



SÍNDROME DE TURNER E DOENÇA TIREÓIDEA AUTO-IMUNE CRÔNICA SUBCLÍNICA: ESTUDO DE OITO ANOS DE SEGUIMENTO

Jamil Miguel Neto¹, Annelise Barreto Carvalho², Sofia Helena Valente de Lemos Marini²,
Antonia Paula Marques de Faria³, Gil Guerra Júnior², Andréa Trevas Maciel Guerra³

¹Aluno do curso de graduação em Medicina FCM UNICAMP, bolsista SAE/UNICAMP;

²Departamento de Pediatria e ³Departamento de Genética Médica FCM UNICAMP

Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP, CEP 13083-887, Campinas, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

A síndrome de Turner (ST) incide em cerca de 1:2000 nascidos vivos de sexo feminino, é determinada pela presença de um cromossomo X e ausência total ou parcial do segundo cromossomo sexual e costuma levar a baixa estatura e insuficiência ovariana primária, além de várias alterações fenotípicas. Além do cariótipo clássico 45,X pode haver mosaïcismo e anormalidades estruturais do segundo cromossomo sexual (X ou Y).

Há grande variabilidade fenotípica, e entre os principais sinais dismórficos estão: implantação baixa de cabelos na nuca, estrabismo, ptose palpebral, micrognatia, palato ogival, pescoço curto e(ou) alado, encurtamento de metacarpianos, linfedema no dorso de mãos e(ou) pés, deformidade de Madelung, cubitus valgus, genu valgum, escoliose e múltiplos nevos pigmentados. Há ainda anomalias congênitas e adquiridas, como: problemas cardiovasculares e renais; deficiência auditiva; hipertensão; osteoporose; obesidade e doenças auto-imunes.

Em relação às doenças auto-imunes, vários estudos vêm demonstrando maior incidência de alopecia, vitiligo e doença inflamatória intestinal, como doença celíaca, retocolite ulcerativa e doença de Crohn; a mais freqüentemente observada, porém, é a doença tireóidea auto-imune (DTAI).

Vários trabalhos têm comprovado maior freqüência de DTAI na ST em relação à população normal, particularmente a tireoidite de Hashimoto (TH). O hipotireoidismo é a disfunção mais freqüente, sendo raros os relatos de hipertireoidismo. A prevalência de hipotireoidismo na ST varia de 16% a 37%, muito superior, portanto, à da população em geral, que é de 0,113% a 0,8% em crianças e adolescentes e 7,7% dos 38 aos 93 anos. Na ST, a TH é rara antes dos três anos de idade e a freqüência aumenta após os 16 anos. A freqüência de anticorpos antitireóideos é alta, de 22,2% a 30%, e a época de detecção é, em média, de 12 a 15,3 anos.

A fim de investigar com maior profundidade esses casos, Medeiros et al. realizaram avaliação funcional e morfológica da tireóide de 24 pacientes com ST que no ano de 2002 haviam sido selecionadas por história de alterações hormonais subclínicas transitórias, concluindo que esses achados eram decorrentes de DTAI crônica. Finalmente, o seguimento de 17 dessas 24 pacientes por um período de dois anos (encerrado no primeiro semestre de 2004) revelou que em 14 casos houve recorrência das alterações hormonais, dos quais cinco evoluíram para disfunção que exigiu tratamento (quatro casos de hipotireoidismo e um de hipertireoidismo). Passados seis anos desde a última avaliação, o objetivo deste trabalho foi verificar a situação destas e das demais 12 pacientes em relação à função hormonal.

CASUÍSTICA E METODOLOGIA

Foram incluídas no estudo as 17 pacientes com ST acompanhadas no Serviço de Endocrinologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da UNICAMP que haviam sido previamente seguidas por Medeiros et al. de 2002 a 2004 devido a história de um ou mais episódios de alterações transitórias nas concentrações de TSH e(ou) tiroxina livre (ou seja, seguidas de retorno à normalidade). Das cinco que estavam em tratamento no final daquele estudo, três perderam o seguimento, e o mesmo ocorreu com duas das 12 eutiróideas no final daquele período. Foi possível, portanto, obter dados de seguimento da função tireóidea de 12 pacientes no total. Estas tinham entre 5,92 e 22,58 anos no início da avaliação realizada por Medeiros em 2002 e entre 11,25 e 31,17 anos na última avaliação feita no HC. O tempo

de seguimento da função tireóidea dessas pacientes variou de 5,33 a 8,92 anos.

