

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
RAQUEL LAGE RIBEIRO

**NÓDULOS TIREOIDIANOS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM
HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO E TIREOIDE EUTÓPICA**

BELO HORIZONTE - MG

2016

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
RAQUEL LAGE RIBEIRO

**NÓDULOS TIREOIDIANOS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM
HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO E TIREOIDE EUTÓPICA**

Monografia apresentada ao serviço de Endocrinologia
Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade
Federal de Minas Gerais como requisito parcial para
conclusão da especialização em Endocrinologia
Pediátrica

Orientadora: Prof^ª Vera Maria Alves Dias

BELO HORIZONTE - MG

2016



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

CURSO DE ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA

UFMG

ATA DA DEFESA DA MONOGRAFIA DA ALUNA RAQUEL LAGE RIBEIRO

Realizou-se, no dia 13 de dezembro de 2016, às 14:00 horas, Hospital das Clínicas, 6º andar, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de monografia, intitulada "*Nódulos tireoidianos em crianças e adolescentes com hipotireoidismo congênito com tireoide eutópica*", apresentada por RAQUEL LAGE RIBEIRO, número de registro 2015667274, graduada no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do certificado de Especialista em ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA, à seguinte Comissão Examinadora: Profa. Vera Maria Alves Dias - Orientador (UFMG), Prof. Antônio José das Chagas (UFMG), Profa. Mariella Guarino Tanure (PBH).

A Comissão considerou a monografia:

- Aprovada
 Reprovada

Finalizados os trabalhos, foi lavrada a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada pelos membros da Comissão.

Belo Horizonte, 13 de dezembro de 2016.

Profa. Vera Maria Alves Dias (Doutora)

Prof. Antônio José das Chagas (Mestre)

Profa. Mariella Guarino Tanure (Mestre)

Nódulos tireoidianos em crianças e adolescentes com hipotireoidismo congênito e tireoide eutópica

Resumo

Introdução: Nódulos tireoidianos são mais raros em crianças, mas com maior chance de malignidade.

Objetivo: Avaliar as características laboratoriais, de imagem e etiologia dos nódulos tireoidianos de crianças e adolescentes com hipotireoidismo congênito (HC), com tireoide eutópica.

Métodos: Estudo de coorte retrospectivo. Foram avaliados 9 pacientes com HC, com tireoide eutópica e desenvolvimento de nódulo de tireoide durante infância ou adolescência. Para diagnóstico etiológico do HC foram realizados US tireoidiano, cintilografia e teste de descarga do perclorato. Variáveis avaliadas: sexo, idade ao diagnóstico do nódulo, número, localização e características dos nódulos pela ultrassonografia, avaliação citológica pela PAAF e diagnóstico histológico.

Resultados: Observou-se predominância do sexo feminino. Os exames para diagnóstico etiológico do HC foram realizados em 7 pacientes, 5 (71,43%) apresentavam defeito da organificação do iodo e 2 (28,55%) defeito de síntese hormonal não especificado. A idade média de diagnóstico dos nódulos foi de 11,9 anos. US mostrou nódulo solitário em 3 (33,33%) e múltiplos em 6 (66,67%). A PAAF de 4 (57,14%) pacientes apresentava características de benignidade, 2 (28,57%) de malignidade e 1 (14,28%) insatisfatória. A tireoidectomia foi realizada em 4 (44,44%), sendo encontrado 1 adenoma folicular e 3 carcinomas: 1 folicular com micropapilar e 2 papilar.

Conclusão: Houve maior frequência no sexo feminino. HC por disormonogênese mostrou-se um fator de risco para desenvolvimento dos nódulos. O TSH mostrou grande variação, atingindo valores muito elevados, podendo este ser um fator de risco. US e PAAF são fundamentais no diagnóstico dos nódulos, auxiliando diferenciação de benignos e malignos. Tireoidectomia realizada em 4 pacientes; 3 com US, PAAF e histologia concordantes e 1 com US e PAAF sugerindo benignidade e histologia malignidade. Maior frequência de carcinoma papilar, diferente do descrito para os pacientes com HC.

Palavras-chave: nódulos de tireoide, hipotireoidismo congênito, carcinoma tireoide, infância.

Abstract

Introduction: Thyroid nodules are rare in children when compared to adults. However, chances of malignancy are greater.

Objective: To evaluate the laboratorial, image, and etiology characteristics of thyroid nodules in children and adolescents with congenital hypothyroidism (CH) with thyroid “in situ”.

Methods: Retrospective cohort study. We evaluated 9 patients with CH, with thyroid “in situ” who development thyroid nodules during childhood or adolescence. Thyroid ultrasound, scintigraphy, and perchlorate discharge tests were conducted for CH etiologic diagnosis. Variables: gender, age at nodule diagnosis, number, location, and nodules characteristics obtained through ultrasound, cytological evaluation by FNAP and histological evaluation.

Results: There was predominance of females. Etiologic diagnosis of CH was made in 7 patients, of whom 5 (71,43%) showed a defect of iodine organification and 2 (28,55%) an unspecified defect of hormone synthesis. Average age at nodules diagnosis was 11,9 years. Ultrasound showed a solitary nodule in 3 of them (33,33%) and multiple nodules in 6 of them (66,67%). FNAP in 4 (57.14%) of the patients showed benign characteristics, malign characteristics in 2 (28,57%), and was unsatisfactory in 1 (14,28%). Thyroidectomy was performed in 4 (44,44%), of whom, 1 had follicular adenoma and 3 (33,33%) were diagnosed with carcinoma: 2 papillary and 1 follicular and micropapillar carcinoma.

Conclusion: Higher frequency in females. CH by dys hormonogenesis proved to be a risk factor on the development of nodules. Wide range of TSH, reaching very high values, which may be a risk factor. US and FNAP are keys in the diagnosis of nodules by aiding differentiation between benign and malignant. Thyroidectomy was performed in 4 patients; 3 through US, FNAP and consistent histology and 1 through US and FNAP suggesting benignancy and malignancy histology. The higher frequency of papillary carcinoma was different from other studies with CH patients’ description.

