

ROSANA MARQUES PEREIRA

**ANÁLISE CLÍNICO-LABORATORIAL
DE PACIENTES PORTADORES DE
HIPOTIREOIDISMO CENTRAL POR
DEFICIÊNCIA ISOLADA DE TSH**

Dissertação apresentada ao **Curso de Pós-Graduação - Mestrado em Pediatria**, para obtenção do título de **MESTRE**, da Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências da Saúde.

Orientador: *Prof. Luiz de Lacerda Filho*

**CURITIBA
1999**

Dedico este trabalho

Aos meus pais Lindolfo e Izailda, cujos exemplos de seriedade e determinação procuro seguir.

Ao Francisco, pelo amor e incentivo sempre presentes.

Ao Rodrigo, por seu carinho e sua ternura.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Luiz de Lacerda Filho, pela orientação, dedicação e incentivo durante minha formação profissional e na realização deste trabalho.

Ao Professor Romolo Sandrini, por seus ensinamentos, fundamentais na minha formação profissional.

À Professora Suzana Nesi França, pela amizade e incentivo constantes.

Ao Professor Bonald Cavalcanti Figueiredo, pelas importantes sugestões para este trabalho.

À Professora Margaret Cristina Silva Boguszewski, pelo incentivo.

Aos Professores Izrail Cat e Mitsuru Miyaki, pelos ensinamentos em Pediatria.

À Professora Martha García Gomensoro Sánchez, pelo carinho e ensinamentos em Metodologia Científica.

Ao Professor Juarez Gabardo, pela dedicação na realização da análise estatística dos dados.

Às psicólogas Maria Joana Maeder e Sandra Regina Baggio Muzzolon, pela avaliação dos pacientes.

À Dra. Julienne Angela Ramires Carvalho, pela colaboração na casuística deste trabalho.

À Antônia Schwinden, pela revisão cuidadosa do texto.

À Clara Lara de Freitas, pela editoração deste trabalho.

À Assistente Social Francisca de Lara, pela amizade e orientação dos pacientes.

Aos Professores do Curso de Pós-Graduação em Pediatria, pela dedicação.

Aos Professores e Médicos do Departamento de Pediatria, pela formação profissional.

Aos Colegas do Mestrado em Pediatria, pelo incentivo.

Aos meus irmãos, Sérgio, Sandro, Sidnei, e demais familiares, pelo incentivo e carinho constantes.

Aos colegas da Endocrinologia Pediátrica: Anita K. Santos, Dra. Adriana B. Zanchet, Dra. Ana Alzira F. Streher, Dra. Carla Demeterco, Célia Mara Ferreira, Dirce H. Misugi, Eleonor Trevisan, Elis Rosane Sade, Dr. Fabiano Sandrini, Jandyra Kondera, Dra. Lethusa Camacho Fortes, Lilian Mendes, Mariangela dos Reis Siqueira, Dra. Marise Vilas Boas Pescador, Dra. Milene Cecília Geiger, Neusa Maria J. Luz, Dra. Rilene Maria de O. Figueiredo, Vera Lúcia Dias, pelo companherismo e colaboração na realização deste trabalho.

Aos médicos e acadêmicos que colaboraram com a coleta de sangue para a realização de dosagens hormonais.

A todos que de alguma forma contribuíram para a realização deste estudo

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	vii
LISTA DE TABELAS	ix
LISTA DE FIGURAS	xi
LISTA DE ANEXOS	xii
RESUMO	xiii
ABSTRACT	xiv
1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DE LITERATURA	3
2.1 EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-TIREÓIDE	3
2.1.1 Embriogênese.	3
2.1.2 Maturação do Eixo Hipotálamo-Hipófise-Tireóide Fetal	4
2.1.3 TRH	7
2.1.4 TSH	9
2.2 FISIOLOGIA DA TIREÓIDE	13
2.2.1 Regulação da Função Tireoideana pelo Iodo	13
2.2.2 Síntese dos Hormônios Tireoideanos	14
2.2.3 Metabolismo dos Hormônios Tireoideanos	15
2.3 AÇÕES DOS HORMÔNIOS TIREOIDEANOS	17
2.3.1 Nos Tecidos Periféricos	17
2.3.2 No Sistema Nervoso Central	19
2.4 ETIOLOGIA DOS HIPOTIREOIDISMOS NO PERÍODO NEONATAL	22
2.5 HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO CENTRAL	23
2.6 HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO CENTRAL POR DEFICIÊNCIA ISOLADA DE TSH	24
3. PACIENTES E MÉTODOS	29
3.1 PACIENTES	29
3.2 MÉTODOS	37
3.2.1 Características do Estudo	37
3.2.2 Métodos Laboratoriais	39
3.2.3 Avaliação do Quociente de Inteligência	40
3.2.4 Exames de Imagem	41
3.2.5 Análise estatística	41

4. RESULTADOS	42
4.1 HORMÔNIOS TIREOIDEANOS E TSH	42
4.2 TESTE DO TRH COM DOSAGEM DE TSH	42
4.3 T ₃ , T ₄ E TESTE DO TRH DOS FAMILIARES NÃO AFETADOS	43
4.4 TESTE DO TRH COM DOSAGEM DE PROLACTINA	45
4.5 TESTE DA METOCLOPRAMIDA COM DOSAGEM DE PROLACTINA.....	46
4.6 TESTE DA METOCLOPRAMIDA COM DOSAGEM DE PROLACTINA DE INDIVÍDUOS NORMAIS	46
4.7 TESTE DO TRH COM DOSAGEM DE SUBUNIDADE α	47
4.8 TIREOGLOBULINA E GLOBULINA LIGADORA DOS HORMÔNIOS TIREOIDEANOS	47
4.9 CINTILOGRAFIA DA TIREÓIDE E CAPTAÇÃO DE ¹³¹ I	48
4.10 IDADE ÓSSEA.....	48
4.11 TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTADORIZADA	49
4.12 TESTE DE INTELIGÊNCIA X T ₄ E TSH.....	49
4.13 HORMÔNIO DE CRESCIMENTO.....	51
4.14 OUTROS EXAMES LABORATORIAIS	51
5. DISCUSSÃO	52
5.1 DOSAGENS DOS HORMÔNIOS TIREOIDEANOS.....	53
5.2 TSH BASAL	56
5.3 TESTE DO TRH COM DOSAGEM DE TSH	57
5.4 DOSAGEM DE PROLACTINA	58
5.5 TESTE DO TRH COM DOSAGEM DA SUBUNIDADE α	60
5.6 TIREOGLOBULINA E GLOBULINA LIGADORA DOS HORMÔNIOS TIREOIDEANOS	61
5.7 CINTILOGRAFIA DA TIREÓIDE E CAPTAÇÃO DE ¹³¹ I	61
5.8 HORMÔNIO DE CRESCIMENTO.....	62
5.9 OUTROS EXAMES LABORATORIAIS	62
6. CONCLUSÕES	64
ANEXOS	65
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	83

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMP:	Adenosina Monofosfato
CAT:	Clinical Adaptative Test
CLAMS:	Clinical Linguistic and Auditory Milestones
CV:	Coeficiente de Variação
DITSH:	Deficiência Isolada de TSH
DIT:	Diiidotirosina
DNA:	Ácido Desoxirribonucleico
EPM:	Erro Padrão da Média
FSH:	Hormônio Folículo-Estimulante
FT ₃ :	Triiodotironina Livre
FT ₄ :	Tiroxina Livre
G:	Glicina
GH:	Hormônio de Crescimento
HC:	Hipotireoidismo Central
hCG:	Gonadotrofina Coriônica Humana
IMC:	Índice de Massa Corporal
IRMA:	Imunorradiométrico
kD:	Kilodalton
LH:	Hormônio Luteinizante
LHRH:	Fator Liberador das Gonadotrofinas
MEIA:	Microparticle Enzyme Immunoassay
MIT:	Monoiodotirosina
mRNA:	RNA Mensageiro
NCHS:	National Center Of Health Statistics
NIS:	Sódio/Iodo <i>Symporter</i>
PR:	Paraná
PRL:	Prolactina

Q.I.:	Quociente de Inteligência
r:	Coefficiente de Correlação de Pearson
RNA:	Ácido Ribonucleico
SNC:	Sistema Nervoso Central
T:	Tiamina
T ₃ :	Triiodotironina
T _{3R} :	T ₃ Reverso
T ₄ :	Tiroxina
TAC:	Tomografia Axial Computadorizada
TBG:	Globulina Ligadora dos Hormônios Tireoideanos
TBPA:	Pré-Albumina Ligadora de T ₄
Tg:	Tireoglobulina
TPO:	Tireoperoxidase
TR:	Receptor dos Hormônios Tireoideanos
TRE:	Elemento Responsivo ao Hormônio Tireoideano
TRH:	Fator Liberador de Tireotrofina
TSH:	Hormônio Estimulante da Tireóide (Tireotrofina)
TT ₃ :	T ₃ Total
TT ₄ :	T ₄ Total
TTR:	Transtiretina
UEP:	Unidade de Endocrinologia Pediátrica
UFPR:	Universidade Federal do Paraná

LISTA DE TABELAS

1. PACIENTES DESCRITOS PORTADORES DE HIPOTIREOIDISMO CENTRAL FAMILIAL COM DEFICIÊNCIA ISOLADA DE TSH	27
2. TESTES DE FUNÇÃO TIREOIDEANA E VALORES DE PROLACTINA (PRL) E HORMÔNIO DE CRESCIMENTO (GH) NOS PACIENTES DESCRITOS COM HIPOTIREOIDISMO CENTRAL FAMILIAL COM DEFICIÊNCIA ISOLADA DE TSH.....	28
3. PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES PORTADORES DE HIPOTIREOIDISMO CENTRAL	36
4. VALORES BASAIS, MÉDIA E ERRO PADRÃO DA MÉDIA DE T ₃ (ng/dL), T ₄ (µg /dL), FT ₃ (ng/dL), FT ₄ (ng/dL) E TSH (µUI/mL) DE 9 PACIENTES PORTADORES DE HIPOTIREOIDISMO CENTRAL.....	42
5. VALORES DE TSH (µUI/mL), MÉDIA E ERRO PADRÃO DA MÉDIA, NO TESTE DO TRH DE 9 PACIENTES PORTADORES DE HIPOTIREOIDISMO CENTRAL, NOS TEMPOS BASAL, 20, 40 e 60 MINUTOS	42
6. VALORES DE T ₃ (ng/dL), T ₄ (µg/dL), E TSH (µUI/mL), MÉDIA E ERRO PADRÃO DA MÉDIA, NO TESTE DO TRH DOS FAMILIARES NÃO AFETADOS, NOS TEMPOS BASAL, 20, 40 e 60 MINUTOS.....	43
7. VALORES DE PRL (ng/mL) NO TESTE DO TRH DE 9 PACIENTES PORTADORES DE HIPOTIREOIDISMO CENTRAL, NOS TEMPOS BASAL, 20, 40 e 60 MINUTOS	45

8. VALORES DE PRL (ng/mL) NO TESTE DA METOCLOPRAMIDA DE 3 PACIENTES PORTADORES DE HIPOTIREOIDISMO CENTRAL, NOS TEMPOS BASAL, 30 e 60 MINUTOS.....	46
9. VALORES DE PRL (ng/mL) NO TESTE DA METOCLOPRAMIDA DE 8 INDIVÍDUOS NORMAIS, NOS TEMPOS BASAL, 30 e 60 MINUTOS.....	46
10. VALORES DA SUBUNIDADE α (ng/L) NO TESTE DO TRH DE 5 PACIENTES PORTADORES DE HIPOTIREOIDISMO CENTRAL, NOS TEMPOS BASAL, 20, 40 e 60 MINUTOS.....	47
11. VALORES DE TIREOGLOBULINA (ng/mL) DE 7 PACIENTES E TBG (μ g/mL) DE 8 PACIENTES PORTADORES DE HIPOTIREOIDISMO CENTRAL.....	47
12. VALORES DE CAPTAÇÃO DE ^{131}I (%) EM 2 E 24 H DE 8 PACIENTES PORTADORES DE HIPOTIREOIDISMO CENTRAL.....	48
13. IDADES CRONOLÓGICA E ÓSSEA, EM DECIMAIS, AO DIAGNÓSTICO, DE 8 PACIENTES PORTADORES DE HIPOTIREOIDISMO CENTRAL.....	48
14. QUOCIENTE DE INTELIGÊNCIA (Q.I.) DE 9 PACIENTES COM HIPOTIREOIDISMO CENTRAL.....	49
15. VALORES DE GH (mUI/L) NO TESTE DA HIPOGLICEMIA INSULÍNICA DE 3 PACIENTES PORTADORES DE HIPOTIREOIDISMO CENTRAL, NOS TEMPOS BASAL, 20, 30, 40 e 60 MINUTOS.....	51
16. VALORES DE GH (mUI/L) NO TESTE DA CLONIDINA DE 3 PACINETES PORTADORES DE HIPOTIREOIDISMO CENTRAL, NOS TEMPOS BASAL, 30, 60, 90 e 120 MINUTOS.....	51

LISTA DE FIGURAS

1. REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DAS MÉDIAS E ERRO PADRÃO DA MÉDIA DOS VALORES DE TSH NO TESTE DO TRH DE 9 PACIENTES PORTADORES DE HIPOTIREOIDISMO CENTRAL..... 44
2. REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DAS MÉDIAS E ERRO PADRÃO DA MÉDIA DOS VALORES DE TSH NO TESTE DO TRH DOS FAMILIARES NÃO AFETADOS..... 44
3. REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DA RELAÇÃO ENTRE OS VALORES DE T₄ SÉRICO EM RELAÇÃO AO TESTE DO Q.I..... 50
4. REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DA RELAÇÃO ENTRE OS VALORES DE TSH BASAL (MÉTODO IRMA) EM RELAÇÃO AO TESTE DO Q.I. 50

