

ANDRÉ GONÇALVES MARINHO

**A ECTOPIA TIREOIDIANA NA CRIANÇA COM
HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO: A etiologia de
1997-2007 em Minas Gerais, Brasil**

BELO HORIZONTE

4 de novembro de 2014

ANDRÉ GONÇALVES MARINHO

**A ECTOPIA TIREOIDIANA NA CRIANÇA COM
HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO: a etiologia de 1997-
2007, em Minas Gerais, Brasil**

Monografia apresentada à
Universidade Federal de Minas
Gerais para obtenção do título
de especialista em
endocrinologia pediátrica

Orientadora: Mariella Tanure Guarino

Co-orientadora: Sarah Baccharini Cunha

BELO HORIZONTE

4 de novembro de 2014



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

CURSO DE ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA

UFMG

ATA DA DEFESA DA MONOGRAFIA DO ALUNO ANDRÉ GONÇALVES MARINHO

Realizou-se, no dia 04 de novembro de 2014, às 14:00 horas, Hospital das Clínicas - UFMG, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de monografia, intitulada *Ectopia tireoidiana na criança com hipotireoidismo congênito: a etiologia de 1997-2007, em Minas Gerais, Brasil.*, apresentada por ANDRÉ GONÇALVES MARINHO, número de registro 2013658715, graduado no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do certificado de Especialista em ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA, à seguinte Comissão Examinadora: Prof(a). Sarah Baccharini Cunha - Orientador (UFMG), Prof(a). Rafael Machado Mantovani (UFMG), Prof(a). Antônio José das Chagas (UFMG).

A Comissão considerou a monografia:

Aprovada

Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.
Belo Horizonte, 04 de novembro de 2014.

Prof(a). Sarah Baccharini Cunha (Doutora)

Prof(a). Rafael Machado Mantovani (Mestre)

Prof(a). Antônio José das Chagas (Mestre)

“Se a aparência e a essência das coisas coincidissem, a ciência seria desnecessária.”

Karl Marx

Resumo

Introdução- O hipotireoidismo congênito (HC), resultado da deficiência ou ausência da produção ou ação dos hormônios tireoidianos, faz parte da triagem neonatal em Minas Gerais, desde 1994. A ectopia tireoidiana, uma forma de disgenesia, é, isoladamente, sua causa mais prevalente. A fisiopatologia do distúrbio é pouco esclarecida e decorre da parada prematura na migração da glândula desde sua origem (faringe primitiva), tanto no trajeto até seu sítio fisiológico, como após este, nas formas extra-cervicais. No geral, a forma lingual representa 90% dos casos descritos, em que 70-75% dos casos cursarão com hipotireoidismo, sendo a forma predominante no HC. Isto se atribui à predominância de ectopia isolada nessa forma, já que, quando existe um tecido ortotópico associado, sugere-se que o risco de hipotireoidismo é menor. Apesar disso, são descritas crianças com ectopia pura que evoluem de forma semelhante, sem necessidade de reposição hormonal. Além do risco de resultados falso-negativos na triagem neonatal, com desenvolvimento posterior de hipotireoidismo, a ectopia apresenta outras complicações relacionadas a queixas locais, tireoidite auto-imune, hipertireoidismo e, inclusive, risco de malignização, o que a coloca a parte das demais etiologias do HC.

Objetivos- O presente trabalho tem como objetivos o estudo da prevalência e características da ectopia tireoidiana infantil, incluindo suas formas de apresentação, em análise de 10 anos dos exames etiológicos das crianças triadas e diagnosticadas com HC, em Minas Gerais, Brasil.

Materiais e métodos- Foram selecionadas as crianças triadas e diagnosticadas com formas permanentes do HC, entre 1º de janeiro de 1997 a 31 de julho de 2007, e revisados os exames etiológicos realizados aos 3 anos de vida: cintilografia, ultrassonografia, teste de descarga do perclorato e tireoglobulina. Destas, reunimos os casos de ectopia em dois grupos: ectopia com tecido ortotópico associado e ectopia pura, para compará-los quanto à gravidade do HC, com base em: dosagem de TSH da triagem (papel filtro), TSH e T4 livre séricos confirmatórios e dose de levotiroxina (por kg de peso corporal) que primeiro normalizou o TSH.

Resultados- Dos 865 casos confirmados de HC, 680 foram de formas permanentes. Destes, 118 crianças (17,3%) tinham ectopia tireoidiana, sendo 74,5% do sexo feminino, com uma relação de 1:3 meninas. A mediana da idade para 1ª consulta (e início de tratamento) foi 25 dias, com apenas 7,7% destas atendidas antes dos 15 dias de vida. Separados por apresentação, 67 (56,8%) tinham glândula ortotópica e tecido ectópico e 51(43,2%) tinham ectopia pura. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os níveis de TSH de triagem, TSH e T4 livre séricos. Entretanto, a dose de levotiroxina necessária para normalizar o TSH pela primeira vez, teve diferença estatística significativa ($p=0,0172$), sendo maior no primeiro grupo. Todas as glândulas ortotópicas foram vistas somente à US, mostrando um tecido tireoidiano disgenético em todos os casos. Nenhuma delas foi vista à CT (não houve captação de radioiodo).

Discussão- Verificamos que a cobertura da triagem neonatal para HC em MG foi de 92,2%, com prevalência de 1:3370 casos. Destes, a ectopia tireoidiana foi responsável por 17,3% das formas permanentes. Nossos dados contrastaram com a literatura, verificando predominância da ectopia e glândula ortotópica sobre a ectopia pura. Além disso, verificamos que o primeiro grupo necessitou de doses mais altas de LT4 para normalizar o TSH, o que sugere uma maior gravidade do HC neste grupo. Ademais, nestas crianças, o tecido ortotópico, ao contrário do sugerido nas revisões recentes sobre o assunto, não se associou a vantagens quanto á gravidade do HC, além de apresentar características disgenéticas em todas as US, com captação nula de iodo em 100% das CT, demonstrando seu grau displásico e disfuncional. Acreditamos que mais estudos sobre a etiologia do HC e o avanço da biologia celular e molecular são necessários para compreender melhor a diversidade de suas formas de apresentação e perfis hormonais. Desta forma, futuramente, poderemos aprimorar a abordagem desses casos e seus resultados, além de prevenir, suas potenciais complicações.

