

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA**

**Anaysa Lamara Silveira**

**ADENOMA FOLICULAR ASSOCIADO AO HIPOTIREOIDISMO  
CONGÊNITO POR DEFEITO NO GENE DA TIREOPEROXIDASE:  
relato de caso e revisão bibliográfica.**

**BELO HORIZONTE – MG  
2013**

**Anaysa Lamara Silveira**

**ADENOMA FOLICULAR ASSOCIADO AO HIPOTIREOIDISMO  
CONGÊNITO POR DEFEITO NO GENE DA TIREOPEROXIDASE:  
relato de caso e revisão bibliográfica.**

Trabalho apresentado comorequisito para  
conclusão do curso de  
Especialização em Endocrinologia  
Pediátrica pela Universidade  
Federal de Minas Gerais.

**Orientadora: Dra. Vera Maria Alves  
Dias.**

**BELO HORIZONTE– MG**

**2013**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

CURSO DE ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA

UFMG

## ATA DA DEFESA DA MONOGRAFIA DA ALUNA ANAYSA LAMARA SILVEIRA

Realizou-se, no dia 10 de dezembro de 2013, às 14.00 horas, Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de monografia, intitulada *ADENOMA FOLICULAR ASSOCIADO AO HIPOTIROIDISMO CONGENITO POR DEFEITO NO GENE DA TIREOPEROXIDASE: RELATO DE CASO E REVISÃO BIBLIOGRÁFICA*, apresentada por ANAYSA LAMARA SILVEIRA, número de registro 2013658693, graduada no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do certificado de Especialista em ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA, à seguinte Comissão Examinadora: Prof(a) Vera Maria Alves Dias - Orientadora (UFMG), Prof(a) Antônio José das Chagas (UFMG), Prof(a) Sarah Baccanni Cunha (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, 10 de dezembro de 2013.

Prof(a) Vera Maria Alves Dias (Doutora)

Prof(a) Antônio José das Chagas (Mestre)

Prof(a) Sarah Baccanni Cunha (Doutora)

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a toda a equipe da Endocrinologia Pediátrica do Hospital das Clínicas/ UFMG, em especial a minha orientadora, por todos os ensinamentos compartilhados. Às minhas colegas de especialização, meu muito obrigada, pela agradável convivência

## RESUMO

Hipotireodismo congênito (HC) é a endocrinopatia mais comum na infância, com prevalência de 3000-4000 nascidos-vivos. Em 75-80% é devido à disgenesia tireoidiana e em 15-20% às dishormonogêneses, decorrentes principalmente de mutações nos genes da tireoperoxidase ou tireoglobulina. Existe risco aumentado de nódulos tireoidianos em crianças com HC, devido à dishormonogênese. O trabalho é um relato de caso com revisão bibliográfica, do desenvolvimento de bócio nodular tireoidiano associado ao hipotireoidismo congênito, por dishormonogênese, uma complicação rara do HC. A maioria é do tipo folicular. Qualquer nódulo descoberto na infância ou adolescência deve ter uma abordagem agressiva, pelo risco potencial de malignidade em 25% dos casos.

**Palavras chaves:** Hipotireoidismo congênito. Bócio. Nódulo. Adenoma. Tireoidiano.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Síntese hormonal tireoidiana .....	11
Figura 2	Mutações mais frequentes da TPO .....	13
Figura 3	Protocolo de abordagem de nódulo tireoidiano na infância .....	21
Figura 4	Tireograma.....	23
Figura 5	US tireoidiano .....	24
Figura 6	Alteração no exon 10, substituição de arginina por glutamina, na posição 584.....	24
Figura 7	Alteração no exon 11, substituição da arginine por triptofano, na posição 665 .....	25
Gráfico 1	Peso x Idade até os 5 anos de idade .....	26
Gráfico 2	Peso x Idade a partir dos 5 anos de idade .....	26
Gráfico 3	Altura x Idade até os 5 anos de idade .....	27
Gráfico 4	Altura x Idade a partir dos 5 anos de idade .....	27
Gráfico 5	Evolução do TSH, durante o acompanhamento .....	29
Figura 8	PAAF de lobo esquerdo.....	31
Figura 9	PAAF de lobo direito.....	31
Figura 10	US tireoidiano .....	32
Figura 11	US tireoidiano .....	33
Figura 12	Ecodoppler tireoidiano .....	34

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b>	<b>Incidência de carcinoma nos nódulos tireoidianos na infância.....</b>	<b>16</b>
<b>Tabela 2</b>	<b>Resultados de exames e dose de medicação, durante o acompanhamento.....</b>	<b>28</b>

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1</b>	<b>Defeitos genéticos conhecidos que causam dishormonogênese .....</b>	<b>12</b>
<b>Quadro 2</b>	<b>Fatores sugestivos de malignidade.....</b>	<b>17</b>
<b>Quadro 3</b>	<b>Achados de malignidade no US.....</b>	<b>18</b>
<b>Quadro 4</b>	<b>Marcadores moleculares e preditores de carcinoma diferenciado tireoidiano diagnosticados por PAAF .....</b>	<b>20</b>

## LISTA DE SIGLAS

HC	-	Hipotireoidismo congênito
PAAF	-	Punção Aspirativa com Agulha Fina
TPO	-	Tireoperoxidase
US	-	Ultrason

## SUMÁRIO

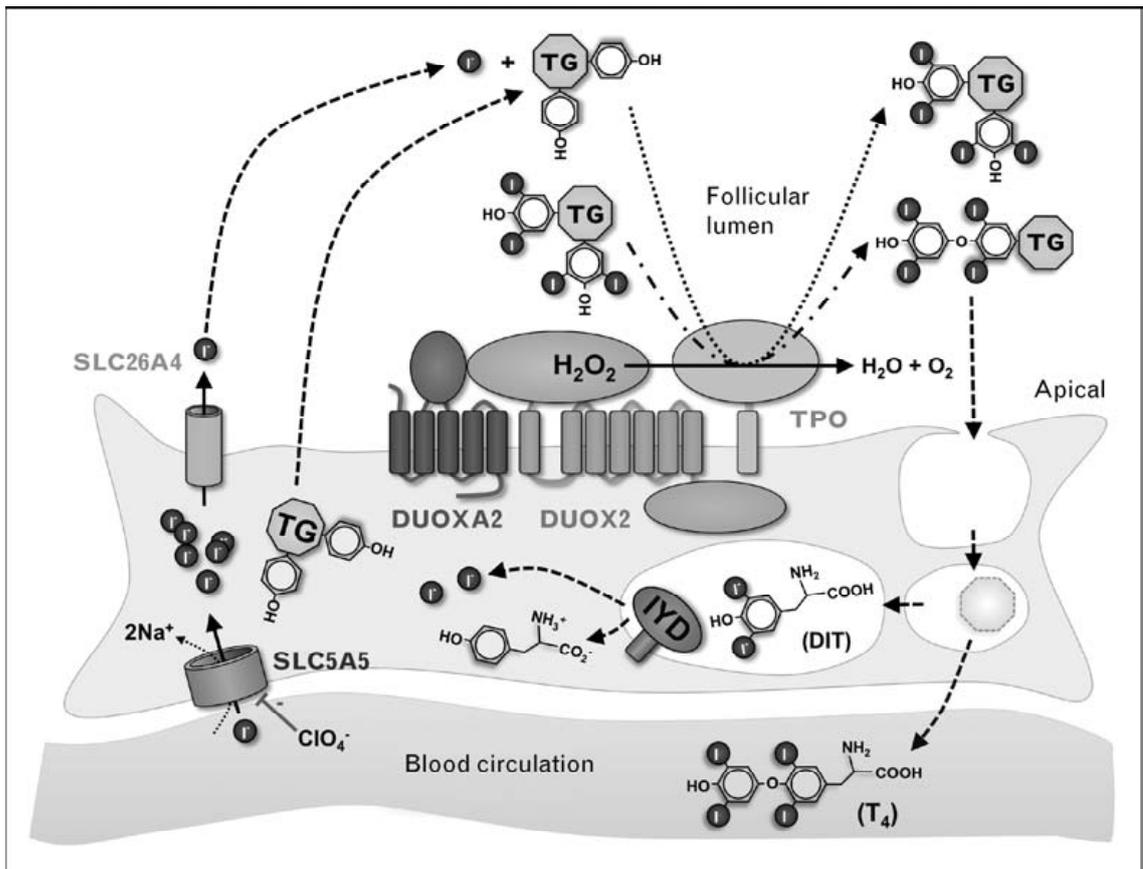
1	<b>ADENOMA FOLICULAR ASSOCIADO AO HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO POR DEFEITO NO GENE DA TIREOPEROXIDASE: RELATO DE CASO E REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....</b>	<b>10</b>
2	<b>RELATO DE CASO CLÍNICO.....</b>	<b>22</b>
3	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>36</b>
4	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>37</b>
5	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>38</b>

# **1 ADENOMA FOLICULAR ASSOCIADO AO HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO POR DEFEITO NO GENE DA TIREOPEROXIDASE: RELATO DE CASO E REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Hipotireoidismo congênito (HC) é uma doença provocada pela deficiência ou ausência na produção de hormônios tireoidianos em caso de anomalias funcionais ou desenvolvimento da glândula ou raramente, por resistência hormonal periférica. É considerado uma das causas mais comuns preveníveis de retardo mental, se fornecido diagnóstico precoce e tratamento imediato, principalmente nos primeiros dois anos de vida.(GRUTERS, KRUDE, 2007). É a desordem endocrinológica mais comum, com prevalência de 1:3000-4000 nascidos. (GRASBERGER, REFETOFF, 2011p. 423). Nos recentes anos, a prevalência tem aumentado (em torno de 1:2000 a 1:3000) devido ao abaixamento do valor de corte do TSH (10mU/mL) usados nos programas de triagem neonatal. (CORBETTA C,*et al.*, 2009; HARRIS, PASS, 2007; HINTON,*et al.*, 2010).

Em raros casos, ele pode ser transitório (SILVA,DIAS,SILVA, 2005; EUGSTER, *et al.*, 2004), mas a maioria apresenta formas permanentes. A causa mais frequente de hipotireoidismo congênito é a disgenesia tireoidiana (atireose, hemiagenesia, hipoplasia e ectopia), que são esporádicos e acometem aproximadamente 75% dos casos. Defeitos na síntese hormonal, ou dishormonogênese, afeta 15-20% dos casos e são causados por defeitos genéticos envolvendo a via de síntese hormonal. (GRASBERGER, REFETOFF, 2011; PARK, CHATTERJEE, 2005; KNOBEL, MEDEIROSNETO, 2003;CONNELLY, *et al.*, 2001; DELADOEY, BÉLANGER, VAN VLIET, 2007; WEBER,*et al.*,2005; GAUDINO, *et al.*, 2005; HISHINUMA, *et al.*, 2005).

Quando o defeito de síntese resulta em diminuída secreção hormonal, o feedback negativo leva a aumento de TSH, que estimula a glândula. Conseqüentemente, pacientes podem nascer com a glândula tireoidiana aumentada (bócio) ou desenvolver bócio pós-natal, especialmente quando o diagnóstico e a suplementação com LT4 são atrasados. Estes defeitos são por herança autossômica recessiva. (RIS-STALPERS, BIKKER, 2010; LAFRANCHI, 2009; GRASBERGER, REFETOFF, 2011, p. 423).



**Figura 1 Síntese hormonal tireoidiana**

Fonte: Grasberger, Refetoff, 2011.

A classificação etiológica do hipotireoidismo congênito é baseada na clínica e avaliação bioquímica. Testes úteis são TSH, T4, T3, tireoglobulina, US e Cintilografia tireoidiana e quando indicado, o teste de descarga do perclorato. Frequentemente, as crianças com hipotireoidismo congênito, confirmadas com valores de TSH e T4, começam a suplementação do hormônio tireoidiano, sem o diagnóstico etiológico. Este, é realizado depois, com 2 ou 3 anos de idade, após 1 mês sem tratamento.