Key words: thyroid nodule, congenital hypothyroidism, thyroid carcinoma, children.

Introdução

Nódulos tireoidianos são definidos como uma ou mais formações nodulares de comportamento clínico discreto, em uma glândula de tamanho normal ou difusamente aumentada.¹ Podem ser detectados durante exame físico de rotina, pelo próprio paciente ou achado, incidentalmente, durante exame de imagem da tireoide ou da região cervical.^{2,3}

São mais raros em crianças quando comparados aos adultos, mas com maior chance de malignidade (média 22-26% vs 5-10% na maioria das séries).^{1,3-7} A estimativa da prevalência na população geral fica em torno de 4-7%, predominando no sexo feminino. Na faixa pediátrica a prevalência varia de 0,2-1,4%.^{1,8} Estudos ultrassonográficos e dados post-mortem mostram uma incidência de 1-1,5% em crianças, 13% em adolescentes e adultos jovens e superior a 50% em adultos. Estudos sugerem que a incidência de nódulos de tireoide em crianças pode ser muito maior do que a observada em avaliações clínicas.^{4,9} Sendo assim, qualquer nódulo observado em crianças e adolescentes deve ser visto como suspeito e a investigação diagnóstica deve ser mais agressiva se comparada aos adultos.²

Fatores de risco para desenvolvimento de nódulos tireoidianos na infância incluem: irradiação prévia da cabeça ou pescoço, deficiência de iodo, sexo feminino, antecedente pessoal ou familiar de doença tireoidiana, período puberal e diversas síndromes genéticas.^{3,4,6}

Existe um risco aumentado de nódulos tireoidianos em crianças com hipotireoidismo congênito (HC) devido à dishormonogênese, principalmente nos defeitos na organificação do iodo. Essas desordens podem levar à transformação neoplásica da tireoide, principalmente se o nível de hormônio estimulante da tireoide (TSH) for elevado por um período prolongado.²

A doença nodular da tireoide tem um grande espectro de abrangência na pediatria, porém, deve-se dar maior atenção às duas lesões malignas mais frequentes: o câncer papilar e o câncer folicular de tireoide.⁸ O carcinoma diferenciado de tireoide é o tumor endócrino mais comum na faixa etária pediátrica, correspondendo a 0,5 a 3% das doenças malignas da infância.^{3,9} A maioria dos carcinomas tireoidianos, em pacientes com hipotireoidismo congênito são do tipo folicular.^{2,3}

A distribuição por gênero do carcinoma de tireoide é diferente em adultos e crianças. Existe uma predominância do sexo feminino em adultos (4:1), que não é observada nos menores de 10 anos e é menos proeminente em adolescentes e adultos jovens (3:1).^{2,9}

A investigação diagnóstica do nódulo tireoidiano em crianças não é diferente dos adultos.^{4,6} O melhor método para avaliação ainda é discutido. A ultrassonografia (US) é mais sensível que o exame físico para sua detecção, mas não é específica para diferenciar malignidade.

Punção aspirativa por agulha fina (PAAF) é eficaz na investigação citológica e possui alta sensibilidade e especificidade para estabelecer o diagnóstico da lesão. A experiência em crianças é limitada e a investigação sobre sua acurácia ainda são poucas.¹

Objetivos

Avaliar as características laboratoriais, de imagem e etiologia dos nódulos tireoidianos de crianças e adolescentes com hipotireoidismo congênito, com tireoide eutópica.

Métodos

Estudo de coorte retrospectivo, realizado por meio da avaliação de dados do Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio ao Diagnóstico (NUPAD) da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Foram incluídos no estudo um total de 9 pacientes com diagnóstico de HC, com tireoide eutópica e desenvolvimento de nódulo de tireoide durante infância ou adolescência, acompanhados no ambulatório de triagem neonatal de hipotireoidismo congênito realizado no Ambulatório São Vicente, anexo do Hospital das Clínicas da UFMG. Os pacientes dos municípios do interior de Minas Gerais são acompanhados em parceria com os médicos de referência dos municípios.

Os pacientes foram identificados pelo programa de triagem neonatal de Minas Gerais (PTN-MG) e convocados para consulta no ambulatório de triagem neonatal, onde foram submetidos à avaliação clínica e coleta de exames laboratoriais para confirmação do diagnóstico de HC. O tratamento com Levotiroxina foi iniciado, imediatamente, após a coleta dos exames.

O acompanhamento foi realizado com avaliação clínica e dosagens séricas rotineiras de TSH e T4 livre, com os exames realizados pelo método de quimioluminescência no Laboratório Hermes Pardini com valores de referencia de 0,3 a 5,6 µIU/mL e 0,75 a 1,80 ng/dL respectivamente.

Aos 3 anos de idade, foi interrompido o tratamento por um período mínimo de 30 dias e realizado exames para avaliação da etiologia do HC, como US, cintilografia da tireoide e teste de descarga do perclorato (TDP). A US da tireoide foi realizada para avaliar localização e volume da glândula. A cintilografia com iodo radioativo (¹³¹I) para identificação de tecido tireoidiano funcionante. O TDP foi realizado 2 horas após administração de ¹³¹I com avaliação da captação inicial e 2 horas após administração oral do perclorato de sódio. O teste é considerado positivo quando a queda da captação for maior que 20%.

Os nódulos tireoidianos foram clinicamente observados durante o seguimento do HC e avaliados com US de tireoide e, em alguns casos, PAAF. Não houve padronização dos exames, sendo os mesmos realizados por diferentes profissionais e com diferentes aparelhos. Neste estudo foram avaliadas as seguintes variáveis: sexo, idade ao diagnóstico do nódulo, número, localização e características dos nódulos pela ultrassonografia e avaliação citológica pela PAAF e diagnóstico etiológico.