Palavras-chave- *Ectopia tireoidiana, disgenesia tireoidiana, hipotireoidismo congênito, etiologia, triagem neonatal*

Introdução

O Hipotireoidismo congênito (HC) é definido como o resultado de deficiência ou ausência de produção dos hormônios tireoidianos ou, mais raramente, da resistência às suas ações, detectado ao nascimento. Trata-se da doença endócrina congênita mais comum no ser humano e consiste em uma das causas de retardo mental evitáveis mais prevalentes no homem, se diagnosticada e tratada nas primeiras duas semanas de vida¹. O HC pode se apresentar como doença transitória mas, na grande maioria dos casos, é permanente.

A prevalência estimada da doença no Brasil é de 1: 2.595 a 1: 4.975 casos ¹, sendo a última estimativa em Minas Gerais de 1: 3.500 casos ². Etnicamente, existe grande variabilidade, sendo a doença mais comum em negros americanos (1: 2.700 casos) que em hispânicos (1: 10.000). É mais frequente em meninas (2:1), tendo as crianças com síndrome de Down risco 35 vezes maior que a população geral ¹.

Em Minas Gerais, o programa de Triagem Neonatal (PTN-MG), através do Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico (NUPAD), órgão da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) foi implantado em 1993 e tem como objetivo a detecção desta e de outras doenças, já no período neonatal, e de sua intervenção precoce ².

Além de sua detecção e tratamento precoces, a determinação etiológica do HC é fundamental para avaliar a gravidade e prever de suas consequências ^{3,4}. Suas causas podem ser divididas em formas permanentes ou transitórias da doença: as primeiras residem, mais frequentemente, no conjunto de distúrbios morfológicos de desenvolvimento da glândula (disgenesias, 85%) ou nas vias de síntese de seus hormônios (disormonogênese, 10-15%)¹⁻⁴. Ainda entre as formas permanentes

existem as causas centrais (eixo hipotálamo-hipofisário) ou mesmo, raramente, na resistência à ação hormonal (terciária)^{3,4}. As formas transitórias decorrem da transferência de auto-anticorpos maternos, uso de medicações antitireoidianas, exposição materna a iodo, entre outros^{3,4,5}. Dentre as formas permanentes, no grupo das disgenesias, a ectopia tireoidiana é a mais prevalente, podendo representar 41-68% dos casos ¹.

Ectopia Tireoidiana

Isoladamente, a ectopia tireoidiana é a causa mais comum de hipotireoidismo congênito⁵. Sua prevalência na população geral, em suas diversas apresentações é estimada em 1:100.000-300.000 casos,⁶ com predominância no sexo feminino ^{5,6,7}. Em pessoas com doença tireoidiana ela ocorre em 1: 4.000-8.000 dos casos ⁷.

A fisiopatologia do distúrbio reside, basicamente, em falhas do processo de migração da glândula, que ocorre no início do período fetal. A tireóide é a primeira glândula endócrina a se formar, por volta do 24º dia de vida embrionário, quando se nota o aparecimento do tubérculo tireóideo, no assoalho da faringe primitiva. Este primórdio é o resultado da proliferação de células do endoderma local, entre a 1ª e 2ª bolsas faríngeas, onde se originam as células foliculares, secretoras dos hormônios tireoidianos. As células parafoliculares, por sua vez, são oriundas do corpo último-branquial, cujas células têm origem na crista neural e secretam a calcitonina. A migração da glândula ocorre por meio de sua penetração no mesoderma local, descendo anteriormente à luz da faringe, à face ventral do osso hióide, até a chegada em seu sítio anatômico definitivo entre o 2º e 5º anéis traqueais, o que ocorre ao final da 7ª semana de gestação ^{6,7}.

As apresentações da ectopia tireoidiana, ou seja, os locais de sua parada final, são variados. A forma lingual (ou sublingual), responsável por 90% de todos os casos de ectopia, é a forma predominante no hipotireoidismo congênito ^{6,7,8}.

Diversos sítios de ectopia já foram descritos, desde cervicais (submandibular e cervical lateral, tonsilas palatinas, bifurcação carotídea), até as formas extra-cervicais: íris, coração (com clínica de obstrução da via de saída do coração direito, onde é mais comum), aorta ascendente, timo, esôfago, traquéia, mediastino, leito gástrico, pâncreas, adrenais, mesentério de intestino delgado, ovários (conhecido como *struma ovarii*), tubas uterinas, útero e veia porta ⁷.

As explicações para a parada prematura de migração nas formas cervicais ainda não foram esclarecidas, tampouco foram as causas subjacentes às extra-cervicais: mecanismos de descida excessiva, por aderência a outras estruturas ou partenogênese de tecido à distância⁸, são algumas das hipóteses relacionadas ^{6,8}. Causas genéticas e anticorpos maternos contra antígenos tireoidianos são também atribuídos causalmente ao distúrbio⁸. A ectopia em dois sítios diferentes (ectopia dupla) é, no geral, considerada rara, geralmente com tecido sublingual e outro subhióide ou lateral ⁶. Há, ainda, caso relatado em que se documentou sítio lingual e outro em veia porta hepática⁸, e apenas um caso de ectopia tripla foi descrito ⁷.

A forma sublingual é comumente diagnosticada ao nascimento, contudo, são descritos diagnósticos tão tardios quanto aos 83 anos de vida (em indivíduos eutireóideos)⁶. A maior parte dos pacientes (70%) cursarão com hipotireoidismo, especialmente, se não há glândula ortotópica (próxima ao sítio fisiológico) associada^{6,7,8}. Além das alterações arquiteturais do parênquima (ausência de lobos definidos e menor número absoluto de células)⁵, acredita-se que as glândulas ectópicas têm anomalias na gênese dos vasos de irrigação sanguínea, o que poderia contribuir com a disfunção hormonal ⁶. Contudo, alguns pacientes, mesmo sem tecido ortotópico, podem apresentar função tireoidiana normal (TSH elevado e T4 livre normal) ^{6,9}, com alguns relatos de hipotireoidismo secundário devido a excisão cirúrgica como tratamento de outros sintomas ⁹ como disfagia, por exemplo.

