



Avaliação etiológica da hipertirotrópinemia em crianças com síndrome de Down

Etiological assessment of hyperthyrotropinemia in children with Down's syndrome

Vera M. A. Dias¹, Júlio C. R. Nunes², Sabrina S. Araújo², Eugênio M. A. Goulart¹

Resumo

Objetivo: Analisar a prevalência de hipertirotrópinemia e estudar sua possível etiologia em crianças com síndrome de Down atendidas na Policlínica Municipal Antônio Cândido, em Belo Horizonte.

Métodos: Foram utilizados os dados dos prontuários de todas as crianças com síndrome de Down atendidas na policlínica para o cálculo da prevalência da alteração do hormônio estimulante da tireóide (TSH). As crianças que tiveram TSH elevado (maior que 5 μ UI/ml) em pelo menos um exame foram convocadas para novas dosagens de TSH, T4 livre, T4 total e auto-anticorpo antiperoxidase (ATPO), realização de ultra-som da tireóide, tireograma com iodo-131 e teste de descarga do perclorato. As alterações encontradas nos exames das crianças que permaneceram com TSH elevado foram comparadas com as das que normalizaram os valores de TSH.

Resultados: Foram encontradas, em 169 crianças com síndrome de Down, 86 (50,8%) masculinas, idade entre 1-6 anos (mediana de 4 anos), 67 (39,6%) com TSH aumentado, as quais foram convocadas para novas avaliações, comparecendo 46. Nesses pacientes, o TSH se normalizou em 31 (67,4%); em 11 (23,9%) permaneceu entre 5-10 μ UI/ml; em três (6,5%) ficou acima de 10 μ UI/mL; e em uma (2,2%) constatou-se hipertireoidismo. Os diagnósticos realizados nos pacientes com propedêutica completa (n = 34) foram: bócio (14,7%), hipoplasia (8,8%), tireoidite de Hashimoto (5,9%), defeito na organogênese de iodo (2,9%). Não se evidenciou relação entre as amplitudes dos valores de TSH e a persistência da hipertirotrópinemia. Crianças com ATPO positivo estavam associadas a TSH elevado (p = 0,02).

Conclusões: Na síndrome de Down, são frequentes valores de TSH discretamente elevados e instáveis, sendo suas etiologias variáveis. A presença de ATPO mostrou-se importante no seguimento dessas crianças pelo risco potencial de evolução para doença tireoidiana manifesta.

J Pediatr (Rio J). 2005;81(1):79-84: Síndrome de Down, hipertirotrópinemia, doença tireoidiana auto-imune, tirotrópin, hipertireoidismo.

Abstract

Objective: To study the prevalence of increased TSH level and its probable cause in children with Down's syndrome treated at Policlínica Antônio Cândido.

Methods: The data were collected using medical records of 169 patients. Of these, 46 patients, whose TSH increased at some time during their follow-up, were re-evaluated. In these patients, TSH, free T4, total T4 and thyroid peroxidase autoantibody (anti-TPO) levels were measured. Thyroid ultrasound, iodine-131 scintigraphy, and a perchlorate discharge test were performed.

Results: In 169 children, 86 (50.8%) of whom were male, aged between 1-16 years (median 4 years), 67 (39.6%) presented increased TSH levels. Out of these 67 patients, 46 were prospectively studied. In 31 (67.4%) of them serum TSH returned to normal levels; in 11, TSH remained between 5 and 10 μ U/ml, three (6.5%) had a TSH level over 10 μ U/ml and one (2.2%) had hyperthyroidism. The diagnoses in 34 patients who were fully studied were: goiter in five (14.7%); Hashimoto's thyroiditis in four (5.9%); hypoplasia in three (8.8%) and iodide organification defect in one (2.9%). The increased TSH levels had a statistically positive relationship with anti-TPO (p = 0.02), but not with gender, abnormal ultrasound or scintigraphy findings. TSH levels did not have any relationship with persistent hyperthyrotropinemia.

Conclusions: In patients with Down's syndrome, slightly elevated and transient TSH levels are frequently detected. Positive anti-TPO antibody test is a key factor in the follow-up of these patients because of its potential risk of progression to manifest thyroid disease.

J Pediatr (Rio J). 2005;81(1):79-84: Down's syndrome, hyperthyrotropinemia, autoimmune thyroid disease, thyrotropin, hyperthyroidism.