Os achados citopatológicos da PAAF foram caracterizados de acordo com o Sistema de Bethesda. Esse sistema classifica os achados em 6 categorias assim descritas: (1) não diagnóstico ou insatisfatório, (2) benigno, (3) atipia ou lesão folicular de significado indeterminado, (4) neoplasia folicular/Hürthle ou suspeita de neoplasia folicular/Hürthle, (5) suspeita de malignidade, (6) malignidade.⁴

Por se tratar de uma revisão de prontuários, não foi necessária obtenção de termo de consentimento livre.

Resultados

Foram avaliados 9 pacientes com diagnóstico de nódulo tireoidiano, e desses, 7 (77,78%) eram do sexo feminino.

Todos os pacientes tiveram o diagnóstico de HC detectado no teste de triagem neonatal com dosagem de TSH em papel filtro. A idade média de início do tratamento do HC foi de $31,66 \pm 15,88$ dias de vida. A dosagem sérica do TSH foi realizada para confirmação do diagnóstico, com valores de 21,05 a 802 $\mu\text{UI/mL}$ com mediana de 198,52 $\mu\text{UI/mL}$.

Durante o acompanhamento, a função tireoidiana foi avaliada periodicamente, com destaque das variações dos níveis de TSH. Os pacientes apresentaram valor mínimo de TSH variando de 0,01 a 0,39 $\mu\text{UI/mL}$ com mediana de 0,04 $\mu\text{UI/mL}$ e valor máximo variando de 63,06 a 802 $\mu\text{UI/mL}$ com mediana de 514,37 $\mu\text{UI/mL}$.

A avaliação etiológica do HC foi realizada em 7 (77,78%) dos 9 pacientes. O TSH sérico dosado antes de se reiniciar o tratamento com Levotiroxina apresentou variação de 8,18 a 515 $\mu\text{UI/mL}$ e mediana de 357,48 $\mu\text{UI/mL}$.

Dos pacientes submetidos aos exames para diagnóstico etiológico todos apresentaram US da tireoide confirmando localização eutópica da glândula (Figura 1). Os pacientes que não foram submetidos a esses exames realizaram US da tireoide em outro momento do acompanhamento, também confirmando localização eutópica da glândula.



Figura 1: US de tireoide do paciente nº 7, realizado no momento da avaliação etiológica, evidenciando glândula tóxica, de volume aumentado e contornos regulares. Parênquima com textura levemente heterogênea e ecogenicidade predominantemente dentro dos limites da normalidade. Volume total: 13,49 cm³. Valor de referência: 1,6 a 3,0 cm³ (média ± 1DP) e de 0,9 a 3,7 cm³ (média ± 2DP).

Nos 7 pacientes submetidos à essa avaliação, a cintilografia de tireoide evidenciou glândula funcionante em todos (Figura 2) e o TDP foi positivo em 5 (71,42%) desses. Após realização dos exames obteve-se o seguinte resultado: 5 (71,43%) pacientes com defeito da organificação do iodo e 2 (28,55%) com defeito de síntese hormonal não especificado.

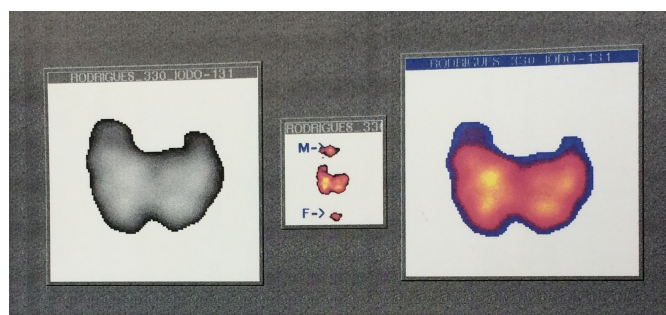


Figura 2: Cintilografia de tireoide paciente nº 4. Captação 2 horas após administração do ¹³¹I foi de 25%, e, após administração do Perclorato evidenciou-se queda de 89% da captação inicial.

Durante consultas para seguimento do HC, as crianças deste estudo tiveram diagnóstico clínico e de imagem do nódulo tireoidiano (Figura 3). A idade média de diagnóstico foi de 11,9 anos (variação de 7,7 a 17 anos). Os achados ultrassonográficos mostraram nódulo solitário em 3 (33,33%) pacientes e nódulos múltiplos em 6 (66,67%). Em 4 (44,44%) pacientes, os nódulos eram unilobulares, com acometimento mais frequente de lobo esquerdo nos pacientes com nódulo solitário e acometimento de lobo direito no paciente com nódulos múltiplos unilobulares. As características ultrassonográficas estão descritas na tabela 1.

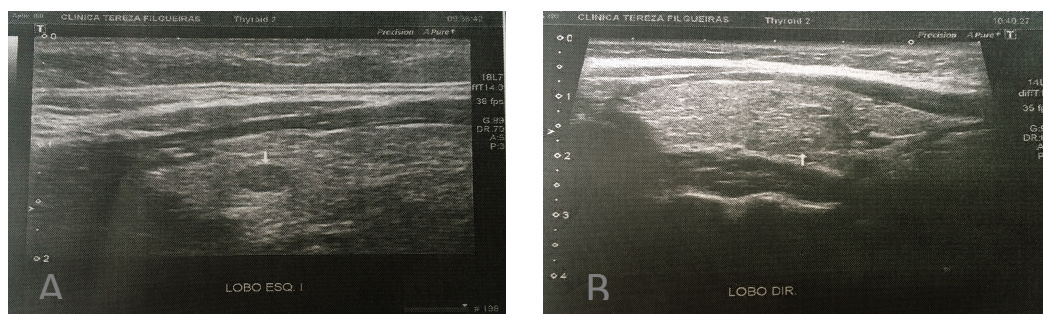


Figura 3: US de tireoide do paciente nº 1, evidenciando tireoide eutópica, com volume discretamente aumentado. Presença de pequeno nódulo em cada lobo. **A-** Nódulo no terço superior do lobo esquerdo, hipocogênico, contornos regulares, medindo 3,5x4,1x2,8mm em seus maiores eixos. Ausência de calcificações. **B-** Nódulo no terço médio/inferior do lobo direito, levemente hipocogênico em grande parte e isocogênico no restante, contornos regulares, medindo 16x11x9mm em seus maiores eixos. Ausência de calcificações.