LISTA DE ANEXOS

1. PROTOCOLO DE INVESTIGAÇÃO DE HIPOTIREOIDISMO CENTRAL	66
2. OUTRAS DOSAGENS LABORATORIAIS.....	67
3. TERMO DE CONSENTIMENTO DO COMITÊ DE ÉTICA MÉDICA.....	72
4. PROTOCOLO DE PRIMEIRA CONSULTA DA UEP	73
5. GRÁFICOS DE CRESCIMENTO DOS PACIENTES	78

RESUMO

Hipotireodismo central (HC) devido à deficiência isolada de TSH (DITSH) é uma doença rara. Nove pacientes (6 homens, 5,1 a 56 anos; 3 mulheres, 0,3 a 26 anos), de 5 famílias com consangüinidade, foram estudados. Dois pacientes (menino de 5,1 e menina de 0,3 anos) apresentavam cretinismo; três meninos (8,5, 13,8 e 16,6 anos) apresentavam baixa estatura (apenas 1 com mixedema evidente). Os outros quatro pacientes foram diagnosticados entre os familiares dos 5 casos iniciais. T₄ total (TT₄, µg/dL) estava muito baixo (0,01 a 0,8) em 2, baixo (3,6 a 4,4) em 4 e normal (6,3 a 7,0) em 3 pacientes. T₃ total baixo (31 ng/dL) foi encontrado em um dos pacientes com cretinismo; em 7 pacientes variou de 78,9 a 110,0. Os valores de TSH (µIU/mL) basais eram baixos nos pacientes com cretinismo (0,1 e 0,01) e normais (0,7 a 3,2) nos demais. Os valores dos testes foram expressos em média ± EPM. O valor de pico do TSH após TRH foi $1,8 \pm 0,5$ em 8, enquanto em 17 parentes eutireoideanos foi $13,9 \pm 3,5$. O incremento da prolactina (PRL), após TRH, variou de 4,0 a 9,7 vezes em 3 pacientes, e foi menor que 2,6 vezes nos outros 6. Três destes 6 pacientes e 8 adultos normais (3 homens e 5 mulheres) foram submetidos ao teste da metoclopramida. Os valores de PRL aumentaram mais de 6 vezes em todos. Os valores basais e após TRH da subunidade α (ng/L) estavam muito altos em um paciente com cretinismo (20.251 e 29.399, respectivamente), enquanto em 4 pacientes os valores basais eram normais (141-839) e aumentaram 12 a 198%. Os valores de tireoglobulina e da TBG, dosados em 7 e 8 pacientes, respectivamente, foram normais. A cintilografia com ¹³¹I mostrou uma glândula tópica em 7 e ausência de concentração em 1 paciente com cretinismo. Os valores de captação em 2 e 24 horas foram $1,2 \pm 0,5$ e $3,5 \pm 1,3$ %, respectivamente. A idade óssea estava atrasada em 5 pacientes e não foi determinada no paciente mais jovem. Tomografia de crânio, realizada em 5 pacientes, foi normal. O teste do Q.I., realizado em 7 pacientes, variou de 50 a 95; um valor hipotético de 30 foi atribuído aos pacientes com cretinismo. TT₄ e TSH basal mostraram uma correlação significativa com os valores do Q.I. ($r = 0,85$; $P < 0,05$ e $r = 0,86$; $P < 0,05$, respectivamente). Os valores de GH, LH, FSH e cortisol foram normais. Dois pacientes de uma mesma família apresentaram dislipidemia e história familiar de doença cardiovascular. Nossos dados mostram: (a) as manifestações clínicas do HC por DITSH têm ampla variação, com cretinismo em alguns e inteligência normal em outros; (b) os pacientes com cretinismo apresentaram fenótipo semelhante ao descrito em pacientes com mutação do gene da subunidade β do TSH; (c) as respostas de TSH e PRL diminuídas ao TRH, e normal à metoclopramida, sugerem a possibilidade de alteração do gene do receptor do TRH; (d) encontrou-se uma correlação significativa entre os valores de TT₄ e de TSH basais e o valor do Q.I.

ABSTRACT

Central Hypothyroidism (CH) due to Isolated Thyrotropin Deficiency (ITD) is very rare. Nine patients (6 men, 5.1-56.8 yr, 3 women, 0.3-26.0 yr) from 5 families with history of consanguinity were evaluated. Two patients (5.1 yr boy and 0.3 yr girl) had cretinism; three boys (8.5, 13.8 and 16.6 yr) had growth retardation (only one frankly myxedematous). Four additional patients were diagnosed after searching for ITD in the parents and sibships of the 5 initial cases. Total T₄ (TT₄) was very low (0.01 to 0.8 µg/dL) in 2, low (3.6 to 4.4 µg/dL) in 4 and normal (6.3 to 7.0 µg/dL) in 3 patients. Low total T₃ (31 ng/dL) was found in one with cretinism; in 7 it ranged from 78.9 to 110.0. Basal TSH values were low in both cretins (0.1 and 0.01 µIU/mL) and normal (0.7 to 3.2) in 7 patients. Values in the tests are expressed as mean ± SEM. Peak TSH after TRH, was 1.8 ± 0.5 in 8 patients, whereas in 17 euthyroid relatives it was 13.9 ± 3.5. Prolactin (PRL) increment after TRH ranged from 4.0 to 9.7 in 3 patients whereas in 6 it was less than 2.6 fold. Three of these 6 patients and 8 young adult, euthyroid subjects (5 women and 3 men), were tested with metoclopramide. PRL values increased more than 6 fold in each one. Basal and post-TRH α-subunit was very high in one cretin (20,251 and 29,399 ng/L respectively), whereas in other 4 patients basal values (141-839) were normal and increased 12 to 198%. Thyroglobulin and TBG values, measured in 7 and 8 patients respectively, were normal. ¹³¹I thyroid scintiscan disclosed topic gland in 7 and absent gland in one patient with cretinism. 2 and 24 h RAIU were 1.2 ± 0.5 and 3.5 ± 1.3 % respectively. Bone age was delayed in 5 patients and not done in the youngest one. Brain CAT-SCAN performed in 5 patients was normal. IQ was measured in 7 patients (50 to 95) and a given value of 30 was ascribed to the two cretins. Both TT₄ and basal TSH showed a significant correlation with the IQ values (r = 0.85; P<0.05 and r = 0.86; P<0.05, respectively). GH, LH, FSH and cortisol were normal. Two adult patients, of the same family, have dislipidemia and familial history of deaths due to cardiovascular disease. Taken together the data herein presented show: (a) clinical manifestations of CH due to ITD vary widely, ranging from cretinism to normal intelligence; (b) the patients with cretinism resemble those reported in the literature who have mutation of TSH β subunit gene; (c) the finding of blunted response of both TSH and PRL to TRH stimulation in some patients, and normal response to metoclopramide, suggest defective TRH receptor gene and, (d) a significant correlation between TT₄ and basal TSH values and IQ test was found.

1. INTRODUÇÃO

O hipotireoidismo central devido à deficiência isolada de TSH é uma doença rara, com uma prevalência estimada de 1 para cada 100.000 habitantes (VASSART, DUMONT e REFETOFF, 1995, citados por CHIOVATO, DiLAURO, LAPI *et al.*, 1998, p. 100). Trata-se de uma doença de característica familiar, como demonstram os casos descritos na literatura. Em alguns desses relatos, o defeito genético foi estabelecido, podendo se encontrar ou no gene da subunidade β do TSH (HAYASHIZAKI, HIRAOKA, TATSUMI *et al.*, 1990; DACOU-VOUTETAKIS, FELTQUATE, DRAKOPOULOU *et al.*, 1990; MEDEIROS-NETO, HERODOTU, RAJAN *et al.* 1996; DOEKER, PFÄFFLE, POHLENZ, ANDLER, 1998) ou no gene do receptor do TRH (COLLU, TANG, CASTAGNÉ, *et al.*, 1997). Em outros casos, ou o defeito genético não foi encontrado (HAYASHIZAKI, HIRAOKA, TATSUMI *et al.*, 1990) ou o estudo de genética molecular não foi realizado (GIROUX, METZ, GIROUX, 1997).

Outra característica do hipotireoidismo central por deficiência isolada de TSH é sua expressão clínica variável. Alguns pacientes afetados podem apresentar hipotireoidismo grave, com manifestações no período neonatal, que evoluem para cretinismo nos casos não tratados (DACOU-VOUTETAKIS, FELTQUATE, DRAKOPOULOU *et al.*, 1990; MEDEIROS-NETO, HERODOTU, RAJAN *et al.* 1996; GIROUX, METZ, GIROUX, 1997; DOEKER, PFÄFFLE, POHLENZ, ANDLER, 1998); em outros pacientes, entretanto, as manifestações podem ser mais leves, com preservação das funções intelectuais e atraso no crescimento (LABBE, DUBRAY, GAILLARD, *et al.*, 1984; COLLU, TANG, CASTAGNÉ, *et al.*, 1997).

A variabilidade na expressão clínica parece ser o resultado das diferenças no grau de comprometimento da produção de TSH e da sua atividade biológica (MEDEIROS-NETO, HERODOTU, RAJAN *et al.* 1996) . Naqueles pacientes com hipotireoidismo grave, os níveis de TSH são, em geral, não detectáveis ou extremamente baixos, enquanto nos casos mais brandos, os níveis basais de TSH podem estar dentro dos limites de normalidade.

Em geral, a literatura descreve pacientes de uma mesma família e, conseqüentemente, com o mesmo fenótipo; no entanto, tivemos a oportunidade de reunir em uma mesma casuística nove pacientes de 5 famílias e este fato motivou a realização do presente trabalho.

Trata-se de um trabalho descritivo, que procura correlacionar as manifestações clínicas do hipotireoidismo central por deficiência isolada de TSH com os achados laboratoriais dos pacientes estudados. Tem como objetivos:

- a) descrever as manifestações clínicas e laboratoriais do hipotireoidismo central por deficiência isolada de TSH;
- b) comparar os dados obtidos com aqueles dos pacientes já publicados.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-TIREÓIDE

2.1.1 Embriogênese

A glândula tireóide deriva da cavidade faringobucal primitiva e se desenvolve a partir da contribuição de dois anexos: um espessamento mediano do assoalho faríngeo (anexo mediano) e uma extensão caudal da quarta bolsa faringobranquial (anexo lateral). Estas estruturas são vistas entre 16 e 17 dias de gestação (PINTAR e TORAN-ALERAND; FISHER, DUSSALT E SACK, citados por FISHER, 1998, p. 1281).

A tireóide primordial é conectada à faringe pelo ducto tireoglosso. Após trinta dias da concepção, uma estrutura com dois lobos pode ser reconhecida. Com cinco semanas, o ducto tireoglosso atrofia, e, com sete semanas, a tireóide atinge sua posição definitiva no pescoço (GRÜTERS, 1992, p. 18).

Com 70 dias de gestação, o colóide é visível por histologia e a síntese de tireoglobulina e o acúmulo de iodo podem ser demonstrados no interior da glândula. Durante o final do desenvolvimento da fase folicular, os espaços de colóide aumentam de tamanho e há crescimento celular progressivo e acúmulo de hormônios tireoideanos. Com 12 semanas de gestação, a glândula tireóide fetal pesa aproximadamente 80 mg, e no recém-nascido a termo de 1 a 2 g (FISHER, 1998, p. 1281).

Há evidências que sugerem que o desenvolvimento embrionário da glândula tireóide e a migração até a região anterior da traquéia dependem de proteínas codificadas por três genes: os fatores de transcrição da tireóide 1 e 2 (TTF-1 e TTF-2) e PAX-8 (DAMANTE e DiLAURO, 1994, citados por CHIOVATO, DiLAURO, LAPI *et al.*, 1998, p. 93). Estes fatores são expressos na célula tireoideana, os quais controlam a expressão dos genes da tireoglobulina (Tg), tireoperoxidase (TPO) e receptor do TSH (TSHr), o que resulta na expressão de genes específicos da tireóide (DAMANTE, FABBRO, PELLIZZARI, *et al.*, 1994; DAMANTE e DiLAURO, 1994, citados por CHIOVATO, DiLAURO, LAPI *et al.*, 1998, p. 93).

A hipófise anterior é derivada da cavidade bucal primitiva (bolsa de Rathke), e seu desenvolvimento embriológico ocorre em paralelo com a glândula tireóide (FISHER, 1996, p.51). Na 5ª semana de gestação, a bolsa de Rathke faz contato com o 3º ventrículo cerebral por meio do processo infundibular. Com 12 semanas, a conexão bucal é obliterada com o desenvolvimento do osso esfenoide, e a hipófise torna-se parcialmente encapsulada no interior da cavidade óssea, a sela túrcica. Entre 10 e 12 semanas podem ser identificados grânulos secretórios nas células hipofisárias em diferenciação, e o hormônio estimulador da tireóide (TSH ou tireotropina) é identificado por bioensaio ou imuno-ensaio (FISHER, 1996, p.52).

Nos últimos anos foram identificados alguns genes que regulam o desenvolvimento da hipófise. Rpx, P-OTX e P-Lim são genes que participam do desenvolvimento de todas as células da hipófise anterior. O gene Prop-1 é expresso nos lactotrófos, tireotrófos e somatotrófos, no início do desenvolvimento da hipófise. Devido ao fato de o Prop-1 anunciar o início da expressão do Pit-1, este gene recebe a denominação de profeta do Pit-1. O Pit-1, localizado no braço curto do cromossomo 3, codifica uma proteína que ativa a transcrição de hormônio de crescimento (GH), da subunidade β do TSH e de prolactina (PARKS, ADESS e BROWN, 1997).

O hipotálamo pode ser identificado pela histologia, entre 35 e 40 dias, e se torna progressivamente delineado entre 80 e 100 dias. O hormônio liberador de tireotrofina (TRH) e a somatostatina são detectáveis no tecido hipotalâmico entre 70 e 80 dias (FISHER, 1996, p.52).

2.1.2 Maturação do Eixo Hipotálamo-Hipófise-Tireóide Fetal

A maturação da função tireoideana no feto pode ser considerada em três fases: hipotalâmica, hipofisária e tireoideana (FISHER, 1996, p.52).

A imuno-atividade do TRH é detectada no pâncreas fetal no início da gestação e, no hipotálamo, na metade da gestação. No terceiro trimestre há um aumento importante nos níveis séricos de TRH, que são relativamente altos no recém-nascido a termo (FISHER, 1996, p.54).