Nas demais apresentações de ectopia, ao contrário da sublingual, o hipotireoidismo é raro (exceto em situações de maior demanda metabólica: gravidez, puberdade, infecção). A isto se atribui a existência predominante de glândula ortotópica associada ao tecido ectópico, o que justificaria melhor função tireoidiana. Em contraste, a forma lingual se apresenta como ectopia pura em 70-75% dos casos^{6,7,8}.

O desenvolvimento de complicações não endócrinas, como as decorrentes do crescimento glandular local (bócio), é descrito em todas as formas de apresentação da doença, com sintomas dependentes da localização^{6,9}. Foram relatados, ainda, hipertireoidismo e evidências de doença auto-imune nesses tecidos, além de casos com degeneração maligna^{6,9}. Na forma sublingual, especificamente, a incidência estimada de malignização é de 1%, com diagnóstico na 3ª década de vida. O tipo histológico predominante nas neoplasias em tecido ectópico é o carcinoma folicular e, geralmente, diagnosticadas somente após sua excisão, como tratamento das queixas locais¹⁰.

Do ponto de vista biomolecular, mutações genéticas em sítios codificadores de fatores de transcrição intranucleares, pivotais na organogênese tireoidiana, são os mais estudados. Alguns destes são também implicados em síndromes de malformações de outros sistemas, que podem, ou não, estar associadas à ectopia^{4,5,11}. Ademais, esses *loci* não se relacionam à ectopia de forma exclusiva, já que também são associados às demais formas de disgenesia. Até o momento, acredita-se que 98% dos casos são esporádicos, sendo apenas 2% de herança familiar^{3,5,11}.

Os genes *PAX-8* (*Paired box gene 8*) e *TTF-1*(*NKX2-1*) participam da organogênese tireoidiana inicial, sendo fundamentais para a sobrevivência das células precursoras⁷. Acredita-se que o gene *NKX2-1* estaria mais relacionado a fases tardias do desenvolvimento, principalmente à organização tecidual em

folículos⁶, mas também parece regular a expressão dos genes da tireoglobulina e da tireoperoxidase¹¹. *FOXE1* talvez seja o gene mais relacionado ao processo de migração tireoidiana (estudo em ratos homocigotos em mutações para o gene apresentam tireóide sublingual)¹¹. O gene *HHEX*, ainda de função pouco esclarecida, tem sido implicado como fator mantenedor da expressão dos demais genes citados, por aumentar a vida média do RNAm traduzido a partir deles⁷. Outros candidatos também têm sido foco de estudos, como o do receptor do Hormônio Tireotrófico (*Thyroid Stimulating Hormone –TSH*) e da Tireoglobulina¹¹. Como já mencionado, a participação no desenvolvimento de outros sistemas tem como exemplo o gene *NKX2-1*, cuja mutação foi descrita em caso de hipotireoidismo congênito associado a desconforto respiratório neonatal¹². Acredita-se que, além do sistema respiratório e endócrino, ele é importante no desenvolvimento do sistema nervoso central.

O diagnóstico da ectopia tem a cintilografia com Tc^{99m}, I¹²³ ou I¹³¹ como método de escolha^{13, 14}. Quando comparada à ultrassonografia (US), aquela possui maior sensibilidade (93-100%)¹², sendo capaz de detectar sítios de ectopia não suspeitados, além de prover informações sobre o status funcional da glândula¹³. A US convencional, por sua vez, permite o estudo adequado do parênquima glandular, mas com baixa sensibilidade (70%). Já a US com Doppler colorido apresenta melhor sensibilidade, com relato de 90%¹⁵ entre os casos de hipotireoidismo congênito. Ela possui, entretanto, a desvantagem de ser examinador-dependente. Especificamente no HC, é recomendado que se realize tanto a cintilografia como a US, para reunir sensibilidade e especificidade adequados para o diagnóstico etiológico diferencial^{2,13,15}.

A ectopia tireoidiana, por fim, apresenta características que a colocam a parte das demais etiologias do HC, tanto por sua prevalência dentro deste distúrbio, quanto pela diversidade de suas apresentações morfológicas e clínicas. Como etiologia, ela traz consigo o risco potencial de resultados falso-negativos na triagem neonatal, com possível desenvolvimento de hipotireoidismo tardio, já nos primeiros

meses de vida, além do risco de prejuízos importantes no desenvolvimento cognitivo⁹, ou então, anos mais tarde evoluindo com hipotireoidismo subclínico. Ademais, há que se considerar o maior risco das outras complicações, como a malignização desses tecidos ectópicos. Portanto, o esclarecimento de suas características e fisiopatologia, considerando todas essas razões, se torna fundamental para assistência à saúde desses pacientes.

Objetivos

1- Avaliar a incidência de ectopia tireoidiana entre as crianças com hipotireoidismo congênito, cujos exames etiológicos foram realizados pelo programa de triagem neonatal em Minas Gerais, entre 1º de janeiro de 1997 a 31 de julho de 2007.

2- Com base nas formas de apresentação do distúrbio, avaliar se há diferenças quanto à gravidade da disfunção tireoidiana nestes pacientes, tendo como parâmetro principal a presença ou não do tecido ortotópico, associado à glândula ectópica.

Pacientes e métodos

A partir do banco de dados do NUPAD/UFMG e de prontuários dos pacientes, foram selecionados os casos das crianças triadas e diagnosticadas com Hipotireoidismo Congênito permanente, cujos exames etiológicos foram realizados entre 1º de janeiro de 1997 a 31 de julho de 2007.

Tanto as formas transitórias de HC, quanto os casos inconclusivos foram descartados da análise. Foram considerados inconclusivos aqueles casos em que, mesmo após exames repetidos, em tempos diferentes, não se pode definir a etiologia subjacente do HC.