Tabela 1. Características ultrassonográficas dos nódulos de tireoide

Paciente	Número	Tamanho (mm)	Localização	Ecogenicidade	Vascularização	Calcificação	Contorno
1	2	16x11x9	1/3 médio/ inferior LD	Hipocogênico/ isocogênico	Sem alterações	Ausente	Regular
		3,5x4,1x2,8	1/3 superior LE	Hipocogênico	Sem fluxo sanguíneo	Ausente	Regular
2	Único	12	LE	Hipocogênico	ND	ND	Lobulado
3	2	27,7x17,6,19,5 e 67x24,4x22,4	LD	Hipocogênicos	Periférica intensa e central pobre	Ausente	Halo periférico
4	Múltiplos	16x4 e 10x6 *	LD	Hipocogênicos	ND	ND	ND
		25x13 e 17x10 *	LE	Hipocogênicos	ND	ND	ND
5	Múltiplos	16x15, 16x9 e 8x7 20x17	1/3 médio LD	Hiperecogênico	Periférica aumentada	ND	ND
			1/3 médio LE	ND	Periférica aumentada	ND	ND
6	Único	15,3x9,2	1/3 inferior LE	Isoecogênico com halo hipocogênico	ND	ND	Bem definido
7	Múltiplos	23 * 25 *	LD	Hipocogênicos	ND	ND	Bem definido
			LE	Hipocogênicos	ND	ND	
8	Múltiplos	11,3x29,4x18,5* 5,2x35,6x25,1*	LD	Hipocogênicos e mistos	Periférica aumentada	ND	ND
			LE				
9	Único	15x9x5	LD	Hipocogênico	Preservado	Ausente	Regular

LD: Lobo direito; LE: lobo esquerdo, ND: não descrito; (*) Nódulo dominante.

A PAAF foi realizada em 7 dos 9 pacientes. As características e conclusão dos exames realizados, assim como o resultado da biópsia dos pacientes submetidos à tireoidectomia, estão descritas na Tabela 2.

Em 4 (57,14%) dos 7, os achados eram de benignidade, sendo caracterizado bócio colóide em 2 (28,57%), nódulo hiperplásico em 1 (14,28%) e elementos de benignidade sem representação para diagnóstico em 1 (14,28%). Desses, 2 pacientes foram submetidos à

tireoidectomia total por aumento do volume glandular. A histologia confirmou diagnóstico citológico em um (adenoma folicular + bócio colóide) e em outro, demonstrou carcinoma folicular com invasão mínima à direita com microcarcinoma papilar à esquerda.

Em 2 (28,57%) pacientes, foram observados critérios de malignidade na PAAF, ambos sugestivos de carcinoma papilífero de tireoide. Todos foram submetidos à tireoidectomia total, com anatomopatológico confirmando o diagnóstico citológico.

Na PAAF de um paciente foi descrito resultado insatisfatório, com esfregaço hemorrágico sem elementos para diagnóstico.

Tabela 2. Características e conclusão diagnóstica da PAAF e resultado de biópsia

Paciente	Características da PAAF	Conclusão	Biópsia
1	NR		NR
2	Esfregaço hemorrágico, sem elementos citológicos para diagnóstico.	Amostra inadequada	NR
3	Grupos celulares sinciciais. Coexistem macro e microfóliculos. Grupos celulares com núcleos mais amplos e claros, com cromatina mais grumosa, raramente exibindo fendas, onde se identificam algumas pseudoinclusões nucleares.	Elementos citológicos suspeitos de carcinoma papilar. Bethesda 5	Carcinoma papilar, variante folicular
4	Moderada celularidade composta por placas sinciciais de células foliculares monomórficas benignas, por vezes, reproduzindo fóliculos normais.	Bócio multinodular colóide. Bethesda 2	NR
5	Esfregaço paucicelular com elementos de benignidade sem representação suficiente para diagnóstico.	Bethesda 1	Carcinoma folicular à direita e microcarcinoma papilar à esquerda
6	Celularidade discreta, representada por algumas células foliculares geralmente de tamanho intermediário, isoladas ou mais frequentemente agrupadas, em sua maioria com transformação oxifílica.	Nódulo hiperplásico em bócio. Bethesda 2	NR
7	NR		NR
8	Lobo esquerdo: 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. Lobo direito: 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, poucos colóide e escassos linfócitos.	Lobo esquerdo: bócio colóide Lobo direito: proliferação folicular	Bócio colóide + Adenoma folicular
9	1º exame: sem elementos para diagnóstico 2º exame: sem descrição completa no prontuário	Inconclusivo Elementos suspeitos de carcinoma papilar	Carcinoma papilar, variante folicular

NR: não realizado.

A cintilografia de tireoide foi realizada em apenas 1 paciente, com PAAF sugestiva de malignidade. O exame evidenciou glândula hipercaptante com áreas de hipocaptção sugestiva de nódulo frio.

Durante a primeira avaliação do nódulo de tireoide com exame de imagem, 5 (55,55%) pacientes apresentavam HC controlado, com níveis normais de TSH, os demais apresentavam níveis de TSH elevados sendo necessário ajuste de dose da medicação.