1. Professor(a) adjunto(a), Dep. de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG.
2. Acadêmico(a) de Medicina, Dep. de Pediatria, Faculdade de Medicina, UFMG, Belo Horizonte, MG.

Fonte financiadora: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais – FAPEMIG.

Artigo submetido em 17.02.04, aceito em 27.10.04.

Como citar este artigo: Dias VM, Nunes JC, Araújo SS, Goulart EM. Avaliação etiológica da hipertirotrópinemia em crianças com síndrome de Down. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81:79-84.

Introdução

Das alterações cromossômicas compatíveis com a vida, a síndrome de Down (SD) é a mais freqüente, apresentando uma intrigante associação com anomalias tireoidianas. A prevalência de disfunção tireoidiana na SD é maior do que na população geral, variando entre 20 a 66%, dependendo da linha de estudo, do tamanho da amostra estudada, da região geográfica, da faixa etária e da inclusão ou não de casos de hipo- e/ou hipertireoidismo¹⁻¹⁰. Esses estudos

concluem que, devido a essa prevalência elevada, faz-se necessária a avaliação laboratorial periódica da função dessa glândula nos indivíduos com SD.

A alteração tireoidiana mais freqüente nesses pacientes é a elevação isolada do hormônio estimulante da tireóide (TSH), sem alterações dos hormônios tireoidianos, conhecida como hipotireoidismo subclínico, tendo o nível de TSH sérico valores pouco acima dos de referência (entre 5 e 10 $\mu\text{UI/ml}$) e, em muitos casos, não apresentando uma etiologia detectável^{8,11-13}.

Estudos têm demonstrado uma resposta exagerada do TSH ao estímulo de hormônio liberador de tireotrofina (TRH) em pacientes com SD¹⁴, e esse padrão de resposta se mantém até os 3 anos de idade¹⁵.

A elevação transitória do TSH também vem sendo documentada em crianças com SD^{7,10}. Há controvérsia se esse aumento é prejudicial para o desenvolvimento dessas crianças¹¹, e ainda não está estabelecida a causa dessa elevação¹⁶⁻¹⁹.

Culter *et al.*² sugerem que a elevação isolada do TSH em crianças com SD, mesmo na ausência de auto-anticorpo antitireoperoxidase (ATPO), poderia ser um sinal precoce de hipotireoidismo primário auto-imune. Pressupõe-se que, nos casos com ATPO positivo, haveria uma evolução freqüente para doença tireoidiana franca⁷.

A idade e o sexo dos pacientes com SD e ATPO positivo variaram quando comparados aos dos pacientes com tireoidite auto-imune sem a síndrome. Constatou-se maior incidência no sexo feminino e maior número de pacientes com TSH elevado com o aumento da idade. Vários estudos têm relatado um aumento na incidência de ATPO positivo e/ou alterações nos valores de T4 e TSH com o avançar da idade^{9,20-22}. Rubello *et al.*⁷ encontraram uma elevada prevalência de ATPO circulante em todas as idades nos pacientes com SD (incluindo os muito jovens) e uma distribuição semelhante nos dois gêneros. Poeschel & Pezzullo¹¹ encontraram um aumento significativo dos níveis de TSH predominando na população masculina dos pacientes com SD. Sare *et al.*²³ observaram que pacientes do sexo feminino com SD, com menos de 20 anos de idade, apresentavam mais freqüentemente hipotireoidismo do que os pacientes do sexo masculino.

O objetivo deste estudo foi analisar a prevalência de valores elevados de TSH e estudar sua possível etiologia entre crianças com SD atendidas no Serviço de Genética da Policlínica Antônio Cândido, da rede municipal de saúde de Belo Horizonte.

Pacientes e métodos

Foi realizado um estudo de todos os pacientes com SD comprovada por cariotipagem, atendidos no Serviço de Genética da Policlínica Municipal Antônio Cândido, em Belo Horizonte, no período de 1994 até 2001. O trabalho constou de uma análise dos prontuários com o objetivo de verificar a prevalência de alterações na função tireoidiana. Foram encontradas 169 crianças, com idade mediana de 4 anos, variação de 1 a 16 anos, sendo 86 meninos e 83 meninas.

