únicos casos de bócio grau III e 3 dos 7 casos de grau II foram observados na faixa etária de 8 a 12 anos (o que sugere evolução rápida no sentido de fibrose e atrofia), é possível concordar com a opinião de RADETTI *et al.* (1995), segundo os quais na ST a forma atrófica da TAI deve ser a mais comum.

Embora pouco se saiba a respeito da etiologia da TAI na população em geral, do motivo que leva à predisposição ao aparecimento dessa patologia em determinadas famílias, e do porquê da predileção pelo sexo feminino, a maior frequência de patologia tireoideana auto-imune em pacientes com ST sugere uma participação de genes do cromossomo X que escapam à inativação, e que

se encontram em dose única nas pacientes com essa síndrome. Por outro lado, sabendo que os haplótipos de HLA em pacientes com ST e TAI não são os mesmos encontrados em pacientes cromossomicamente normais com essa patologia tireoideana, não é possível deixar de considerar a hipótese de que nessas pacientes a etiologia de TAI seja diferente daquela na população geral. É possível, porém, que do estudo das características imunológicas da ST sejam obtidas respostas fundamentais acerca da origem das patologias auto-imunes em indivíduos cromossomicamente normais.

CONCLUSÕES

1. As freqüências de hipotireoidismo adquirido, anticorpos antitireoideanos e tireomegalia nas pacientes com síndrome de Turner na faixa etária pediátrica são superiores àquelas observadas em indivíduos cromossomicamente normais de outras populações. O fato de não existir estimativas para a população brasileira, porém, não permite que se comprove que essas freqüências são significativamente superiores as de indivíduos cromossomicamente normais em nosso meio.

2. Não são observadas patologias tireoideanas nessas pacientes antes dos 4 anos de idade; por outro lado, a freqüência desses achados é máxima a partir dos 16 anos. A média de idade das pacientes com hipotireoidismo, anticorpos positivos e tireomegalia é significativamente maior que a das pacientes sem essas alterações.

3. A baixa freqüência de bócio nas pacientes com ST e hipotireoidismo sugere que a forma atrófica seja, de fato, a mais comum nessas pacientes.

4. Não há associação entre o tipo de aberração cromossômica e a presença de patologias tireoideanas.

5. É mandatória a avaliação anual da função tireoideana e da presença de anticorpos antitireoideanos nessas pacientes a partir dos 4 anos de idade e com intervalos menores a partir da adolescência, independente da presença de bócio e do tipo de aberração cromossômica.

SUMMARY

Turner syndrome (TS) is a well-known disorder of the sex chromosomes resulting in the loss of all or part of an X chromosome, with wide phenotypic and cytogenetic variability. It is characterized by a female phenotype with short stature and gonadal dysgenesis, and also congenital malformations and dysmorphic signs. Patients with TS have an increased risk for some acquired diseases, particularly auto-immune thyroiditis (AIT). The association of AIT and TS is frequently mentioned in the literature since 1948, but studies on its prevalence among paediatric patients are rare, and their results are widely different. When compared with normal girls with AIT, patients with TS have a milder clinical picture of hypothyroidism, and thyromegaly is less common, which makes diagnosis more difficult. This work was carried out to study the frequency of thyroid disease among paediatric patients with TS. We evaluated 71 patients with TS whose ages ranged from 0 to 20 years, and whose diagnosis was established by karyotyping. Serum from those girls was obtained to evaluate the levels of free and total thyroxine (T4) and ultra-sensitive thyroid-stimulating hormone (TSH) (fluoroimmunoassays), and thyroid antibodies - thyroglobulin and thyroperoxidase antibody tests (radioimmunoassays). The presence of thyromegaly was also recorded. Among those patients, 11 (15.5%) had hypothyroidism, 17 (23.9%) had thyroid antibodies, and 24 (33.8%) had thyromegaly. There was an increase on the prevalence of hypothyroidism, thyroid antibodies and thyromegaly with age: no thyroid pathology was observed before 4 years, and the highest frequencies were observed after 16 years (hypothyroidism: 29%; thyroid antibodies: 48%; thyromegaly: 37.5%). Moreover, the mean age of patients with these thyroid pathologies was significantly higher than that of patients without them. The frequency of thyromegaly among patients with hypothyroidism was low, which

confirms previous observations that the atrophic form seems to be more common. The evaluation of thyroid function must be done as a routine in all cases of TS, and the high prevalence of thyroid disease among paediatric patients reinforces the need for early diagnosis of this disorder.