Segundo o protocolo do serviço de Triagem Neonatal em Minas Gerais ², o sangue dos recém-nascidos era colhido, em papel filtro, idealmente entre o 3º ao 5º dias de vida, por punção de sangue capilar no calcanhar e, desta amostra, o TSH era dosado por meio de imunoenensaio de ligação enzimática. Valores abaixo de 10 $\mu\text{UI/L}$ foram considerados normais e aqueles acima de 20 $\mu\text{UI/L}$ foram imediatamente encaminhados com urgência para consulta médica e colhidas amostra séricas de TSH e T4 livre para confirmação diagnóstica. Os pacientes com níveis entre 10 e 20 $\mu\text{UI/L}$ foram submetidos à segunda coleta de amostra em papel filtro que, se apresentasse valores superiores a 10 $\mu\text{UI/L}$, eram encaminhados a consulta médica para realização dos mesmos exames confirmatórios. Se confirmado o diagnóstico de HC, os pacientes recebiam tratamento com Levotiroxina e iniciavam acompanhamento periódico com endocrinologista pediátrico.

O T4 livre e TSH séricos foram dosados no mesmo laboratório, pelo método de quimioluminescência, por meio de kits de sistema quimioluminométricos automatizados (ACS 180tm, Chiron Walpole, MA, EUA). A Tireoglobulina sérica foi

mensurada por imunoensaios, também por quimioluminescência (kit Beckman-Coulter). Os valores de referência de cada ensaio estão resumidos abaixo:

Tab.1- Valores de Referência

TSH sérico (μUI/mL)	0,3-5,0
T4 livre sérico (ng/dL)	0,75-1,8
Tireoglobulina (ng/dL)	2,0-35,0

Os exames para definição etiológica foram realizados aos 3 anos de idade, após 4 semanas sem uso da medicação. Todas as ultrassonografias foram realizadas pelo mesmo examinador, profissional com experiência na faixa etária, e realizadas no mesmo instrumento (transdutor linear em tempo real de 8-10MHz (SSA-340, Toshiba, Japão). Os pacientes foram examinados em posição supina com hiperextensão cervical para busca sistemática de tecido tireoidiano desde o manúbrio esternal até a região sublingual, sendo o volume da glândula calculado pela fórmula elipsoide. Os volumes de cada lobo e do istmo eram calculados separadamente e combinados para definir o volume final. As referências normativas foram definidas por padrões do método de Ueda D¹⁶, que considera o volume normal a partir de uma função baseada na altura e idade dos pacientes. Qualquer estrutura na região tireoidiana ou ao longo do ducto tireoglosso era considerada como provável tecido tireoidiano.

As cintilografias com o radioiodo (I^{131}) foram realizadas em gamma câmera de duas cabeças (GE Millenium), buscando identificar a presença de tecido tireoidiano, iodo-captante. Nos casos com captação positiva, o teste de descarga do perclorato era realizado. Considerou-se teste positivo quando havia redução na captação do radioiodo superior a 20% em medida feita 2 horas após a administração de perclorato de potássio. As duas modalidades de imagem eram realizadas em dias

diferentes, cuidando-se para que os profissionais não tivessem conhecimento dos achados um do outro.

Os pacientes com ectopia tireoidiana foram então reunidos e divididos em dois grupos por apresentação: ectopia pura e aqueles com glândula ortotópica associada a tecido ao tecido ectópico lingual ou sublingual. Foram então comparados seus níveis de TSH de triagem (papel filtro), TSH e T4 livre confirmatórios (séricos) e a 1ª dose adequada de levotiroxina, (considerada aquela que levou à normalização do TSH), tendo como hipótese a existência de diferença entre a gravidade do hipotireoidismo entre os grupos.

Os dados gerais e de grupos foram testados para averiguar normalidade da distribuição, por meio do teste de Anderson-Darling. Para comparação de dados entre grupos, foi empregado o teste não-paramétrico de Mann-Whitney. As comparações entre percentuais de grupo foram realizados por meio do teste exato de Fisher, todos com intervalo de confiança de 95%, para significância estatística. Todas as análises foram feitas no programa MiniTab 17.1.0.0 (© 2013 Minitab Inc).

O projeto da pesquisa foi submetido e aprovado pelo centro de pesquisas do NUPAD, pela câmara do departamento de pediatria e pelo Comitê de Ética em pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.

Resultados

No estado de Minas Gerais, em nosso período de estudo, 2.915.592 crianças foram triadas para HC. Desses, confirmaram-se 865 casos de HC, e considerando o número de nascidos vivos no estado ¹⁷ e a cobertura aproximada do PTN-MG de 92,2%, encontramos uma prevalência de 1: 3.370 casos de HC, sendo 680 casos de formas permanentes do distúrbio e 185 com formas temporárias ou de etiologia inconclusiva.

Ectopia tireoidiana foi encontrada em 118 casos, com uma prevalência de 17,3% entre as formas permanentes de HC, sendo 30 crianças (25,4%) do sexo masculino e 88 do sexo feminino (74,5%), com relação aproximada de 1:3, respectivamente (tab.2). Apenas 4 crianças (3,4%) do grupo eram prematuras (nascidas abaixo de 37 semanas de gestação), com 96,6% nascidos a termo.

A mediana de idade à primeira consulta foi 25,5 dias (mínimo 9 dias, máximo de 730 dias). Apenas 8 crianças (7,7%) foram atendidas antes de 15 dias de vida, com 64,4% dos atendimentos realizados até 30 dias, 76,9% até 42 dias de vida e 95,2% até 90 dias de vida. Primeiras consultas acima de 3 meses de vida ocorreram em 4,8% dos pacientes: 3 pacientes aos 4 meses de vida, 1 aos 8 meses e um caso somente aos 2 anos de idade.

A mediana da primeira dose absoluta de Levotiroxina a normalizar o TSH foi de 37,5 mcg/dia, com mediana da dose por peso corporal de 10,9 mcg/kg/dia (tab.2). Os níveis de TSH de triagem, TSH e T4 séricos e tireoglobulina, assim como a mediana da 1ª dose adequada de LT4 (absoluta e por peso) encontram-se resumidos na tabela 2.