O recém-nascido prematuro (antes de 30 a 32 semanas) é caracterizado por baixos níveis circulantes de T_4 e T_4 livre, níveis normais ou baixos de TSH e resposta do TSH ao TRH normal ou prolongada, o que indica um estado fisiológico de deficiência do TRH (FISHER, 1996, p.54).

As fontes periféricas de TRH (placenta e pâncreas) contribuem para os elevados níveis circulantes de TRH fetais. Estas fontes podem ser responsáveis, em parte, pelo estímulo na liberação de TSH, antes do aumento da concentração do TRH hipotalâmico (FISHER, 1996, p.54).

As concentrações plasmática e hipofisária do TSH aumentam a partir do 2º trimestre da gestação, no momento em que se desenvolve uma continuidade vascular portal hipofisária (BURROW, FISHER e LARSEN, 1994, p. 1074). Estes níveis atingem um pico, de aproximadamente 10mUI/L, no recém-nascido a termo (FISHER, 1996, p.52).

No momento do nascimento, em resposta à exposição ao frio do ambiente extra-uterino, há uma liberação aguda de TSH, atingindo níveis sanguíneos de aproximadamente 70 mUI/L aos 30 minutos de vida. Estes níveis mantêm-se pouco elevados durante 2 a 3 dias após o nascimento (FISHER, 1996, p.52).

A glândula tireóide fetal é capaz de concentrar iodo e sintetizar iodotironina aos 70 dias de gestação. Entretanto, é somente a partir da 20ª semana que a captação de iodo pela célula folicular tireoideana e a produção de hormônio tireoideano aumentam (FISHER, 1996, p.52).

As concentrações de T_4 total e livre aumentam até as últimas semanas de gestação (FISHER, 1996, p.52).

As concentrações séricas de T_3 mantêm-se baixas (menos de 15 ng/dL) até a 30ª semana de gestação. A partir deste período, aumentam em duas fases distintas: a fase pré-natal e a fase pós-natal (FISHER, 1996, p.52).

Durante a fase pré-natal, o T_3 aumenta de forma lenta, até atingir um nível de aproximadamente 50 ng/dL no sangue de cordão a termo. Este aumento parece estar relacionado à maturação progressiva da iodotironina desidrodase tipo I e ao aumento da conversão hepática de T_4 em T_3 (FISHER, 1996, p.52).

Na fase pós-natal, as concentrações de T_3 e T_4 aumentam em 2 a 6 vezes, nas primeiras horas de vida, com um pico sendo atingido 24 a 36 horas após o nascimento. Estes níveis diminuem gradualmente nas primeiras 4 a 5 semanas de vida, até atingir os níveis característicos da infância (GRÜTERS, 1992; FISHER, 1996, p.52).

O aumento dos níveis de T_4 sérico após o nascimento é dependente de TSH. O aumento nas concentrações de T_3 é, em parte, devido ao estímulo da síntese de T_3 pelo TSH, e em parte devido à maturação rápida da atividade da desidase tissular e conversão de T_4 em T_3 no período neonatal (FISHER, 1996, p.52).

A função da glândula tireóide fetal desenvolve-se sob influência do aumento dos níveis séricos do TSH a partir da segunda metade da gestação. No último trimestre da gestação ocorre um aumento nos níveis séricos de T_4 livre, associado a um progressivo aumento na relação T_4 livre/TSH; este fato sugere mudanças na sensibilidade do tireotrofo ao efeito de *feed-back* negativo do hormônio tireoideano e uma sensibilidade da célula folicular tireoideana ao TSH (FISHER, 1996, p.52).

A célula tireoideana folicular adulta pode modificar o transporte ou a captação de iodo, quando ocorrem mudanças no consumo dietético deste elemento. Este mecanismo de auto-regulação é capaz de prevenir que altas concentrações de iodo circulantes induzam a um aumento na síntese de hormônios tireoideanos. Antes de 36 semanas de gestação a tireóide não tem este mecanismo de auto-regulação, e fica suscetível à inibição da síntese de hormônio tireoideano induzida pelo iodo (SHERWIN, 1982, e CASTAIGN, FOURNET e LEGER, 1979, citados por FISHER, 1998, p. 1281).

Estudos realizados em ratos, ovelhas e primatas não-humanos indicam que o controle hipotálamo-hipófise-tireóide amadurece durante um intervalo que corresponde ao terceiro trimestre de gestação e o período neonatal precoce do desenvolvimento humano (FISHER e DUSSALT, 1977; FISHER e POLK, 1989 e ROTI, 1988, citados por FISHER, 1998, p. 1282). Este amadurecimento compreende a secreção coordenada de TRH, a sensibilidade hipofisária ao TRH, o controle por retroalimentação negativa do TSH, e a resposta da célula folicular tireoideana ao TSH. O feto progride de um estado de hipotireoidismo primário e terciário, na metade da gestação, para um estado de hipotireoidismo terciário leve durante as últimas semanas intra-útero, e um eixo hipotálamo-hipófise-tireóide maduro com 2 meses de vida pós-natal (FISHER, 1998, p. 1282).

2.1.3 TRH

O hormônio liberador de tireotrofina (TRH), um tripeptídeo, foi o primeiro hormônio hipofisotrópico quimicamente definido (WADE, 1981, REICHLIN, 1989, citados por REICHLIN, 1998, p.184).

O TRH é sintetizado como parte de um pró-hormônio, que contém seis seqüências repetidas nos humanos (YAMADA, RADOVICK, WONDISFORD, *et al.*, 1990, citado por REICHLIN, 1998, p.185). A região parvocelular do núcleo paraventricular do hipotálamo é a fonte do TRH (KAKUCSKA, RAND, LECHAN, 1992, citados por LARSEN, 1998, p.404).

O TRH exerce um papel central na regulação do eixo hipófise - tireóide (MORLEY, 1981 e JACKSON, 1982, citados por HINKLE, p. 188). Este peptídeo estimula a síntese e secreção do TSH e também é um potente estimulador da secreção de prolactina (HINKLE, 1989,p. 188).

Os efeitos estimuladores do TRH são iniciados pela ligação do peptídeo a um receptor específico, na membrana plasmática do tireotrofo (HALPERN, HINKLE, 1981, STRAUB, FRECH, JOBO, *et al.*, 1990, citados por REICHLIN, 1998, p.186). Os antagonistas da ação do TRH, como a somatostatina e o hormônio tireoideano, não interferem na ligação do TRH com seu receptor (REICHLIN, 1998, p.186).

Após a injeção endovenosa de TRH em humanos, os níveis de TSH séricos aumentam em poucos minutos, seguido por um aumento nos níveis de T₃ (BOWERS, FRIESEN, HWANG, *et al.*, 1971, SNYDER, JACOBS, RABELLO, *et al.*, 1974, JACKSON, 1982, citados por REICHLIN, 1998, p.185). Há um aumento na liberação de T₄ também, mas as mudanças nos níveis séricos de T₄, em geral, não são demonstráveis, porque o "pool" de T₄ circulante é muito grande (REICHLIN, 1998, p.185).

A ação do TRH na hipófise é bloqueada com o tratamento prévio com hormônio tireoideano, um elemento crucial no controle de retroalimentação da secreção hipofisária de TSH (REICHLIN, 1998, p.185).

Quando um ensaio imunométrico de confiança para o TSH não está disponível, um teste do TRH pode ser necessário. O aumento na concentração sérica de TSH, após a administração de TRH, está relacionado à concentração sérica basal de TSH (SPENCER, LoPRESTI, PATEL, 1990, citados por LARSEN, DAVIES, HAY, 1998, p.413). O teste consiste na administração de uma dose de 200 a 400 µg, endovenoso, que induz uma resposta máxima. Em indivíduos normais, há um aumento rápido da concentração sérica do TSH, que atinge um valor máximo entre 20 e 30 minutos, e retorna ao valor basal entre 2 e 3 horas. Na prática, a amostra para a dosagem de TSH deve ser coletada apenas aos 30 minutos após a administração de TRH. O aumento normal varia de 5 a 30 mU/L, com uma média de 15 mU/L (LARSEN, DAVIES, HAY, 1998, p.413).

A administração de TRH estimula a liberação de prolactina (PRL) com as mesmas características da liberação pós-estímulo de TSH (REICHLIN, 1998, p.193). A secreção da PRL estimulada pelo TRH é bifásica; há uma primeira fase de secreção, com um aumento de 6 a 10 vezes o valor basal, e duração de aproximadamente 2 minutos; a seguir, uma segunda fase de aproximadamente 30 minutos, na qual a secreção mantém-se com uma taxa 3 a 4 vezes o valor basal (MARTIN, 1977, citado por GERSHENGORN, 1989, p. 191). Entretanto, é pouco provável que o TRH seja um regulador fisiológico da secreção de prolactina, porque a resposta da prolactina à lactação, em humanos, não é acompanhada de mudanças nos níveis plasmáticos de TSH (REICHLIN, 1988, GAUTVIK, TASHJIAN, KOURIDES *et al.*, 1974, citados por REICHLIN, 1998, p.186). O TRH pode causar hiperprolactinemia (com ou sem galactorréia) em pacientes com hipotireoidismo primário (REICHLIN, 1998, p.186).

2.1.4 TSH

O TSH é um hormônio glicoprotéico, sintetizado e secretado pelos tireotrofos, na região ântero-medial da hipófise (LARSEN, DAVIES e HAY, 1998, p.404). Esta glicoproteína regula uma ampla variedade de processos fisiológicos e bioquímicos na tireóide, os quais resultam na síntese e secreção dos hormônios tireoideanos (PIERCE e PARSONS, 1981).

Os níveis de TSH circulantes e a transcrição dos genes que codificam este hormônio são modulados pelos hormônios tireoideanos, TRH e dopamina. Altos níveis de T_3 e T_4 levam à diminuição da secreção de TSH, sendo os níveis dos hormônios tireoideanos os maiores reguladores da secreção deste hormônio. O TRH e dopamina hipotalâmicos causam estímulo e inibição da síntese, respectivamente (SHUPNIK, RIDGWAY, CHIN, 1989).

O TSH é composto por uma subunidade α e por uma subunidade β específica (SHUPNIK, RIDGWAY, CHIN 1989; PIERCE e PARSONS, 1981). A subunidade α é comum aos hormônios glicoprotéicos: hormônio luteinizante (LH), hormônio folículo-estimulante (FSH), TSH e gonadotrofina coriônica humana (hCG) (CHIN, CARR, BURNSIDE, 1993, citados por LARSEN, DAVIES e HAY, 1998, p.404; SHUPNIK, RIDGWAY, CHIN, 1989). A subunidade β é diferente em cada um dos hormônios, e confere-lhes sua especificidade biológica, imunológica e de afinidade ao receptor (WEINTRAUB, GESUNDHEIT, TAYLOR, *et al.*, 1989, p. 205; SHUPNIK, RIDGWAY, CHIN, 1989).

Dracopoli *et al.*, em 1986, localizaram o gene da subunidade β do TSH, no braço curto do cromossomo 1 (região 1p22) (DRACOPOLI, RETTING, WHITFIELD, *et al.*, 1986). Wondisford *et al.*, em 1988, identificaram o gene que codifica a subunidade β do TSH humano, o qual consiste de 3 exons, separados por 2 introns, e codifica uma proteína com 118 aminoácidos (WONDISFORD, RADOVICK, MOATES, *et al.*, 1988).

As subunidades são sintetizadas separadamente, a partir de RNAm distintos (VAMVAKOPOULOS, KOURIRIDES, 1979, citados por SHUPNIK, RIDGWAY, CHIN 1989). As subunidades α têm um peso molecular de 20.000-22.000 e contêm dois grupos de carboidratos ligados à porção N. A subunidade β do TSH contém um complexo de carboidrato ligado à porção N e tem peso molecular de aproximadamente 18.000 (SHUPNIK, RIDGWAY, CHIN 1989).

As subunidades α estão presente em maior quantidade que as subunidades β . As subunidades α livres estão presentes em concentrações semelhantes às concentrações daquelas ligadas ao TSH ou às gonadotrofinas no soro, enquanto as subunidades β livres são quase que indetectáveis (BLACKMAN, GERSHENGORN, WEINTRAUB, 1978, ROSS, DOWNING, CHIN, *et al.*, 1983, citados por SHUPNIK, RIDGWAY, CHIN 1989).

A subunidade α livre encontrada no soro ou secretada pelas células contém uma terceira cadeia de carboidrato ligada ao terminal N. Este carboidrato previne a associação da subunidade α com a subunidade β e a formação do hormônio ativo. A remoção deste carboidrato permite a associação das duas subunidades. A atividade biológica e o significado das subunidades α livres são desconhecidos (PARSONS e PIERCE, 1983, citados por SHUPNIK, RIDGWAY, CHIN 1989).

A seqüência de peptídeos cisteína-alanina-glicina-tirosina-cisteína (CAGYC) é conservada nas subunidades β do TSH, FSH, LH e hCG e é necessária para a formação do heterodímero com a subunidade α (HAYASHIZAKI, HIRAOKA, ENDO, MATSUBARA, 1989).

A transcrição das subunidades α e β são suprimidas pelo hormônio tireoideano, mas o efeito sobre a transcrição da subunidade β é maior (SHUPNIK, RIDGWAY, CHIN 1989).

O TRH aumenta e a dopamina diminui a transcrição das subunidades α e β (SHUPNIK, RIDGWAY, CHIN 1989).

A atividade biológica do TSH em pacientes com tumores hipofisários e em pacientes com alterações hipotalâmicas é inapropriadamente baixa se comparada com a atividade imunológica, o que sugere a formação de um produto anormal (HORIMOTO, NISHIKAWA, ISHIHARA, 1995; FAGLIA, BITENSKY, PINCHERA, *et al.*, 1979, TAYLOR, WEINTRAUB, 1989, citados por LARSEN, DAVIES e HAY, 1998, p.404). A administração de TRH, a longo prazo, pode aumentar a atividade biológica do TSH nos pacientes com hipotireoidismo hipotalâmico e levar a aumento nos níveis de hormônios tireoideanos (BECK-PECCOZ, AMIR, MENEZES-FERREIRA, *et al.*, 1985, citados por LARSEN, DAVIES e HAY, 1998, p.404). Então, o TRH regula não apenas a síntese das subunidades α e β , mas também os processos pós-translacionais.