*REFERÊNCIAS
BIBLIOGRÁFICAS*

- ALBRIGHT, F.; SMITH, P.H.; FRASER, R. - A syndrome characterized by primary ovarian insufficiency and decreased stature: report of all cases with a digression on hormonal control of axillary and pubic hair. Am. J. Med. Sci. 204:625-648,1942.
- ALTER, C.A. & MOSHANG, T. - Dilema Diagnóstico: bócio. Clín. Ped. Am. Norte 3:603-615, 1991.
- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS - Health supervision for children with Turner syndrome. Pediatrics 96:1166-1173, 1995.
- AMINO, N.; HAGEN, S.R; YAMANDA, N.; REFETOFF, S. - Measurement of circulating thyroid microsomal antibodies by the tanned red cell haemagglutination technique: its usefulness in the diagnosis of autoimmune thyroid diseases. Clin. Endocrinol. (Oxf) 5:115-125, 1976.
- BARSANO, C.P. - Environmental factors altering thyroid function and their assessment. Environ Heath Perspect. 38:71-82,1981.
- BASTIENE, P.A.; VANHAESLST, L.; GOLSTEIN, J.; SMETS, P. - Asymptomatic autoimmune thyroiditis and coronary heart-disease. Cross-sectional and propective studies. Lancet 2:155-8, 1977.
- BECH, K.; LUMHOLTZ, B.; NERUP, J.; THOMSEN, M.; PLATZ, P.; RYDER, L.P.; SVEJGAARD, A.; SIERSBAEK-NIELSEN, K.; HANSEN, J.M.; LARSEN, J.H. - HLA antigens in Graves disease. Acta Endocrinol. 86: 510-516, 1977.
- BEIGUELMAN, B. - A diferenciação sexual normal e anômala e as aberrações de cromossomos sexuais. In: _____ - Citogenética Humana, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1982. p. 243-301.
- BETTERLE, C.; CALLEGARI, G.; PRESOTTO, F.; ZANETTE, F.; PEDINI, B.; RAMPAZZO, T. - Thyroid autoantibodies: a good marker for the study of symptomless autoimune thyroiditis. Acta Endocrinol. 114:321-327, 1987.
- BRENT, G.; HARNEY, J.; MOORE, D.D.; LARSEN, P.R. - Multihormonal regulation of human, rat and bovine growth hormone promoters: differential effects of 3', 5'- cyclic adenosine monophosphate, thyroid hormone, and glucocorticoids. Mol. Endocrinol. 2:792-796,1988.
- BRIGHT, G.M.; BLIZZARD, R.M.; KAISER, D.L.; CLARKE, W.L. - Organ-specific autoantibodies in children with common endocrine diseases. J. Pediat. 100: 8-14, 1982.

- BRYHNI, B.; AANDERUD, S.; SUNDSFJORD, J.; REKVIK, O P. ; JORDE, R. - Thyroid antibodies in northern Norway: prevalence, persistence and relevance. J. Int. Med. 239:517-523, 1996.
- BURCH, P.R. & ROWELL, N.R. - Autoimmunity, aetiological aspects of chronic discoid and systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis and Hashimoto's thyroiditis: some immunological applications. Lancet 2:507-513, 1963.
- CASSIDY, S.B.; NIBLACK, G.D.; LORDER, C. A.; MANN, J.M.; ENGEL, E. - HLA frequencies, diabetes mellitus and autoimmunity in Turner's patients and their relatives. Ann. Genet. 21: 203-207, 1978.
- COSTA, A.; TORCHIO, B.; ZOPPETTI, G; FEYLESS, E. - What is meant today by Hashimoto's thyroiditis? J. Endocrinol. Invest. 12:355-356, 1989.
- CHIOVATO, L.; LARIZZA, D.; BENDINELLI, G.; TONACCHERA, M.; MARINÒ, M. ; MAMMOLI, C. ; LORINI, R. ; SEVERI, F. ; PINCHERA, A. - Autoimmune hypothyroidism and hyperthyroidism in patients with Turner's syndrome. Eur. J. Endocrinol. 134:568-575, 1996.
- COHEN, A.; KAULI, R.; PETZELAN, A.; LAGAGETTO, A.; ROITMAN, Y.; ROMANO, C.; LARON, Z. - Final height of girls with Turner's syndrome: correlation with karyotype and parental height. Acta Paediatr. Scand. 84:550-554, 1995.
- CUARTEIRO, B.G.; CASCALLAR, P.R.; VERGAZ, A.G.; CALVO, M.T.M.; OLIVER, J.A. - Hipotireoidismo e isocromosoma X en el síndrome de Turner. An. Esp. Pediat. 34:161-162, 1991.
- CZARNOCKA, B.; RUF, J.; FERRAND, M.; CARAYON, P.; LISSITZKY, S. - Purification of the human thyroid peroxidase and its identification as the microsomal antigen involved in autoimmune thyroid diseases. FEBS 190:147-152, 1985.
- DAYAN, C.M. & DANIELS, G.H. - Chronic autoimmune thyroiditis. N. Engl. J. Med. 335(2): 99-105, 1996.
- DÉCOURT, L.; SASSO, W.S.; CHIORBOLLI, E.; FERNANDES, J.M. - Sobre o sexo genético nas pacientes com síndrome de Turner. Rev. Assoc. Méd. Brasil. 1(2):203-206, 1954.
- DORUS, E.; AMAROSE, A.P.; TREDWAY, D.R.; REALE, F.R.; HATCH, R.; SERRANO, L.F. - A reciprocal translocation (X;11) in a female with gonadal dysgenesis. Clin. Genet. 16:263-269, 1979.