Tab.2- Crianças com Ectopia Tireoidiana e Hipotireoidismo Congênito em Minas Gerais, de 1997 a 2007

	n (%)		
Meninos/meninas	30 (25,4%) / 88(74,6%)		
Prematuridade	4(3,4%)		
	Mediana	Min.	Máx.
Idade 1ª consulta (dias)	25,5	9	730
TSH triagem (µUI/mL)	80,05	11,5	274
TSH sérico (µUI/mL)	251,56	12,88	994,26
T4 livre sérico (ng/dL)	0,505	0,1	63
Dose Lt4 (mcg)	37,5	25	75
Dose/peso (mcg/kg)	10,9	4,4	21
Tireoglobulina (ng/dL)	101,5	0,3	683,9

IC: 95%

Com relação aos exames etiológicos, no grupo geral, foram realizadas 117, cintilografias e 117 ultrassonografias (duas crianças foram submetidas somente cada um destes exames). Desses exames de imagem, 111 (CT) e 102 (US) foram positivos para detecção de tecido ectópico, portanto com sensibilidade de 94,8% e 87,1%, respectivamente. Em 7 casos, o diagnóstico foi feito somente pela US, e 16 casos somente pela cintilografia. A mediana da dosagem de tireoglobulina foi 101,5ng/dL (0,3-683,9). Ao todo, foi realizado o teste de descarga do perclorato em 68 pacientes (57,6%), destes 60 com teste negativo e 8 casos positivos. Sobre a localização da ectopia tireoidiana, todos os casos apresentaram a forma sublingual, sendo 77 casos (65,2%) localizados acima do osso hióide e 41 casos (34,8%) abaixo deste (tab 3).

Os pacientes foram então divididos quanto às formas de ectopia e reunidos em 2 grupos: 67 (56,8%) com glândula ectópica (acessória) com tecido ortotópico (grupo 1), e 51 pacientes (43,2%) com ectopia pura (grupo 2). Em nenhuma das cintilografias do grupo 1 foi visto tecido ortotópico, mesmo como “área fria”. Na

quase totalidade dos pacientes, com exceção de um, foram descritas à US alterações sugestivas de disgenesia do tecido glandular, como alterações da ecotextura, agenesias uni ou bilaterais de lobos e/ou hipoplasia. No primeiro grupo 70,2% dos casos tinha glândula em posição suprahióidea, enquanto no segundo essa posição foi encontrada em 58,8% dos pacientes. Os dados dos exames etiológicos divididos por grupo encontram-se resumidos na tabela 3.

Tab.3- Resultados dos Exames Etiológicos: geral e por grupos

	Grupo geral N=118* **	Grupo 1 * n=67	Grupo 2 ** n=51	
CT + (sensibilidade)	111 (94,8%)	64(96,9%)	47(92,1%)	(p= 0,401)
US +(sensibilidade)	102 (87,1%)	57(85,1%)	45 (90%)	(p=0,579)
CT +/US +	96 (82,0%)	54 (81,8%)	41(82%)	(p=1,000)
CT +/US -	16 (13,6%)	10(15,1%)	6 (11,7%)	(p=0,578)
CT- /US+	7 (5,9%)	3 (4,5%)	4 (8,0%)	(p=0,400)
Teste perclorato (-/+)	60(50,8%)/8(6,8%)	27/ 6	33/ 2	
Suprahióides	77 (65,2%)	47 (70,2%)	30 (58,8%)	(p=0,243)
Infrahióideos	41 (34,8%)	20 (29,8%)	21 (41,2%)	
Tireoglobulina (ng/dL)	101,5 (0,3-683,9)	98,3 (0,3-571,3)	110,7 (14,72-683,9)	(p= 0,3133)

Grupo1: Glândula ortotópica+ glândula ectópica

Grupo 2: Ectopia pura

IC:95%

US= ultrassonografia

CT= cintilografia

* 1 paciente não submetido a CT

** 1 paciente não submetido US

Na análise comparativa dos grupos, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa quanto à idade na primeira consulta, assim como nos níveis séricos de tireoglobulina. Tampouco, foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os níveis de TSH de triagem, TSH ou T4 livre séricos entre os grupos.

Houve, contudo, diferença estatisticamente significativa ao se comparar a 1ª dose por peso de levotiroxina necessária para normalizar o TSH. Ao se aplicar a hipótese de superioridade de doses entre o grupo 1 sobre 2, o teste foi ainda mais significativo (p= 0,0086). Os dados comparativos se encontram na tabela 4.

Tab.4- Características de grupos: Glândula ortotópica + Tecido ectópico vs. Ectopia pura

	Grupo 1 (n=67)	Grupo 2 (n=51)	
Meninos/Meninas	20(29,8%)/ 47(70,2%)	10(19,6%)/ 41(80,4%)	
Prematuridade	3 (4,5%)	1 (1,9%)	
	Mediana (min-max)	Mediana(min-max)	
Idade 1ª consulta (dias)	25 (9-120)	30 (13-730)	(p=0,3231)
TSH triagem (mcUI/mL)	80,05 (11,5-274,0)	89,2 (12,5-200,0)	(p=0,9079)
TSH sérico (mcUI/mL)	255,22 (14,41-964,11)	244,52 (12,88-994,26)	(p= 0,8726)
T4 livre sérico (ng/dL)	0,495 (0,1-1,27)	0,505 (0,1-1,55)	(p=0,8573)
Dose/peso (mcg/kg)	11,24 (5,1-21,1)	10,1 (4,4-19,5)	(p= 0,0172) *

Grupo 1: Glândula ortotópica+ glândula ectópica

Grupo 2: Ectopia pura

IC:95%

* significância estatística

Discussão

O presente trabalho consiste no primeiro estudo em Minas Gerais com foco exclusivo na ectopia tireoidiana infantil, tendo como contexto o hipotireoidismo congênito. Desde 1994, o NUPAD/UFMG tem promovido a triagem neonatal como estratégia de atenção primária a crianças de todo o estado, trazendo à realidade os esforços científicos iniciados em 1976 nos EUA ¹⁸, a partir do surgimento da técnica de dosagem de tiroxina em papel filtro, como primórdio da triagem neonatal para o HC. No Brasil, o primeiro programa-piloto de triagem do HC foi desenvolvido em 1986, em São Paulo, pela equipe do prof. Benjamin Schmidt ¹⁸.