As crianças que tiveram TSH elevado (maior que 5 $\mu\text{UI/ml}$) em pelo menos um exame relatado nos prontuários foram convocadas para que se pudesse realizar nova avaliação tireoidiana e, na medida do possível, determinar a etiologia nos casos que mantivessem a alteração. Compareceram à convocação 46 crianças com idade que variou de 1 a 16 anos, média de $5,04 \pm 2,88$ anos. Nos pacientes que estavam em tratamento hormonal para hipotireoidismo, sua função foi reavaliada após a suspensão do tratamento por 4 semanas.

Para a avaliação da função tireoidiana, foram realizados os seguintes exames:

- Dosagem do TSH: através do método imunométrico em soro, com o analisador IMMULITE (os valores normais para o método vão de 0,4 a 5,0 $\mu\text{UI/ml}$).
- Dosagem dos hormônios tireoidianos: para a tiroxina não ligada à proteína (T4 livre), foi utilizada a técnica de imunoenensaio competitivo análogo, com o analisador IMMULITE, que considera como normais valores entre 0,8 e 1,9 ng/dl; para a tiroxina total (T4) em soro, o princípio do procedimento foi o imunoenensaio competitivo em conjunto com o analisador IMMULITE, com valores referenciais entre 4,5 e 12,5 $\mu\text{g/dl}$.
- Determinação dos auto-anticorpos antitireoidianos: para os ATPO, foi utilizado o método de doseamento imunométrico seqüencial no soro e plasma com EDTA, em conjunto com o analisador IMMULITE. Valores acima de 35 U/ml são considerados positivos.
- Ultra-som (US) da tireóide: para determinar volume, forma, textura, ecogenicidade e presença de nódulos (posição, volume e aspecto). Foi realizado US com aparelho de ultra-sonografia computadorizado, com escala de 256 tons de cinza, equipado com sonda transdutora linear de 10 megahertz. O volume foi calculado para a altura, conforme o método proposto por Ueda (1990)²⁴.
- Cintilografia tireoidiana com iodo-131: o estudo cintilográfico tireoidiano foi realizado com equipamento ADAC VERTEX PLUS, após 24 horas da administração via oral do radioiodo (IODO-131), obtendo-se imagens nas projeções anterior e oblíquas anteriores.
- Teste de descarga do perclorato: a avaliação da capacidade de organificação do iodo pela glândula tireóide foi feita através de medidas da captação tireoidiana 2 horas após a administração de iodo-131 e de medidas seriadas da captação precedidas da administração de 1 g de perclorato via oral (VR < 20%).

Crianças cujo TSH se apresentou acima de 5 $\mu\text{UI/ml}$ foram convocadas para a realização dos exames acima citados. Por meio de um delineamento de pesquisa transversal, foi avaliado se havia alguma associação de variáveis com a permanência dos valores elevados de TSH. Os pacientes foram divididos em dois grupos: Grupo 1, aquelas que apresentaram valores normais de TSH; e Grupo 2, aquelas que permaneceram com TSH acima de 5 $\mu\text{UI/ml}$. O Grupo 1 foi comparado com o Grupo 2 em relação a gênero, alteração do US, alteração da cintilo-

grafia e ATPO positivo. Nessa análise, foi excluído um paciente, que apresentou hipertireoidismo e ATPO positivo. Também se comparou o valor alterado de TSH, segundo o prontuário, com o valor de TSH medido na reavaliação dos pacientes, tentando-se estabelecer uma relação entre a amplitude dos valores de TSH e a tendência desses valores em permanecerem elevados.

Os cálculos foram realizados utilizando-se o programa estatístico Epi-Info 6.0, tendo sido empregado o teste *t* de Student para a comparação de médias e os testes do qui-quadrado e exato de Fisher para as distribuições de frequências. O valor de 5% ($p < 0,05$) foi considerado como limiar de significância estatística. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG. Os pais ou responsáveis de todos os participantes do estudo deram previamente seu consentimento por escrito, antes do início dos exames laboratoriais.