Discussão

Foram estudados 9 pacientes com diagnóstico de nódulo tireoidiano durante acompanhamento do HC em um serviço de referência para pacientes com diagnóstico estabelecido após triagem pelo PTN-MG. A idade média de diagnóstico dos nódulos foi de 11,9 anos. De acordo com a literatura os nódulos tireoidianos são incomuns na infância, principalmente nas primeiras 2 décadas de vida ^{2-4,8,10,11}, afetando cerca de 1-2% dessa população baseando-se apenas no exame clínico.¹⁰

A causa mais frequente de HC são as disgenesias tireoidianas, resultado de defeitos na formação glandular durante a embriogênese, correspondendo a 85-90% dos casos. Outra etiologia comum são as disormonogênese, ou seja, defeitos na produção hormonal, representando 10-15% dos casos.^{12,13} Nos casos de disormonogênese, os defeitos são acompanhados por bócio e, frequentemente, têm como fatores causais mutações nos genes codificadores para tireoglobulina e tireoperoxidase (TPO).¹⁴ Neste estudo, toda a amostra possui HC com glândula eutópica, sugerindo disormonogênese. Existe relação entre disormonogênese como etiologia do HC e os nódulos tireoidianos.²

A US de tireoide é o principal exame inicial para diagnóstico etiológico do HC. Permite definir com maior exatidão a localização e as dimensões da glândula, nem sempre possíveis de se avaliar pela palpação. Uma vez localizada a tireoide em posição normal, a agenesia ou ectopia podem ser descartadas.^{12,15} Todos os pacientes do estudo apresentavam US com tireoide eutópica e aumento do volume. Em 3 (33,33%) pacientes foi observado alteração discreta da textura e ecogenicidade do parênquima glandular. Nenhum dos casos estudados observou-se alteração na forma e contorno da glândula.

A cintilografia com ¹³¹I é um exame que permite, através do funcionamento da glândula, diferenciar a atireose de uma ectopia, sendo o mais sensível na detecção de glândula ectópica, apresentando sensibilidade e especificidade de 92,0% e 97,1% respectivamente.^{12,15} No presente estudo foi evidenciado glândula funcionante nos 7 pacientes submetidos a avaliação etiológica do HC.

O TDP é utilizado para diagnosticar defeitos de organificação do iodo (mutações nos genes TPO, DUOX2 e DUOX2). Uma queda na captação tireoidiana superior a 20% indica teste

positivo, determinando defeito na organificação.¹⁶ As mutações na TPO são consideradas a causa mais comum de HC por disormonogênese.¹⁷ Neste estudo o teste foi positivo em 5 (71,43%) dos 7 pacientes, sendo a deficiência de TPO a etiologia mais provável do HC desses pacientes. Os 2 (28,57%) pacientes com TDP negativo foram classificados quanto a etiologia do HC como defeito de síntese hormonal não especificado.

Dos pacientes avaliados, 77,78% eram do sexo feminino. Esta maior prevalência está de acordo com os dados da literatura, uma vez que o sexo feminino é um dos fatores de risco para desenvolvimento de nódulo de tireoide. Outros fatores de risco incluem: irradiação prévia da cabeça ou pescoço, deficiência de iodo, antecedente pessoal ou familiar de doença tireoidiana, período puberal, tireoidite de Hashimoto e diversas síndromes genéticas (Polipose associada ao gene APC, complexo de Carney, síndrome DICER1, síndrome do tumor hamartoma PTEN e síndrome de Werner).^{3,4,6}

Existe um risco aumentado de nódulos tireoidianos em crianças com hipotireoidismo congênito devido à dishormonogênese, principalmente nos defeitos na organificação do iodo.² Neste trabalho foram encontrados 5 pacientes com esse diagnóstico. Essas desordens podem levar a transformação neoplásica da tireoide, principalmente se o nível de TSH for elevado por um período prolongado, como resultado do ajuste inapropriado da Levotiroxina.² O aumento do volume tireoidiano associado à defeitos bioquímicos na síntese de hormônios tireoidianos deve-se a um processo compensatório, mediado pelo aumento de TSH estimulado pela produção inadequada de hormônio tireoidiano. O aumento crônico do TSH pode ser um fator de risco para a apresentação do nódulo.¹⁸ Nos pacientes avaliados, foi observado variação importante de TSH, com presença de valores muito elevados, apresentando valor máximo de 63,06 a 802 $\mu\text{UI/mL}$ com mediana de 514,37 $\mu\text{UI/mL}$.

A apresentação mais comum de um nódulo tireoidiano é de um bócio multinodular. O achado microscópico principal é uma resposta celular hiperplásica, com adenomas múltiplos que tendem a ser mais celulares do que o observado em bócio multinodulares não tóxicos idiopático ou bócio endêmico. Esses adenomas são hipercelulares e podem ser do tipo trabecular sólido ou microfolicular. Muitas vezes possuem características atípicas, o que pode sugerir transformação maligna.¹⁸ Além do bócio multinodular a doença nodular tireoidiana pode incluir diferentes espectros: nódulo solitário, nódulo na doença tireoidiana autoimune e nódulo não palpável.² US realizado nos pacientes deste estudo evidenciou nódulo solitário em 3 (33,33%) e nódulos múltiplos em 6 (66,67%).

O guideline americano para crianças com nódulo de tireoide e câncer diferenciado de tireoide

publicado em 2015, recomenda a realização de exame de imagem se nódulos palpáveis, assimetria da tireoide e/ou linfadenopatia cervical anormal encontrados no exame físico. Ainda não existe consenso sobre a realização de US de triagem em pacientes com história de exposição prévia à radiação.² A avaliação ultrassonográfica é útil para selecionar nódulos com maior risco de malignidade para a PAAF. Nódulos com características benignas ao US apresentam correlação positiva com a citologia e o exame anatomopatológico. Nódulos indeterminados e suspeitos devem ser submetidos à PAAF.¹⁹ De acordo com a literatura, os achados ultrassonográficos de hipoecogenicidade, conteúdo sólido, halo espesso ou ausente, margens irregulares e presença de microcalcificações são importantes na investigação de malignidade do nódulo.²⁰

Apesar de uma prevalência de nódulos 5 a 10 vezes menor na infância¹, existe maior risco de malignidade quando comparado aos diagnosticados em adultos.^{1,3-6,21} A incidência média de carcinoma em nódulos de tireoide na infância está sumarizada na tabela 3, mostrando um risco de câncer de 26,4%.² No presente estudo foi encontrado 3 (33,33%) pacientes com diagnóstico de carcinoma, semelhante ao encontrado na literatura.