- DREXHAGE, H.; BOTTAZO, G.; DONIACH, D. - Evidence for thyroid-growth-stimulating immunoglobulins in some goitrous thyroid disease. Lancet 2:287, 1980.
- ENGEL, E. - Autoantibodies and chromosomal aberration. Lancet 1:1271-1272, 1967.
- ENGEL, E. & FORBES, A.P. - An abnormal medium-sized metacentric chromosome in woman with primary gonadal failure. Lancet 2:1004, 1961.
- ENGEL, E.; NORTHCUTT, R.C.; BUNTING, K.W. - Diabetes and hypothyroidism with thyroid autoantibodies in a patient with a long arm X isochromosome. J. Clin. Endocrinol. 29:130-132, 1969.
- EVANS, R.M. - The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. Science 240:889-895, 1988.
- EVERED, D. - Subclinical hypothyroidism. In: INGBAR, S.H. & BRAVERMAN, L.E. WERNER's - The Thyroid: a fundamental and clinical text. 5ª edição, J.B. Lippincott, Philadelphia, 1986. p1439-1444.
- FARID, N.R. & BEAR, J.C. - The human major histocompatibility complex and endocrine disease. Endocr. Rev. 2(1):50-86, 1981.
- FARID, N.R.; SAMPSON, L.; MOENS, H.; BARNARD, J.M. - The association of goitrous autoimmune thyroiditis with HLA-D5. Tissue Antigens 17: 265-268, 1981.
- FERGUSON-SMITH, M.A. - Karyotype-phenotype correlations in gonadal dysgenesis and their bearing on the pathogenesis of malformations. J. Med. Genet. 2:142-155, 1965.
- FERNÁNDEZ R.; MÉNDEZ, J.; PÁSARO, E. - Turner syndrome: a study of chromosomal mosaicism. Hum. Genet. 98: 29-35, 1996.
- FISHER, D.A. - Acquired juvenile hypothyroidism. In: BRAVERMAN, L.E. & UTIGER, R.B. (eds.) - The Thyroid. J. B. Lippincott, Philadelphia, 1991. p.1228-1236.
- FISHER, D.A. - Estados eutiróides com baixa tiroxina e triiodotironina em prematuros e neonatos doentes. Clin. Pediat. Am. Norte 6: 1401-1418, 1990.
- FISHER, D. & POLK, D. - Thyroid disease in the fetus, neonate and child. In: DE GROOT, L.D. (ed): Endocrinology. WB Saunders, Philadelphia, 1995. p 783-789.