Com base nos dados levantados, verificamos que a cobertura da triagem neonatal em Minas Gerais, no período de análise, foi de 92,2% dos nascidos vivos. Ainda nesse período de estudo, vimos que a prevalência do HC em Minas Gerais foi de 1:3.370 casos, corroborando a última estimativa no estado (1:3500 casos)², e no país (1: 2.595 a 1: 4.975 casos)¹. Trabalhos em outros estados brasileiros demonstraram prevalências variáveis: em 2009, Stranieri et al., em Mato Grosso (região centro-oeste), estado com cobertura da triagem inferior a 70% da população, obteve prevalência de 1:9378 nascidos vivos¹⁹. Já no nordeste do país, em Sergipe, Ramalho et al. descreveram prevalência de 1:6.005 nascidos, com cobertura de 73% da população ²⁰.

A ectopia tireoidiana, entre as formas permanentes de HC, teve prevalência de 17,3% e estimamos ainda que, em Minas Gerais, a ectopia tireoidiana no HC ocorreu em 1: 24.700 nascidos vivos. Entre gêneros, encontramos prevalência três vezes mais frequente nas meninas, o que é corroborado por revisões recentes sobre o assunto ^{6,7,10}. Em período contemporâneo ao de nosso trabalho (1997-2010), foi conduzido, na Argentina (país de nível sócio-econômico e localização geográfica semelhantes), estudo da etiologia do HC ²¹, em que *Chieda* et al. descreveram, entre

233 crianças com formas permanentes do distúrbio, 115 casos de ectopia tireoidiana (49,3%), prevalência quase 3 vezes maior que a de nossos achados.

Em trabalho anterior, conduzido em nosso serviço ²², com foco no diagnóstico etiológico geral do HC, foram analisadas 243 crianças entre 1996 e 2003, em que a ectopia foi responsável por 27,0% das formas permanentes (n=196). O trabalho também revelou uma maioria (60,4%) de crianças com glândula ortotópica e tecido ectópico acessório, similarmente aos nossos achados (56,8%). Como parte dessas crianças também fez parte de nosso período de análise, podemos inferir que essa proporção entre apresentações de ectopia tem sido constante ao longo do tempo (p=0,739). *Wildi-Runge et. al.* descreveram, no Canadá, após revisão da cintilografia de 81 pacientes com HC, uma prevalência de ectopia dupla também maior do que o esperado ²³, dado que corrobora nossos achados.

Sobre a idade do diagnóstico e início de tratamento (os pacientes iniciam tratamento no dia da coleta dos exames confirmatórios), vimos que somente 8 crianças (7,7%) tiveram confirmação diagnóstica e tratamento antes de 15 dias de vida, período considerado ideal pelos protocolos atuais^{1-3,24}. Contudo, a maioria dos pacientes (76,9%) iniciou tratamento antes de 6 semanas, idade máxima para início de tratamento sem prejuízos graves no QI (coeficiente de inteligência), com exceção de casos graves (ex: agenesia)^{19,25}. Cinco crianças (4,8%) tiveram início de tratamento após 3 meses de vida: 3 casos com atraso relacionado a falhas diretas no programa: um por atraso na coleta em sua cidade natal (triado com 27 dias de vida) e dois, triados em tempo certo, perderam seguimento por falhas no sistema de busca ativa da família, devido a mudança de endereço. Os outros 3 pacientes (um com 8 meses outro com 4 anos de vida) não foram levados por suas famílias às unidades de saúde para coleta da triagem, com diagnóstico tardio.

Segundo levantamento realizado no ano de 2009 ²⁴, as medianas de idade à primeira consulta mostraram-se variáveis entre os estados brasileiros, com mínimo

de 18 dias em Santa Catarina, 27 dias em São Paulo, até o máximo de 97 dias no Rio Grande do Norte. Nesse estudo, a mediana em Minas Gerais foi 19 dias, achado compatível com o do presente estudo (25 dias).

Com relação à mediana da dose calculada por peso com que se obteve a normalização nos níveis hormonais, para todas as crianças do estudo, foi ao encontro daquelas recomendadas pelos protocolos atuais nacionais e internacionais (10-15mcg/kg)^{1-3,24}.

Quanto aos exames etiológicos, na grande maioria dos pacientes houve concordância diagnóstica entre as duas modalidades de exame de imagem (81,2%), sendo estes realizados em dias diferentes, sem o conhecimento mútuo dos achados entre os profissionais. Não encontramos, ainda, diferença estatisticamente significativa da sensibilidade entre aqueles exames, tanto no grupo geral ($p=0,685$), quanto no grupo de ectopia pura ($p=0,741$), o que atribuímos à grande experiência da ultrassonografista para os casos. No entanto, dentre os pacientes com ectopia e tecido ortópico, a cintilografia, como esperado^{13,14} se mostrou mais sensível ($p=0,031$) que a US para o diagnóstico do tecido ectópico (que fosse funcional). Em contraste, o tecido ortópico, em nenhuma das cintilografias, foi visibilizado, nem mesmo como “área fria”, reforçando a disfuncionalidade desses tecidos glandulares

Na análise comparativa entre apresentações, quanto à gravidade do HC, o TSH de triagem e TSH e T4 livre séricos não demonstraram diferenças estatisticamente significativas. Entretanto, ao analisarmos a dose ajustada por peso, que normalizou o TSH, sem suprimí-lo, percebemos que as crianças com ectopia pura necessitaram de doses relativas menores ($p=0,172$). Mesmo considerando que as doses preconizadas para controle^{1,2} são diferentes por idade, e que neste grupo estavam incluídas 3 crianças com início de tratamento após 7 meses de vida (teoricamente com necessidade de menor dose), a diferença estatística se manteve ($p=0,02$), após excluir esse viés. Observamos ainda que uma das crianças com

ectopia pura teve início de tratamento aos 2 anos, foi triada em tempo ideal, com TSH de triagem limítrofe ($25,2\mu\text{UI/mL}$), mas se manteve eutireóidea até aquela idade, sem necessidade de tratamento até então.