Tabela 3: Incidência de carcinoma de tireoide em nódulo tireoidiano na infância.

Estudo	Número	%	Referência
1	69/138	50,0	Hayles <i>et al.</i> (1960)
2	9/44	20,4	Adams (1967)
3	9/38	23,7	Psarras <i>et al.</i> (1972)
4	12/30	40,0	Kirkland <i>et al.</i> (1973)
5	6/36	16,7	Scott & Crawford <i>et al.</i> (1976)
6	10/49	20,4	Valentin <i>et al.</i> (1986)
7	12/58	20,7	Desjardins <i>et al.</i> (1987)
8	11/109	9,2	Belfiore <i>et al.</i> (1989)
9	7/32	21,9	Fowler <i>et al.</i> (1989)
10	10/57	17,5	Raab <i>et al.</i> (1995)
11	41/148	27,7	Attie <i>et al.</i> (1996)
12	17/52	32,7	Lafferty & Batch <i>et al.</i> (1997)
13	26/71	36,6	Millman & Pelliteri <i>et al.</i> (1997)
14	5/24	20,8	Lugo-Vicente <i>et al.</i> (1998)
15	15/93	16,1	Hung (1999)
16	7/60	11,7	Wasikowa <i>et al.</i> (1999)
17	3/31	9,7	Arda <i>et al.</i> (2001)
18	4/18	22,2	Blackburn <i>et al.</i> (2001)
19	37/155	23,9	Niedziela <i>et al.</i> (2004)
Total	299/1134	26,4	

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

De acordo com o guideline⁴, a avaliação e o tratamento dos nódulos de tireoide em crianças deve ser igual ao dos adultos, porém, com algumas exceções:

- 1- Características clínicas e ultrassonográficas devem ser usadas ao invés de apenas o tamanho do nódulo para determinar necessidade de PAAF;
- 2- Toda PAAF em criança deve ser guiada por US;
- 3- PAAF pré-operatória de um nódulo hiperfuncionante não é confiável enquanto a lesão não for removida;
- 4- Uma forma infiltrativa difusa de carcinoma papilar de tireoide pode ocorrer em crianças e deve ser considerada em glândula clinicamente suspeita;
- 5- A cirurgia é preferida em relação à PAAF seriadas para maioria dos nódulos com citologia indeterminada.⁴

A figura 4 mostra o fluxograma do manejo dos nódulos tireoidianos em crianças.

A PAAF é o melhor método para definição da natureza do nódulo tireoidiano, apesar de apresentar citologia indeterminada em cerca de 20-25% dos casos. Alguns estudos recomendam tireoidectomia para todos esses casos. Considerando que 70-90% dos nódulos com citologia indeterminada são benignos, estudo realizado por Rosário *et al.* (2010) combinou os resultados de US e cintilografia e propôs um algoritmo preliminar para abordagem desses nódulos (Figura 5).²² Neste estudo nenhum paciente teve PAAF com resultado indeterminado e foi realizada cintilografia em apenas 1 paciente que apresentava PAAF sugestiva de malignidade, discordando do proposto pela literatura.

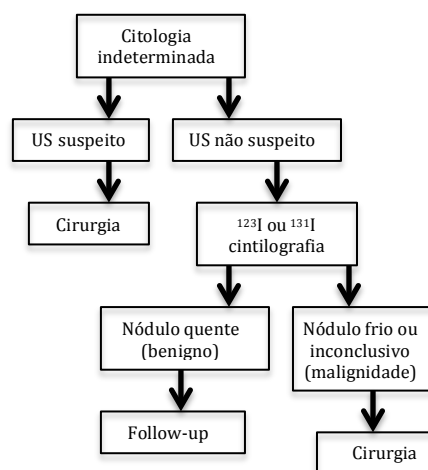


Figura 5: Algoritmo para abordagem de nódulos com citologia indeterminada. Fonte: Adaptado de Rosário et al. (2010)

Durante acompanhamento dos nódulos, 4 (44,44%) pacientes foram submetidas à tireoidectomia total. Desses, 2 (50%) apresentavam PAAF com características sugestivas de

benignidade, porém, devido ao aumento importante da glândula, foi indicado a cirurgia; em um deles a biópsia confirmou a benignidade enquanto no outro diagnosticou carcinoma folicular de tireoide à direita com microcarcinoma papilar à esquerda. Os outros 2 (50%) pacientes tiveram indicação de cirurgia após PAAF sugestiva de carcinoma papilífero; ambos tiveram biópsia confirmando diagnóstico de carcinoma papilífero de tireoide, variante folicular.

A indicação de tireoidectomia desses pacientes está de acordo com o recomendado pela literatura. É recomendado cirurgia em nódulos com citologia benigna quando houver aumento do tamanho, sintomas compressivos, razões estéticas ou escolha do paciente/família.⁴

A classificação patológica do câncer diferenciado de tireoide em crianças baseia-se nas definições da Organização Mundial de Saúde (OMS). Carcinoma papilar corresponde à 90% ou mais dos casos, carcinoma folicular é incomum, e, são raros em pacientes jovens, o carcinoma medular, os tumores pouco diferenciados e os tumores francamente indiferenciados. Os subtipos de carcinoma papilar incluem as seguintes formas: clássico, sólido, folicular e esclerosante difusa.⁴ A variante folicular corresponde a cerca 80% dos casos de carcinoma papilar de tireoide.²² A maioria dos carcinomas tireoidianos, em pacientes com hipotireoidismo congênito são do tipo folicular.^{2,3}

Existem algumas diferenças clínicas principais entre os carcinomas papilar e folicular. O papilar é frequentemente multifocal e bilateral com metástases para linfonodos cervicais regionais na maioria das crianças; metástase hematogênica para pulmões ocorre em mais de 25% casos. Carcinoma folicular é tipicamente unifocal, com tendência à metástase hematogênica para pulmões e ossos.⁴ Essas características não foram observadas no presente estudo; o carcinoma folicular foi diagnosticado em paciente com nódulos múltiplos e bilaterais, enquanto o carcinoma papilar em um paciente com nódulo solitário e outro com nódulos múltiplos e unilateral. Até o momento da realização do estudo nenhum dos pacientes apresentava metástases. É possível que os nódulos tireoidianos em pacientes com HC por defeito de síntese hormonal tenham um comportamento diferente.