Processo afetado	Substância/Gene	Símbolo do gene	Localização cromossômica	Características	Teste diagnóstico
Captação odeto	Simportador Na/I	SLC5S5 (NIS)	19p13	Reduzida captação de odeto	Razão captação de iodo saliva/plasma <10
Efluxo de iodeto no lumen folicular	Pendrina	SLC26A4 (PDS)	7q31	Surdez neurossensorial	Tomografia computadorizada dos ossos temporais
Matriz protéica para a síntese hormonal	Tireoglobulina	TG	8q24	Aqueduto vestibular alargado PIOD ou bócio Hipotireoidismo	Nível sérico de tireoglobulina
Organificação do iodo/reação de acoplamento	Tireoperoxidase	TPO	2p25	TIOD ou PIOD	Teste de descarga do perclorato
Geração H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (co-substrato de TPO)	Dual oxidase 2	DUOX2 (THOX2)	15q15.3	HC permanente ou transitório	Descarga do perclorato
Geração H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (co-substrato de TPO)	Maturação fator 2	DUOXA2	15q15.3	PIOD HC leve	Teste de descarga do perclorato
Reciclagem intratireoidiana de iodo	Iodotirosina deiodinase	IYD (DEHAL1)		PIOD Rastreo HC negativo	Rápida perda de iodo tireoídico

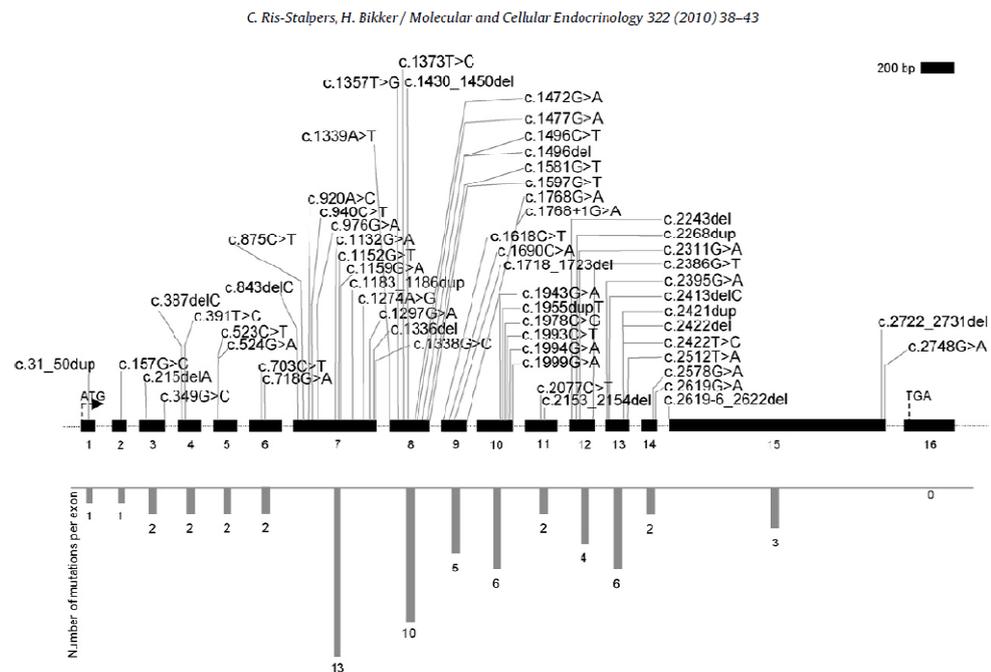
### Quadro 1 - Defeitos genéticos conhecidos que causam dishormonogênese

Fonte: Modificado de Grasberger e Refetoff, 2011

A etiologia do hipotireoidismo congênito é muito importante para determinar a severidade da doença, prognóstico, aconselhamento genético, manejo clínico e é um benefício adicional para um diagnóstico genético definitivo. Este, vai promover a identificação precoce de outros casos na mesma família e ajudar a evitar as consequências negativas do tratamento tardio e do desenvolvimento mental. (HANUKOGLU, *et al.* 2001; DELVECCHIO, *et al.*, 2007; GRASBERGER, REFETOFF, 2011).

Mutações de TPO (tireoperoxidase) é a alteração genética mais comum na dishormonogênese, com prevalência de 1/40.000 nascidos. (RIS-STALPERS, BIKKER, 2010; FISHER, GRUETER, 2008). Mutações na tireoglobulina, simportados Na-I, pendrina, dual oxidase 2 e deiodinase são também identificados nos pacientes com dishormonogênese. TPO é uma heme-enzima localizada na membrana apical da célula folicular, que cataliza a iodinação dos resíduos de tirosina na tireoglobulina, e os acopla para a síntese dos hormônios tireoídicos (RUF, CARAYON, 2006). Mutações de TPO têm sido associadas a defeito total da organificação do iodo, onde existe mais de 80% da descarga,

indicando que o iodo não é incorporado na tireoglobulina. Defeito parcial da organificação do iodo são associados a descarga de 25 a 79%. (NASCIMENTO *et al.*, 2003). TPO é uma hemoproteína glicosilada de 110 KDa na membrana apical. O gene TPO contém 17 exons, peso 150 Kb e está localizado no cromossomo 2, locus 2p25. (GRASBERGER, REFETTOFF, 2011; BAKKER *et al.*, 2000). A primeira mutação no gene da TPO foi reportada em 1992, por Abramowicz *et al.* (1992), que demonstrou a primeira inativação da mutação bialélica no gene da TPO. Mais de 60 mutações no gene da TPO já foram descritas, principalmente substituições de nucleotídeos, minoritariamente, deleções ou inserções. A maioria das mutações, estão localizadas nos exons 7, 8, 9 e 10, sugerindo que são domínios cruciais para a atividade da TPO. (TENENBAUM-RAKOVER, *et al.*, 2007).



**Figura 2** Mutações mais frequentes da TPO

Fonte: Ris-Stalpers, Bikker, 2010

Os recentes avanços na biologia molecular conduziram a melhor compreensão dos passos envolvidos na síntese hormonal tireoidiana, e os genes envolvidos no processo. Vários genes têm sido identificados e mutações têm sido reconhecidas como causas de hipotireoidismo congênito. (PARK, CHATTERJEE, 2005; FISHER, GRUETER, 2008).

As manifestações clínicas de HC causada por disormonogênese, são semelhantes aqueles associados com disgenesia tireoidiana, exceto por uma

incidência familiar e uma tendência a desenvolver bócio durante o período neonatal, ou, mais comumente, durante a infância ou na idade adulta. Afim de identificar a etiologia da disormonogênese, investigação adicional é necessária, e inclui o perclorato descarga de teste, dosagem de tireoglobulina sérica (TG) e análise genética molecular. O último ensaio não é facilmente disponível na prática diária.(RODRIGUES C, *et al.*, 2005; AVBELJ, *et al.*, 2007; RIS-STALPERS C, BIKKER H. 2010; BAKKER, *et al.*, 2000).

Mais de 10 casos de câncer tireoidiano desenvolvidos de bócios dishormonogênicos, foram reportados. (CAOOPER, *et al.*, 1981; MORRIS, DALTON, 1951). Todos os casos reportados de carcinoma tireoidiano derivado de bócio dishormonogênico tinham bócios congênitos prolongados e elevados níveis de TSH, indicando que o TSH tem papel central no desenvolvimento e na progressão do carcinoma tireoidiano. TSH é um fator de crescimento conhecido de células tireoidianas epiteliais e pode promover a formação de nódulos tireoidianos e a progressão para câncer. Entretanto, o papel causal do TSH na iniciação do câncer não foi demonstrada.(ALZAHIRANI, *et al.*, 2006; COOPER *et al.*, 1981).

A alta concentração de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> produzida em resposta ao aumento de TSH pode levar a dano do DNA e pode causar efeitos mutagênicos.(DRIESSENS *et al.*, 2009; LACROIX, *et al.*, 2005; MORIRIS *et al.*, 1951)A prevalência de nódulos em adultos tem sido estimada por 2 a 6% por palpação, 19-35% por US e 8-65% em exames pós-morte. (DEAN, GHARIB, 2008). O conhecimento existente sobre a prevalência de nódulos tireoidianos em crianças e adolescentes é muito menor. Baseado num largo estudo epidemiológico nos EUA em 1975, a estimativa foi de 1,79% de crianças com nódulos palpáveis. (RALLISON *et al.*, 1975; CORRIAS *et al.*, 2010). Mais recentemente, um estudo de US na pediatria, revelou uma prevalência de 0,2-5,1%. (NIEDZIELA, 2006; AGHINI-LOMBARDI, 1999).

Estudos correntes sugerem que mais de 25% dos nódulos tireoidianos em crianças são malignos, comparados com 5 % nos adultos (NIEDZIELA, 2006; DINAUER, BREUER, RIVKESS, 2008). A prevalência diverge muitos nos estudos, mas temos que pensar que nos antigos, o método de avaliação era principalmente o exame clínico, que é subjetivo; os atuais, usaram o US, que

aumenta a prevalência de nódulos tireoidianos. (HALAC, ZIMMERMAN, 2005, p. 734).

Câncers endocrinológicos são muito raros na infância, câncer tireoidiano é o mais comum com 0,5-3% de todas as malignidades (HALAC, ZIMMERMAN, 2005, p. 734). The Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Cancer Statistics Review of the U.S National Institute of Health reportou entre 1975-2006 uma incidência de 1 por milhão entre 5-9 anos, 5 por milhão entre 10-14 anos e 18 por milhão entre 15-19 anos. A incidência no gênero feminino foi maior, com 3:1 antes de 15 anos, 6:1 entre 15-19 anos. (HALAC, ZIMMERMAN, 2005, p. 734).

Carcinomas tireoidianos na infância são quase sempre diferenciados. O estudo multicêntrico conduzido com 120 pacientes pediátricos com nódulo tireoidiano não associados a fatores de risco, como doença tireoidiana autoimune ou radioterapia, revelou em 16% a ocorrência de carcinoma tireoidiano, sendo 12% papilar, 2,5% folicular e 1,7% medular (CORRIAS *et al.*, 2010). Nos pacientes afetados com hipotireoidismo congênito, tanto carcinoma folicular (MEDEIROS-NETO *et al.* 1998; NIEDZIELA 2002), adenoma folicular (KOTANI *et al.*, 1999; NIEDZIELA *et al.*, 2001; NIEDZIELA, 2002), ou bócio multinodular (NASCIMENTO *et al.* 2003), foram descritos. A maioria dos carcinomas tireoidianos em pacientes com hipotireoidismo congênito são do tipo folicular (POTTER, MORRIS 1935, McGIRRE *et al.* 1959; CROOK *et al.*, 1963; MEDEIROS-NETO, OLIVEIRA 1970; COOPER *et al.*, 1981, WATANABE 1983; MEDEIROS-NETO *et al.*, 1998; NIEDZIELA 2002), mas um caso de carcinoma papilar foi reportado por Yashiro *et al.* (1987). Entretanto, embora sejam de crescimento lento, um diagnóstico rápido é recomendado, porque metástase a distância, atipia são fatores associados a pior prognóstico e aumento da mortalidade. (NIEDZIELA, M. 2006). Tumores benignos são aproximadamente 10% de todos os nódulos.

**Tabela 1 Incidência de carcinoma nos nódulos tireoidianos na infância**

Estudos	Número	%	Referência
1	89/138	50,0	Hayles et al. (1960)
2	9/44	20,4	Adams (1967)
3	9/38	23,7	Psarras et al. (1972)
4	12/30	40,0	Kirkland et al. (1973)
5	6/36	16,7	Scott & Crawford (1976)
6	10/49	20,4	Valentin et al. (1986)
7	12/58	20,7	Desjardins et al. (1987)
8	11/109	9,2	Belfiore et al. (1989)
9	7/32	21,9	Fowler et al. (1989)
10	10/57	17,5	Raab et al. (1995)
11	41/148	27,7	Attie (1996)
12	17/52	32,7	Lafferty & Betch (1997)
13	26/71	36,6	Milman & Pellitteri (1997)
14	5/24	20,8	Lugo-Vicente et al. (1998)
15	15/93	16,1	Hung (1999)
16	7/60	11,7	Wasikowa et al. (1999)
17	3/31	9,7	Arda et al. (2001)
18	4/18	22,2	Blackburn et al. (2001)
19	37/155	23,9	Niedziela et al. (2004)
Todos	299/1134	26,4	

**Fonte:** Modificado de Niedziela *et al.* Endocrine-Related Cancer, 2006

Doença nodular tireoidiana engloba um amplo espectro de distúrbios, desde nódulos isolados até bócio multinodular. Pode representar uma doença tireoidiana primária ou uma patologia tireoidiana preexistente, sendo autoimune ou não. Doença tireoidiana preexistente, representa mais um fator de risco. Casos de câncer têm sido descritos no hipotireoidismo congênito por dishormonogênese, defeitos da iodação do iodo, na ectopia, bem como nas hemiagenesias e cisto do ducto tireoglossal, usualmente com histologia folicular. Outros fatores de risco: autoimunidade e radiação prévia. Fala muito sobre radiação, que doses mais baixas em crianças, já predispõe ao câncer. (CORRIAS, MUSSA, 2013).