Finalmente, nossos dados contrastam com a idéia de o risco de hipotireoidismo nos casos de ectopia ser maior na forma sublingual, devido à frequência de ectopia pura nessa forma (70-75%), comparada às demais. Portanto, questionamos o papel real do tecido ortotópico para a função tireoidiana global^{6-9,23}. De fato, são muitos os casos descritos de ectopia sublingual com função tireoidiana compensada atribuída ao à presença do tecido ortotópico.

No entanto, também é descrito que, mesmo pacientes com ectopia pura podem evoluir com função hormonal normal^{7,9}. Além disso, os relatos do desenvolvimento de hipotireoidismo secundário após ressecção cirúrgica inadvertida do tecido tireoidiano ectópico, para tratamento de queixas locais^{8,9}. Logo, poderíamos considerar que, nesses pacientes, a função tireoidiana dependia, exclusivamente, do tecido ectópico.

Ao encontro do exposto, observamos que 100% das cintilografias, em nosso estudo, falharam na visualização do tecido ortotópico, por ausência de captação. Ademais, em todas as US sinais disgenéticos foram vistos nesses mesmos tecidos, confirmando sua desestruturação anatômica e funcional. Por fim, questionamos se na gênese da ectopia lingual nos pacientes com HC, o tecido ortotópico, durante sua migração, não se tornaria um tecido mais displásico (e hipofuncionante) que aqueles ectópicos isolados, como resultado de uma degeneração específica de disgenesia glandular, por mecanismos ainda não esclarecidos.

De fato, pouco ainda se conhece sobre os mecanismos exatos da ectopia tireoidiana nas suas diversas formas, inclusive, se esses são comuns entre elas. A ectopia dupla, por sua vez, considerada rara, tem sido cada vez mais descrita²³, em

parte, talvez, devido ao aprimoramento das técnicas de imagem (ex: US com Doppler colorido)¹⁵. A evolução técnica, associada à maior compreensão dos processos de diferenciação celular e tecidual têm levado à investigação de mecanismos de falha específicos na organogênese da tireóide, das quais citamos: 1) insuficiência do gradiente de sinalização celular no processo de migração da glândula no período fetal e 2) a natureza policlonal das células tireoidianas²³.

Essa natureza policlonal, em nossa opinião, parece ser central na causa das discrepâncias entre fenótipos clínicos e apresentações de ectopia tireoidiana. Desse ponto de vista, consideramos a ectopia tireoidiana como um conjunto de heterogêneo de anomalias de formação, cuja apresentação final seria resultado de um perfil de clones das células primordiais selecionados, durante a organogênese. Daí, o grau de funcionalidade ou displasia glandular, talvez pouco relacionado simplesmente com a apresentação anatômica da glândula. Contudo, mais avanços nos campos da biologia molecular e celular do desenvolvimento são necessários para elucidar as vias de seleção e diferenciação celulares, de forma precisa, para entendermos a fisiopatologia dessa e de outras disgenesias glandulares.

Considerações finais

Acreditamos que os estudos sobre a etiologia do HC sejam fundamentais para esclarecer o comportamento, evolução e características de cada distúrbio subjacente à doença, e assim otimizar o manejo dessas crianças. Nesse sentido, citamos trabalho realizado, recentemente, em Santa Catarina, em que Nascimento et. al.²⁶ investigaram o diagnóstico etiológico das crianças na primeira consulta, estabelecendo 53,3% de diagnósticos, já neste momento.

Com o avanço do conhecimento sobre a fisiopatologia das causas do HC, já há mais que se considerar que a detecção e tratamento precoces, que ainda precisam ser aprimorados²⁵. Estratégias visando a melhora do impacto da doença

na qualidade de vida²⁷, e antevisão de complicações, incluindo o risco de neoplasias nas crianças com HC²⁸⁻³¹, têm sido tema de estudos recentes.

Finalmente, concluímos que, entre as causas de HC, a ectopia tireoidiana infantil se destaca como distúrbio complexo e heterogêneo em suas origens e manifestações. Seu estudo ainda se inicia, necessitando de mais trabalhos que incluam essas crianças não só no contexto do HC, mas também a partir da busca ativa e estudo dos casos com apresentação posterior, seja em pacientes com hipotireoidismo diagnosticado na primeira infância, ou naqueles com queixas locais não endócrinas, de forma a se estimar a prevalência real do distúrbio em crianças, esclarecer suas causas e assim, futuramente, estabelecer estratégias que visem prevenir suas potenciais complicações.

Referências

1. Maciel LMZ, Kimura Et, Nogueira CR et al. Hipotireoidismo congênito: Recomendações da Sociedade Brasileira de endocrinologia e Metabologia. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2013; 57(3):184-192
2. Chagas AJ et al. Protocolo de tratamento e acompanhamento clínico de crianças com hipotireoidismo congênito do Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais. Belo Horizonte: NUPAD, 2012. 38 p.: il. Publicação interinstitucional do Ministério da Saúde e Universidade Federal de Minas Gerais. Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico – NUPAD.
3. Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital Hypothyroidism. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2010, 5:17-38
4. Abduljabbar MA, Afifi AM. Congenital hypothyroidism. *J Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2012, 25(1-2):13-19
5. Vliet GV, Deladoëy. Disorders of the Thyroid in the Newborn and Infant. In: Sperling MA (organizador). *Pediatric Endocrinology*, 4ª edição. Philadelphia: Elsevier, 2014.p.186-208
6. Noussios G, Anagnostis P, Goulis DG, Lappas D, Natsis K. Ectopic thyroid tissue: anatomical, clinical, and surgical implications of a rare entity. *European Journal of Endocrinology* 2011; 165:375-382
7. Ibrahim NA, Fadeyibi IO. Ectopic thyroid: etiology, pathology and management. *Hormones* 2011; 10(4):261-269
8. Altay C, Erdogan N, Karasu S et. al. CT and MRI findings of developmental abnormalities and ectopia varieties of the thyroid gland. *Diagn Interv Radiol* 2012; (18):335-343.
9. Fisher DA, Grueters A. Thyroid Disorders in Childhood and Adolescence. In: Sperling MA (organizador). *Pediatric Endocrinology*, 3ª edição. Philadelphia: Elsevier, 2008.p.227-253.