- FLEMING, S.; COWELL, C.; BAILEY, J.; BURROW, G.N. - Hashimoto's disease in Turner's syndrome. Clin. Invest. Med. 11(4): 243-246, 1988.
- FLYNN, M.T.; EKSTROM, L.; DE ARCE, M.; COSTIGAN, C.; HOEY, H.M. - Prevalence of renal malformations in Turner syndrome. Pediatr. Nephrol. 10:498-500, 1996.
- FOLEY, T.P.Jr. - Disorders of the thyroid in children. In: SPERLING, M.A. (ed.) - Pediatric Endocrinology. WB Saunders, Philadelphia, 1996. p. 171-194.
- FOLEY, T.P.Jr. - Goiter in adolescents. Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 25(3):593-606, 1993.
- FOLEY, T.P.Jr.; SCHUBERT, W.K.; MARNELL, R.T.; MCADAMS, A.J. - Chronic lymphocytic thyroiditis and juvenile myxedema in uniovular twins. J. Pediat. 72:201-207, 1968.
- FOLEY, T.P.Jr.; ABBASSI, V.; COPELAND, K.C.; DRAZNIN, M.B - Acquired autoimmune mediated infantile hypothyroidism: a pathologic entity distinct from congenital hypothyroidism. N. Engl. J. Med. 330:466-468, 1994.
- FOLEY, T.P. Jr. - Acute, subacute, and chronic thyroiditis. In: KAPLAN, S.A. (ed.) - Clinical Pediatric and Adolescent Endocrinology. W.B. Saunders, Philadelphia, 1982.p. 96-109.
- FORD, C.E.; JONES, K.W.; POLANI, P.E.; ALMEIDA, J.C. de; BRIGGS, J.H. - A sex chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). Lancet 1:711-713, 1959.
- FRACCARO, M.; IKKOS, D.; KAIJSER, K.; LINDSTEN, J. - A new type of chromosomal abnormality in gonadal dysgenesis. Lancet 2:1144-1145, 1960.
- GERMAIN, E.L. & PLOTNICK, L.P. - Age-related anti-thyroid antibodies and thyroid abnormalities in Turner syndrome. Acta Paediatr. Scand. 75: 750-755, 1986.
- GLUCK, M.; ATTANASIO, A.; SPEER, U.; BUTENANDT, O.; TIETZE, H.U.; SCHERBAUM, W.A. - Prevalence of autoantibodies to endocrine organs in girls with Ulrich-Turner syndrome aged 5-14 years. Horm. Res. 38:114-119, 1992.

- GORSUCH, A.N.; SPENCER, K.M.; LISTER, J.; McNALLY, J.M.; DEAN, B.M.; BOTAZZO, G.F.; CUDWORTH, A.G. - Evidence for a long prediabetic period in type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. Lancet 2:1363-1365, 1981.
- GREENSPAN, F.S. - The thyroid gland. In: _____ - Basic and Clinical Endocrinology. 5ªed. U.S.A., Appleton & Lange, 1997. p192-262.
- GRUMBACH, M.M. & MORISHIMA, A. - X chromosome abnormalities in gonadal dysgenesis: DNA replication of structurally abnormal X chromosomes; relation to thyroid disease (abstract). J. Pediat. 65: 1087-1088, 1964.
- GRUÑEIRO DE PAPENDIECK, L.; IORKANSKY, S.; COCO, R.; RIVAROLA, M.A.; BERGADÁ, C. - High incidence of thyroid disturbances in 49 children with Turner syndrome. J. Pediat. 111: 258-261, 1987.
- HALL, J.G. & GILCHRIST, D.M. - Síndrome de Turner e suas variantes. Clin. Pediat. Am. Norte 6:1537-1558, 1990.
- HELD, K.R.; KERBER, S.; KAMINSKY, E.; SINGH, S.; GOETZ, P.; SEEMANOVA, E.; GOEDDE, H.W. - Mosaicism in 45,X Turner syndrome: does survival in early pregnancy depend on the presence of two sex chromosomes? Hum. Genet. 88:288-294, 1992.
- HOCHBERG, Z. - Subclinical Hashimoto's thyroiditis in gonadal dysgenesis. Israel J. Med. Sci. 16(12):847-848, 1980.
- HOLL, R.W.; KUNZE, D.; ETZRODT, H.; TELLER, W.; HEINZE, E. - Turner syndrome: final height, glucose tolerance, bone density and psychosocial status in 25 adult patients. Eur. J. Pediatr. 153:11-16, 1994.
- HOOK, E.B. & WARBURTON, D. - The distribution of chromosomal genotypes associated with Turner syndrome: livebirth prevalence rates and evidence for diminished fetal mortality and severity in genotypes associated with structural X abnormalities or mosaicism. Hum. Genet. 64: 24-27, 1983.
- IVARSSON, S.A.; ERICSSON, U.; FREDRIKSSON, B.; PERSSON, P.H. - Ultrasonic imaging in the differential diagnosis of diffuse thyroid disorders in children. Am. J. Dis. Child. 143:1369-1372, 1989.
- KERDANET, M.; LUCAS, J.; LEMEE, F.; LECORNU, M. - Turner's syndrome with X-isochromosome and Hashimoto's thyroiditis. Clin. Endocrinol. 41: 673-676, 1994.