Os níveis da subunidade α variam entre 0,5 a 2 $\mu\text{g/L}$, mas estão aumentados nas mulheres pós-menopausadas (KOURIDE, RE, WEINTRAUB, *et al.*, citados por LARSEN, DAVIES e HAY, 1998, p.405).

No soro de indivíduos normais, o TSH está presente em concentrações que variam de 0,5 a 5 $\mu\text{U/L}$; encontra-se aumentado no hipotireoidismo primário, em alguns pacientes com hipotireoidismo hipotalâmico, nos tumores hipofisários produtores de TSH e na resistência ao hormônio tireoideano, e diminuído nas tireotoxicoses. A vida média plasmática do TSH é de aproximadamente 30 minutos, e a taxa de produção nos humanos é de 40 a 150 mU/d (KOURIDES, RE, WEINTRAUB, *et al.*, citados por LARSEN, DAVIES e HAY, 1998, p.404).

O TSH circulante apresenta variações pulsáteis e circadianas. A primeira é caracterizada por flutuações com intervalo de 1 a 2 horas. A magnitude dos pulsos de TSH diminui durante o jejum, doença ou após cirurgias (BRABANT, FRANK, RANFT, 1990, ROMIJN, ADRIAANSE, BRABANT, 1990, citados por LARSEN, DAVIES e HAY, 1998, p.405). As variações circadianas são caracterizadas por um aumento noturno que precede o sono e parecem ser independentes do ritmo do cortisol e das flutuações dos hormônios tireoideanos.(BARTALENA, PLACIDI, MARTINO, *et al.*, citados por LARSEN, DAVIES e HAY, 1998, p.405).

A inibição aguda da liberação de TSH por quantidades fisiológicas de T₄ é mediada pelo T₃ produzido na glândula hipófise (SILVA e LARSEN, 1977, citados por LARSEN, DAVIES e HAY, 1998, p.405).

A somatostatina, que age por meio da proteína G inibitória (G_i), diminui a resposta ao TRH *in vivo* e *in vitro*, (WEEKE, HANSEN, LUNDBAEK, 1975; WEEKE, CHRISTENSEN, HANSEN, *et al.*, 1980, citados por LARSEN, DAVIES e HAY, p.405), mas o tratamento prolongado com análogo da somatostatina não causa hipotireoidismo (COMI, GESUNDHEIT, MURRAY, 1987; BECK-PECCOZ, MARIOTTI, GUILLAUSSEAU, 1989, citados por LARSEN, DAVIES e HAY, 1998, p.405). A administração prolongada de levodopa diminui a concentração sérica basal de TSH em pacientes hipotireoideos e diminui a resposta ao TRH. Efeitos semelhantes ocorrem após a infusão de dopamina e a administração de bromocriptina, um agonista dopaminérgico (BECK-PECCOZ, MARIOTTI, GUILLAUSSEAU, 1989; YAOITA, SHI, BROWN, 1990, citados por LARSEN, DAVIES e HAY, 1998, p.405). Esses agentes inibem a adenilciclase. De maneira inversa, o bloqueio do receptor da dopamina pela metoclopramida aumenta a concentração basal sérica do TSH nos indivíduos eutireoideanos e hipotireoideanos, e aumenta a resposta ao TRH (POURMAND, RODRIGUEZ-ARNAO, WIEGHTMAN, *et al.*, citados por LARSEN, DAVIES e HAY, 1998, p.405). Esses achados indicam que a dopamina é um regulador da secreção de TSH, mas a administração crônica de agonistas da dopamina para o tratamento de prolactinoma não causa hipotireoidismo central, o que indica que mecanismos compensatórios impedem estes efeitos agudos.

2.2 FISILOGIA DA TIREÓIDE

2.2.1 Regulação da Função Tireoideana pelo Iodo

O iodo é indispensável para a biossíntese dos hormônios tireoideanos. A captação deste elemento pela célula folicular tireoideana é realizada por um processo ativo, contra um gradiente eletroquímico, mediado pela proteína sódio/iodo *symporter* (NIS) (DAI, O. LEVY, AMZEL e CARRASCO, citados por POHLENZ, ROSENTHAL, WEISS *et al.*, 1998). Esta proteína mantém a concentração de iodo intracelular cerca de 20 a 100 vezes maior que aquela do soro, e exerce um papel limitante na síntese dos hormônios tireoideanos (MATSUDA e KOSUGI, 1997).

A NIS tem uma massa molecular de aproximadamente 65 kD e faz parte da família de cotransportadores dependentes de sódio. Está localizada na membrana basolateral da célula folicular tireoideana, e apresenta uma estrutura em forma de serpentina, com 12 segmentos transmembrana e com os terminais carboxi e amino localizados no interior da célula (DAI, O. LEVY, AMZEL e CARRASCO, citados por POHLENZ, ROSENTHAL, WEISS *et al.*, 1998).

O gene da NIS está localizado no cromossomo 19; consiste de 15 exons e codifica uma proteína de 643 aminoácidos (SMANIK, RYU, THEIL, *et al.*, 1997, citados por POHLENZ, ROSENTHAL, WEISS *et al.*, 1998).

MATSUDA e KOSUGI, durante a avaliação de um paciente portador de uma mutação no gene da proteína NIS, observaram um aumento nos níveis de NIS mRNA na tireóide do paciente, quando comparada à tireóide normal. Segundo os autores, esse achado pode sugerir que a regulação da transcrição do gene da NIS pode ser exercido pelo iodeto ou por formas orgânicas de iodo, como no mecanismo de auto-regulação pelo iodo (MATSUDA e KOSUGI, 1997).

2.2.2 Síntese dos Hormônios Tireoideanos

A função da glândula tireóide é concentrar o iodo do sangue e devolvê-lo aos tecidos periféricos sob a forma de hormônio ativo. Os maiores substratos para a síntese de hormônios tireoideanos são o iodo e a tirosina (FISHER, 1996, p.58).

A biossíntese dos hormônios tireoideanos ocorre exclusivamente na glândula tireóide, com a iodinação e união dos resíduos tirosina à tireoglobulina, pela enzima tireoperoxidase (TAUROG; De GROOT e NIEPOMNISZCE; DAMANTE e DiLAURO, citados por ORTIZ, ZANNINI, DiLAURO *et al.*, 1997)

O processo de biossíntese do hormônio tireoideano é estimulado pela ligação do TSH ao seu receptor na célula folicular, com ativação do AMP cíclico (AMPC). Os processos estimulados pelo AMPC incluem o transporte de iodo pela membrana da célula tireoideana, a síntese de Tg, a oxidação e organificação do iodo captado, a ativação da endocitose do colóide e a formação intracelular dos fagolisossomas, hidrólise da Tg para liberar os resíduos de iodotirosina (monoiotirosina-MIT, diiodotirosina-DIT, e iodotironinas-T₃ e T₄), a desiodação do MIT e DIT pela iodotirosina desiodase, e liberação do T₄ e T₃ na circulação (FISHER, 1996, p.58).

Para a síntese dos hormônios tireoideanos é necessária a expressão de algumas proteínas específicas da tireóide. Além da Tg e TPO, algumas proteínas específicas das células tireoideanas, TTF-1, TTF-2 e PAX-8, cujas expressões são reguladas pelo TSH, estimulam a transcrição dos genes da Tg e TPO (SINCLAIR, LONIGRO, CIVITAREALE *et al.*, 1990, citados por LARSEN, DAVIES e HAY, 1998, p.394; DAMANTE e DiLAURO, 1994, citados por ORTIZ, ZANNINI, DiLAURO *et al.*, 1997).

2.2.3 Metabolismo dos Hormônios Tireoideanos

O catabolismo dos hormônios tireoideanos envolve uma série de monodesiodações. As enzimas agem no anel externo (fenólico) ou no anel interno (tirosil) da iodotironina (BURROW, FISHER e LARSEN, 1994; POLK e REVICZKY, 1994, citados por FISHER, 1998, p. 1282).

O passo mais importante do metabolismo do T_4 é a monodesiodação do seu anel externo para formar o hormônio ativo T_3 . A desiodação do anel interno do T_4 e T_3 e outras reações de desiodação inativam os hormônios tireoideanos (BAVERMAN, INGBAR, STERLIRNG, 1970; LARSEN, SILVA, KAPLAN, 1981; HENNEMANN, 1986, BERRY, LARSEN, 1995, citados por LARSEN, DAVIES e HAY, 1998, p.400).

Três desiodases foram identificadas nos tecidos dos mamíferos. As desiodases tipo I e II catalisam a monodesiodação do anel externo, com conseqüente produção de T_3 . A desiodase tipo I catalisa também a remoção do iodo do anel interno do T_3 e T_4 (HENNEMANN, 1986, citado por LARSEN, DAVIES e HAY, 1998, p.400).

A desiodase do tipo II age apenas no anel externo e prefere o T_4 e o T_3 reverso (T_{3r}). Esta enzima é expressa no sistema nervoso central, hipófise, tecido adiposo marrom, placenta, tireóide, queratinócitos e músculo esquelético (LARSEN, SILVA, KAPLAN, 1981, citado por BURROW, FISHER e LARSEN, 1994; SALVATORE, TU, HARNEY, *et al.*, 1996; SALVATORE, BARTHA, HARNEY, *et al.*, 1996 e CROTEAU, DAVEY, GALTON, *et al.*, 1996, citados por LARSEN, DAVIES e HAY, 1998, p.401).

A principal ação da desiodase tipo II é manter as concentrações intracelulares de T_3 ; entretanto, a ampla expressão desta enzima nos tecidos humanos sugere um papel na geração do T_3 circulante (SALVATORE, BARTHA, HARNEY, *et al.*, 1996, citados por LARSEN, DAVIES e HAY, p.401). Uma redução nas concentrações de T_4 levam a um aumento na atividade da desiodase tipo II e vice-versa (VISSER, KAPLAN, LEONARD, *et al.*, citados por LARSEN, DAVIES e HAY, 1998, p.401).

A desiodase do tipo III está presente em altas quantidades na placenta, cérebro e epiderme. O principal papel desta enzima é inativar o T_3 e T_4 (LARSEN, DAVIES e

HAY, 1998, p.401). No feto esta enzima catalisa a conversão do T_4 em T_{3r} e do T_3 em 3,3'-diiodotironina (T_2), e é responsável pela produção dos altos níveis de T_3 reverso plasmáticos (LARSEN, SILVA, KAPLAN, 1981, citado por BURROW, FISHER e LARSEN, 1994, p.1073).

A ontogenia das três desiodases que catalisam a progressiva desiodação do T_4 difere no feto em desenvolvimento. As desiodases do tipo II e III aparecem na metade da gestação, enquanto a do tipo I é encontrada mais tarde (LARSEN, SILVA, KAPLAN, 1981; BALLABIO, NICOLINI, JOWETT *et al.*, 1989, citados por BURROW, FISHER e LARSEN, 1994). Devido a este fato, as concentrações de T_3 são baixas antes de 30 semanas de gestação (<15 ng/dL); estas concentrações aumentam gradualmente até 50 ng/dL no recém-nascido a termo (ROTI, FANG, GREEN *et al.*, citados por BURROW, FISHER, LARSEN, 1994, p.1073). Este aumento nas concentrações séricas de T_3 é devido ao aumento da atividade da enzima desiodase tipo I.

As concentrações da desiodase tipo II aumentam em fetos com hipotireoidismo, enquanto a atividade das desiodases tipo I e III diminui. Estas mudanças favorecem o desvio de T_4 para o cérebro, onde a desiodação do T_4 é aumentada e a degradação do T_3 é diminuída (CALVO, OBREGON, RUIZ DE ONA *et al.*, 1990; SILVA, MATTHEWS, 1984; VULSMA, GONS, VIJLDER, 1989; OBREGON, MALLOL, PASTOR *et al.*, 1984, citados por BURROW, FISHER e LARSEN, 1994, p. 1075).

2.3 AÇÕES DOS HORMÔNIOS TIREOIDEANOS

2.3.1 Nos Tecidos Periféricos

Os principais produtos secretados pela glândula tireóide, o T_3 e o T_4 , são ligados a proteínas sintetizadas pelo fígado (REFETOFF, 1989, BARTALENA, 1994, citados por LARSEN, DAVIES e RAY, 1998, p.397). As duas principais proteínas plasmáticas às quais o T_4 está associado, são a globulina ligadora da tiroxina (TBG) e a transtiretina (TTR), inicialmente denominada de pré-albumina ligadora de T_4 (TBPA). Aproximadamente 75 a 80% do T_3 é ligado à TBG, e o restante à TTR e albumina (LARSEN, DAVIES e RAY, 1998, p.397).

A TBG é responsável pelo transporte da maior parte do T_4 (aproximadamente 77%) e é a maior determinante da quantidade de T_4 livre circulante (LARSEN, DAVIES e RAY, 1998, p.398).

A ação do hormônio tireoideano é mediada pelo receptor do hormônio tireoideano (TR), localizado no núcleo da célula. Este receptor possui dois domínios de ligação: um para a ligação com o DNA, formado por dois dedos de zinco, e outro para ligação ao hormônio tireoideano, que apresenta uma afinidade ao T_3 10 vezes maior que ao T_4 (FISHER, 1996, p. 60).

Há dois genes que codificam o receptor do hormônio tireoideano, um gene α (TR α), e um gene β (TR β). O TR α está localizado no cromossomo 17 (q21-q22) e o TR β no cromossomo 3 (p22-p24.1). Estes receptores apresentam uma estrutura semelhante a outros membros da família de receptores nucleares, família essa que inclui os receptores de estrogênio, glicocorticóides, mineralocorticóides, ácido retinóico e vitamina D (LAZAR, 1993, citado por MOTOMURA e BRENT, 1998).