Resultados

Das 169 crianças avaliadas pelos prontuários, 67 apresentaram, em algum momento, segundo dados de prontuário, uma elevação no valor de TSH acima da normalidade (0,4 a 5 $\mu\text{U/ml}$), evidenciando uma prevalência de 39,6%. Das 67 crianças, foi possível localizar 46 para dar continuidade ao estudo, já que os endereços das crianças restantes não estavam atualizados nos referidos prontuários. Em todos os 46 pacientes, foram realizadas as dosagens de TSH, T4 total e livre e ATPO. Em 40, foram realizados os exames ultra-sonográficos, e 34 concluíram a cintilografia com iodo-131 e o teste de descarga do perclorato. Duas perdas se deveram à não-concordância com o estudo por parte dos familiares, uma a óbito por complicações em uma cirurgia para cardiopatia congênita, e os demais ocorreram por dificuldades de locomoção até os diversos locais onde eram realizados os exames, pois muitos pacientes residiam em outros municípios. O obstáculo maior ocorreu no exame cintilográfico e no teste do perclorato, que duravam 3 dias.

Das 46 crianças que compareceram à convocação, oito (4,7%) estavam em tratamento hormonal para hipotireoidismo. Após a suspensão do tratamento com L-tiroxina por 4 semanas, verificou-se que duas crianças apresentavam valores de TSH acima de 10 $\mu\text{U/ml}$, enquanto quatro estavam com TSH entre 5 e 10 $\mu\text{U/ml}$, com T4 livre dentro da normalidade, caracterizando uma hipertirotinemia, e duas crianças apresentavam valores normais.

Das 38 crianças restantes, cuja alteração prévia era somente TSH acima de 5 $\mu\text{U/ml}$, percebeu-se uma normalização espontânea em 29 (76,3%), enquanto que sete (18,4%) permaneceram com TSH entre 5 e 10 $\mu\text{U/ml}$, e apenas uma (2,6%) apresentou TSH acima de 10 $\mu\text{U/ml}$. Por outro lado, houve um paciente que desenvolveu hipertireoidismo. Nesse grupo de 38 crianças, considerando-se os valores de TSH medidos, a mediana foi de 3,60 $\mu\text{U/ml}$, com uma variação entre um mínimo de 0,01 (que foi o do paciente que desenvolveu hipertireoidismo), seguido por um valor de 0,81 $\mu\text{U/ml}$ e um máximo de 13,70 $\mu\text{U/ml}$. A

média (4,08 $\mu\text{U/ml}$) foi próxima à mediana, com desvio padrão de 2,56 $\mu\text{U/ml}$.

Portanto, considerando-se todos os 46 pacientes que realizaram nova dosagem hormonal, agora incluindo aqueles que faziam reposição hormonal e que interromperam o medicamento por 4 semanas, observou-se uma normalização dos valores de TSH em 31 (67,4%) crianças, sendo que 11 (23,9%) permaneceram entre 5 a 10 $\mu\text{U/ml}$, três (6,5%) foram maiores que 10 $\mu\text{U/ml}$ e uma desenvolveu hipertireoidismo, com TSH de 0,01 $\mu\text{U/ml}$.

Com relação ao ATPO, seis (13%) apresentaram valores positivos (56,6 a 1.000 UI/ml), sendo que três desses pacientes eram provenientes do grupo de oito que faziam reposição com L-tiroxina. Em quatro pacientes, os valores de TSH estavam acima da normalidade (5,55 a 16,6 $\mu\text{U/ml}$), em um, estavam normais (4,27 $\mu\text{U/ml}$), e um paciente se mostrou suprimido (0,01 $\mu\text{U/ml}$).

Dos 40 pacientes em que foi possível realizar exame ultra-sonográfico da tireóide, 13 (32,5%) apresentaram alguma alteração. As variações de volume foram as mais comuns. O volume estava aumentado em sete (17,5%), com dois pacientes dentro desse subgrupo também apresentando alteração de textura e um sugerindo bócio colóide – este último fazia uso de L-tiroxina e também se mostrou positivo para ATPO (365 UI/ml). Hipoplasia estava presente em três pacientes (7,5%), sendo que um apresentava apenas lobo esquerdo hipoplásico. Em um paciente (2,5%), a alteração foi apenas na textura. Em outro, o US foi sugestivo de tireoidite linfocítica crônica; este não estava em uso de qualquer medicamento, seu TSH havia normalizado (4,27 $\mu\text{U/ml}$), e seus níveis de anticorpos ATPO eram positivos (142 U/ml).