- KHANGURE, M.S.; DINGLE, P.R.; STEPHENSON, J.; BIRD, T.; HALL, R.; EVERED, D.C. - A long-term follow-up of patients with autoimmune disease. Clin. Endocrinol. 6:41-48, 1977.
- KNUDTZON, J. & SVANE, S. - Turner's syndrome associated with chronic inflammatory bowel disease: a case report and review of the literature. Acta Med. Scand. 223:375-378, 1988.
- KOHLER, J.A. & GRANT, D.B. - Crohn's disease in Turner's syndrome. Br. Med. J. 282: 950, 1981.
- LAFRANCHI, S. H. - Hypothyroidism. Pediatr. Clin. North. Am. 26:33-51,1979.
- LAFRANCHI, S. - Thyroiditis and acquired hypothyroidism. Pediatr. Ann. 21:29, 32-39,1992.
- LARIZZA, D.; LORINI, R.; ZANABONI D.; SEVERI, F. - Autoimmunity in patients with Turner's syndrome and their parents. Horm. Res. 35(S2):35p, 1991.
- LARIZZA, D.; MARTINETTI-BIANCHI, M.; LORINI, R.; MAGHNIE, M.; DUGOUJON, J.M.; CUCCIA-BELVEDERE, M.; SEVERI, F. - Autoimmunity, HLA, Gm and Km polymorphisms in Turner's syndrome. Autoimmunity 4:69-78, 1989.
- LARIZZA, D.; ZELASCHI, F.; VITALI, L.; LORINI, R. - Autoantibodies in children and adolescent with Turner syndrome. Horm. Res. 41: 236, 1994.
- LARSEN, T.; GRAVHOLT, C.H.; TILLEBECK, A.; LARSEN, H.; JENSEN, M.B.; NIELSEN, J.; FRIEDRICH, U. - Parental origin of the X chromosome, X chromosome mosaicism and screening for "hidden" Y chromosome in 45,X Turner syndrome ascertained cytogenetically. Clin. Genet. 48:6-11, 1995.
- LAZARUS, J.H. - Investigation and treatment of hypothyroidism. Clin. Endocrinol. 44:129-131, 1996.
- LAZAR, M. - Thyroid hormone receptors: multiple forms, multiple possibilities. Endocr. Rev. 14:184-193,1993.
- LECORNU, M.; TREUSSARD, I.; JEZEQUEL, C. - Thyroïdite et syndrome de Turner. Arch. Fr. Pediatr. 45: 411-412, 1988.
- LING, S.M.; KAPLAN, S.A.; WEITZMAN, J.J.; REED, G.B.; COSTIN, G.; LANDING, B.H. - Thyroid goiters in children. Pediatrics 44: 695-708, 1969.

- LIPPE, B. - Turner syndrome. Endocrinol. Clin. North Am. 20: 121-152, 1991.
- LIPPE, B. - Turner syndrome. In: SPERLING, M.A. (ed) - Pediatric Endocrinology, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1996. p. 387-422.
- LIPPE, B.; GEFFNER, M.E.; DIETRICH, R.B.; BOECHAT, M.I.; KANGARLOO, H. - Renal malformations in patients with Turner syndrome: imaging in 141 patients. Pediatrics 82:852-856, 1988.
- LOEB, P.B.; DRASH, A.L.; KENNY, F.M. - Prevalence of lower titer and "negative" antithyroglobulin antibodies in biopsy-proven juvenile lymphocytic thyroiditis. J. Pediatr. 82:17-21, 1973.
- MAHONEY, C.P. - Diagnóstico diferencial de bócio. Clin. Pediatr. Am. Norte. 4: 937-952, 1987.
- MARIOTTI, S.; ANELLI, S.; RUF, J.; BECHI, R.; CZARNOCKA, B.; LOMBARDI, A.; CARAYON, P.; PINCHERA, A. - Comparison of serum thyroid microsomal and thyroid peroxidase autoantibodies in thyroid diseases. J. Clin. Endocrinol. Metab. 65:986-993, 1987.
- MARIOTTI, S.; CAUTUREGLI, P.; PICCOLO, P.; BARBESINO, G.; PINCHERA, A. - Antithyroid peroxidase autoantibodies in thyroid diseases. J. Clin. Endocrinol. Metab. 71:661-9, 1990.
- MASSA, G.; ZEGHRE, F.; VANDERSCHUEREN-LODEWEYCKX, M. - Thyroid function in Turner syndrome. Excerpta Medica 129-131, 1993.
- MATHUR, A.; STEKOL, L.; SCATZ, D.; MACLAREN, N.K.; SCOTT, M.L.; LIPPE, B. - The parental origin of the single X chromosome in Turner syndrome: lack of correlation with parental age or clinical phenotype. Am. J. Med. Genet. 48:682-686, 1991.
- MAZZILI, G.; ARDIZZI, A.; MORO, D.; GRUGNI, G.; CALÒ, G.; GUZZALONI, G.; TONELLI, E.; MORABITO, F. - TRH-test nella sindrome di Turner. Min. Endocrinol. 17:85-8, 1992.
- MIRAKIAN, R.; CUDWORTH, A.G.; BOTAZZO, G.F.; RICHARDSON, C.A.; DONIACH, D. - Autoimmunity to anterior pituitary cells and the pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. Lancet 2:211-212, 1982.