A avaliação pré-operatória dos pacientes com suspeita de carcinoma de tireoide é importante para otimização cirúrgica. Em todos os casos deve-se obter US da região cervical realizada por profissional experiente e com aparelho de alta resolução e doppler. Essa medida é recomendada para identificação de presença de metástase loco-regional, devido ao alto risco de metástase em linfonodos cervicais nesses tumores.⁴

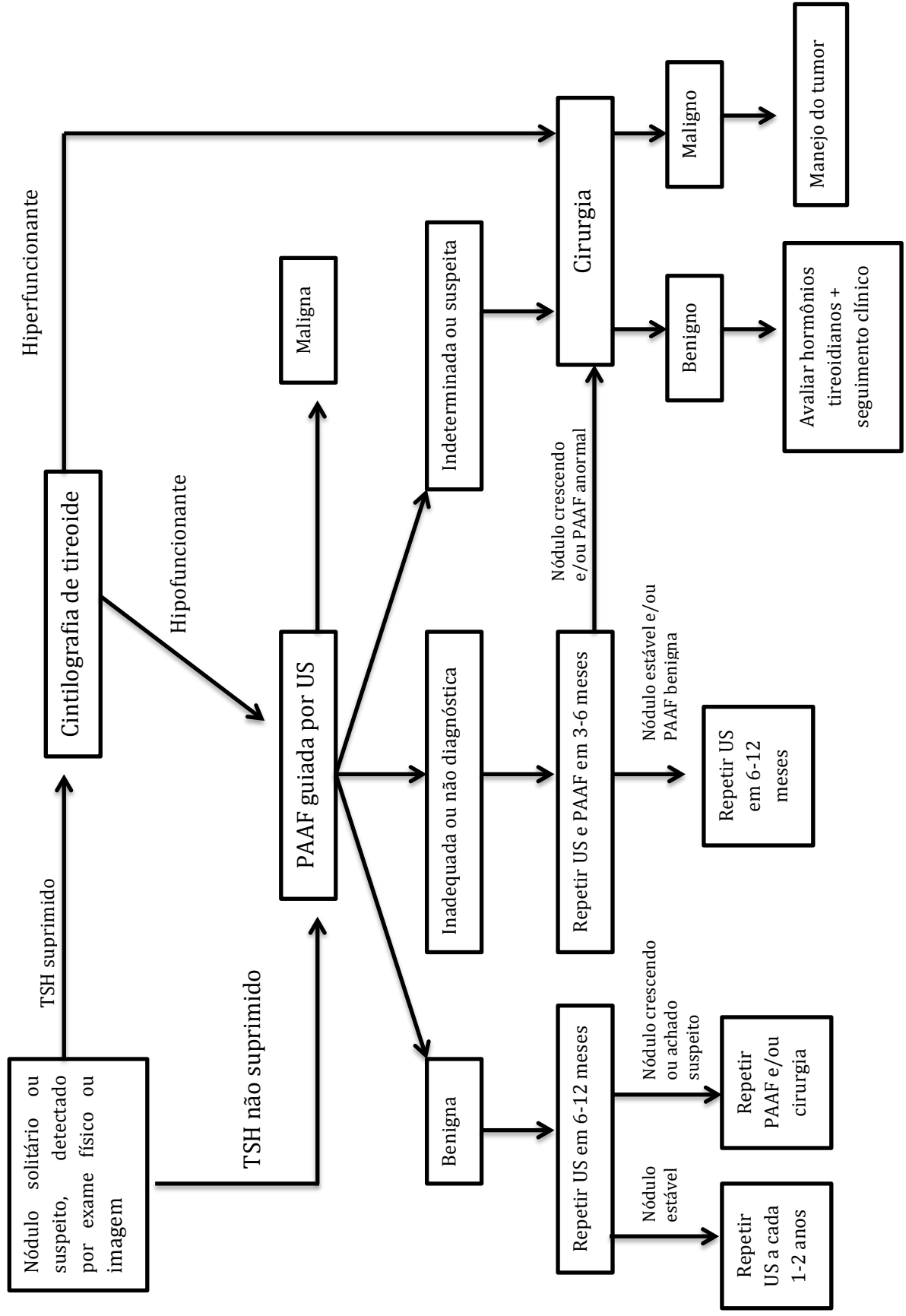
A tireoidectomia deve ser realizada em todos os pacientes. Estudos sugerem a realização de ressecção de linfonodos cervical central nos casos de citologia maligna e evidência clínica de invasão extra tireoidiana e/ou metástase loco-regional no estadiamento pré ou intra cirúrgico como medida para redução da necessidade de novo procedimento cirúrgico. Nos casos em que não existe evidência clínica de invasão ou metástase a ressecção profilática deve ser seletivamente considerada baseado na localização e tamanho do tumor, e experiência do cirurgião.⁴ Essa abordagem não foi realizada em nenhum dos pacientes do estudo submetidos à tireoidectomia.

A abordagem convencional dos carcinomas de tireoide em pacientes pediátricos inclui terapia pós cirúrgica com ¹³¹I, indicada para eliminar o tecido residual da tireoide. O objetivo dessa terapia é diminuir os riscos de recorrência do câncer e, teoricamente, para melhorar a mortalidade por eliminar a doença de aversez ao iodo radioativo.⁴ Os pacientes com diagnóstico de carcinoma de tireoide do estudo não foram submetidos à terapia com ¹³¹I.