Dos 34 pacientes em que foi possível realizar exame de cintilografia da tireóide, sete (20,6%) apresentaram alguma alteração, estando a glândula hipocaptante em três e as demais alterações sendo apenas de volume. A captação do iodo em 6 horas mostrou valor mínimo de 3% e máximo de 19%, com mediana de 8%. A captação em 24 horas apresentou um mínimo de 5% e um máximo de 20%, com mediana de 11%.

Com relação ao teste do perclorato, apenas uma criança apresentou resultado positivo (> 20%) sem ATPO detectável, sugerindo defeito congênito de síntese da tireoperoxidase. Este paciente apresentava US da tireóide e valores de TSH normais.

Ao analisar apenas os 34 pacientes que realizaram todos os exames (dosagens hormonais, US e cintilografia), foram encontrados os seguintes diagnósticos: cinco (14,7%) casos de bócio; hipoplasia em três (8,8%); tireoidite de Hashimoto em dois (5,9%); defeito na organificação de iodo em um (2,9%).

Em cinco (50%) das 10 crianças com TSH alterado que realizaram todos os exames não foi possível encontrar um diagnóstico com os métodos utilizados.

Na Tabela 1, estão ilustrados os resultados do estudo de associação entre a persistência de TSH elevado e sexo, alterações no US, anormalidades na cintilografia e posi-

tividade de ATPO. Para essa análise, as 45 crianças foram divididas em dois grupos: Grupo 1, aquelas que apresentaram valores normais de TSH; e Grupo 2, aquelas que permaneceram com TSH acima de 5 µU/ml. Foi excluída a criança que apresentou TSH suprimido e ATPO positivo nessa análise.

Tabela 1 - Comparação entre níveis de hormônio estimulante da tireóide (TSH) e sexo, resultados de ultra-som, auto-anticorpo antiperoxidase (ATPO) e cintilografia em crianças com síndrome de Down

	TSH elevado	TSH normal	Total*	Teste estatístico	p
Sexo					
Feminino	7	17	24	χ^2	0,98
Masculino	7	14	22		
Total	14	32	46		
Ultra-som					
Alterado	5	7	12	Fisher	0,23
Normal	5	22	25		
Total	10	29	39		
ATPO					
Positivo	4	1	5	Fisher	0,03
Negativo	10	30	40		
Total	14	31	45		
Cintilografia					
Alterada	2	5	7	Fisher	1,00
Normal	8	19	27		
Total	10	24	34		

* Excluído um paciente com TSH suprimido e ATPO positivo.

Com relação ao sexo, não se verificou associação do gênero masculino ou feminino com um TSH que continuasse elevado.

Dentre as 39 crianças que realizaram US, também não foi encontrada associação com relação às anormalidades encontradas e à permanência da elevação de TSH.

Na cintilografia, realizada em 36 pacientes, também não se observou associação entre as anormalidades encontradas e a permanência de TSH elevado.

No entanto, ao se comparar a presença de ATPO com os valores de TSH, notou-se que altas dosagens séricas desse anticorpo (> 35 UI/ml) estavam relacionadas à permanência de níveis elevados de TSH ($p = 0,0270$).

O Grupo 1 foi comparado ao Grupo 2 em relação ao valor de TSH que estava presente no prontuário. A média do TSH registrado no prontuário foi de $7,91 \pm 2,90$ µI/ml (variação de 5,1 a 15,9 µUI/ml) para as crianças que normalizaram o TSH (Grupo 1) e de $11,37 \pm 7,60$ µI/ml (variação de 5,6 a 29,9 µUI/ml) para as que o mantiveram aumentado (Grupo 2), não havendo diferença estatística entre as médias ($p = 0,22$). Portanto, a amplitude dos valores prévios de TSH não se relacionou com uma tendência à permanência em hipertirotropinemia.

Discussão

A estreita relação entre distúrbios tireoidianos e SD é um fato bastante documentado na literatura científica. O presente estudo mostrou uma prevalência significativa (39,6%) de disfunção tireoidiana em pacientes com SD, o que é semelhante aos dados de outros estudos que consideram a elevação de TSH como uma disfunção da tireóide. Os níveis de TSH eram também não muito elevados (5,1 a 29,9 µUI/ml), como foi visto em diversos estudos¹⁻¹⁰. Não houve diferença na distribuição do sexo na casuística estudada, semelhantemente ao que foi observado em outros estudos^{12,13,21}. O fato de só oito (4,7%) pacientes dos 169 estarem em tratamento sugere que a maioria apresentava elevação isolada de TSH (hipertirotropinemia), resultado que corrobora os achados de vários autores que estudaram pacientes com SD^{8,11-13}.