Foram relatadas pelo menos 3 isoformas do TR α e 2 do TR β , resultantes de um "splicing" alternativo do mRNA (LAZAR, 1993, citado por MOTOMURA e BRENT, 1998). As isoformas do TR α diferem na porção carboxi-terminal do domínio ligante; as isoformas do TR β diferem na porção amino-terminal. Assim, TR α_1 , TR β_1 e TR β_2 ligam-se ao T_3 ; mas as isoformas TR α_2 e TR α_3 não se ligam ao T_3 , porque não apresentam a região terminal do domínio de ligação. A função destas isoformas que não se ligam ao T_3 é, pelo menos *in vitro*, a de antagonizar a transcrição de genes mediados pelo TR α_1 e TR β_1 (KATZ, LAZAR, 1993, citados por MOTOMURA e BRENT, 1998).

Nos genes responsivos ao T₃ foram identificadas seqüências no DNA às quais os TRs ligam-se, regulando assim a expressão deste gene. Várias destas seqüências nucleotídicas foram descritas e denominadas de elementos responsivos ao hormônio tireoideano (TREs) (MOTOMURA e BRENT, 1998).

O T₃ ligado ao TR pode dimerizar e formar consigo um homodímero ou formar com outro receptor nuclear, como o receptor do ácido 9-*cis*-retinóico (RXR), um heterodímero. O complexo TR ligado ao DNA pode unir-se a outros fatores de transcrição (coativadores ou correpressores), que induzem a uma regulação positiva ou negativa da transcrição do gene. A ação positiva ou negativa do T₃ é determinada pelos TREs específicos, pelos ligantes, pelo parceiro de dimerização, ou outros fatores de transcrição (MOTOMURA e BRENT, 1998).

São exemplos de genes regulados positivamente pelo T₃: hormônio lactogênico placentário humano, enzima málica do rato, α miosina de cadeia pesada humana e do rato, hormônio de crescimento do rato, entre outras. São exemplos de genes com TREs negativos: subunidade α humana e do rato, subunidade β humana, do rato e do camundongo, receptor do fator de crescimento epidérmico humano, hormônio de crescimento humano e TSH humano (MOTOMURA e BRENT, 1998).

Os hormônios tireoideanos estimulam a termogênese (LARSEN, INGBAR, In: WILSON e FOSTER, 1992, p. 409). Oppenheimer *et al.* encontraram que os ácidos graxos derivados do tecido adiposo são as primeiras fontes de substrato para a termogênese induzida pelos hormônios tireoideanos (OPPENHEIMER, SCHWARTZ, MARIASH, *et al.* 1991, citados por MOTOMURA e BRENT, 1998).

O efeito dos hormônios tireoideanos no metabolismo protéico depende do estado metabólico do organismo e da dose administrada. Em ratos tireoidectomizados, doses moderadas de T₄ aumentam a síntese protéica e diminui a excreção de nitrogênio. Doses maiores de T₄ inibem a síntese protéica e aumentam a concentração de aminoácidos livres no plasma, fígado e músculo. Em ratos, doses adequadas de hormônio tireoideano são necessárias para um crescimento adequado induzido pelo hormônio de crescimento (LARSEN, INGBAR, 1992, p. 409).

Os hormônios tireoideanos afetam quase todas as etapas do metabolismo dos carboidratos. Alguns destes efeitos são dependentes ou são modificados por outros hormônios, como as catecolaminas e a insulina (LARSEN, INGBAR, 1992, p. 409).

A captação de glicose é regulada por membros de uma família de transportadores de glicose sensíveis à insulina (GLUT 1 a 4). Entre estes transportadores, o GLUT 4 é regulado pelo T₃. Recentemente identificou-se um TRE na região "promoter" do gene do GLUT 4 (MOTOMURA e BRENT, 1998).

Os hormônios tireoideanos estimulam quase todas as etapas do metabolismo dos lipídeos, incluindo a síntese, mobilização e degradação. O T₃ atua sobre as enzimas que participam dos processos iniciais de lipogênese, incluindo a enzima málica (malato-desidrogenase), a glicose-6-fosfato desidrogenase e a ácido graxo sintetase. O TRE do gene que codifica a enzima málica foi definido; a transcrição deste gene é regulada pelo T₃ e é um excelente marcador da ação do T₃ no fígado. O T₃ age em várias etapas do metabolismo do colesterol e induz uma diminuição dos níveis séricos deste lipídeo (MOTOMURA e BRENT, 1998).

No osso, os hormônios tireoideanos estimulam a osteogênese e a osteólise, e induzem a remodelação óssea acelerada (MOTOMURA e BRENT, 1998). Alguns estudos demonstraram que osteoblastos e osteoclastos expressam isoformas α e β dos TRs (ALLAIN, YEN, FLANAGAN *et al.*, 1996; WILLIAMS e BRENT, 1994, citados por MOTOMURA e BRENT, 1998).

2.3.2 Ações dos Hormônios Tireoideanos no Sistema Nervoso Central.

O hormônio tireoideano é essencial para o desenvolvimento do sistema nervoso central (SNC). A deficiência do hormônio tireoideano no período fetal e ao nascimento levam à manutenção das características do cérebro infantil, hipoplasia dos neurônios corticais, atraso na mielinização e diminuição da vascularização (ROSMAN, 1976, citado por LARSEN, DAVIES, HAY, 1998). Se a deficiência não é corrigida no período pós-natal precoce, o dano é irreversível (LARSEN, DAVIES, HAY, 1998).

Os hormônios tireoideanos regulam os processos associados à diferenciação terminal do cérebro, como o crescimento dendrítico e axonal, a geração das sinapses, a migração neuronal e a mielinização (OPPENHEIMER e SCHWARTZ, 1997).

Nos seres humanos, o período crítico nos quais os hormônios tireoideanos influenciam o desenvolvimento cerebral corresponde aos últimos meses do desenvolvimento fetal e o primeiro ano de vida pós-natal (GRÜTERS, 1992; ILLIG, 1979).

As diferentes partes do SNC têm diferentes períodos no processo de maturação, e as conseqüências da deficiência hormonal tireoideana dependem da fase em que o hipotireoidismo está presente. Sem os efeitos específicos dos hormônios tireoideanos no desenvolvimento cerebral, os processos de mielinização e de maturação estrutural e funcional das membranas gliais e neuronais são prejudicados. Isto reflete em retardo mental grave, desenvolvimento motor lento e distúrbios neurológicos, tais como ataxia, incoordenação, estrabismo, movimentos coreiformes e perda auditiva neurossensorial (GRÜTERS, 1992).

O desenvolvimento mental em crianças com hipotireoidismo congênito depende da duração da deficiência de hormônio tireoideano no período pós-natal (ILLIG, 1979). O retardo mental, diferente do atraso no crescimento, não é recuperado, mesmo com a reposição com doses adequadas de hormônio. Crianças tratadas antes dos três meses de vida apresentaram uma maior porcentagem de Q.I. (quociente de inteligência) superior a 85 ou 90, quando comparados àqueles tratados após os três meses de idade (RAITI e NEWNS, 1971; KLEIN, MELTZER e KENNY, 1972; RAGER *et al.*, 1974, citados por ILLIG, 1979). De 80 crianças tratadas antes ou até seis semanas de vida, 75% apresentaram Q.I. de 90 ou mais, em contraste com apenas 36% em 47 crianças nas quais o tratamento foi iniciado entre a 7ª e 12ª semanas de vida (MACFAUL e GRANT, 1977, citado por ILLIG, 1979).

NESI-FRANÇA avaliou 111 crianças cujos valores de TSH, nos testes de rastreamento neonatal, foram superiores a 50 $\mu\text{U/mL}$; a autora observou que os pacientes com idade menor que 1 mês no início do tratamento apresentaram quocientes de desenvolvimento para funções cognitivas maiores que os pacientes que iniciaram o tratamento após 1 mês de idade (NESI-FRANÇA, 1997).

Supunha-se, até há algum tempo, que o crescimento e desenvolvimento do feto eram independentes dos hormônios tireoideanos, uma vez que recém-natos com agenesia da tireóide exibem poucas manifestações de deficiência hormonal ao nascimento. Entretanto, em muitos pacientes, a maturação esquelética é atrasada, a conjugação hepática da bilirrubina é lenta e a icterícia é comum, sugerindo que estes tecidos estão afetados pela deficiência de tiroxina intra-útero. Apesar de os dos pacientes tratados precocemente apresentarem Q.I. normal, deficiências cognitivas específicas têm sido detectadas, indicando que áreas específicas do SNC precisam de mais T₄ do que receberam intra-útero (FISHER, 1989, citado por EHRLICH, 1995).

O hormônio tireoideano materno também desempenha um papel importante no desenvolvimento do cérebro fetal, antes e depois da maturação de sistema tireoideano do feto. A hipotiroxinemia materna pode resultar em retardo mental, que pode ser ainda mais grave quando decorrente de deficiência de iodo, porque o dano se inicia precocemente na gestação e não será corrigido quando a tireóide fetal tornar-se ativa, pois a deficiência de iodo do feto impedirá a sua produção hormonal adequada (MORREALLE DE ESCOBAR, OBREGÓN, ESCOBAR DEL REY, 1987).

Entretanto, OPPENHEIMER e SCHWARTZ, em sua revisão sobre os efeitos dos hormônios tireoideanos no cérebro em desenvolvimento, concluem que não é possível determinar se os efeitos adversos do hipotireoidismo materno sobre o feto são mediados diretamente pela perda da contribuição dos hormônios maternos sobre o feto, ou indiretamente, por alterações metabólicas na gestação induzidas pelo hipotireoidismo, ou ambas (OPPENHEIMER e SCHWARTZ, 1997).

2.4 ETIOLOGIA DOS HIPOTIREOIDISMOS NO PERÍODO NEONATAL

As principais causas de hipotireoidismo no período neonatal encontram-se no quadro 1.

QUADRO 1- HIPOTIREOIDISMO NO PERÍODO NEONATAL E PREVALÊNCIA ESTIMADA

Disgenesias Tireoideanas	1:4.000
Agenesia	
Hipoplasia	
Ectopia	
Disormonogênese Tireoideana	1:30.000
Defeito na Resposta ao TSH	
Defeito na Captação de iodeto	
Defeito no Sistema da Peroxidase	
Defeito na Tireoglobulina	
Deficiência de Iodotirosina Deiodinase	
Hipotireoidismo Hipotalâmico-Hipofisário	1:100.000
Anomalia Hipotalâmica-Hipofisária	
Panhipopituitarismo	
Deficiência Isolada de TSH	
Resistência ao Hormônio Tireoideano	
Hipotireoidismo Transitório	1:40.000
Induzido por Drogas	
Induzido por Anticorpos Maternos	
Deficiência de Iodo	
Excesso de Iodo	
Síndromes de Disfunção Tireoideana em Prematuros ¹	
Hipotiroxinemia Transitória	
Hipotireoidismo Primário Transitório	
Hipotireotropinemia Transitória Idiopática	

FONTE: FISHER, In KAPLAN, 1990, p.98 e FISHER, In: SPERLING, 1996, P.56-57

(1) Prevalência variável de acordo com a idade gestacional e outros fatores.

2.5 HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO CENTRAL

Os defeitos embriogênicos no hipotálamo e hipófise são causas raras de hipotireoidismo congênito. Estas etiologias representam menos de 4% dos casos (aproximadamente 1 em 100.000 recém-nascidos) (VASSART, DUMONT e REFETOFF, 1995, citados por CHIOVATO, DiLAURO, LAPI *et al.*, 1998. p. 100).

O hipotireoidismo central é causado pela deficiência de TSH, e em geral está associado a outras deficiências hormonais, que resultam em hipopituitarismo congênito (MARTINO, BARTALENA, FAGLIA, *et al.*, 1996; WOODS, WERBER, CLARK, citados por CHIOVATO, DiLAURO, LAPI *et al.*, 1998. p. 100). São causas de hipotireoidismo central:

- síndromes genéticas, como a displasia septoóptica (MIYAI, 1985, citado por CHIOVATO, DiLAURO, LAPI *et al.*, 1998. p. 101);
- hipotireoidismo congênito familiar com diabetes insípido central e hipófise anterior hipoplásica (YAGI, NAGASHIMA, MIYAKI, *et al.*, 1994, citados por CHIOVATO, DiLAURO, LAPI *et al.*, 1998. p. 101);
- deficiência de TRH (MIYAI, 1985, citado por CHIOVATO, DiLAURO, LAPI *et al.*, 1998. p. 101);
- mutação do gene de receptor do TRH, com deficiência de TSH e prolactina (COLLU, TANG, CASTAGNÉ, *et al.*, 1997);
- aplasia, hipoplasia ou ectopia da hipófise anterior (MARTINO, BARTALENA, FAGLIA, *et al.*, 1996, citados CHIOVATO, DiLAURO, LAPI *et al.*, 1998. p. 101);
- tumores congênitos, como o craniofaringeoma (MARTINO, BARTALENA, FAGLIA, *et al.*, 1996, citados CHIOVATO, DiLAURO, LAPI *et al.*, 1998. p. 101);
- traumatismo durante o período de expulsão do parto, com panhipopituitarismo (MARTINO, BARTALENA, FAGLIA, *et al.*, 1996, citados CHIOVATO, DiLAURO, LAPI *et al.*, 1998. p. 101);
- síndromes de hipotireoidismo familiar: panhipopituitarismo familiar com transmissão autossômica recessiva ou ligada ao X; ausência familiar (ou autossômica recessiva) da hipófise, com a sela túrcica pequena (VASSART, DUMONT, REFETOFF, 1995, citados por CHIOVATO, DiLAURO, LAPI *et al.*, 1998. p. 101);

- mutação do fator de transcrição específico da hipófise, o Pit-1 (COHEN, WONDISFORD, RADOVICK, 1996);
- hipotireoidismo central familiar por mutação no gene da subunidade β do TSH (HAYASHIZAKI, HIRAOKA, ENDO, *et al.*, 1989);
- mutação do gene profeta do Pit-1 (PROP1) (WU, COGAN, PFÄFFLE *et al.*, 1998, citados por FOFANOVA, TAKAMURA, KINOSHITA, *et al.*, 1998);
- mutação no gene do receptor da leptina (CLÉMENT, VAISSE, LAHLOU, *et al.*, 1998).