No período de agosto de 2010 a fevereiro de 2011 foi realizada a coleta de dados por meio da análise de prontuários no Serviço de Arquivo Médico do HC UNICAMP.

Foram obtidos retrospectivamente os resultados da avaliação tireóidea semestral realizada rotineiramente, que inclui a determinação das concentrações de TSH ultrasensível e T4 livre pelo método de quimioluminescência e a pesquisa de anticorpos AcTPO e AcTg por técnica de quimioluminescência. A partir dessa análise, foi possível verificar:

- a ocorrência de novos episódios de alterações subclínicas transitórias nas concentrações de TSH e(ou) T4 livre;
- a ocorrência de disfunção hormonal que tenha exigido tratamento (hipotireoidismo ou hipertireoidismo) e a idade em que isso ocorreu;
- e a presença de anticorpos antitireóide.

RESULTADOS

As pacientes foram inicialmente divididas em 2 grupos de acordo com a função tireóidea ao final do primeiro semestre de 2004: pacientes eutireóideas, sem tratamento (n= 10), e pacientes com alguma disfunção da glândula tireóide, em tratamento naquela ocasião (n= 2). Os resultados encontram-se na Tabela 1.

Das 10 pacientes eutireóideas em 2004, sete voltaram a apresentar alterações subclínicas; em três destas foram detectados anticorpos anti-tireóide. Duas das sete pacientes com recorrência de alterações subclínicas necessitaram de reposição de levo-tiroxina devido a hipotireoidismo (diagnosticado aos 13,99 e 30,76 anos respectivamente), sendo que uma delas apresentou anticorpos positivos.

Das duas pacientes em tratamento em 2004, uma teve o tratamento de hipotireoidismo suspenso e outra (hipertireóidea) continua em tratamento.

Assim sendo, das 17 pacientes em análise, pelo menos 7 (41%) necessitaram de tratamento em alguma fase da vida, sendo seis casos de hipotireoidismo e um de hipertireoidismo.

Tabela 1- Dados de seguimento das pacientes.

A) Pacientes eutireóideas ao final do 1º semestre de 2004				Seguimento a partir do 2º semestre de 2004			
Caso	Idade no início do acompanhamento por Medeiros et al. (22) (anos)	Data da última avaliação no HC	Idade na última avaliação realizada no HC (anos)	Tempo de acompanhamento (anos)	Novos episódios de alterações subclínicas	Anticorpos positivos	Disfunção que requereu tratamento
1	5,92	09/2007	11,25	5,33	-	-	-
2	6,08	07/2010	14,33	8,25	+	+	Hipotireoidismo, 13,99 anos
3	6,08	03/2011	15,0	8,92	+	-	-
4	7,08	07/2010	15,17	8,09	+	-	-
5	10,08	07/2010	18,0	7,92	-	-	-
6	10,75	07/2008	17,0	6,25	-	-	-
7	18,08	01/2008	23,67	5,59	-	-	-
8	18,33	08/2010	26,25	7,92	+	+	-
9	20,17	07/2010	28,25	8,08	+	+	-
10	22,58	11/2010	31,17	8,59	+	-	Hipotireoidismo, 30,76 anos

B) Pacientes em tratamento ao final do 1º semestre de 2004				Situação na última avaliação no HC		
Caso	Idade no início do acompanhamento por Medeiros et al. (22) (anos)	Data da última avaliação no HC	Idade na última avaliação realizada no HC (anos)	Tempo de acompanhamento (anos)	Situação na última avaliação no HC	
11	20,50	07/2010	28,5	8,0	Eutireoidismo (reposição com levo-tiroxina suspensa)	
12	22,58	07/2010	30,83	8,25	Hipertireoidismo em tratamento	

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

No grupo de pacientes eutireóideas até 2004, 7/10 continuaram a apresentar alterações subclínicas, e 3/10

apresentaram anticorpos positivos, todas incluídas entre as que tiveram recorrência de alterações transitórias de TSH e(ou) T4 livre; 2/7 evoluíram para hipotireoidismo que requereu tratamento, o que não ocorreu com as três pacientes que se mantiveram sem alterações hormonais no decurso do acompanhamento.