Nas crianças que possuíam TSH elevado em alguma ocasião durante o seguimento clínico, verificou-se uma normalização em 67,4% após a realização de novos exames. Isso evidencia que a hipertirotropinemia em pacientes com SD muitas vezes é transitória. Esse resultado está de acordo com estudos que realizaram o acompanhamento desse tipo de paciente^{7,10}. Selikowitz¹⁰ relatou, como possíveis explicações para esse aumento transitório do TSH, a liberação inapropriada do TSH relacionada a uma desordem central, a produção de forma menos ativa de TSH ou alguma forma de insensibilidade da tireóide ao TSH. Entretanto, o estudo de Konings *et al.*¹⁹ demonstrou bioatividade normal do TSH no plasma de crianças com SD que apresentavam hipotireoidismo subclínico. É observada uma resposta exagerada de TSH ao estímulo do TRH em pacientes com SD^{14,15}. No estudo longitudinal de Sharav *et al.*¹⁵, foi observado que essa resposta exagerada do TSH ao estímulo do TRH apresentava decréscimo progressivo, tornando-se normal aos 3 anos de idade. Esse fato foi explicado como uma consequência do atraso na maturação do eixo hipotalâmico-hipofisário-tireoidiano em crianças com SD, o que pode, portanto, ser a causa da elevação isolada de TSH em grande número desses pacientes. Outros fatores desse aumento transitório de TSH foram sugeridos em outros estudos, como valores séricos baixos de zinco^{16,17} (que está envolvido em alguns processos endócrinos e imunológicos) e de selênio¹⁸ (elemento que está contido em proteínas envolvidas na síntese do hormônio tireoidiano).

Neste trabalho, não foi encontrada diferença significativa entre as médias de TSH sérico inicial dos pacientes que normalizaram os níveis do hormônio e daqueles que os mantiveram alterados na reavaliação. Entre os pacientes cuja função tireoidiana estava totalmente normal, foram encontrados três casos com bócio e um com tireoidite de Hashimoto após uma avaliação mais ampla, utilizando US e cintilografia. Esses fatos sugerem que a manutenção de valores elevados de TSH ou a evolução para doença tireoidiana não têm relação com os níveis séricos desse hormônio.

Fatores auto-imunes podem estar relacionados com a patogênese da hipertirotropinemia na SD. Alguns mecanismos foram sugeridos, tais como: uma sensibilidade

maior nas células da trissomia 21 ao interferon; a presença de um certo antígeno HDR intimamente associado à tireoidite auto-imune nas células de pacientes com SD; ou a presença de um triplo gene para o superóxido de dismutase-1. Acredita-se que esta enzima cause uma produção excessiva de peróxido de hidrogênio e que possa estar envolvida nos altos títulos de ATPO, uma vez que a peroxidase é o substrato para o iodo peroxidase⁶. Entretanto, nos estudos de Zori et al.⁵, não foi encontrada nenhuma relação dos antígenos do sistema HLA (antígenos leucocitários humanos) com a presença de auto-anticorpos tireoidianos. Permanece ainda obscuro o mecanismo patogênico do hipotireoidismo subclínico sem ATPO em pacientes com SD.

O fato de duas das oito crianças em nosso estudo que estavam previamente em tratamento para hipotireoidismo terem normalizado seus valores de TSH após 4 semanas de suspensão da L-tiroxina reforça que o hipotireoidismo manifesto também pode ser transitório. Portanto, sugere-se interromper o tratamento hormonal no seguimento clínico desses pacientes, para definir a necessidade de sua continuidade.