10. Klubo-Gwiedzinska J, Manes RP, Chia SH et. al. Ectopic Cervical Thyroid Carcinoma- Review of the Literature with Illustrative Case Series. *J Clin Endocrinol Metabol* 2011; 96(9):2684-2691
11. van Engelen K, Mommersteeg MTM, Baars MJH, et al. The Ambiguous Role of NKX2-5 Mutations in Thyroid Dysgenesis. *PLoS ONE* 2012; 7(12): e52685.
12. Salerno T, Peca D, Menchini L et. al. Respiratory Insufficiency in a Newborn With Congenital Hypothyroidism Due To a New Mutation of TTF-1/NKX2.1 Gene. *Pediatr Pulmonol* 2014;49(3):42-4
13. Williams JL, Paul DL, Bisset III G. Thyroid disease in children:part1. State-of-the-art imaging in pediatric hypothyroidism. *Pediatr Radiol* 2013; 43:1244-1253
14. Hashemipour M, Rostampour N, Nasry P, et al. The role of ultrasonography in primary congenital hypothyroidism. *J Res Med Sci* 2011; 16(9):1122-1128
15. Ohnishi H, Sato H, Noda H, Inomata H & Sasaki N. Color Doppler Ultrasonography: diagnosis of ectopic thyroid gland in patients with congenital hypothyroidism caused by thyroid dysgenesis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003; 88: 5145–5149
16. Ueda, D.; Mitamura, R.; Suzuki, N.; Yano, K.; Okuno, A. Sonographic imaging of the thyroid gland in congenital hypothyroidism. *Pediatr Radiol* 1992, 22(2): 102-5.
17. Datasus [base de dados]. Nascidos vivos em Minas Gerais, Brasil, de 1997-2007. Brasília: Ministério da Saúde, Brasil. Disponível em: datasus.saude.gov.br/datasus
18. Sociedade Brasileira de Triagem Neonatal. Histórico da Sociedade. Disponível em www.sbtn.org.br/pg_soc_historico.htm. (acessado em 30/08/2014)
19. Stranieri I, Takano OA. Avaliação do serviço de triagem neonatal para hipotireoidismo congênito e fenilcetonúria no estado de Mato Grosso, Brasil *Arq Bras Endocrinol Metab* 2009 ; 53(4): 446-452.
20. Ramalho ARO, Ramalho RJR, Oliveira CRP, Santos EG, Oliveira MCP, Aguiar-Oliveira MH. Programa de triagem neonatal para hipotireoidismo congênito no nordeste do Brasil: critérios diagnósticos e resultados. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2008; 52(4): 617-627

- 21.** Chiesa A, Prieto L, Mendez V, Papendieck P, Calcagno LA, Gruñeiro-Papendieck L. Prevalence and etiology of congenital hypothyroidism detected through an Argentine neonatal screening program (1997-2010). *Horm Res Pediatric* 2013; 80:185-192
- 22.** Dias VMA, CAMPOS APCB, Chagas AJ, Silva RM. Congenital Hypothyroidism: Etiology. *J. Pediatr Endoc Metabol* 2010; 23: 815-826.
- 23.** Wildi-Runge S, Stoppa-Vaucher S, Lambert R, et al. A high prevalence of dual thyroid ectopy in congenital hypothyroidism: evidence for insufficient signaling gradients during embryonic thyroid migration or for the polyclonal nature of the thyroid gland. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(6):E978-81.
- 24.** Nascimento ML. Situação atual da triagem neonatal para hipotireoidismo congênito: críticas e perspectivas. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2011, 55 (8):528-533
- 25.** Donaldson M, Jones J. Optimising Outcome in Congenital Hypothyroidism; Current opinions on best practice in initial assessment and subsequent management. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013; 5(s:1):13-22
- 26.** Nascimento ML, Rabello FH, Ohira M et al. Programa de triagem Neonatal para hipotireoidismo congênito de Santa Catarina, Brasil: avaliação etiológica no primeiro atendimento. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2012; 56(9):627-632
- 27.** Bongers-Schokking JJ, Resing WCM, de Rijke YB, de Ridder MAJ, Keizer-Schrama SMPFM. Cognitive development in congenital hypothyroidism: is over-treatment a greater threat than under treatment? *J Clin endocrinol Metab* 2013 (publicado antes da impressão, 26/08/2013); doi:10.11210/jc.2013-2175
- 28.** Veer LS, Kempers MJE, Maurice-Stam H, Last BF, Vulsmá T, Grootemhuis MAA. Health-related quality of life and self-worth in 10-year old children with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening. *Child and Adolescent psychiatry and Mental Health* 2012; 6:32

- 29.** Raef H, al-rijjal R, Al-shehri S et al. Biallelic p.R2223H Mutation in the thyroglobulin gene causes thyroglobulin retention and severe hypothyroidism with subsequent development of thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol metab* 2010; 95(3):1000-1006
- 30.** Alzahrani AS, Baitei EY, Zou M, Shi Y. Metastatic follicular thyroid carcinoma arising from congenital goiter as a result of a novel splice donor site mutation in the thyroglobulin gene. *J Endocrinol metab* 2006; 91(3):740-746
- 31.** Shacham EC, Ishay I, Irit E, Pohlenz J, Tenenbaum-Rakover Y. Minimally Invasive Follicular Thyroid Carcinoma developed in Dysmorphogenetic Multinodular Goiter Due to thyroid peroxidase gene mutation. *Thyroid* 2012; 22(5):542-546
- 32.** Medeiros-Neto G, Gil-da-Costa MJ, Santos CLS et al. Metastatic thyroid Carcinoma arising from congenital goiter due to mutation in the thyroperoxidase gene. *J Clin Edocrinol Metab* 1998; 83:4162-4166