Assim, foi possível verificar que alterações subclínicas da função tireóidea levam freqüentemente a disfunção que requer tratamento (7/17 ou 41%), embora este eventualmente possa vir a ser suspenso por recuperação funcional da glândula, como ocorreu com uma das pacientes com hipotireoidismo. Dos sete casos, seis foram de hipotireoidismo, mais freqüentemente observado na literatura, e um de hipertireoidismo. A prevalência de hipotireoidismo foi portanto de 35%, próxima do limite superior da freqüência já observada entre pacientes com ST (16% a 37%) e muito superior à esperada na população geral. Chama a atenção o fato de que três pacientes com histórico de alterações transitórias antes de 2002 mantiveram-se sem alterações hormonais subclínicas por um período de quatro a seis anos de seguimento, indicando que a doença da tireóide nesses casos possa ter estacionado ou mesmo regredido.

A freqüência de anticorpos observada foi semelhante à encontrada na literatura, que é de 22,2% a 30%, porém, como verificado neste trabalho, estes podem estar ausentes em pacientes com alterações subclínicas e mesmo naquelas com disfunção que requer tratamento.

Estes achados reforçam a necessidade de uma avaliação periódica da tireóide, devendo esta tornar-se mais freqüente a partir da adolescência, quando aumenta a freqüência de DTAI na ST; por outro lado, esta afecção é rara em menores de três anos.

A maior freqüência da DTAI em pacientes com ST sugere uma participação de genes do cromossomo X que escapam à inativação, e que se encontram em dose única nas pacientes portadoras dessa síndrome. Porém, sabendo que os haplótipos de HLA em pacientes com ST e DTAI não são os mesmos encontrados em pacientes cromossomicamente normais com essa patologia tireoidiana, não é possível deixar de considerar a hipótese de que nessas pacientes a etiologia da DTAI seja diferente daquela na população geral.

Conclui-se que há uma necessidade de acompanhamento periódico (anual) da função tireóidea em pacientes com ST desde a idade pré-escolar, com aumento da freqüência na adolescência (preferencialmente semestral), a fim de detectar e tratar precocemente disfunções da glândula, ou mesmo detectar situações em que um tratamento instituído deva ser suspenso. Esse seguimento deve ser ainda mais rigoroso nos casos em que forem detectadas alterações subclínicas de TSH e(ou) T4 livre, com ou sem a presença de anticorpos antitireóideos.

BIBLIOGRAFIA

- Lippe B. Turner syndrome. In: Sperling MA (Ed) Pediatric Endocrinology. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996. p. 387-422.
- Beiguelman B. Genética médica. São Paulo, EDART, 1997. Vol. 1.
- Chiovato L, Larizza D, Bendinelli G, Tonacchera M, Marino M, Mammoli C et al. Autoimmune hypothyroidism and hyperthyroidism in patients with Turner's syndrome. Eur J Endocrinol 1996;134:568-75.
- Medeiros CCM, Marini SHVL, Baptista MTM, Guerra Jr G, Maciel-Guerra AT. Turner's Syndrome and Thyroid Disease: A Transverse Study of Pediatric Patients in Brazil. J Pediatr Endocrinol Metab 2000;13:357-62.
- Kabelitz M, Liesenkötter KP, Stäch B, Willgerodt H, Stablein W, Singendonk W et al.. The prevalence of anti-thyroid peroxidase antibodies and autoimmune thyroiditis in children and adolescents in an iodine replete area. Eur J Endocrinol 2003;148:301-7.
- Medeiros CCM, Marini SHVL, Bricola-Filho M, Camargo E, Santos AO, Magna LA, Guerra-Júnior G, Baptista MTM, Maciel-Guerra AT. Evidências de doença tireóidea auto-imune crônica subclínica em portadoras da síndrome de Turner. Arq Bras Endocrinol Metab 2007;51:401-9.
- Medeiros CCM, de Lemos-Marini SH, Filho MB, Camargo EE, Santos AO, Magna LA, Guerra-Júnior G, Baptista MT, Maciel-Guerra AT. Turner's syndrome and subclinical autoimmune thyroid disease: a two-year follow-up study. J Pediatr Endocrinol Metab. 2009;22(2):109-18.