O desenvolvimento de carcinoma tireoidiano combinado com distúrbio dishormonogenético é raro. Alguns autores recomendam que os critérios diagnósticos de carcinoma devem ser muito rigorosos, uma vez que é freqüente que o efeito do TSH, induz ao aparecimento de alterações, tais como nódulos de padrões diferentes, incluindo microfolicular, sólido e na presença de hiperplasia, bem como atipia nuclear que pode levar ao diagnóstico errado de carcinoma, na histologia, bem como no exame citológico. (DRUT, MORENO, 2009; KALLEL *et al.*, 2009).

A distribuição do carcinoma tireoidiano por gênero nos adultos é diferente das crianças. Nos adultos, acomete 4 ♀: 1 ♂; enquanto que em crianças acomete 1,5 ♀:1 ♂ e nos pacientes entre 15-20 anos, 3 ♀:1 ♂ (ATTIE, 1996). Isso

mostra que os meninos abaixo de 10 anos estão sob alto risco de câncer e isso é consenso com outros autores (YIP *et al.* 1994). Idade é o principal determinante da recorrência do carcinoma tireoidiano diferenciado na pediatria, particularmente nos menores de 10 anos (ALESSANDRI *et al.*, 2000; JARZAB *et al.* 2005).

1	Idade menor que 10 anos
2	Gênero masculino
3	Nódulo endurecido, aderido a planos profundos, pouco móvel
4	Nódulo com crescimento rápido ou volumoso com sintomas compressivos
5	Paralisia de cordas vocais
6	Linfonomegalia regional
7	Metástases à distância (pulmão, osso)
8	Doença tireoidiana benigna prévia
9	Irradiação externa prévia (cabeça, pescoço, corpo inteiro)
10	Irradiação interna prévia (lodo radioativo, desastre Chernobyl)
11	Outros: Calcitonina e CEA aumentados, MEN 2 A, 2B
12	História familiar de carcinoma medular tireoidiano, MENs ou outros carcinomas tireoidianos
13	Aparência de malignidade ao US
14	Nódulo frio à cintilografia
15	Citologia maligna
16	Biomarcadores positivos: mutação BRAF, AKAP9-BRAF, ret/PTC, mutação RAS, PAX8/PPAR $\gamma$ , HBME-1, galactin-3, cytokeratin

## Quadro 2 Fatores sugestivos de malignidade

Fonte: Modificada de Niedziela *et al.* 2006 e Rosário *et al.*, 2013.

Queixas como dor, febre, compressão do trato respiratório, dificuldade de deglutição não são reportados pela maioria dos pacientes jovens com nódulos tireoidianos. Não há dados suficientes para sustentar a idéia de que o alargamento rápido do nódulo tireoidiano é patognomônico de malignidade. A maioria dos tumores da tireóide crescem lentamente e qualquer alargamento rápido é provavelmente o resultado de uma hemorragia dentro do nódulo, o qual pode ser acompanhado de dor e mudanças degenerativas dentro do nódulo. (NIEDZIELA, 2006).

Nenhum dos parâmetros (TSH, T4L ou T3L) distinguem lesões benignas de malignas, mas se os níveis são anormais, eles devem ser normalizados antes da cirurgia, com levotiroxina (em caso de hipotireoidismo) ou drogas antitireoidianas (se detectado hipertireoidismo). (NIEDZIELA, 2006).

O tamanho do tumor não parece ser parâmetro crítico na predição de malignidade. Entretanto, a maioria dos cânceres têm diâmetro maior que 1,5

cm(COTTERILL *et al.*, 2001;NIEDZIELA 2002). Por outro lado, nódulos >4cm de diâmetro devem ser avaliados com moderado grau de suspeição (HEGEDUS *et al.*, 2003). A dinâmica do tumor (se crescimento progressivo em meses ou em anos) parece ser o fator mais significativo.

Tanto o comprometimento de linfonodos quanto a presença de metástases à distância nos pacientes com nódulos tireoidianos, são altamente preditivos do prognóstico dos pacientes com carcinomas tireoidianos. As metástases do Carcinoma papilar são principalmente para linfonodos regionais e pulmões, o medular para linfonodos cervicais por via linfática e o folicular por via hematológica principalmente para pulmões e fígado (HALAC,ZIMMERMANN 2005). Ardito *et al.* (2001) recomendou tratamento mais radical em crianças e adolescentes devido a alta prevalência de envolvimento de nódulos linfáticos nestes casos. A detecção de nódulos é um parâmetro crítico para o diagnóstico precoce.

US tireoidiano é a primeira linha de rastreamento para detectar nodulos tireoidianos. (GOLDFARB, *et al.*, 2012). Técnica segura e largamente disponível. Método barato, rápido, sem irradiação, não invasivo e facilmente disponível. Entretanto, a desvantagem que é um método operador dependente. US permite selecionar os pacientes que os nódulos possuem características suspeitas e que necessitam de mais investigação. (YOON *et al.*, 2001; KABAKER *et al.*, 2012; NIEDZIELA, 2006). Características sugestivas de malignidade: hipoecogenicidade, margens indefinidas, microcalcificações internas, fluxo vascular intranodular aumentado, vasos tortuosos. (CORRIAS, MUSSA, 2013).

Lesão solitária sólida
Hipoecogenicidade
Localização subcapsular
Lesão com margens irregulares
Crescimento invasivo
Lesão heterogênea
Lesões multifocais dentro de um nódulo solitário
Microcalcificações
Alto fluxo intranodular pelo Doppler
Linfonodos regionais suspeitos acompanhando o nódulo tireoidiano
Vasos tortuosos

### Quadro 3 Achados de malignidade no US

Fonte: Modificado de Niedziela et al. Endocrine-Related Cancer, 2006 e Corrias, et al, 2013

Punção Aspirativa com Agulha Fina (PAAF) é o método mais viável e custo-benefício para distinguir a suspeita de nódulo benigno ou maligno. (CASTRO; GHARIB, 2003; 2005; GHARIB 2004). Nos últimos 30 anos, a PAAF se tornou uma pedra angular na avaliação de nódulos solitários tireoidianos, cistos e nódulos dominantes em bócios multinodulares. Demonstra alta sensibilidade, especificidade e acurácia que outras investigações. É comumente indicada em nódulos com diâmetro maior que 1 cm ou nódulos crescendo em tamanho. Também indicada em <1cm qdo há sinais de malignidade no US ou história de radiação, história familiar positiva, crescimento nodular rápido, linfonodomegalia presente (PAPINI, *et al.*, 2002). Por discriminar nódulos malignos, a PAAF pode evitar um significativo número de intervenções cirúrgicas desnecessárias. Entretanto, tem sido estimado que em mais de 20% dos nódulos, a PAAF não pode indicar um diag claro. Estes casos são referidos comumente como tendo “citologia suspeita”, categoria que inclui neoplasia folicular (nódulos hiperplásicos, adenoma folicular, carcinoma folicular, carcinoma papilar ou variante folicular). (CASTRO, GHARIB, 2005; SCLABAS *et al.*, 2003).

Normalizar o TSH antes da PAAF é mandatório, porque se ele está elevado, ele promove desenvolvimento de bócio e pode ser responsável por mudanças morfológicas das células foliculares. (NIEDZIELA, 2006). Corrias *et al.* (2001) encontrou alto grau de sensibilidade (95%) e especificidade (86,3%) e acurácia (90,4%) da PAAF em relação ao diagnóstico histológico.

As anormalidades moleculares mais frequentes em crianças com carcinoma papilar são os rearranjos ret/PTC. Nas últimas duas décadas, estudos moleculares tem elucidado as vias genéticas associadas ao desenvolvimento de tumores tireoidianos. RET/PTC e PAX8-PPAR gama e BRAF e RAS tem sido identificadas em mais de 70% nos carcinomas papilares e foliculares. (LACROIX *et al.*, 2005). Mutações pontuais de genes RAS ocorrem em carcinomas foliculares e adenomas, em carcinomas anaplásicos e papilares. (PUXEADDU, *et al.*, 2004; BHAIJEE, NIKIFOROV, 2011; CHERTOK *et al.*, 2012). Nos carcinomas foliculares, alterações genéticas comumente consistem em PAX8-PPAR gamma translocação ou mutação RAS, como mutações CTNNB1 e p53 tem sido implicadas no desenvolvimento de carcinomas anaplásicos (YAMASHITA, SAENKO, 2007). PTEN hamartoma (Cowden), Bannayan-Riley-Ruvalcaba,

Carney complex, Familiar adenomatous polyposis, syndrome Gardner, McCune-Albright e de Peutz-Jeghers , MEN 2A, MEN 2B; são síndrome e condições hereditárias associadas a nódulos tireodianos e cânceres. (CORRIAS, MUSSA, 2013). Vários artigos têm mostrado que a mutação T1799A no éxon 15 do gen BRAF não ocorre com frequência em crianças e adolescentes com carcinoma papilar como ocorre em adultos (LIMA et al., 2004, 2005; MIAO et al., 2004, NIKIFOROVA et al., 2004).

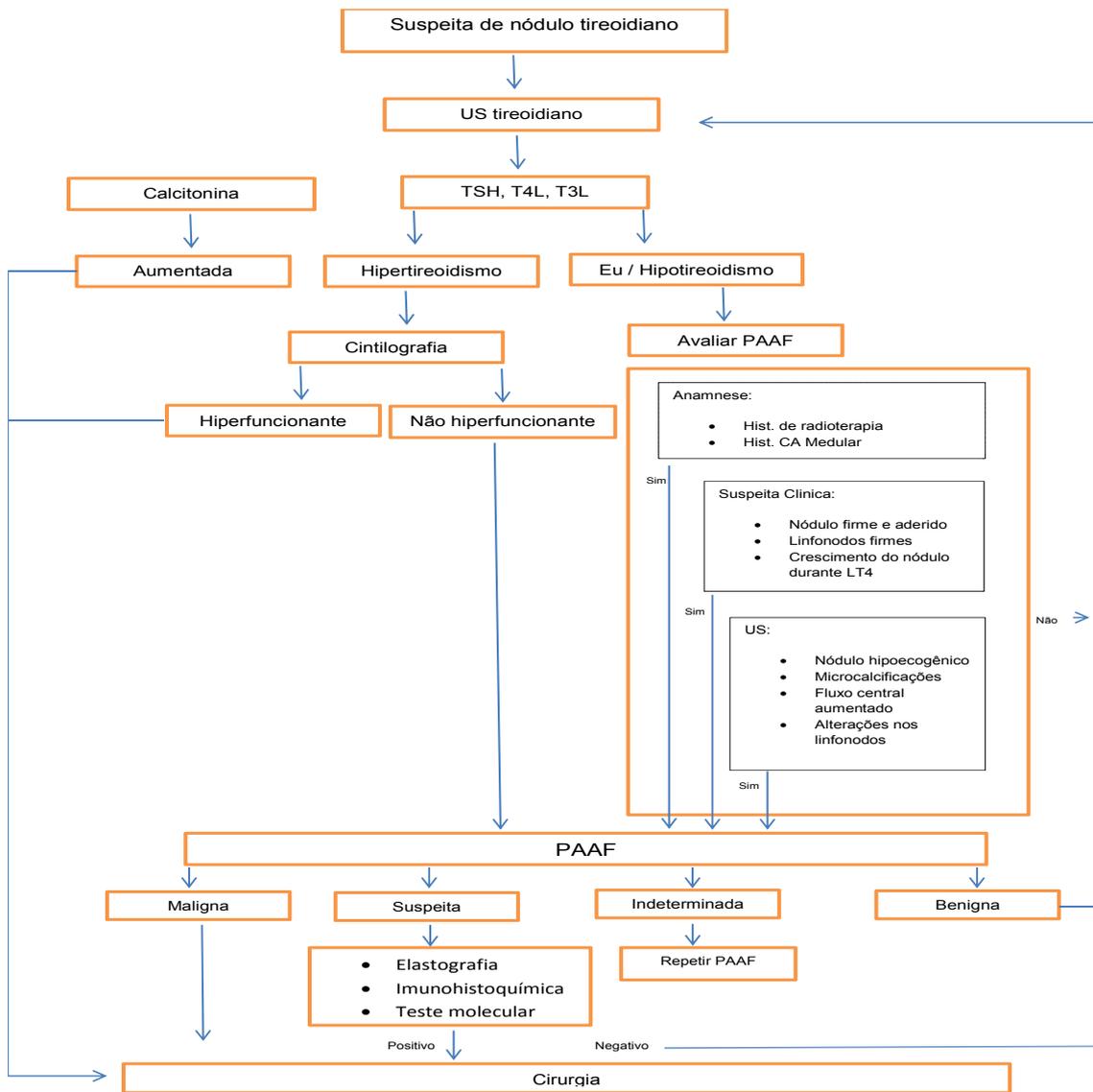
Atualmente, a imunohistoquímica tem contribuído para diferenciar doença tireoidiana benigna e maligna. (RAGGIO et al., 2009). Os que mais discriminam o carcinoma tireoidiano são: galectin-3, HBME-1, cytokeratin-19, CD44v6 e telomerase. Aproximadamente 1 em 4-5 nódulos tireodianos em crianças são malignos. Maioria da histologia são diferenciados. (CORRIAS, MUSSA, 2013).