2.6 HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO CENTRAL POR DEFICIÊNCIA ISOLADA DE TSH

A deficiência familiar de TSH é uma doença autossômica recessiva rara, que causa sintomas típicos de cretinismo, como retardo mental, atraso do crescimento e da puberdade. Com exceção do TSH, os outros hormônios hipofisários encontram-se em níveis normais (MIYAI, AZUKIZAWA e KUMAHARA, 1971; HAYASHIZAKI, HIRAOKA, ENDO e MATSUBARA, 1989; MEDEIROS-NETO, DE LACERDA e WONDISFORD, 1997).

O gene da subunidade β do TSH é o sítio de mutações que darão origem a proteínas alteradas, incapazes de exercer um efeito estimulatório na célula tireoideana (MEDEIROS-NETO, DE LACERDA e WONDISFORD, 1997).

MIYAI *et al.*, em 1971, fizeram a primeira descrição da forma familiar de hipotireoidismo congênito central por deficiência isolada de TSH. Nesse relato, descrevem duas irmãs que, aos 2 anos e 4 meses e aos 4 meses, tiveram o diagnóstico de hipotireoidismo sem bócio. As manifestações clínicas do hipotireoidismo foram precoces, com icterícia neonatal prolongada, constipação, atraso do desenvolvimento psicomotor e do crescimento. Os pais eram primos em 1^o grau e havia história de outro filho, falecido no período neonatal e com sintomas compatíveis com hipotireoidismo. O diagnóstico foi confirmado por: coexistência de valores de T_4 e TSH baixos; captação de ^{131}I baixa, mas que aumentou após a administração de TSH exógeno; valores de TSH que não se elevaram após a injeção de TRH e outros hormônios hipofisários com dosagens normais (MIYAI, AZUKIZAWA e KUMAHARA, 1971).

Após a descrição de MIYAI *et al.*, em 1971, outros casos surgiram no Japão (Sato *et al.*, 1975, Okada *et al.*, 1980, citados por HAYASHIZAKI, HIRAOKA, TATSUMI *et al.*, 1990; e KOHNO, WATANABE, OTSUKA, *et al.* 1980), e na França (LABBE, DUBRAY, GAILLARD *et al.*, 1984).

KOHNO *et al.*, em 1980, descreveram 2 irmãs, filhas de uma família japonesa e com consangüinidade entre os pais, com sintomas de cretinismo. O diagnóstico de hipotireoidismo foi feito aos 4 meses em 1 irmã e aos 2 meses em outra. Entretanto, nessa família, além da deficiência de TSH, havia também provável deficiência de GH (KOHNO, WATANABE, OTSUKA, *et al.*, 1980).

A família descrita por LABBE *et al.*, em 1984, apresentava características diferentes daquelas relatadas até então. As manifestações clínicas de três irmãos foram baixa estatura e obesidade moderada; outros sinais de hipotireoidismo estavam ausentes e a inteligência era normal (LABBE, DUBRAY, GAILLARD *et al.*, 1984). Nesta família não havia relato de consangüinidade; entretanto, os pacientes são descendentes de famílias portuguesas que vivem muito próximas na França, e a consangüinidade não pode ser descartada (HAYASHIZAKI, HIRAOKA, TATSUMI *et al.*, 1990).

Um novo aspecto da doença foi descrito novamente por MIYAI *et al.*, em 1988, na mesma família citada na descrição original. Os autores mostraram que os valores de TSH e da subunidade β do TSH eram indetectáveis, mesmo após a injeção de TRH, e que os valores da subunidade α eram elevados e apresentavam uma resposta exagerada ao TRH. Com estes achados, concluíram que a provável causa da doença era uma alteração no gene da subunidade β do TSH (MIYAI, ENDO, IJIMA, 1988).

A existência de mutações no gene da subunidade β do TSH foi confirmada por HAYASHIZAKI *et al.*, em 1990, quando estudaram as famílias que já haviam sido descritas por MIYAI *et al.*, KOHNO *et al.*, SATO *et al.*, OKADA *et al.*, e LABBE *et al.* Em 3 das 5 famílias estudadas foi encontrada uma substituição de 1 nucleotídeo guanina (G), por alanina (A), no codon 29. Com esta substituição, o aminoácido do codon 29 é trocado de glicina (GGA), para alanina (AGA), na chamada região CAGYC. Esta substituição leva a alterações na conformação da molécula da subunidade β do TSH, que a torna incapaz de unir-se à subunidade α para formar o heterodímero. Além desta mutação no exon 2, outra substituição de G por cisteína (C) foi observada no intron 2. Esta mutação, entretanto, não afeta a transcrição do mRNA da cadeia β . As três famílias eram provenientes da Ilha de Shikoku, no Japão (HAYASHIZAKI, HIRAOKA, TATSUMI *et al.*, 1990).

Em 1991, MORI *et al.* descreveram o caso de um menino de 10 anos, que apresentava a mesma mutação descrita por HAYASHIZAKI *et al.*, e também era proveniente da Ilha de Shikoku, no Japão (MORI, SAWAI, KINOSHITA, *et al.*, citados por GIROUX, METZ, GIROUX e PARSCAU, 1997).

DACOU-VOUETAKIS *et al.*, em 1990, descreveram uma nova mutação no exon 2 do gene da subunidade β do TSH. Uma substituição de G por timina (T), na posição 94, foi encontrada em 3 pacientes, de 2 famílias com provável existência de consangüinidade. Esta substituição gerou um *stop codon* no 42° codon (DACOU-VOUETAKIS, FELTQUATE, DRAKOPOULOU *et al.*, 1990).

No Brasil, duas famílias relacionadas, provenientes do Paraná, foram descritas por MEDEIROS-NETO *et al.*, em 1996. Nestas famílias ocorreu a deleção de uma base T no codon 105, e a substituição da cisteína por uma valina. Esta mutação C105V afeta a conformação da subunidade β , o que leva ao aumento da sua degradação intracelular e diminui sua habilidade em ligar-se à subunidade α (MEDEIROS-NETO, HERODOTU, RAJAN *et al.*, 1996). A síntese de TSH, que está totalmente abolida na mutação G29R, descrita por HAYASHIZAKI *et al.*, está parcialmente comprometida na mutação C105V; nesta há um aumento de 3 a 15 vezes do TSH após a injeção de TRH, o que mostra um certo grau de combinação da subunidade β mutada do TSH com a subunidade α (MEDEIROS-NETO, HERODOTU, RAJAN *et al.*, 1996).

Em 1997, GIROUX *et al.* descreveram o quadro clínico de dois irmãos, com manifestações de hipotireoidismo já no período neonatal. Não havia consangüinidade na família (GIROUX, METZ, GIROUX *et al.*, 1997).

COLLU *et al.*, também em 1997, descreveram um paciente com baixa estatura, baixo rendimento escolar e diagnóstico de hipotireoidismo central aos 8,9 anos. Neste paciente a causa da deficiência de TSH foi uma mutação no gene que codifica o receptor do TRH (COLLU, TANG, CASTAGNÉ, *et al.*, 1997).

DOEKER *et al.*, em 1998, relataram outra paciente com manifestações precoces de cretinismo e diagnóstico aos 5 meses de vida. A mutação encontrada nesta paciente é a mesma encontrada nas famílias brasileiras com a substituição da cisteína por valina no codon 105, devido à deleção de uma base T. Entretanto, nesta paciente os valores de TSH eram indetectáveis, mesmo após a injeção de TRH (DOEKER, PFÄFFLE, POHLENZ, ANDLER, 1998).

TABELA 1 - PACIENTES DESCRITOS PORTADORES DE HIPOTIREOIDISMO CENTRAL FAMILIAL COM DEFICIÊNCIA ISOLADA DE TSH

FAMÍLIA	ANO DE PUBLICAÇÃO	AUTOR	REFERÊNCIA	NÚMERO DE PACIENTES	NÚMERO DE IRMÃOS NORMAIS	CONSANGÜINIDADE	HERANÇA	IDADE AO DIAGNÓSTICO	SINAIS CLÍNICOS	MUTAÇÃO
F1	1971	Myiai <i>et al.</i>	Miyai <i>et al.</i> , 1971. Hayashizaki <i>et al.</i> , 1990	2	-	S	AR	2a.; 4 m.	Cretinismo, mixedema	G29R
F2	1975	Sato <i>et al.</i>	Hayashizaki <i>et al.</i> , 1990	1	3	S	AR		Cretinismo, mixedema	G29R
F3	1980	Okada <i>et al.</i>	Hayashizaki <i>et al.</i> , 1990	1	1	S	AR		Cretinismo, mixedema	G29R
F4	1980	Kohno <i>et al.</i>	Kohno <i>et al.</i> , 1980	2	5	S	AR	4m; 2m.	Cretinismo, mixedema	NE
F5	1985	Labbe <i>et al.</i>	Labbe <i>et al.</i> , 1985	3	5	(?)	AR/ Ligado ao X (?)	17a.; 15a.; 10a.	Baixa estatura	NE
F6 e F7	1990	Dacou-Voutetakis <i>et al.</i>	Dacou-Voutetakis <i>et al.</i> , 1990	3	2	?	AR	3,5m; 5m; 9m.	Cretinismo, mixedema	G94T
F8	1991	Mori <i>et al.</i>	Giroux <i>et al.</i> , 1997	1	?	N	AR	10a.	(?)	G94T
F9 e F10	1996	Medeiros-Neto <i>et al.</i>	Medeiros-Neto <i>et al.</i> , 1996	4	4	S	AR	15a; 14a; 13a; 10a.	Cretinismo, mixedema	C105V
F11	1997	Giroux <i>et al.</i>	Giroux <i>et al.</i> , 1997	2	0	N	(?)	RN	Mixedema	(?)
F12	1998	Doeker <i>et al.</i>	Doeker <i>et al.</i> , 1998	1	-	N	AR	5m.	Cretinismo, mixedema	C105V

S: sim
N: não
(?) dado não descrito ou não definido

AR: autonômica recessiva
NE: não encontrada

TABELA 2: TESTES DE FUNÇÃO TIREOIDEANA, VALORES DE PROLACTINA (PRL) E HORMÔNIO DE CRESCIMENTO (GH) NOS PACIENTES DESCRITOS COM HIPOTIREOIDISMO CENTRAL FAMILIAL COM DEFICIÊNCIA ISOLADA DE TSH

FAMÍLIA	AUTOR	REFERÊNCIA	NÚMERO DE PACIENTES	T ₃	T ₄	PICO DE TSH (μU/mL)	CAPTAÇÃO DE ¹³¹ I EM 24H. (%)	PRL	GH
F1	Myiai <i>et al.</i>	Miyai <i>et al.</i> , 1971 e 1988	2	(?)	(?)	<0,1	5 e 10,2	(?)	(?)
F2	Sato <i>et al.</i>	Hayashizaki <i>et al.</i> , 1990	1	(?)	(?)	(?)	(?)	(?)	(?)
F3	Okada <i>et al.</i>	Hayashizaki <i>et al.</i> , 1990	1	(?)	(?)	(?)	(?)	(?)	(?)
F4	Kohno <i>et al.</i>	Kohno <i>et al.</i> , 1980	2	<0,05 ng/mL	<0,5 μg /dL	2,8	B	(?)	B
F5	Labbe <i>et al.</i>	Labbe <i>et al.</i> , 1985	3	97; 106; 112ng/dL	4; 5,6; 6 μg /dL	1,8; 2,4; 2,4	N	N	N
F6 e F7	Dacou-Voutetakis <i>et al.</i>	Dacou-Voutetakis <i>et al.</i> , 1990	3	(?)	0,2; 0,1; 0,9 μg /dL	B (?)	8	N	N
F8	Mori <i>et al.</i>	Giroux <i>et al.</i> , 1997	1	(?)	(?)	(?)	(?)	(?)	(?)
F9 e F10	Medeiros-Neto <i>et al.</i>	Medeiros-Neto <i>et al.</i> , 1996	4	45; 35; 25; 79 μg /dL	0,5; 0,5; 0,5; 0,5ng/dL	1,7; 0,8; 0,9; 1,6	0,9; 1,3; 1,4; 1,0	N	N
F11	Giroux <i>et al.</i>	Giroux <i>et al.</i> , 1997	2	N; 4,8 pM/L	0,5; 0,5 ng/dL ⁽¹⁾	5,6; 5,6	(?)	N	N
F12	Doeker <i>et al.</i>	Doeker <i>et al.</i> , 1998	1	<10 ng/dL	<0,4 μg /dL	<0,04	(?)	N	N ⁽²⁾

N: Normal

B: Baixo(a)

⁽¹⁾: valores de FT₄

⁽²⁾: valores de IGF-1

(?): valores não disponíveis

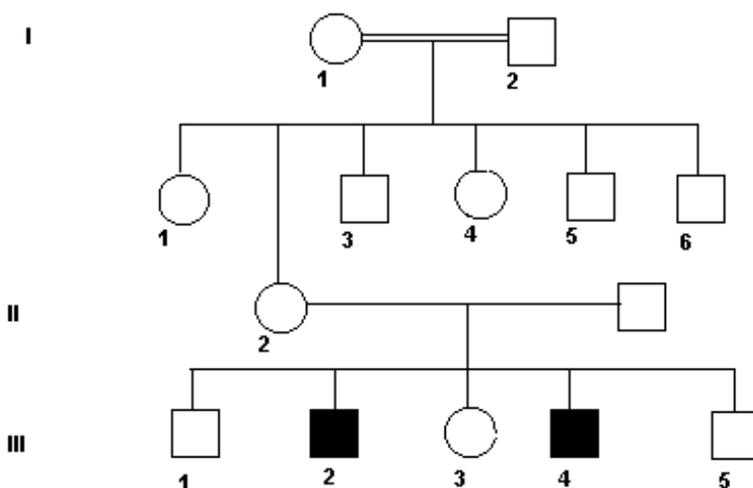
3. PACIENTES E MÉTODOS

3.1 PACIENTES

O estudo iniciou com a avaliação de cinco pacientes portadores de hipotireoidismo central por deficiência isolada do TSH e com história de consangüinidade nas famílias. Em virtude do caráter familiar e da variabilidade fenotípica da deficiência isolada do TSH, procedeu-se à investigação das famílias, conforme o protocolo em anexo, com o objetivo de identificar novos casos. Após este estudo foram diagnosticados mais quatro indivíduos afetados, totalizando nove pacientes.