- MOENS, H.; FARID, N.R.; SAMPSON, L.; NOEL, E.P.; BARNARD, J.M. - Hashimoto's thyroiditis is associated with HLA-DRW3. N. Engl. J. Med. 299(3):133-134, 1978.
- NAGATAKI, S. - The concept of Hashimoto disease. In: NAGATAKI, S.; MORI, T.; TORIZUKA, K. (eds.) 80 Years of Hashimoto disease. Elsevier Science, Amsterdam, 1993. p. 539-45.
- NAITO, N.; SAITO, K.; HOSOYA, T.; TARUTANI, O.; SAKATA, S.; NISHIKAW, A.T.; NIIMI, H.; NAKAJIMA, H.; KOHNO, Y. - Anti-thyroglobulin autoantibodies in sera from patients with chronic thyroiditis and from healthy subjects: differences in cross-reactivity with thyroid peroxidase. Clin. Exp. Immunol. 80(1):4-10, 1990.
- NIELSEN, J. & WOHLERT, M. - Sex chromosome abnormalities found among 34.910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Århus, Denmark. Birth Defects: Original Article Series 26(4): 209-223, 1991.
- NORMEYER, J.P.; SHAFEH, T.A.; HECKMAN, C. - Thyroid sonography in autoimmune thyroiditis: a prospective study on 123 patients. Acta Endocrinol. 122:391-395, 1990.
- OGATA, T. & MATSUO, N. - Mechanisms leading to statural changes in patients with sex chromosome aberrations. In: HIBI, I. & TAKANO, K. (eds.) - Basical and clinical approach to Turner syndrome. Excerpta Medica, Amsterdam, 1993. p. 7-16.
- PAI, G.S.; LEACH, D.C.; WEISS, L.; WOLF, C.; VAN DYKE, D.L. - Thyroid abnormalities in 20 children with Turner syndrome. J. Pediat. 91: 267-269, 1977.
- POLANI, P.E.; HUNTER, W.F.; LENNOX, B. - Chromosomal sex in Turner's syndrome with coarctation of the aorta. Lancet 2:120-121, 1954.
- PORTMAN, L.; HAMADA, N.; HEINRICH, G.; DeGROOT, J.L. - Anti-thyroid peroxidase antibody in patients with autoimmune thyroid disease: possible identity with anti-microsomal antibody. J. Clin. Endocrinol. Metab. 61:1001-1003, 1985.
- PRICE, W.H. - A high incidence of chronic inflammatory bowel disease in patients with Turner syndrome. J. Med. Genet 16: 263-266, 1979.

- RADETI, G.; MAZZANTI, L.; PAGANINI, C.; BERNASCONI, S.; RUSSO, G.; RIGON, F.; CACCIARI, E. - Frequency, clinical and laboratory features of thyroiditis in girls with Turner's syndrome. Acta Paediatr. 84:909-12, 1995.
- RALLISON, M.L.; DOBYNS, B.M.; KEATING, F.R. Jr; RALL, J.E.; TYLER, F.H. - Thyroid disease in children: a survey of subjects potentially exposed to fallout radiation. Am. J. Med. 56:457, 1974.
- RALLISON, M.L.; DOBYNS, B.M.; RALL, J.E.; TYLER, F.H. - Occurrence and natural history of chronic lymphocytic thyroiditis in childhood. J. Pediatr. 86: 675-679, 1975.
- RALLISON, M.L.; DOBYNS, B.M.; MEIKLE, A.W.; BISHOP, M.; LYON, J.L.; STEVENS, W. - Natural history of thyroid abnormalities: prevalence, incidence, and regression of diseases in adolescents and young adults. Am. J. Med. 91:363-370, 1991.
- ROBINSON, A. - Demography and prevalence of Turner syndrome. In: ROSENFELD, R.G. & GRUMBACH, M.M. - Turner syndrome. Marcel Decker, New York, 1990. p. 93-100.
- ROITT, I.M.; DONIACH D.; CAMPBELL, P.N; HUDSON R.V.: Auto-antibodies in Hashimoto's disease (lymphadenoid goitre). Lancet 2:820-821,1956.
- ROSENFELD, R.G. - Turner syndrome: a guide for physicians. Genentech, Mason Medical Communications Inc., 1989. p. 1-23.
- RUF, J.; FERRAND, M.; CARAYON, P. - Cross-reactivity between antibodies to thyroglobulin and thyroperoxidase. In: CARAYON, P. & RUF, J (eds) - Thyroperoxidase and thyroid autoimmunity. Libbey, London, 1990. p. 183-193.
- RUF, J.; FERRAND, M.; DURAND-GORDE, J.M.; CARAYON, P. - Immunopurification and characterization of thyroid autoantibodies with dual specificity for thyroglobulin and thyroperoxidase. Autoimmunity 11:179-188, 1992.
- RUF, J.; FERRAND, M.; DURAND-GORDE, J.M. - Thyroglobulin-peroxidase antibodies: a new class of thyroid antibodies with dual specificity for thyroglobulin and thyroperoxidase. In: NAGATAKI, S.; MORI, T.; TORIZUKA, K (eds.) - 80 years of Hashimoto disease. Elsevier, Amsterdam, 1993. p. 393-398.