<b>Marcador Expresso em:</b>	<b>Adenoma</b>	<b>Carcinoma</b>
<i>E-caderin</i>	±	+
<i>b/g Catenin</i>	±	+
<i>Cytokeratin-19</i>	-	+
<i>B4 Integrin</i>	-	+
<i>HMG1 (Y)</i>	-	+
<i>Fra-1</i>	+	+
<i>Ets-1</i>	+	+
<i>PAX8/PPARγ</i>	-	+
<i>Topoisomerasell</i>	-	+
<i>Thyroperoxidase</i>	+	-
<i>HBME-1</i>	-	+
<i>Keratan-Sulfate</i>	-	+
<i>Galectin 3</i>	-	+
<i>CD44v6</i>	±	+

#### **Quadro 4 Marcadores moleculares e preditores de carcinoma diferenciado tireoidiano diagnosticados por PAAF**

**Fonte:** Corrias e Mussa, 2013

Qualquer nódulo tireoidiano descoberto na infância ou adolescência deve ter uma abordagem agressiva, pelo risco potencial de malignidade em 25% dos casos. Abaixo, um protocolo sugerido para a propedêutica tireodiana, em caso de nódulo tireoidiano na infância.



**Figura 3 - Protocolo de abordagem de nódulo tireoidiano na infância**

Fonte: Modificado de Corrias A & Mussa A. J Clin Res Pediatric Endocrinol, 2013

## 2 RELATO DE CASO CLÍNICO

A paciente TOG, código NUPAD UNA 3905, SAME 531999, sexo feminino, data de nascimento 03-02-1997, natural de Unaí MG. Realizou primeira consulta no Ambulatório São Vicente HC/UFMG, em 04-03-1997, com 1 mês de idade, devido a alteração no “teste do pezinho”. Triagem neonatal (14-02-1997) T4: 0,0 TSH> 200,00. Mãe relatava que a paciente dormia muito, apresentava hábito intestinal a cada 3 dia e choro rouco.

História Progresa: Nascida em Unaí, PN: 2630 gs, Comp: 47 cm. Gestação a termo, sem intercorrências. Fez pré-natal regularmente, usou apenas vitaminas e sulfato ferroso. Parto cesáreo, a termo. Alta da maternidade com a mãe. Sem intercorrências desde o nascimento. Amamentação materna exclusiva. Recebeu BCG.

História Familiar: Mãe G3P2A0 Negava doença tireoidiana, HAS, DM na família. Tio materno com retardo mental.

Exame Físico: Peso: 2900 gs Estatura: 45 cm PC: 35,5 cm

Ao exame clínico apresentava-se corada, hidratada, anictérica. Pele marmorata, pele seca e áspera, extremidades frias, macroglossia, letargia, edema (infiltrado), sopro cardíaco, rouquidão, fontanela anterior ampla (4x3)cm, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor. FC 128 bpm. Conclusão: Exame clínico suspeito para hipotireoidismo congênito, iniciado tratamento com LT4 50 mcg/dia.

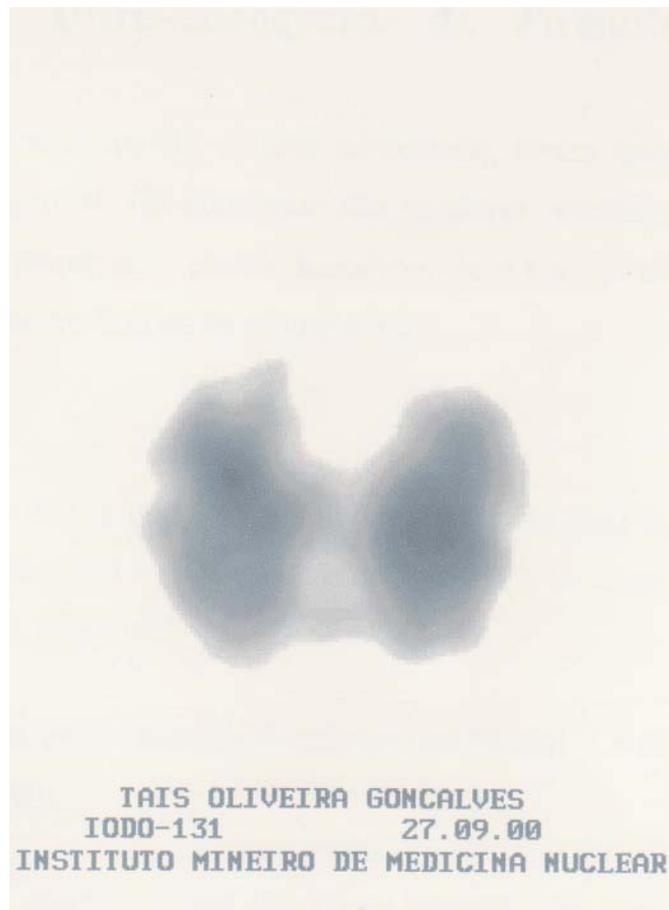
Durante os três primeiros anos, apresentou bom controle e evolução da doença, apenas houve reajuste da dose. Exames etiológicos foram realizados com 3 anos de idade, com suspensão da medicação por 4 semanas.

Resultados dos exames etiológicos:

-Tireograma (27/09/2000): O estudo realizado 24 horas após administração do radiodo (Iodo 131), evidenciou uma glândula tireóide tóxica, aumentada de volume, com distribuição acentuadamente heterogênea do material em todo o seu parênquima.

Captação em 6 horas: 32,1%

Captação em 24 horas: 21,6%



**Figura 4 Tireograma**

Ultra-sonografia (28/09/2000): Tireóide tóxica, apresentando volume aumentado, forma anatômica, porém com o istmo muito fino, quase imperceptível. Os contornos são regulares. Parênquima com textura levemente heterogênea com alguns pequeninos pontos anecóicos de 0,4 a 1,0 milímetros. A ecogenicidade predominantemente dentro dos limites da normalidade.

Lobo direito: 39,0 x 18,5 x 17,3 mm (LxTxAP) Volume: 6,52 cm<sup>3</sup>

Lobo esquerdo: 43,0 x 17,0 x 18,2 mm (LxTxAP) Volume: 6,96 cm<sup>3</sup>

Volume total: 13,49 cm<sup>3</sup>

Valores de referência para a estatura da criança (até 99 cm): 1,6 a 3,0 cm<sup>3</sup> (média +- 1DP) e de 0,9 a 3,7 cm<sup>3</sup> (média +- 2DP)

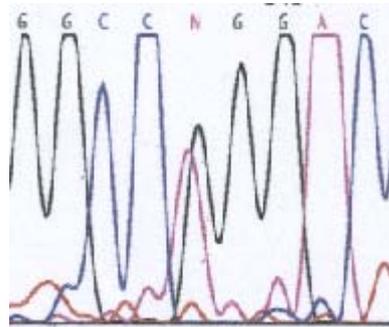
No rastreamento da região cervical não foram identificadas estruturas sugestivas de tireóide acessória.



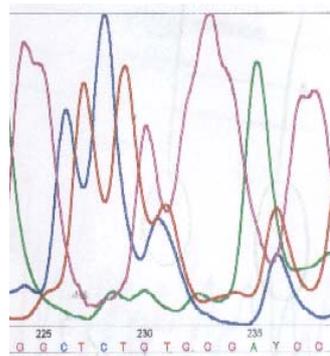
**Figura 5 US tireoidiano**

-Teste do perclorato (29/09/2000): A avaliação da capacidade de organificação do iodo pela glândula tireóide, foi avaliada através de medidas da captação tireoidiana 2 horas após a administração de iodo  $^{131}$  e de medidas seriadas da captação precedidas da administração de (um) grama de perclorato via oral. A mensuração da captação 2 horas após a administração do radioiodo foi de 33,5% e, após a administração do perclorato, evidenciou-se queda de 77,4% da captação inicial. Impressão: teste do perclorato positivo para pesquisa de defeito de organificação do iodo pela tireóide.

-Biologia Molecular: A paciente possui duas mutações em TPO no mesmo alelo (Arg584Gln/Arg665Trp), pois a mãe tem as mesmas mutações. O pai tem uma variante nova em TPO, que pode ou não ser mutação. A técnica utilizada: extração do DNA genômico de sangue periférico, amplificação pela reação da amplificação em cadeia (PCR) do promotor e dos 17 exons do gene da tireoperoxidase TPO e dos 33 exons do gene DUOX2 e seqüenciamento utilizando os mesmos iniciadores que nas PCRs.