O presente estudo permitiu demonstrar que crianças com títulos positivos de ATPO possuem maior chance de permanecer com títulos elevados de TSH, enquanto aquelas com títulos negativos têm maior tendência a normalizar os níveis de TSH. Observou-se também que presença de ATPO mostrou-se como um fator isolado, já que as outras variáveis, como sexo e alterações ao US ou à cintilografia, não se mostraram como fatores que pudessem estar relacionados à manutenção do TSH elevado. É importante considerar que a ausência de ATPO detectável em muitas dessas crianças (incluindo aquelas que apresentaram apenas bócio) poderia decorrer de títulos mais baixos que a sensibilidade dos métodos laboratoriais usuais ou se tratar de tireoidite de Hashimoto, com auto-anticorpos negativos comumente observados na criança. Rubello et al.⁷, estudando longitudinalmente pacientes com SD e hipotireoidismo subclínico sem ATPO, consideraram que a elevação isolada de TSH não parece ser uma condição que predisponha ao desenvolvimento de uma doença tireoidiana clínica manifesta, uma vez que a normalização espontânea dos níveis de TSH nesses casos foi freqüentemente observada.

Também o hipotireoidismo congênito (HC) é observado com uma freqüência um pouco mais elevada (1-2%) nos pacientes com SD do que na população geral^{7,8,10}. Em um estudo amplo de prevalência de HC em triagem neonatal, van Trotsenburg et al. observaram que os pacientes com SD apresentaram uma freqüência mais elevada de anormalidades na função tireoidiana. Essas alterações são refletidas pelos níveis significativamente elevados de TSH e pelos baixos níveis de T4 quando comparados com os de recém-nascidos sem a síndrome²⁵. No presente estudo, foram detectados quatro casos (8,7%), sendo três deles por hipoplasia da glândula e o outro por defeito na organogênese do iodo. Também foi encontrado um número importante de casos de bócio (14,3%) sem etiologia determinada. Não se pode excluir, nesses pacientes, o HC por defeito de

síntese hormonal, que levaria ao desenvolvimento de aumento da tireóide.

Um paciente deste estudo, que possuía níveis séricos elevados de ATPO, desenvolveu hipertireoidismo, possivelmente por doença de Graves. Esse fato é um alerta de que o hipertireoidismo, apesar de ser uma disfunção tireoidiana pouco freqüente nos pacientes com SD^{3,7,10,26}, também é uma entidade passível de ocorrer. É relatada também a ocorrência de um hipertireoidismo transitório assintomático em pacientes com SD sem auto-anticorpos detectáveis. O mecanismo dessa disfunção tireoidiana ainda não está esclarecido²⁶.

Os resultados do presente estudo mostram prevalência elevada de alterações tireoidianas em crianças com SD, sendo a mais comum o aumento transitório dos níveis de TSH sem repercussões patológicas evidentes. Não foi possível estabelecer uma etiologia clara para essas alterações. No entanto, crianças que possuíam títulos mais elevados de ATPO apresentaram maior dificuldade de normalizar espontaneamente seus valores de TSH. Portanto, é importante realizar uma propedêutica tireoidiana regular, pelo menos anual, das crianças com SD, dando maior atenção àquelas que apresentam títulos positivos para ATPO, pelo risco aumentado do desenvolvimento de doença tireoidiana manifesta.

Agradecimentos

À Dra. Letícia Lima Leão, médica geneticista da Policlínica Municipal Antônio Cândido, em Belo Horizonte, por sua colaboração no esclarecimento quanto à importância da pesquisa para os pacientes. À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG), pelo apoio financeiro para a realização do presente estudo.

Referências

1. Sare Z, Ruvacalca RH, Kellwy VC. Prevalence of thyroid disorder in Down syndrome. *Clin Genet.* 1978;14:154-8.
2. Culter AT, Benezra-Obeiter R, Brink SJ. Thyroid function in young children with Down Syndrome. *Am J Dis Child.* 1986;140:479-83.
3. Friedman DL, Kastner T, Poud WS, O'Brien DR. Thyroid dysfunction in individuals with Down Syndrome. *Arch Intern Med.* 1989;149:1990-3.
4. Pozzan GB, Rigon F, Girelli ME, Rubello D, Busnardo B, Baccichetti C. Thyroid function in patients with Down syndrome: preliminary results from institutionalized patients in the Veneto region. *Am J Med Genet.* 1990;Suppl 7:S57-8.
5. Zori RT, Schatz DA, Ostrer H, Williams CA, Spillar R, Riley WJ. Relationship of autoimmunity to thyroid dysfunction in children and adult with Down Syndrome. *Am J Med Gen.* 1990;Suppl 7:S238-41.
6. Kennedy RL, Jones TH, Luckle HS. Down Syndrome and the thyroid. *Clin Endocrinol.* 1992;37:471-6.
7. Rubello D, Pozzan GB, Casara D, Girelli ME, Boccato S, Rigon F. Natural course of subclinical hypothyroidism in Down Syndrome: prospective study results and therapeutic considerations. *Endocrinol Invest.* 1995;17:35-40.
8. Tüsyüz B, Beker DB. Thyroid dysfunction in children with Down's syndrome. *Acta Paediatr.* 2001;90:1389-93.