- RUF, J.; FELDT-RASMUSSEN, U.; HEGEDUS L.; FERRAND, M.; CARAYON, P. – Biospecific thyroglobulin and thyroperoxidase autoantibodies in patients with various thyroid and autoimmune diseases. J. Clin. Endocrinol. Metab. 79 (5):1404-1409, 1994.
- SAFRAN, M.; PAUL, T.L.; ROTI, E.; BRAVERMAN, L.E. - Environmental factors affecting autoimmune thyroid disease. Endocrinol. Metab. Clin. North Am.16:327-42,1987.
- SCHERBAUM, W.A.; MIRIAKIAN, R.; PUJOL-BORELL, R.; DEAN, B.M.; BOTAZZO, G.F. - Immunohistochemistry in the study and diagnosis of organ-specific autoimmune diseases. In: POLAK, J.M. & VAN NOORDEN, S. (eds.) Immunocytochemistry. Modern Methods and Applications. Wright, Bristol, 1986. p. 456-476.
- SET, P.A; OLESZCZU, K.; RASCHKE, K; Von LENGERKE, J.K.; BRÄMSWIG, J. - Sonographic features of Hashimoto thyroiditis in childhood. Clin. Radiol 51 (3): 167-9, 1996.
- SETIAN, N. - Tireoidites. In: SETIAN, N. - Endocrinologia Pediátrica: aspectos físicos e metabólicos do recém-nascido ao adolescente. São Paulo, Sarvier, 1989. p. 244-249.
- SOSTRE, S. & REYES, M.M. - Sonographic diagnosis and grading of Hashimoto's thyroiditis. J. Clin. Endocrinol. Metab. 14:115-121, 1991.
- SPARKES, R.S. & MOTULSKY, A.G. - Hashimoto's disease in Turner's syndrome with isochromosome X. Lancet 1: 947, 1963.
- STAGNARO-GREEN, A.; ROMAN, S.H.; COBIN, R.H.; el-HARAZY, E.; ALVAREZ-MARTANY, M.; DAVIES, T.F. - Detection of at risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid autoantibodies. JAMA 264 (11):1422-5,1990.
- SYBERT, V.P. & HALL, J.G. - Turner syndrome: natural history in the older woman. Am. J. Hum. Genet. 31: 85, 1979.
- TALAL, N. & ROUBINIAN, J.R. - Sex hormones and autoimmunity. In: ROSEW, N.R.; BIGAZZI, P.E.; WARNER, N.L. (eds.) - Genetic control of autoimmune disease. Elsevier, New York, 1979. p. 163-176.
- TORFS, C.P.; VAN DEN BERGH, B.J.; OECHSLI, F.N.; CHRISTIANSON, R.E. - Thyroid antibodies as risk factor for Down syndrome and other trisomies. Am. J. Hum. Genet. 47(4):727-34, 1990.