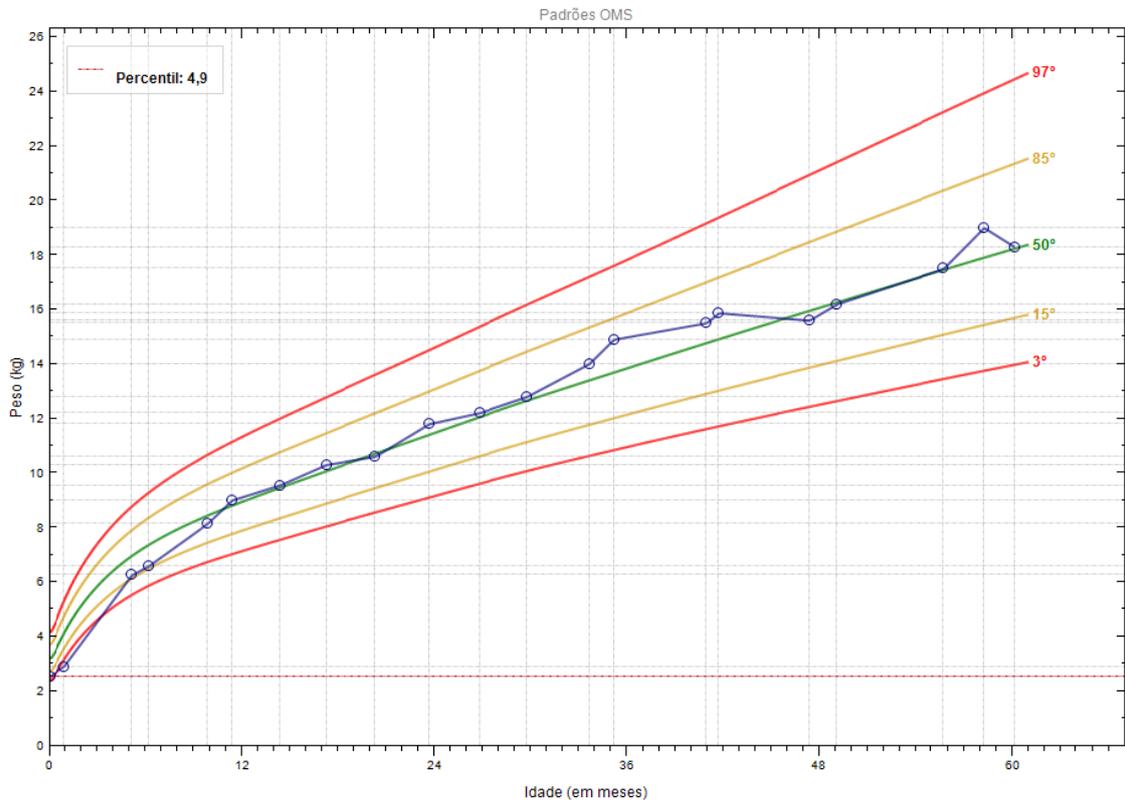


**Figura 6 Alteração no exon 10, substituição de arginina por glutamina, na posição 584**

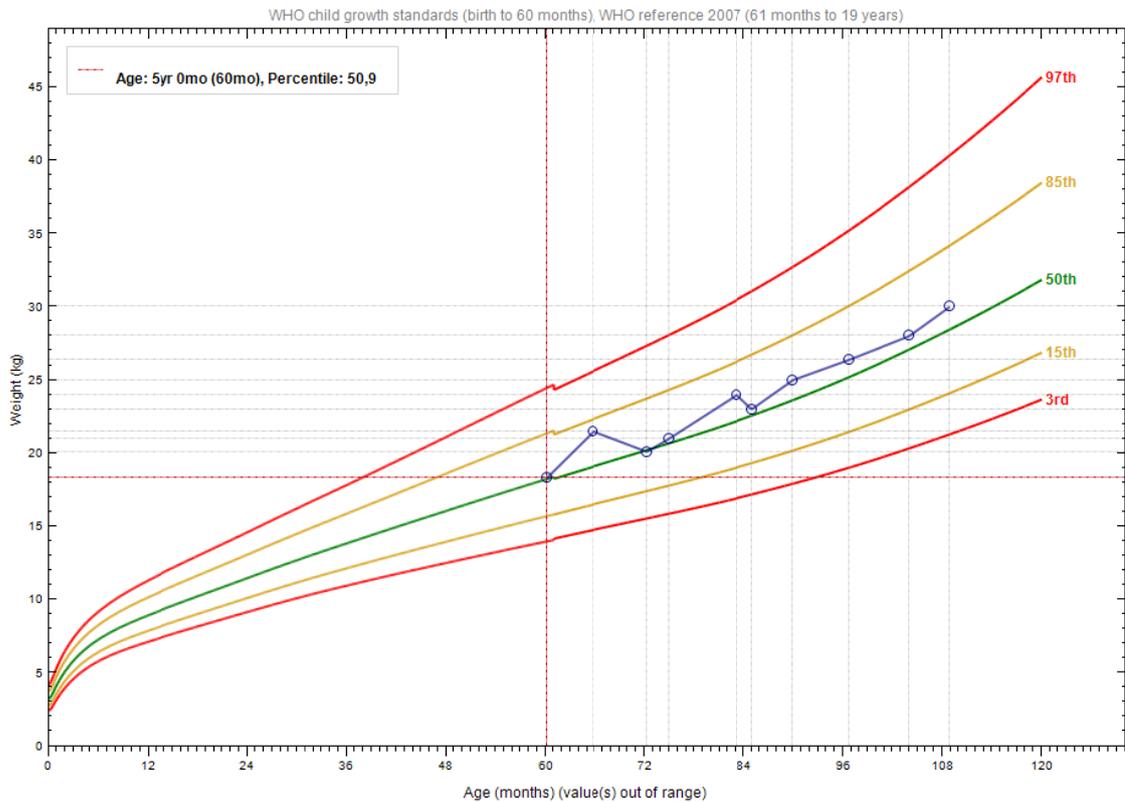


**Figura 7 Alteração no exon 11, substituição da arginine por triptofano, na posição 665**

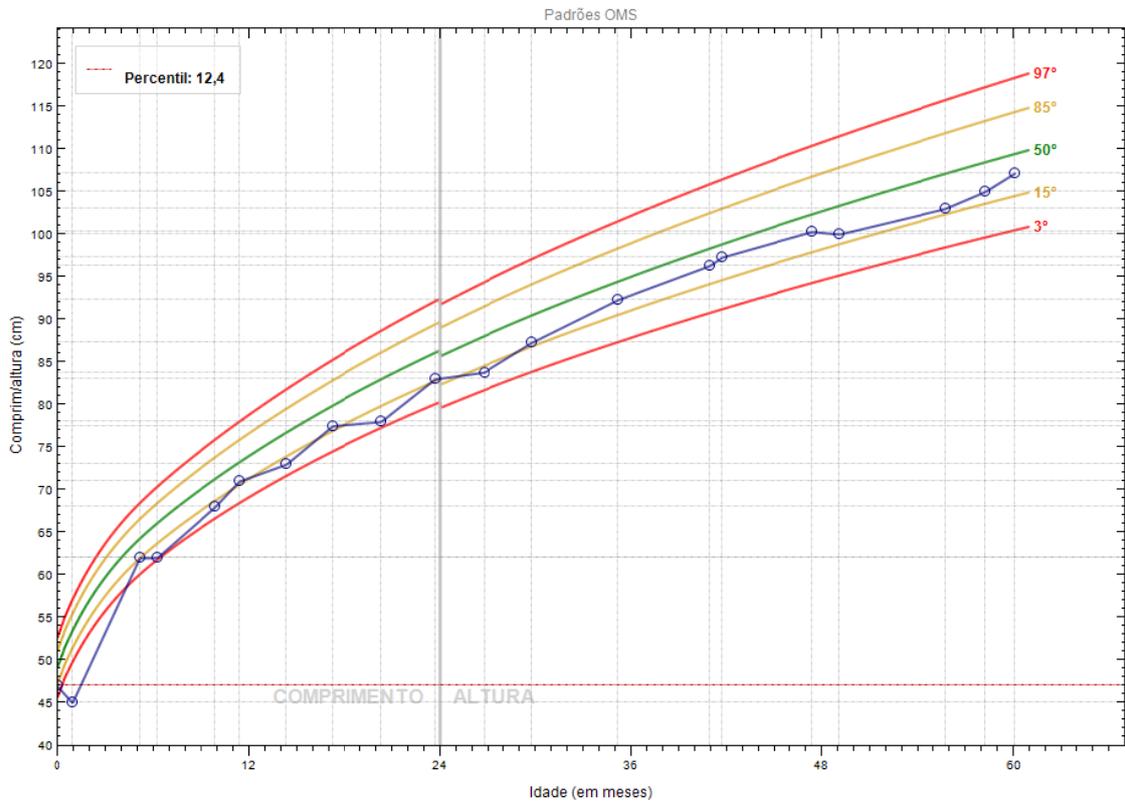
Paciente foi acompanhada pelo serviço de triagem neonatal (NUPAD), comparecendo as consultas, realizando exames e em uso de reposição hormonal com levotiroxina (LT4), ajustada de acordo com o peso e resultados de exames.



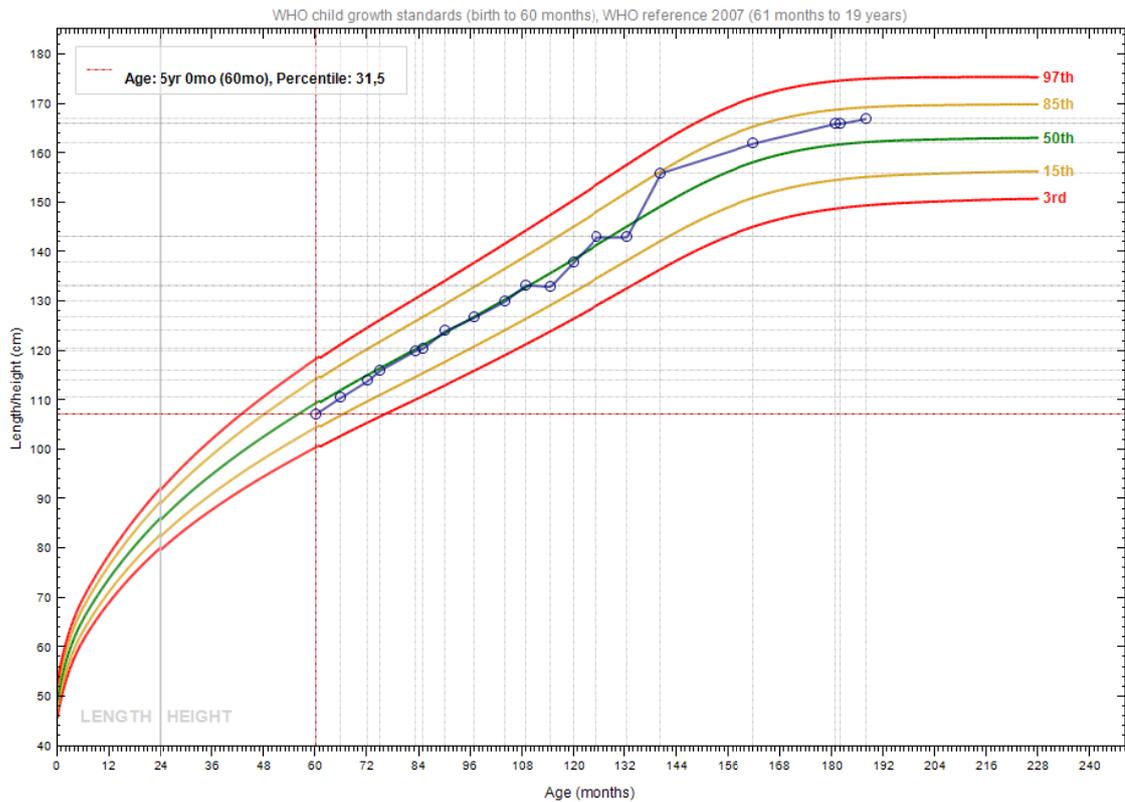
**Gráfico 1** Peso x Idade até os 5 anos de idade