Conclusão

A frequência dos nódulos de tireoide é aumentada no sexo feminino e o HC por disormonogênese mostrou-se um fator de risco para o seu desenvolvimento, principalmente nos defeitos da organificação do iodo. Os pacientes estudados apresentaram grande variação de TSH, atingindo valores muito elevados, podendo este ser um fator de risco para o desenvolvimento de nódulos (benigno e/ou maligno). US e PAAF mostraram-se fundamentais no diagnóstico dos nódulos, auxiliando na diferenciação entre benignos e malignos. A tireoidectomia foi realizada em 4 pacientes. Em 3, US, PAAF e histologia foram concordantes (1 benignidade e 2 malignidade) e em 1 deles US e PAAF sugeriram benignidade e histologia evidenciou malignidade. A frequência de carcinoma papilar foi maior que a de folicular, diferente do descrito na literatura para os pacientes com HC.

Figura 4: Fluxograma com manejo dos nódulos tireoidianos em crianças



Fonte: Adaptado do Guideline americano para crianças com nódulo de tireoide e câncer diferenciado de tireoide. 2015

Bibliografia

- 1- ALVES, C; SILVA, M. S. D; PINTO, L. M; TORALLES, M. B. P; FREITAS, I. C. F; SACRAMENTO, M. **Clinical and diagnostic findings of thyroid nodules in children and adolescents.** Rev Paul Pediatría 2006;24(4):298-302
- 2- NIEDZIELA, M. **Pathogenesis, Diagnosis and Management of Thyroid Nodules in Children.** Endocrine-Related Cancer (2006);13:427-453
- 3- GUILLE, J. T; OPOKU-BOATENG, A; THIBEAULT, S. L; CHEN, H. **Evaluation and Management of Pediatric Thyroid Nodule.** The Oncologist 2015;20:19-27
- 4- FRANCIS, G. L; WAGUESPACK, S. G; BAUER, A. J; ANGELOS, P; BENVENGA, S; CERUTTI, J; DINAUER, C. A; HAMILTON, J; HAY I. D; LUSTER, M; PARISI, M.T; RACHMIEL, M; THOMPSON, G. B; YAMASHITA, S. **Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer.** 2015
- 5- JATANA, K. R e ZIMMERMAN, D. **Pediatric Thyroid Nodules and Malignancy.** Otolaryngol Clin North America 48 (2015) 47-58
- 6- WIERSINGA, W. M. **Management of Thyroid Nodules in Children and Adolescents.** Hormones 2007, 6(3):194-199
- 7- MUSSA A. et al. **Predictors of Malignancy un Children with Thyroid Nodules.** The Journal of Pediatrics, jun 2015.
- 8- CORRIAS, A; MUSSA, A; BARONIO, F; ARRIGO, T; SALERNO, M; SEGNI, M; VIGONE, M. C; GASTALDI, R; ZIRILLI, G; TULI, G; BECCARIA, L; LUGHETTI, L; EINAUDI, S; WEBER, G; DE LUCCA, F; CASSIO, F. **Diagnostic Features of Thyroid Nodules in Pediatrics.** Arch Pediatr Adolesc Med/ vol 164 (nº8), Aug 2010.
- 9- HALAC, I e ZIMMERMAN, D. **Thyroid Nodules and Cancer in Children.** Endocrinol Metab Clinics of North America. 34 (2005) 725-744
- 10- NIEDZIELA, M. **Thyroid Nodules.** Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 28 (2014): 245-277.
- 11- BROWN, R. S. **Disorders of the Thyroid Gland in Infancy, Childhood and Adolescence.** [Updated 2012 Mar 21]. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279032/>

- 12- MACIEL, L. M. Z. *et al.* **Congenital Hypothyroidism: Recommendations of the Thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism.** Arq Bras Endocrinol Metab. 2013; 57/3
- 13- CHAGAS, A. J; DIAS, V. M. A; SILVEIRA, F.J.F. **Protocolo de Tratamento e Acompanhamento de Crianças com Hipotireoidismo Congênito do Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais.** 1ª ed. Belo Horizonte, set 2012.
- 14- KNOBEL, M; NOGUEIRA, C. R.; MEDEIROS-NETO, G. **Genética molecular do hipotireoidismo congênito.** Arq Bras Endocrinol Metab, São Paulo , v. 45, n. 1, p. 24-31, Feb. 2001.
- 15- RODRIGUES, A. L. *et al.* **Hipotireoidismo Congênito.** Rev Port Endocrinol Diabetes Metab. 2014;9(1):41–52
- 16- GROB F. L. e AGUAYO A. M. **Hipotiroidismo congênito: un diagnóstico que no debemos olvidar.** Rev Chil Pediatr 2012; 83 (5): 482-491
- 17- VLIET, G.V; DELADOËY, J. **Disorders of the thyroid in the newborn and infant.** In: SPERLING, M. A. (Ed.). Pediatric Endocrinology. 4. ed. Philadelphia, W.B: Saunders, 2015. p. 154-171.
- 18- 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 the Literature.** Journal of Clinical Endocrinology an Metabolism 2015, 52 (2): 294-306
- 19- TOMIMORI, E. K. *et al.* **Avaliação Ultrassonográfica dos Nódulos Tireóideos: Comparação com Exame Citológico e Histológico.** Arq Bras Endocrinol Metabol, São Paulo, Vol 48, nº 1 (2004): 105-113.
- 20- MAZZUCO, T. L. *et al.* **Incidentalomas de tiróide: comparação dos achados ultrassonográficos com o diagnóstico citopatológico.** Arq Bras Endocrinol Metab, São Paulo, Vol 45, nº 3, p 240-245, June 2001.
- 21- PAPENDIECK, P. *et al.* **Differentiated Thyroid Cancer in Children: Prevalence and Predictors in a Large Cohort with Thyroid Nodules Followed Prospectively.** The Journal of Pediatrics. Vol 167, nº1 (2015): 199-201.

22- ROSÁRIO P. W. et al. **Contribution of scintigraphy and ultrasonography to the prediction of malignancy in thyroid nodules with indeterminate cytology.** Arq Bras Endocrinol Metabol. 2010; 54/1