Os heredogramas e os dados positivos da história clínica e exame físico dos pacientes estão demonstrados a seguir. Os dados dos primeiros cinco pacientes foram obtidos dos respectivos prontuários. O sumário das principais características clínicas encontra-se na Tabela 1.

FAMÍLIA 1



PACIENTE F1-III.2

Paciente masculino, branco, natural e procedente de Ipiranga, Paraná (PR), avaliado aos 8,4 anos. Referia baixa estatura, percebida a partir dos 5 anos de idade, e excesso de peso. O desenvolvimento psicomotor foi normal e o aproveitamento escolar era adequado, cursando a 2ª série do 1º grau. Nasceu por via vaginal, a termo, após uma gestação sem intercorrências e com acompanhamento de pré-natal. O peso de nascimento foi 2950 g (50 g abaixo do 50º percentil); a mãe não sabe informar o talhe. O pai mede 165 cm e a mãe 148 cm, com escore Z da estatura alvo de -1,8. História clínica negativa para doenças ou desnutrição que pudessem contribuir para o retardo do crescimento. Os avós maternos são primos.

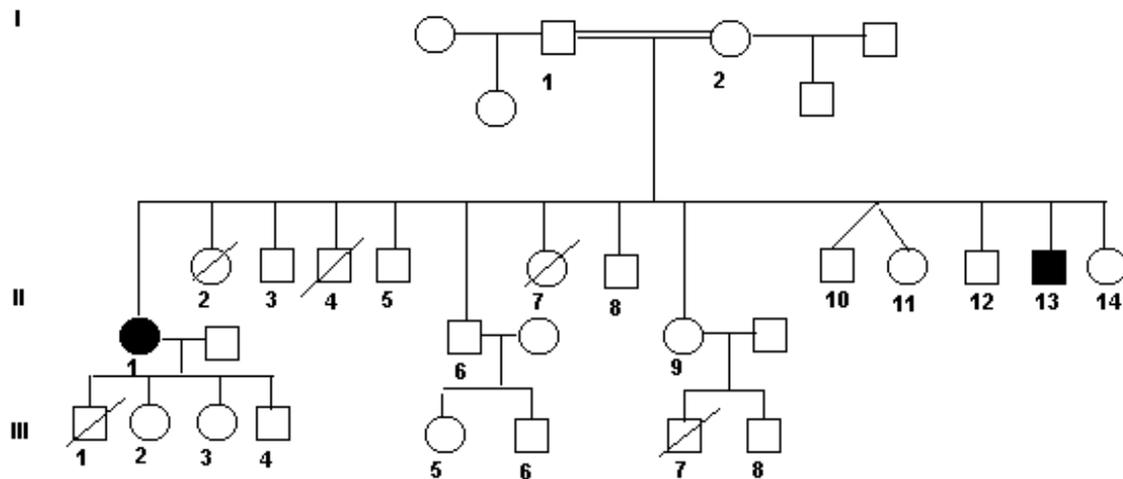
Ao exame físico apresentava: estatura 108 cm (escore Z -3,5); peso 22 kg (escore Z -1,3) e circunferência craniana 53 cm (50º percentil). O índice de massa corporal (IMC) era 18,9 (90º percentil). A frequência cardíaca era 60 batimentos por minuto (bpm) e a pressão arterial 115/70 mm Hg. A textura e temperatura da pele eram normais. A palpação da tireóide foi normal. Estava no estágio G1 P1 de desenvolvimento puberal (Tanner).

PACIENTE F1-III.4

Irmão do probando F1-III.2, foi avaliado aos 13,4 anos, durante a investigação da família. O paciente e a mãe não referiam queixas. Nasceu por via vaginal, a termo; o peso de nascimento foi 3200 g (75º percentil) e o talhe 49 cm (1 cm abaixo de 50º percentil). A gestação não teve intercorrências. A mãe negava doenças durante a infância.

Ao exame físico apresentava: estatura 157,5 cm (escore Z -0,3); peso 55,5 kg (escore Z 0,6) e circunferência craniana 54 cm (50º percentil). O IMC era 22,3 (entre 75º e 90º percentis). A frequência cardíaca era 84 bpm e a pressão arterial 110/70 mmHg. Havia aumento da deposição de gordura abdominal. A palpação da tireóide foi normal. Estava no estágio G4 P4 de desenvolvimento puberal (Tanner).

FAMÍLIA 2



PACIENTE F2-II.13

Paciente masculino, 13,8 anos, branco, natural e procedente de Rio Branco do Sul, PR. Referia baixa estatura, inapetência e indolência. Apresentou atraso no desenvolvimento psicomotor e dificuldade escolar (cursava a 3ª série do 1º grau, com 3 reprovações). Nasceu por via vaginal, a termo; o peso de nascimento foi 2500 g (5º percentil); a mãe não sabe informar o talhe. Havia antecedentes de desnutrição no 1º ano de vida, e crises de asma, leves e pouco freqüentes, entre o primeiro e o sétimo anos de vida. Os pais são primos em primeiro grau. O pai mede 160 cm e a mãe mede 147 cm, com escore Z da estatura alvo de -2,6.

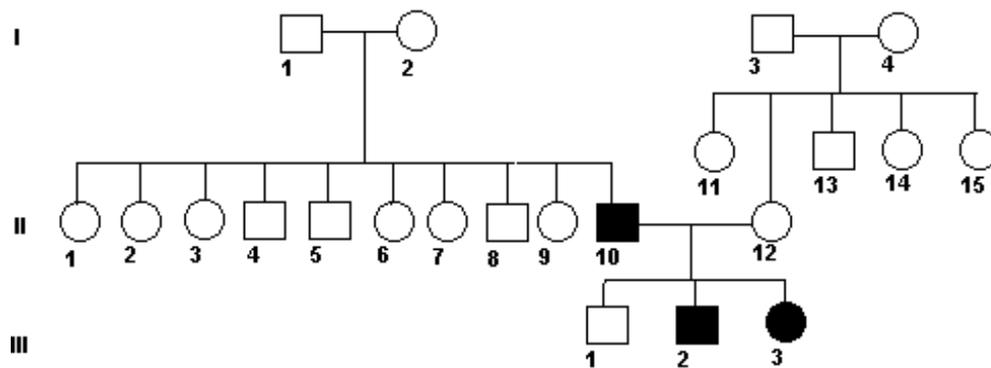
Ao exame físico apresentava: estatura 118 cm (escore Z -5,0); peso 31 kg (escore Z -2,2) e circunferência craniana 51 cm (3º percentil). O IMC era 22,3 (entre 75º e 90º percentis). A freqüência cardíaca era 56 bpm e a pressão arterial de 110/60 mm Hg. A pele era seca, pálida e infiltrada; apresentava edema palpebral bilateral e reflexo aquiliano com fase de relaxamento lenta. A palpação da tireóide foi normal. Estava no estágio G2 P1 de desenvolvimento puberal (Tanner).

PACIENTE F2-II.1

Irmã do probando F2-II.13, foi avaliada aos 27 anos durante a investigação da família. Referia inapetência. Nasceu por via vaginal, a termo; o peso de nascimento foi 2450 g (10^o percentil); a mãe não sabe informar o talhe. O desenvolvimento psicomotor foi normal, com dificuldade escolar (1^o grau incompleto). Não havia história de doenças durante a infância que pudessem contribuir para o retardo do crescimento. A paciente teve 4 gestações, com 4 partos vaginais. O primeiro filho foi a óbito devido à prematuridade. Encontrava-se no período de amamentação do 4^o filho.

Ao exame físico apresentava: estatura 136,9 cm (escore Z -3,5); peso 46,5 kg (escore Z -0,5). O IMC era 24,8. A frequência cardíaca era 56 bpm, e a pressão arterial de 135/80 mmHg. Apresentava a pele seca, cabelos finos e em pequena quantidade. A palpação da tireóide foi normal.

FAMÍLIA 3



PACIENTE F3-III.2

Paciente masculino, branco, 16,6 anos, natural e procedente de Curitiba, PR. Referia que sempre foi pequeno e houve piora do crescimento a partir dos 10 anos. O desenvolvimento psicomotor e a escolaridade foram normais. A história clínica não evidenciou doenças crônicas durante a infância. Nasceu por via vaginal, a termo; o peso de nascimento foi 3600 g (75° percentil) e o talhe 50 cm (50° percentil). O pai mede 157,5 cm e a mãe 150 cm, com escore Z da estatura alvo de -2,6. Os pais são provenientes de um pequeno vilarejo do norte de Portugal, e há história de consangüinidade na família.

Ao exame físico apresentava: estatura 144,2 cm (escore Z -4,7); peso 49,8 kg (escore Z -1,7) e perímetro cefálico 54,5 cm (50° percentil). O IMC era 23,9 (entre 75° e 90° percentís). A frequência cardíaca era 72 bpm e a pressão arterial 115/70 mmHg. Havia aumento da deposição de gordura na região abdominal. A palpação da tireóide foi normal. Estava no estágio G2 P3 de desenvolvimento puberal (Tanner).

PACIENTE F3-III.3

Irmã do probando F3-III.2, avaliada aos 25 anos durante a investigação da família. Referia sonolência e obstipação. Estava em uso de contraceptivo oral e tinha as menstruações com 7 a 8 dias de duração. Menarca aos 11 anos. Desenvolvimento psicomotor e escolaridade normais, com o 3° grau completo. Nasceu por via vaginal, a termo; o peso de nascimento foi 2850 g (25° percentil) e o talhe 49 cm (entre 25° e 50° percentís). Não havia história de doenças durante a infância que pudessem contribuir para a baixa estatura.

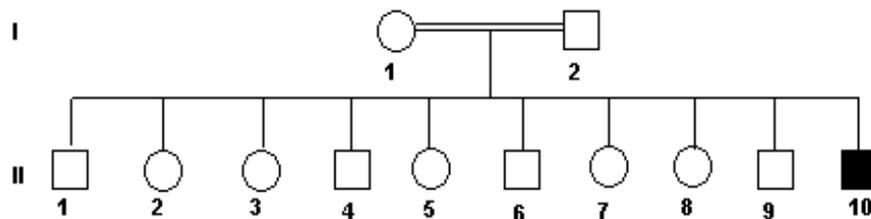
Ao exame físico apresentava: estatura 147,5 cm (escore Z -2,5); peso 55 kg (escore Z -0,2). O IMC era 25,3. A frequência cardíaca era 78 bpm e a pressão arterial 120/80 mmHg. A paciente apresentava cabelos finos e em pequena quantidade, unhas frágeis e obesidade centrípeta. A palpação da tireóide foi normal.

PACIENTE F3-II.10

Pai do probando F3-III.2, avaliado aos 56 anos durante a investigação da família. Referia que sua estatura era semelhante ao padrão da família. O desenvolvimento psicomotor e escolaridade foram normais, com o 3º grau completo. Não sabia referir peso e estatura de nascimento. Há na sua família história de hipotireoidismo (não sabe informar a etiologia), e de doença coronariana (2 irmãos falecidos devido à doença cardiovascular). Referia estar em acompanhamento médico devido à aterosclerose de carótida.

Ao exame físico apresentava estatura: 157,5 cm (escore -2,6); peso 77 kg.(escore Z 0.8). O IMC era 31. A frequência cardíaca era 70 bpm e a pressão arterial 130/90 mmHg. Apresentava sopro sistólico na área mitral de ++/VI, e sopro sistólico na carótida esquerda. Tinha obesidade centrípeta. A palpação da tireóide foi normal.

FAMÍLIA 4

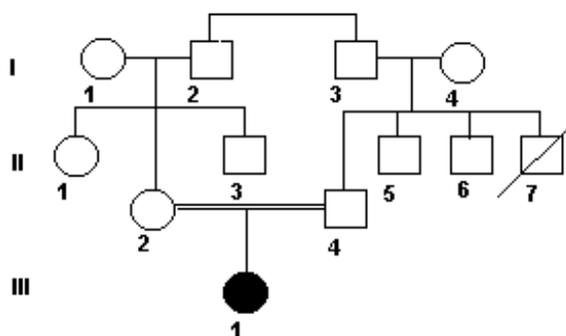


PACIENTE F4-II.10

Paciente masculino, branco, 5,1 anos, natural e procedente de Pirai do Sul, PR, trazido à consulta devido ao atraso nos desenvolvimentos psicomotor e pântero-estatural. O paciente não sentava, não andava, não falava ou brincava; apresentava ainda obstipação. Nasceu por via vaginal, parto domiciliar; o peso de nascimento foi 4300 g (300 g acima do 95º percentil); a mãe não sabe informar o talhe. O paciente não apresentou icterícia no período neonatal e a queda do coto umbilical ocorreu no 8º dia de vida. Teve um episódio de broncopneumonia aos 2 anos. Os pais são primos em primeiro grau. O pai mede 180 cm e tinha 52 anos na ocasião da 1ª consulta; a mãe mede 158 cm e tinha 42 anos; o escore Z da estatura alvo é 0,1. Não havia casos semelhantes na família.

Ao exame físico apresentava: estatura 68 cm (escore Z -8,7); peso 9,2 kg (escore Z -4,7) e perímetro cefálico 45 cm (3,2 cm abaixo do 3º percentil). O IMC era 20,1 (acima do 95º percentil). A frequência cardíaca era 60 bpm e a pressão arterial 90/60 mmHg. Apresentava macroglossia, choro rouco, fontanela anterior aberta, com 5x4 cm, fontanela posterior com 1x1 cm, hipertelorismo ocular, pele seca e moteada, dentição atrasada (presença apenas do canino superior esquerdo), hipotonia muscular generalizada e retardo mental severo.