**Gráfico 2** Peso x Idade a partir dos 5 anos de idade



**Gráfico 3 Altura x Idade até os 5 anos de idade**

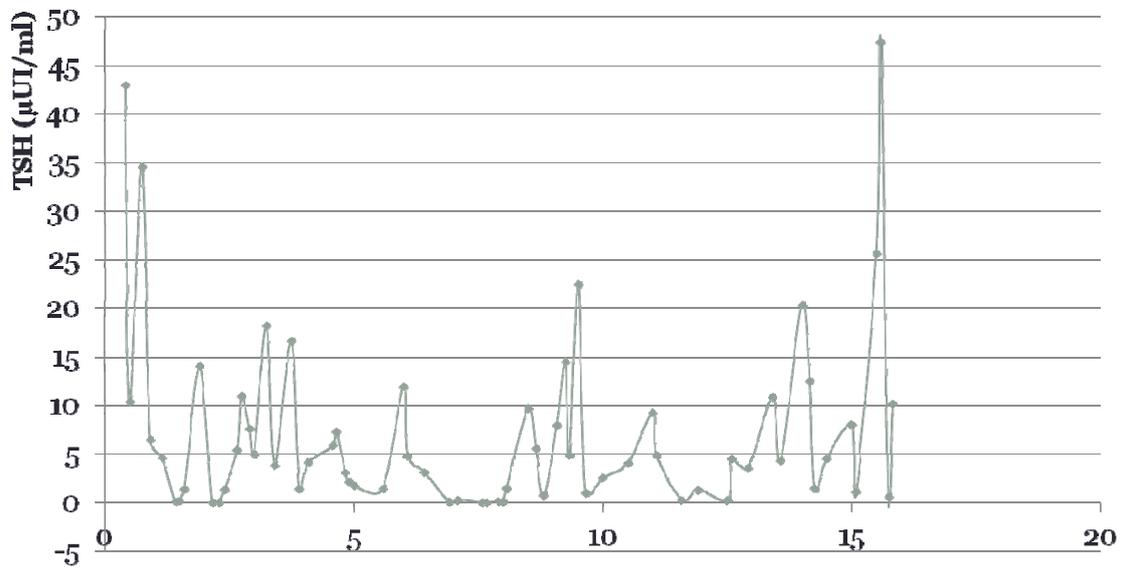


**Gráfico 4 Altura x Idade a partir dos 5 anos de idade**

**Tabela 2 - Resultados de exames e dose de medicação, durante o acompanhamento**

COLETA	IDADE	T4L ( Nanog/DL)	TSH (microUI/ml)	DOSE (mcg/dia)
10/07/1997	0a5m	0,96	43,06	
12/08/1997	0a6m	1,65	10,37	
10/11/1997	0a9m	0,86	34,6	
16/01/1998	0a11m	1,21	6,53	87,5
16/04/1998	1a2m	2,15	4,69	87,5
13/07/1998	1a5m	2,03	0,14	87,5
27/08/1998	1a6m	2,3	0,21	62,5
15/10/1998	1a8m	1,69	1,39	62,5
25/01/1999	1a11m	1,47	14,1	75
29/04/1999	2a2m	3,44	0,03	75
15/06/1999	2a4m	1,96	0,06	75
29/07/1999	2a5m	2	1,36	75
21/10/1999	2a8m	1,5	5,46	75
25/11/1999	2a9m	1,3	11	87,5
11/01/2000	2a11m	1,79	7,65	87,5
10/02/2000	3a0m	1,35	5,09	87,5
12/05/2000	3a3m	1,42	18,21	100
04/07/2000	3a5m	2,16	3,84	100
27/07/2000	3a5m	2,25	1,07	
26/09/2000	3a7m	0,18	515,54	87,5
30/11/2000	3a9m	1,68	16,63	100,0
16/01/2001	3a11m	1,32	1,42	100,0
08/03/2001	4a1m	1,69	4,11	100,0
27/09/2001	4a7m	1,32	5,9	100,0
30/10/2001	4a8m	1,64	7,3	112,5
17/12/2001	4a10m	2,64	3,11	112,5
23/01/2002	4a11m	1,65	2,15	112,5
07/02/2002	5a0m	1,69	1,72	112,5
03/09/2002	5a7m	1,54	1,41	112,5
13/02/2003	6a0m	1,42	11,98	125
01/04/2003	6a1m	1,3	4,84	125
07/07/2003	6a5m	1,75	3,17	125
09/01/2004	6a11m	1,86	0,08	125
10/03/2004	7a1m	1,7	0,27	125
14/09/2004	7a7m	1,74	0,04	125
20/10/2004	7a8m	1,42	0,05	112,5
18/01/2005	7a11m	1,85	0,15	100
28/02/2005	8a0m	2,32	0,08	100
28/03/2005	8a1m	1,43	1,5	100
10/08/2005	8a6m	1,12	9,76	100
10/10/2005	8a8m	1,73	5,63	100
12/12/2005	8a10m	1,46	4,77	100
10/03/2006	9a1m	1,4	8,06	100
07/05/2006	9a3m	1,27	14,59	112,5
19/06/2006	9a4m	1,83	4,91	112,5
10/08/2006	9a6m	1	22,57	112,5
10/10/2006	9a8m	1,69	1	112,5
05/02/2007	10a0m	1,62	2,56	112,5
13/08/2007	10a6m	1,01	4,06	112,5

COLETA	IDADE	T4L ( Nanog/DL)	TSH (microUI/ml)	DOSE (mcg/dia)
11/02/2008	11a0m	0,78	9,29	112,5
31/03/2008	11a1m	1,16	4,89	112,5
29/09/2008	11a7m	1,31	0,29	112,5
05/01/2009	11a11m	1,3	1,3	112,5
03/08/2009	12a6m	1,11	0,26	100
14/09/2009	12a7m	0,68	4,53	100
01/02/2010	12a11m	0,7	3,43	100
02/08/2010	13a5m	0,57	10,89	112,5
27/09/2010	13a7m	0,89	4,35	
07/02/2011	14a0m	0,35	20,39	125
04/04/2011	14a2m	0,5	12,52	125
24/05/2011	14a3m	1,02	1,47	125
03/08/2011	14a6m	0,73	4,59	125
15/02/2012	15a0m	0,7	8,1	150
29/03/2012	15a1m	1,12	1,11	150
22/08/2012	15a6m	1,01	25,69	125
28/08/2012	15a6m	1,52	14,2	125
24/09/2012	15a7m	0,78	47,51	150
05/11/2012	15a9m	1,76	0,66	125
02/01/2013	15a10m	1,35	10,18	125
05/02/2013	16a0m	1,17	16,4	150
25/03/2013	16a1m	1,4	0,4	150
07/05/2013	16a3m	1,27	3,16	150

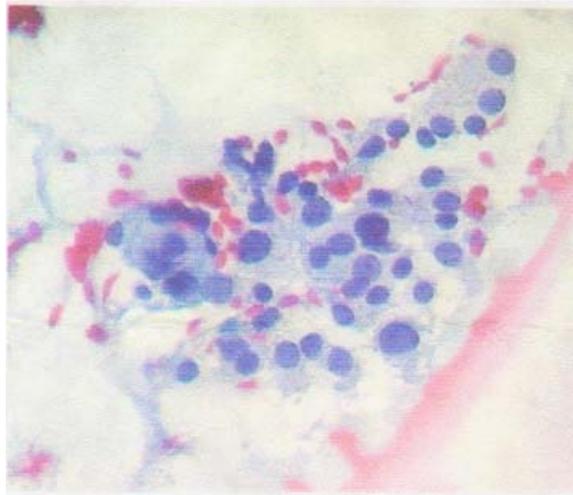


**Gráfico 5 - Evolução do TSH, durante o acompanhamento**

Com 13 anos de idade, foram evidenciados nódulos na tireóide à palpação e realizados os seguintes exames:

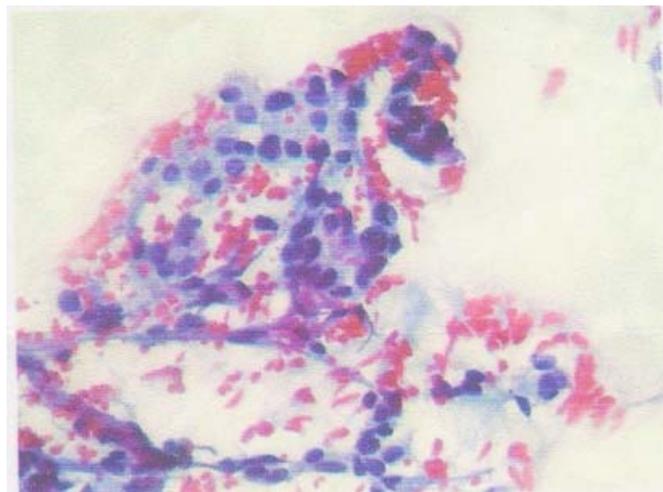
-US tireóide (26/10/10):Lobo tireoidiano direito com dimensões aumentadas, morfologia alterada, contornos irregulares. A ecotextura do parênquima apresenta-se heterogêneo, determinada por imagens nodulares, sendo as dominantes medidas e estudadas, uma de aspecto sólido de contornos regulares, hipoecogênico, medindo 16,1 x 8 mm, após estudo Doppler, nota-se vascularização periférica e central de mesma intensidade (classificação III de CHAMMAS) e outra de aspecto misto, mede 13,3 x 9,2 mm, contornos regulares e também CHAMMAS III. Lobo tireoidiano direito mede 47,6 x 32,2 x 34,2 mm volume de 27,45 cm<sup>3</sup>. Lobo tireoidiano esquerdo com dimensões aumentadas, morfologia alterada, contornos irregulares. A ecotextura do parênquima apresenta-se heterogêneo, determinada por imagens nodulares, sendo as dominantes medidas e estudadas, uma de aspecto sólido de contornos regulares e ecogênica, medindo 8,7 x 6,7 mm e outra de mesma característica mede 8 x 5 mm e outra dominante mede 24,9 x 19,7 mm todas após estudo Doppler, nota-se vascularização periférica e central de mesma intensidade (classificação III de CHAMMAS). Lobo tireoidiano esquerdo mede 79,6 x 36,5 x 37,6 mm volume de 57,2 cm<sup>3</sup>. Istmo de espessura aumentada e eco textura finamente heterogênea, medindo 8,5 mm (normal ate 6 mm). Conclusão: bócio multinodular, onde estes nódulos tem classificação III de CHAMMAS, onde sugiro avaliação com PAAF dos mesmos ou ainda dos dominantes, para melhor diagnostico.

-PAAF de nódulo em lobo esquerdo (22/12/10): Descrição do exame citopatológico: material constituído por escassos blocos de células foliculares dispostas em macrofóliculos, algumas das quais com alterações regressivas, em meio a abundante colóide espesso e macrófagos de aspecto espumoso. Diagnóstico citopatológico: Nódulo de lobo esquerdo da tireóide, PAAF: compatível com bócio colóide.



**Figura 8 - PAAF de lobo esquerdo**

-PAAF de nódulo em lobo direito (22/12/10): Descrição do exame citopatológico: material de elevada celularidade, constituído por células foliculares em folhetos de monocamada celular, de morfologia monótona, com tamanho uniforme, citoplasma escasso e núcleos redondos, com cromatina granular bem definida de permeio sangue, pouco colóide e escassos linfócitos. Diagnóstico citopatológico: Nódulo de lobo direito da tireóide, PAAF: compatível com proliferação folicular.



**Figura 9 - PAAF de lobo direito**

-Ultrassonografia da tireóide com Doppler (07/03/12): Pele lisa e regular. Musculatura íntegra. Tecido subcutâneo: hipoecoico, sem tumorações. Vasos: carótidas e jugulares simétricas e de calibres normais.

Tireóide: contornos lobulados, dimensões aumentadas e ecotextura heterogênea pela presença de múltiplos nódulos sólidos, alguns hipoecoicos, outros de ecogenicidade mista com tamanhos variados, medindo de +- 1,13 a 2,94x 1,85 cm no lobo direito e de +- 0,52 cm a 3,56x 2,51 cm no lobo esquerdo.

Medidas:

LTD: 4,94 x 3,49 x 6,89 cm e volume de 62,2 mL

Istmo: 2,73 x 1,16 x 3,82 cm e volume de 6,33 mL

LTE: 4,74 x 3,82 x 6,87 cm e volume de 65,13 mL

Vol. Total: 133,66 mL (normal de 5 a 11 mL)