9. Ali FE, Bayoumy HA, Mohammad AS, Al-Busairi WA, Al-Othman AN. Thyroid function in Kuwaiti subjects with Down's syndrome. *Med Princ Pract.* 2002;11:206-9.
10. Selikowitz M. A five-year longitudinal study of thyroid function in children with Down Syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 1992;35:396-401.
11. Pueschel SM, Pezzullo JC. Thyroid dysfunction in Down Syndrome. *AJDC.* 1985;139:636-9.
12. Jiménez-López V, Arias A, Arata-Bellabarba G, Vivas E, Delgado MC, Paoli M. Concentration of thyrotropic hormone and free thyroxin in children with Down's syndrome. *Invest Clin.* 2001;42:123-30.
13. Gruñeiro de Papendieck L, Chiesa A, Bastida MG, Alonso G, Finkielstain G, Heinrich JJ. Thyroid dysfunction and high thyroid stimulating hormone levels in children with Down's syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002;15:1543-8.
14. Oliveira ATA, Longui CA, Calliari LE, Ferone EA, Kawaguti FS, Monte O. Evaluation of hypothalamic-pituitary-thyroid axis in children with Down syndrome. *J Pediatr (Rio J).* 2002;78:295-300.
15. Sharav T, Landau H, Zadik Z, Einerson TR. Age-related patterns of thyroid-stimulating hormone response to thyrotropin-releasing hormone stimulation in Down Syndrome. *AJDC.* 1991;256:172-5.
16. Napolitano G, Palka G, Lio S, Bucci I, De Remigis P, Stuppia L, et al. Is zinc deficiency a cause of subclinical hypothyroidism in Down syndrome? *Ann Genet.* 1990;33:9-15.
17. Bucci I, Napolitano G, Giuliani C, Lio S, Minnucci A, Di Giacomo F, et al. Zinc sulfate supplementation improves thyroid function in hypozincemic Down children. *Biol Trace Elem Res.* 1999;67:257-68.
18. Kanavin OJ, Aaseth J, Birketvedt GS. Thyroid hypofunction in Down's syndrome: is it related to oxidative stress? *Biol Trace Elem Res.* 2000;78:35-42.
19. Konings CH, Van Trotsenburg AS, Ris-Stalpers C, Vulsma T, Wiedijk BM, de Vijlder JJ. Plasma thyrotropin bioactivity in Down's syndrome children with subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2001;144:1-4.
20. Pueschel SM, Jackson IM, Giesswein P, Dean MK, Pezzullo JC. Thyroid function in Down syndrome. *Res Dev Disabil.* 1991;12:287-96.
21. Karlsson B, Gustafsson J, Hedov G, Ivarsson SA, Annerén G. Thyroid dysfunction in Down's syndrome: relation to age and thyroid autoimmunity. *Arch Dis Child.* 1998;79:242-5.
22. Rooney S, Walsh E. Prevalence of abnormal thyroid function tests in a Down's syndrome population. *Ir J Med Sci.* 1997;166:80-2.
23. Sare Z, Ruvalcaba RH, Kelley VC. Prevalence of thyroid disorder in Down syndrome. *Clin Genet.* 1978;14:154-8.
24. Ueda D. Normal volume of the thyroid gland in children. *J Clin Ultrasound.* 1990;18:455-62.
25. van Trotsenburg AS, Vulsma T, van Santen HM, Cheung W, de Vijlder JJ. Lower neonatal screening thyroxine concentrations in Down syndrome newborns. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:1512-5.
26. Tambyah PA, Cheah JS. Hyperthyroidism and Down syndrome. *Ann Acad Med Singapore.* 1993;22:603-5.

Correspondência:
Rua Expedicionário Alício, 476, Mangabeiras
CEP 30.315-220 – Belo Horizonte, MG
Fone: (31) 9654.3737