- TROWBRIDGE, F.; MATOVINOVIC, J.; Mc LAREN, G.; NICHAMAN, M.Z. - Iodine and goiter in children. Pediatrics 56:82-90, 1975.
- TUNBRIDGE, W.M.G. - The epidemiology of hypothyroidism. J. Clin. Endocrinol. Metab. 8:21-27, 1979.
- TUNBRIDGE, W.M.G. - Is hypothyroidism causing your patient's lethargy? Geriatrics 36:79-88, 1981.
- TUNBRIDGE, W.M.G.; EVERED, D.C.; HALL, R.; APPLETON, D.; BREWIS, M.; CLARK, F.; GRIMLEY EVANS, J.; YOUNG, E.; BIRD, T.; SMITH, P.A.A. . - The spectrum of thyroid disease in the community. The Wickman Survey. Clin. Endocrinol. 7: 481-493,1977.
- TURNER, H. H. - A syndrome of infantilism, congenital webbed neck and cubitus valgus. Endocrinology 23: 566-574, 1938.
- ULLRICH, O. - Über typische Kombinationsbilder multipler Abartung. Z. Kinderheil. 49: 271-276, 1930.
- ULLRICH, O. - Turner's syndrome and status Bonnevie-Ullrich. Am. J. Hum. Genet. 1:179-202, 1949.
- VALDEMARSSON, S.; HEDNER, P.; NILSSON-EHLE, P.- Dyslipoproteinaemia in hypothyroidism of pituitary origin: effects of L-thyroxine substitution on lipoprotein lipase, hepatic lipase, and on plasma lipoproteins. Acta Endocrinol.103(2):192-7,1983.
- VAN DER GARG, R.D.; DREXHAGE, H.; WIERSINGA, W. - Further studies of thyroid growth-stimulating immunoglobulins in euthyroid nonendemic goiter. J. Clin. Endocrinol. Metab. 60:972, 1985.
- VANDERPUMP, M.P.J.; TUNBRIDGE, W.M.G.; FRENCH, J.M.; APPLETON, D.; BATES, D.; CLARK, F.; GRIMLEY-EVANS, J.; HANSON, D.M.; ROGERS, H.; TUNBRIDGE, F.; YOUNG, E.T. - The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-years follow-up of Whickman Survey. Clin. Endocrinol. 42:55-68, 1995.
- VANHAELST, L.; BONNYNS, M.; ERMANS, A.M.; BASTENIE, P.A. - Heredity of autoimmune thyroiditis. In: BASTENIE, P.A. & ERMANS, A.M. - Thyroiditis and thyroid function: clinical, morphological and physiopathological studies. Pergamon Press, Oxford, 1972. p. 303-315.
- VARNEY, R.F.; KENYON, A.T.; KOCH, F.C. - An association of short stature, retarded sexual development and high urinary gonadotropin titers in women. J. Clin. Endocrinol. 2:137-145, 1942.

- VOLPÉ, R. - The pathology of thyroiditis. Hum Pathol. 9:429-438, 1978.
- VOLPÉ, R. - Autoimmunity in thyroid disease. In: ._____ - Autoimmunity in endocrine disease, Dekker, New York, 1985. p. 109-286.
- VOLPÉ, R.- Autoimmune Thyroiditis. In: INGBAR, S.H. & BRAVERMAN, L.E. WERNER's. The Thyroid: a fundamental and clinical text. 5ª edição, J.B. Lippincott, Philadelphia, 1986. p1266-1291.
- VOLPÉ, R. - Autoimmunity causing thyroid dysfunction. Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 20:565-587, 1991.
- VOLPÉ, R.; CLARKE, P.V.; ROW, V.V. - Relationship of age-specific incidence rates to immunological aspects of Hashimoto's thyroiditis. Can. Med. Assoc. J. 109: 898-901, 1973.
- WEISSEL, M.; HÖFER, R.; ZASMETA, H.; MAYR, W.R. - HLA-DR and Hashimoto's thyroiditis. Tissue Antigens 16: 256-257, 1980.
- WILKINS, L. & FLEISCHMANN, W. - Ovarian agenesis: pathology, associated clinical symptoms and the bearing on the theories of sex differentiation. J. Clin. Endocrinol. 4: 357-375, 1944.
- WILLIAMS, E.D.; ENGEL, E.; FORBES, A.P. - Thyroiditis and gonadal dysgenesis. N. Engl. J. Med. 270: 805-808, 1964.
- WILLIAMS, T.; MAXON, H.; THONER, M.; FROHMAN, L.A. - Blunted growth hormone (GH) response to GH-releasing hormone in hypothyroidism resolves in the euthyroid state. J. Clin Endocrinol. Metab. 61:454-456, 1985.
- WOLF, M.; INGBAR, S.; MOSE, A. - Thyroid hormone and growth hormone interact to regulate insulin-like growth factor-I messenger ribonucleic acid and circulating levels in the rat. Endocrinology 125:2905-2914, 1989.
- WILSON, R.; CHU, C.E.; DONALDSON, M.D.; THOMSON, J.A.; MCKILLOP, J.H; CONNOR, J.N. - An increased incidence of thyroid antibodies in patients with Turner's syndrome and their first degree relatives. Autoimmunity; 25 (1): 47-52, 1996.

ERRATA

Ao final da página 37, em Casuística e Métodos, deve ser acrescentado o seguinte parágrafo:

“Foram considerados os seguintes valores normais: TSH-US: 0,38 a 6,15µUI/ml; T4L: 0,7 a 2,0 ng%; T4T: 4,7 a 12,0µg%; anticorpos anti-tireoperoxidase e antitireoglobulina: <100 U/ml.”