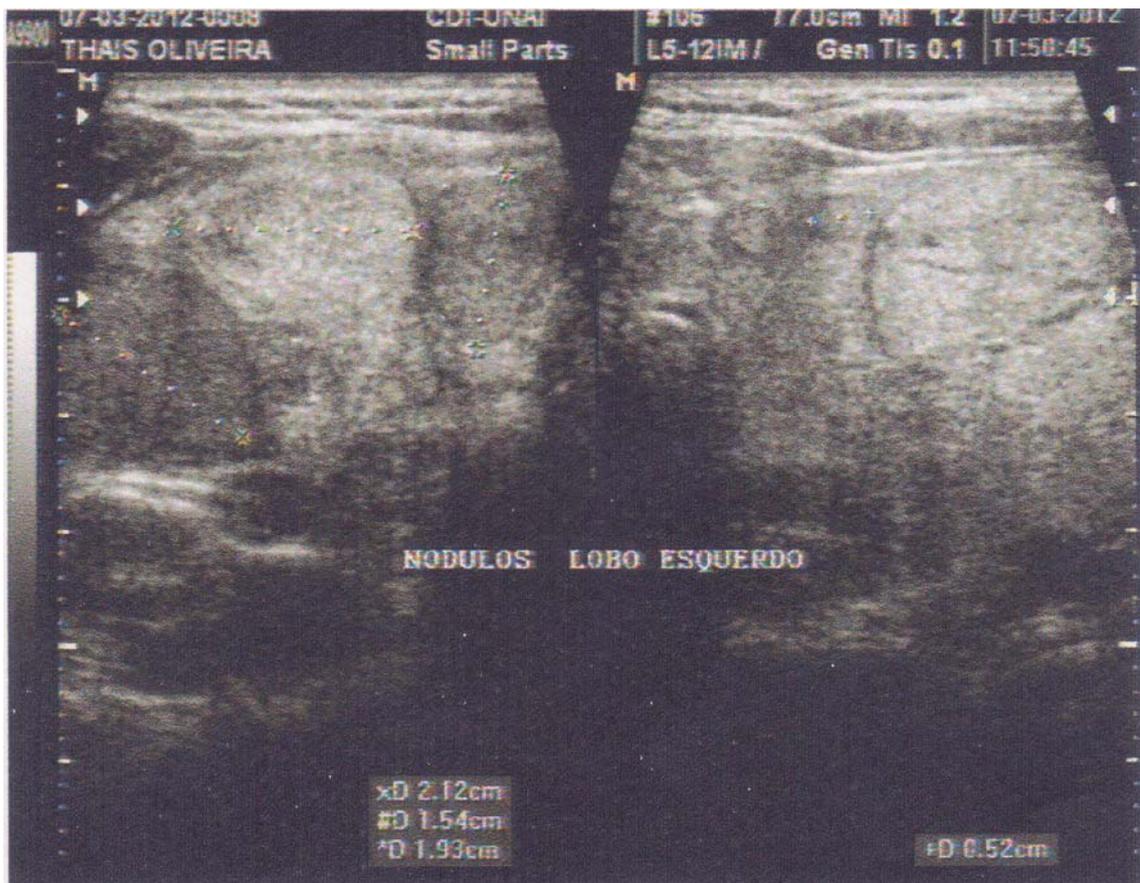
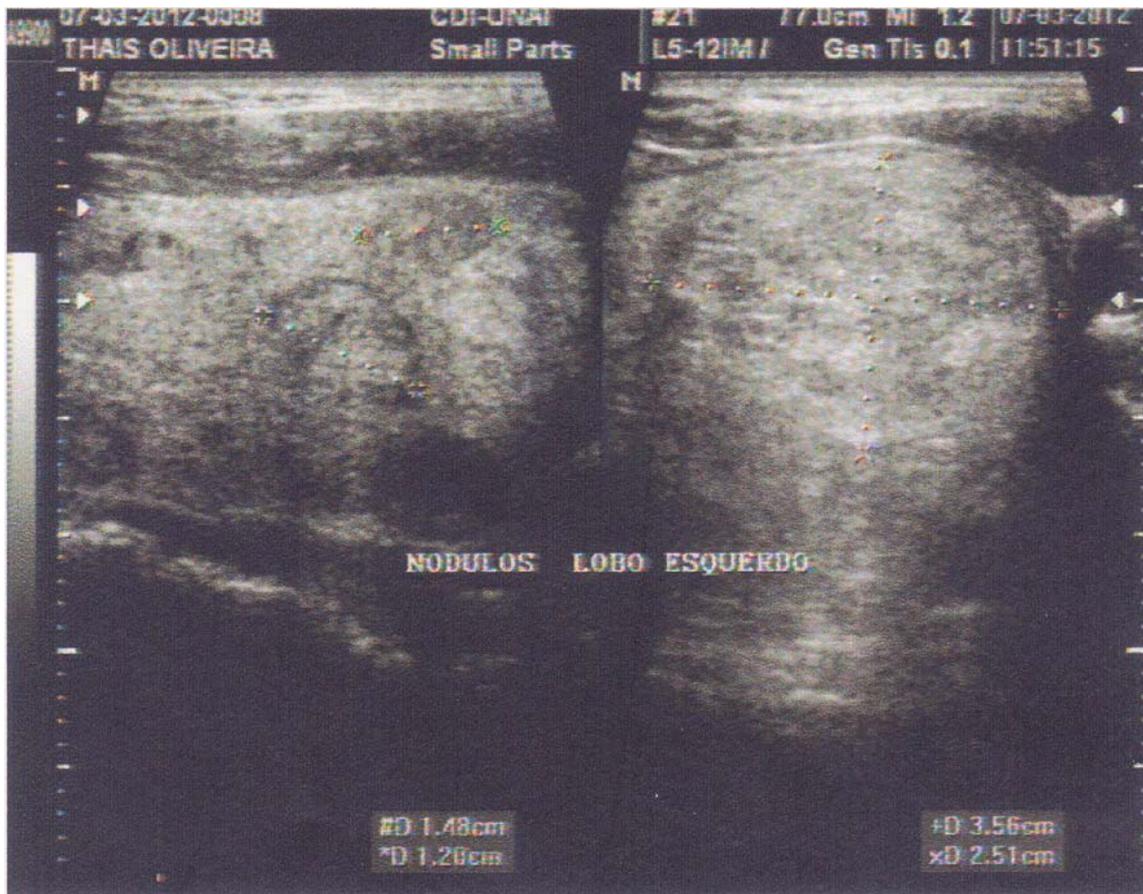
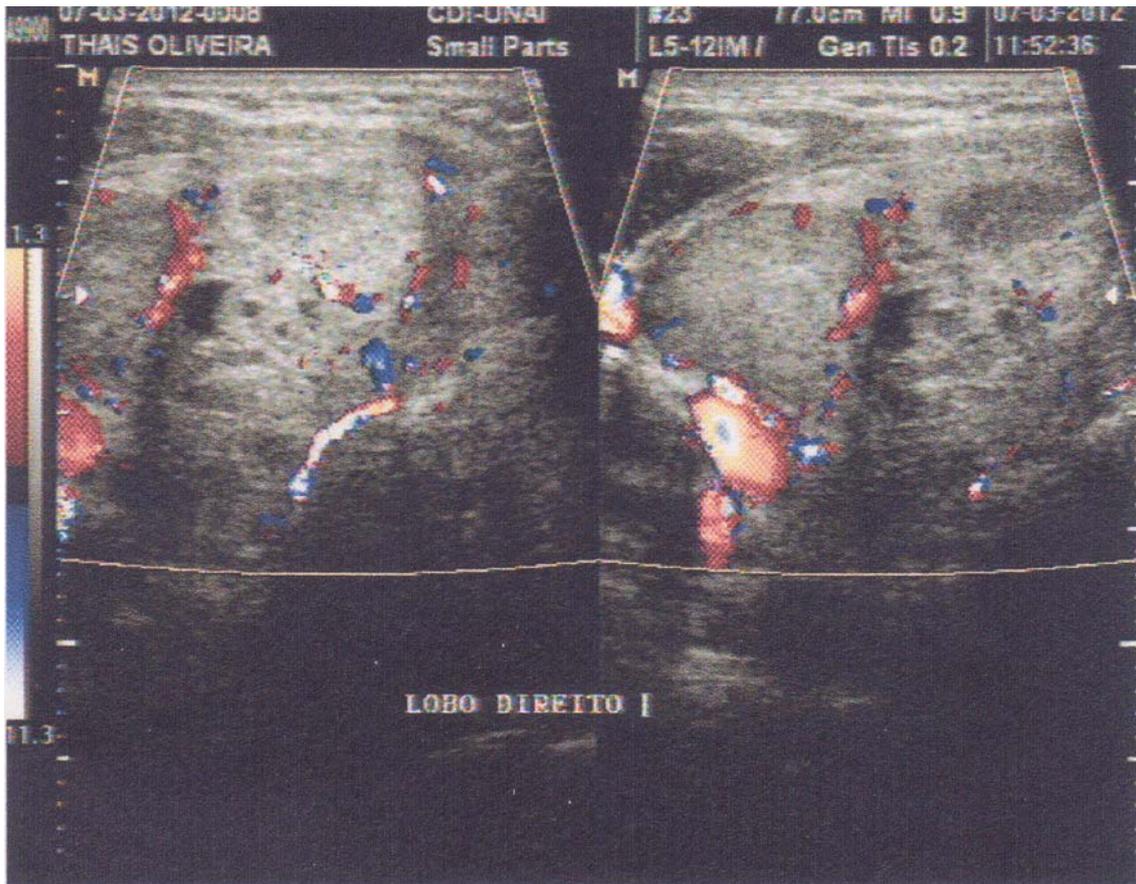


Figura 10 - US tireoidiano



**Figura 11 - US tireoidiano**

-Ecodoppler: O estudo Doppler colorido mostra aumento difuso na vascularização glandular sendo que os nódulos apresentam circulação periférica maior ou igual a central (padrão III de Chammas). Impressão Diagnóstica: Bócio multinodular



**Figura 12 - Ecodoppler tireoidiano**

-PAAF (19/03/12): Realizado cito-punção aspirativa de nódulo sólido hipoeicoico na porção lateral do lobo direito, guiada por Ultra-sonografia. Procedimento sem intercorrências. Material distribuído em 14 lâminas e encaminhado para citologia. Citologia: (02/04/12): material constituído por grande quantidade de células foliculares com alterações morfológicas caracterizadas por núcleos grandes, em aspecto de vidro fosco. Em um dos grupamentos observou-se esboço de pseudoinclusão nuclear. De permeio macrófagos. Colóide presente, escasso. Nódulo na porção lateral de lobo direito da tireóide, PAAF: compatível com proliferação folicular.

Paciente foi submetida a tireoidectomia total em (20/07/12), recebeu alta em 23-07-2012. Idade: 15 anos e 5 meses.

-Exame anatomopatológico:

Macroscopia: tireoidectomia total- Tireóide medindo 10,0 x 7,5 x 5,5 cm e pesando 174,0 g, revestida por fina cápsula transparente. Aos cortes notam-se

numerosos nódulos de tamanhos e cores variadas em toda tireóide. B1=LD 2F, B2=Istmo + LE 2F, B3=LE 2FS

Microscopia e conclusão: cortes de tireóide apresentando neoplasia envolta por delicada cápsula fibrosa, caracterizada pela proliferação de células foliculares dispostas em folículos. As células tem núcleos hipercromáticos. Não se observa invasão vascular e/ou capsular. Há também folículos de tamanhos variados preenchidos por colóide. Há focos de fibrose, hemorragia e hemossiderinofagia. Achados compatíveis com adenoma folicular. Bócio nodular colóide.

### 3 DISCUSSÃO

Casos de câncer tireoidiano têm sido descritos no hipotireoidismo congênito por dishormonogênese; usualmente com histologia folicular. A doença tireoidiana preexistente, altera a consistência da glândula, dificultando a palpação de nódulos.

O TSH é um fator de crescimento de células tireoidianas epiteliais conhecido e pode promover a formação de nódulos e a progressão para carcinoma. Entretanto, o papel causal do TSH para o início do câncer não foi demonstrada. Nesta paciente, o TSH cronicamente elevado, poderia ser responsável pelo desenvolvimento dos nódulos. Um possível mecanismo seria a elevação  $H_2O_2$  em resposta ao efeito do TSH aumentado na célula, o que poderia levar a dano no DNA e causar efeitos mutagênicos. O efeito do TSH é frequente na indução do aparecimento de alterações na citologia e histologia, os quais poderiam levar ao diagnóstico errado de carcinoma. Nesta paciente o nódulo foi de etiologia folicular benigna. Entretanto, existe dificuldade de distinção adenoma versus carcinoma. *“É uma armadilha para o patologista”*.

Qualquer nódulo descoberto na infância ou adolescência deve ter uma abordagem agressiva, pelo risco potencial de malignidade em torno de 25%.

Mutações em oncogenes ou em genes supressores tumorais poderiam ser necessárias para o início do tumor. Estudos genéticos ainda não demonstraram relação da mutação de genes da TPO com o desenvolvimento do carcinoma tireoidiano. O estudo genético desta paciente, mostrou mutação no gene da TPO que poderia ter possível implicação no desenvolvimento de nódulos.

## **4 CONCLUSÃO**

Nódulo tireoidiano é uma complicação do hipotireoidismo congênito por dishormonogênese. Os níveis elevados de TSH, por um período longo, podem ser considerados um fator de progressão para nódulo.

Os pacientes diagnosticados com hipotireoidismo congênito, no teste de triagem neonatal, devem ser rastreados principalmente na puberdade, na tentativa da detecção precoce de nódulos tireoidianos.

## 5 REFERÊNCIAS

- ALZHRANI, A.S. *et al.* Clinical case seminar: metastatic follicular thyroid carcinoma arising from congenital goiter as a result of a novel Splice donor site mutation in the thyroglobulin gene. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Baltimore, v. 91, n. 3, p. 740-746, 2006.
- ARICI, C. Differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents: clinical characteristics, treatment and outcome of 15 patients. **Hormone Research in Paediatrics**, Basel, v. 57, n. 5-6, p. 153-156, 2002.
- AVBELJ, M. *et al.* High prevalence of thyroid peroxidase gene mutations in patients with thyroid dysmorphogenesis. **European Journal of Endocrinology**, Oslo, v. 156, n. 5, p. 511-519, May 2007.
- BAKKER, B. *et al.* Two decades of screening for congenital hypothyroidism in the Netherlands: TPO gene mutations in total iodide organification defects (an Update). **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Baltimore, v. 85, n. 10, p. 3708-3712, Oct. 2000.
- BHAJEE, F.; NIKIFOROV, Y. E. Molecular analysis of thyroid tumors. **Endocrine Pathology**, Tokyo, v. 22, n. 3, p. 126-133, 2011.
- CASTRO, M. R.; GHARIB, H. Continuing controversies in the management of thyroid nodules. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v. 142, n.11, p. 926-931, 2005.
- \_\_\_\_\_; \_\_\_\_\_. Continuing controversies in the management of thyroid nodules. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v. 142, n. 11, p. 926-931, June, 2002.
- CHERTOK-SHACHAM, E. Minimally invasive follicular thyroid carcinoma developed in dys hormone genetic multinodular goiter due to thyroid peroxidase gene mutation. **Thyroid**, New York, v.22, n. 5, p. 542-546, May 2012.
- CONNELLY, J. F. *et al.* Newborn screening for congenital hypothyroidism, Victoria, Australia, 1977-1997. Part 1: The screening programme, demography, baseline perinatal data and diagnostic classification. **Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism**, Tel Aviv, v. 14, n. 9, p. 1597-1610, 2001.
- COOPER, D. S. *et al.* Congenital Goiter and the development of metastatic follicular carcinoma with evidence for a leak of nonhormonal iodide: clinical, pathological, kinetic, and biochemical studies and a review of literature. **The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism**, Baltimore, v. 52, n. 2, p. 294-306, 1981.
- CORBETTA, C. *et al.* A 7-year experience with low blood TSH cutoff levels for neonatal screening reveals an unsuspected frequency of congenital hypothyroidism (CH). **Clinical Endocrinology**, Oxford, v. 717, p. 39-45, 2009.
- CORRIAS, A. *et al.* Diagnostic features of Thyroid nodules in pediatrics. **Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine**, Chicago, v. 164, n. 8, p. 714-719, Aug. 2010.

\_\_\_\_\_. *et al.* Study group for thyroid diseases of Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology diagnostic features of Thyroid nodules in pediatrics. **Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine**, Chicago, v. 164, p. 714-719, 2010.

DAVIES, L.; WELCH, H. G. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. **JAMA: The Journal of the American Medical Association**, v. 295, n. 78, p. 2164-2167, 2006.

DEAN, D. S.; GHARIB, H. Epidemiology of thyroid nodules. **Best Practice Research Clinical Endocrinology Metabolism**, v. 22, p. 901-911, 2008.

DELADOEV, J. *et al.* Variability in congenital hypothyroidism from thyroid dysgenesis over 16 years in Québec. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Bethesda, v. 92, n. 8, p. 3158-61, 2007.

DELVECCHIO, M. *et al.* Longitudinal assessment of levo-thyroxine therapy for congenital hypothyroidism: relationship with a etiology, bone maturation and biochemical features. **Hormone Research**, Basel, v. 68, n. 3, p. 105-12, 2007.

DESHPANDE, A. H.; BOBHATE, S. K. Cytological Features of Dysmorphogenetic Goitre: Case Report and Review of the Literature; **Diagnostic Cytopathology**, v. 33, n. 4, p. 252-254, 2005.

DINAUER, C. A.; BREUER, C.; RIVKES, S. A. Differentiated thyroid cancer in children: diagnosis and management. **Current Opinion in Oncology**, Philadelphia, v. 20, p. 59-65, 2008.

DRIESENS, N. *et al.* Hydrogen peroxidase induces DNA single and Double-strand breaks in thyroid cells and therefore a potential mutagen for this organ. **Endocrine Relater Cancer**, v. 16, p. 845-856, 2009.

DRUT, R.; MORENO, A. Papillary Carcinoma of the Thyroid Developed in Congenital Dysmorphogenetic Hypothyroidism without goiter: diagnosis by FNAB. **Diagnostic Cytopathology**, New York, v. 37, n. 10, p. 707-709, Oct. 2009.

EUGSTER, E. A. *et al.* Definitive diagnosis in children with congenital hypothyroidism. **Journal of Pediatrics**, Saint Louis, v. 144, n. 5, p. 643-7, 2004.

FISHER, D. A.; GRUETER, A. Disorders of the thyroid in the newborn and infant. In: SPERLING, M. A. (Ed.). **Pediatric Endocrinology**. 3. ed. Philadelphia, W.B: Saunders, 2008. p. 198-226.

GAUDINO, R. *et al.* Proportion of various types of thyroid disorders among newborns with congenital hypothyroidism and normally located gland: a regional cohort study. **Clinical Endocrinology**, Oxford, v. 62, n. 4, p. 444-448, 2005.

GOLDFARB, M. *et al.* Clinic-based ultrasound can predict malignancy in pediatric thyroid nodules. **Thyroid**, New York, v. 22, n. 8, p. 827-831, 2012.

GRASBERGER, H.; REFETTOFF, S. Genetic causes of congenital hypothyroidism due to dysmorphogenesis. **Current Opinion in Pediatrics**, v. 23, n. 4, p. 421-428, Aug. 2011.

GRUTERS, A.; KRUDE, H. Update on the management of congenital hypothyroidism. **Hormone Research**, Basel, v. 68, p. 107-11, 2007. Supl. 5.

HALAC, I. ZIMMERMAN, D. Thyroid nodules and cancers in children. **Endocrinology and Metabolism Clinics North America**, Philadelphia, v. 34, n. 3, p. 725-744, 2005.

HANUKOGLU, A. *et al.* Relationship of Etiology to Treatment in Congenital Hypothyroidism. **Journal of Clinical Endocrinology Metabolism**, Bethesda, 86, p. 186-191, 2001.

HARRIS, K. B.; PASS, K. A. Increase in congenital hypothyroidism in New York State and in the United States. **Molecular Genetics Metabolism**, v. 91, p. 268-277, 2007.

HINTON, C. F. *et al.* Trends in incidence rates of congenital hypothyroidism related to select demographic factors: data from the United States, California, Massachusetts, New York, and Texas. **Pediatrics**, v. 125, p. 37-47, 2010.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Síntese de resultados e comentários**: câncer da glândula tireóide. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa2012>>. Acesso em: 31 maio 2013.

KABAKER, A. S. *et al.* Suspicious Ultrasound Characteristics Predict BRAF V600E-Positive Papillary Thyroid Carcinoma. **Thyroid**, New York, 2012 Feb 23. Epub ahead of print.

KALLED, R. *et al.* Papillary carcinoma arising from dyshormonogenetic goiter. **Annales d' Endocrinologie**, Paris, v. 70, n. 6, p.485-488, Dec. 2009.

KNOBEL, M.; MEDEIROS NETO, G. An outline of inherited disorders of the thyroid hormone generating system. **Thyroid**, New York, v. 13, p. 771-801, 2003.

LA FRANCHI, S. Congenital hypothyroidism: etiologies, diagnosis, and management. **Thyroid**, New York, v. 9, n. 7, p. 335-40, 2009.

LACROIX, L. *et al.* Oncogenes and thyroid tumors. **Bulletin du Cancer**, Paris, v. 92, p. 37-43, 2005.

LAZAR, L. *et al.* Differentiated thyroid carcinoma in pediatric patients: comparison of presentation and course between pre-pubertal children and adolescents. **Journal of Pediatric Hematology**, New York, v. 154, p. 708-714, 2009.

NASCIMENTO, A. C. *et al.* Thyroperoxidase gene mutations in congenital goitrous hypothyroidism with total and partial iodide organification defect. **Thyroid**, New York, v. 13, p. 1145-51, 2003.

NEVES, S. C. **Hipotireoidismo congênito**: rastreamento e identificação de mutações no gene da TPO em pacientes com defeito parcial ou total de incorporação de iodeto. 2008. 118 p. Dissertação (Mestrado em Ciências)-Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2008.

NIEDZIELA, M. 2002. Thyroid nodular disease of children and adolescents in the Wilkopolska region-na analysis of clinical and genetic factors in the occurrence of neoplasia.

NIEDZIELA, M. Pathogenesis, diagnosis and management of thyroid nodules in children. **Endocrine Related Cancer**, v. 13, n. 1, p. 427-453, June, 2006.

NIJAT-BAS, V. *et al.* Thyroid nodules in children and adolescents: a single institution's experience. **Journal of Pediatric Endocrinology Metabolism**, Tel Aviv, v. 25, n. 7-8, p. 633-638, 2012.

OSIPOFF, J. N.; WILSON, T. A. Consultation with the specialist: thyroid nodules. **Pediatrics Review**, Evanston, v. 33, n. 2, p. 75-81, Feb. 2012.

PAPENDIECK, P. *et al.* Differentiated thyroid carcinoma: presentation and follow-up in children and adolescents **Journal of Pediatric Endocrinology Metabolism**, Tel Aviv, v. 24, n. 9-10, p. 743-748, 2011.

PAPINI, E. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Baltimore, v. 87, p. 1941-1946, 2002.

PENKO, K. *et al.* BRAF mutations are uncommon in papillary thyroid cancer of Young patients. **Thyroid**, New York, v. 15, p. 320-325, 2005.

PERRY, K. D.; HOJPE, J.; YANG, J. Dyshormonogenetic goiter-like changes in a child with congenital hypothyroidism and a euthyroid adult. **Diagnostic Cytopathology**, 2011, v. 41, n. 8, p. 720-724, Aug. 2013.

RALLISON, M. L. Thyroid nodularity in children. **JAMA: The Journal of The American Medical Association**, v. 23, n. 10, p. 1069-1072, Sept. 1975.

RIS-STALPERS, C.; BIKKER, H. Genetics and phenomics of hypothyroidism and goiter due to TPO mutations. **Molecular and Cellular Endocrinology**, Amsterdam, v. 322, n. 1-2, p. 38-43, 2010.

RODRIGUES, C. *et al.* Mutation screening of the thyroid peroxidase gene in a cohort of 55 Portuguese patients with congenital hypothyroidism. **European Journal Endocrinology**, Oslo, v. 152, p. 193-198, 2005.

RUF, J.; CARAYON, P. Structural and functional aspects of thyroid peroxidase. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, New York, v. 445, p. 269-77, 2006

SALEH, H. A. *et al.* Differential expression of galectin-3, CK19, HBME1, and Ret oncoprotein in the diagnosis of thyroid neoplasms by fine needle aspiration biopsy. **CytoJournal**, v. 6, p. 18, 2009.

SCLABAS, G. M. *et al.* Fine-needle aspiration of the thyroid and correlation with histopathology in a contemporary series of 240 patients. **American Journal of Surgery**, New York, v. 186, n. 6, p. 702-709, Dec. 2003.

SILVA, L. O. *et al.* Congenital transient hypothyroidism: characteristics of children identified at Newborn Screening Program of the State of Minas Gerais, Brazil.

**Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v. 49, n. 4, p. 521-528, 2005.

TENENBAUM-RAKOVER, Y. Clinical and genetic characteristics of congenital hypothyroidism due to mutations in the thyroid peroxidase (TPO) gene in Israelis. **Clinical Endocrinology**, Oxford, v. 66, n. 5, p. 695-702, 2007.

VEIGA, L. H. *et al.* Thyroid cancer incidence patterns in São Paulo, Brazil and the U.S. SEER program, 1997-2008. **Thyroid**, New York, v. 23, n. 6, p. 748,757, Jun. 2013

WEBER, G. *et al.* Congenital hypothyroidism with gland in situ: diagnostic re-evaluation. **Journal of Endocrinological Investigation**, Milano, v. 28, n. 6, p. 516-22, 2005.

YAMASHISTA, S.; SAENKO, V. Mechanisms of Disease: molecular genetics of childhood thyroid cancers. **Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism**, v. 3, n. 5, p. 422-429, 2007.

YOON, J. H. *et al.* The diagnostic accuracy of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy and the sonographic differences between benign and malignant thyroid nodules 3cm or larger. **Thyroid**, New York, v. 21, p. 993-1000, Aug. 2011.