FAMÍLIA 5



PACIENTE F5-III.1

Paciente feminino, branca, natural e procedente de Mamborê, PR. Aos 4 meses foi levada à consulta por atraso no desenvolvimento psicomotor e dificuldade às mamadas. Os pais referiam ainda choro rouco e fraco. Durante a gestação não houve intercorrências ou uso de medicamentos. O parto foi cesáreo; o peso de nascimento foi 3300 g (50º percentil) e o talhe 49 cm (1 cm abaixo do 50º percentil). A queda do coto umbilical ocorreu no 10º dia de vida. Apresentou icterícia no período neonatal com 60 dias de duração. Os pais são primos em primeiro grau. O pai mede 173 cm e a mãe 160 cm; o escore Z da estatura alvo é -0,3.

Ao exame físico apresentava: estatura 58 cm (escore Z -1,4); peso 9,2 kg (escore Z +3,3), e perímetro cefálico de 39,6 cm (25º percentil). O IMC era 28. Apresentava palidez cutânea e da mucosa, macroglossia, pele fria, moteada e infiltrada, e hipotonia generalizada. No exame neurológico, segundo o teste de Denver, demonstrou atraso nas áreas psicossocial, motor, motor adaptativo e linguagem.

TABELA 3 - PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES PORTADORES DE HIPOTIREOIDISMO CENTRAL

PACIENTE	IDADE (ANOS)	QUEIXA	DPM	ESCORE Z ESTATURA	ESCORE Z PESO	ALT. PELE	ALT. FÂNEROS	Q.I.	DENTIÇÃO
F1-III.2	8,3	BE	N	-3,5	-1,3	A	A	87	Atraso
F1-III.4	13,4	SQ	N	+0,2	+0,6	A	A	N	N
F2-II.1	27	Inapetência	N	-3,5	-0,48	P	P	50	N
F2-II.13	13,8	BE	Atraso	-5,0	-2,2	P	P	52	Atraso
F3-II.9	56	SQ	N	-2,6	+0,8	A	A	N	N
F3-III.2	16,6	BE	N	-4,4	-1,7	A	A	N	Atraso
F3-III.3	25	Obstipação	N	-2,5	-0,2	A	P	N	N
F4-II.10	5,2	BE e DPM atrasado	Atraso	-8,7	-4,7	P	P	Cretinismo	Atraso
F5-III.1	0,3	DPM atrasado	Atraso	-1,4	+3,3	P	A	Cretinismo	Atraso

Alteração de pele: foram avaliados temperatura, elasticidade, textura, coloração, infiltração.

BE: baixa estatura

Q.I.: quociente de inteligência

SQ: sem queixas

A: ausente

DPM: desenvolvimento psicomotor

P: presente

N: normal

Alt.: alteração

3.2 MÉTODOS

3.2.1 Características do Estudo

O protocolo de estudo foi executado no Departamento de Pediatria do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, após aprovação do Comitê de Ética Médica. Os 5 pacientes iniciais estavam em acompanhamento no ambulatório da Unidade de Endocrinologia Pediátrica (UEP) do Departamento de Pediatria.

Os pacientes, com exceção da paciente F5-III.1, foram submetidos à investigação clínica e laboratorial, conforme protocolo em anexo. Aqueles pacientes que estavam em uso de levotiroxina tiveram a sua medicação suspensa por um período mínimo de 3 semanas.

No início deste estudo, a paciente F5-III.1 estava com 6 meses de vida, idade que impossibilitava a suspensão da levotiroxina; por este motivo não foi submetida ao protocolo, tendo como exames iniciais apenas 2 dosagens de T₄ e 3 dosagens de TSH, tendo sido a primeira pelo Programa de Rastreamento Neonatal de Hipotireodismo Congênito e Fenilcetonúria da Fundação Ecumênica de Apoio à Criança Excepcional do Estado do Paraná. Não foi estocado soro extra antes do início de tratamento. Posteriormente foi submetida ao teste do TRH com dosagem de prolactina (PRL), na vigência do tratamento com levotiroxina.

Adicionalmente, os pacientes F2-II.1, F2-II.13 e F3-III.2 foram submetidos ao teste da metoclopramida endovenosa, 10 mg *in bolus*, com dosagens de PRL nos tempos basal, 30 e 60 minutos. O mesmo teste foi realizado em 8 indivíduos normais (5 mulheres e 3 homens), com idades entre 22 e 30 anos, estudantes de Medicina e médicos da UEP, sem história de uso de medicação atual.

Os pais e irmãos dos pacientes foram submetidos à avaliação clínica e coleta de sangue para dosagens de T_3 , T_4 e TSH antes e após injeção endovenosa de 200 μg de TRH, nos tempos basal, 20, 40 e 60 minutos. O teste do TRH foi realizado com o objetivo de diagnosticar casos oligossintomáticos ou assintomáticos de hipotireoidismo central. Na família 4 não foi possível a investigação de todos os irmãos (somente os indivíduos F4-II.6, F4-II.7, F4-II.8 e F4-II.9 foram avaliados).

Os 4 familiares afetados, que apresentaram valores de T_3 e T_4 abaixo do limite inferior para os respectivos métodos e/ou teste do TRH não responsivo (Δ menor que 5 $\mu\text{UI/mL}$), foram submetidos à reavaliação, com aplicação do protocolo de investigação. Os testes do LHRH e de estímulo para o GH foram realizados somente no paciente F1-III.4. A TAC de crânio não foi realizada em nenhum destes 4 pacientes.

As amostras de sangue foram colhidas, e o soro foi separado e congelado a -20°C . As dosagens hormonais e a cintilografia de tireóide foram realizadas no Serviço de Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

Os valores de peso e estatura foram expressos em desvios-padrões (escore Z) de acordo com Tanner e Whitehouse. Para os dados pôndero-estaturais do 1º ano de vida e de perímetro cefálico foram utilizados os parâmetros dos gráficos do NCHS. Os valores de IMC (kg/m^2) foram expressos em percentís de acordo com NHANES I (National Health and Nutrition Examination Survey, 1971-1974) (HAMMER, KRAEMER, WILSON, *et al.*, 1991). O estadio puberal foi avaliado de acordo com Tanner (TANNER, 1962, citado por MARSHALL e TANNER, 1970).

3.2.2 Métodos Laboratoriais

LH, cortisol e FSH foram dosados por método imunorradiométrico (IRMA) (kit BIODATA[®] para LH, kit DPC[®] para o cortisol e kit SERONO[®] para o FSH).

T₃ foi dosado por radioimuno-ensaio (kit DPC[®]). Os valores de referência para o método são de 86 a 187 ng/dL. Os coeficientes de variação (CV) intra-ensaio para amostra com 56 e 398 ng/dL são 8,9 e 3,1%, respectivamente. Os CV inter-ensaio para valores de 59 e 406 ng/dL são 10,0 e 5,7%, respectivamente.

T₄ foi dosado por radioimuno-ensaio (kit DPC[®]). Os valores de referência para o método são de 4,5 a 12,5 µg /dL. O CV intra-ensaio para amostras com 2,4 e 13,8 µg /dL são 3,8 e 2,8%, respectivamente. O CV inter-ensaio para amostras com 2,3 e 13,2 µg /dL são 14,5 e 5,9%, respectivamente.

TSH foi dosado por dois métodos: IRMA (kit BIODATA[®]) e MEIA (Microparticle Enzyme Imunoassay, kit ABBOT[®], sistema ABBOT-AxSYM[®]).

Os valores de referência do método IRMA são de 0,49 a 4,67 µUI/mL. Os CV intra-ensaio para valores de 1,16 e 7,5 µUI/mL são 3,1 e 1,6%, respectivamente. Os CV inter-ensaio para amostra contendo 1,13 e 7,6 µUI/mL são 3,2 e 3,8%, respectivamente.

Os valores de referência do método MEIA são de 0,47 a 5,01 µUI/mL. A sensibilidade do método é de 0,06 µUI/mL. Os CV intra-ensaio para valores de 0,23 e 27,83 µUI/mL são 4,1 e 3,8%, respectivamente. Os CV inter-ensaio para amostra contendo os mesmos valores são 1,7 e 4,5%, respectivamente.

PRL foi dosada por método IRMA, kit Serono[®]. Os valores de referência são: 2,7 a 26,0 ng/mL para mulheres na pré-menopausa; 1,8 a 17,9 ng/mL para mulheres na pós-menopausa e 2,0 a 14,5 ng/mL para os homens. A sensibilidade do método é 0,3 ng/mL. Os CV intra-ensaio para valores de 124 e 1538 ng/mL são 3,2 e 1,6%, respectivamente. Os CV inter-ensaio para valores de 133 e 1576 ng/mL são 6,0 e 4,1%, respectivamente.

Subunidade α foi dosada por método imunofluorimétrico, com anticorpos monoclonais. Os valores de referência para o método são 70 a 902 ng/L (VIEIRA, NISHIDA, LOMBARDI *et al.*, 1995).

T₄ livre foi dosado pelo método MEIA, kit ABBOT[®], sistema ABBOT-AxSYM[®]. A sensibilidade do método é de 0,4 ng/dL. Os valores de referência do método são de 0,71 a 1,85 ng/dL.

Tireoglobulina (Tg) foi dosada por método IRMA. O agente marcador foi o ¹²⁵I. Os testes foram realizados em duplicata. Todos os ensaios foram realizados com teste de recuperação e com valores maiores que 80% em todas as amostras.

TBG e T₃ livre foram dosados por radioimuno-ensaio-símile. O marcador utilizado foi o Európio, com detecção de fóton em fluorômetro. Foi utilizado sistema automático e computadorizado de contagem e cálculo. As amostras foram ensaiadas em duplicata. Os valores de referência para a TBG são de 12 a 30 µg /mL e para o T₃ livre de 0,27 a 0,51 ng/dL.

GH foi dosado por método IRMA (kit BIOCLONE[®]), utilizando anticorpos monoclonais. A sensibilidade do método é para valores menores que 0,2 mUI/L. Os CV intra-ensaio para valores de 5,2 e 21,6 são 1,4 e 1,0%, respectivamente. Os CV inter-ensaio para valores de 5,2 e 20,8 mUI/L são 3,2 e 4,1%, respectivamente.

As respostas de GH aos testes de estímulo foram consideradas normais quando atingiram um pico igual ou maior que 20 mUI/L.

3.2.3 Avaliação do Quociente de Inteligência

O quociente de inteligência (Q.I.) foi determinado pelo método WISC-III nos pacientes F1-III.2, F1-III.4, F2-II.1, F2-II.13, F3-III.2, F3-II.9 e F3-III.3. Os pacientes com cretinismo (F4-II.10 e F5-III.1) não foram submetidos ao teste. A eles foi atribuído um valor arbitrário de 30, para fins de cálculos estatísticos.

3.2.4 Exames de Imagem

A idade óssea foi avaliada pelo método de GREULICH E PYLE.

Para a realização da cintilografia da tireóide utilizou-se gamacâmara tomográfica Elscint[®], modelo APEX 409, com 37 fotomultiplicadoras, cristal de 5/8 de polegada e colimador pinhole.

Os valores de captação de iodo (%) em 2 e 24 horas foram obtidos após administração de uma dose média traçadora de $3,7 \times 10^6$ Bq de ^{131}I . Os valores normais de captação são de $9,0 \pm 4,4$ nas 2 horas e $26,9 \pm 9,0$ nas 24 horas.

Tomografia axial computadorizada de crânio, realizada no Serviço de Radiologia do Hospital de Clínicas da UFPR. Somente os casos índice foram submetidos ao exame.

3.2.5 Análise Estatística

Na análise dos resultados obtidos foram estabelecidos a média e o erro padrão da média (EPM). Para avaliar a existência de correlação entre algumas variáveis, foi calculado o coeficiente de correlação de Pearson, e os resultados obtidos foram avaliados pelo teste *t* de Student. Na representação gráfica destes resultados foi utilizada a reta de regressão linear simples.

Os níveis de significância estão expressos junto com os resultados. Foram considerados significativos valores de $P < 0,05$.

4. RESULTADOS

4.1 HORMÔNIOS TIREOIDEANOS E TSH

Os valores basais de T₃, T₄, T₃ livre, T₄ livre e TSH dos pacientes estudados estão na Tabela 4.

TABELA 4 - VALORES BASAIS, MÉDIA E ERRO PADRÃO DA MÉDIA DE T₃ (ng/dL), T₄ (μg/dL), FT₃ (ng/dL), FT₄ (ng/dL) e TSH (μUI/mL) DE 9 PACIENTES PORTADORES DE HIPOTIREOIDISMO CENTRAL

PACIENTE	T ₃	T ₄	FT ₃	FT ₄	TSH ^A	TSH ^B
F1-III.2	123	3,6	0,18	0,28	3,1	1,0
F1-III.4	78,9	4,3	0,33	0,54	1,7	1,8
F2-II.1	98,7	4,4	0,27	0,41	0,7	0,9
F2-II.13	95,8	3,6	0,25	0,25	0,8	3,2
F3-II.10	93,2	6,6	0,30	0,83	0,8	0,9
F3-III.2	110	6,3	0,24	0,41	2,0	1,3
F3-III.3	106	7,0	0,28	0,59	1,1	1,1
F4-II.10	31	0,8	NR	0,18	0,01	0,02
F5-III.1	NR	0,01	NR	NR	0,2	0,1
Média	92,1	4,1	0,26	0,43	1,2	1,1
EPM	9,8	0,8	0,02	0,07	0,3	0,3
Valores de referência	86-187	4,5-12,5	0,27-0,51	0,71-1,85	0,5-4,7	0,5-5

NR: não realizado

EPM: erro padrão da média

(a): TSH dosado por IRMA

(b): TSH dosado por MEIA

4.2 TESTE DO TRH COM DOSAGEM DE TSH

Os valores de TSH no teste do TRH encontram-se na Tabela 5.

TABELA 5 - VALORES DE TSH (μUI/mL), MÉDIA E ERRO PADRÃO DA MÉDIA, NO TESTE DO TRH DE 9 PACIENTES PORTADORES DE HIPOTIREOIDISMO CENTRAL, NOS TEMPOS BASAL, 20, 40 e 60 MINUTOS.

PACIENTE	Tempo (min)			
	0	20	40	60
F1-III.2	3,1	4,5	5,0	4,0
F1-III.4	1,7	2,7	1,9	1,7
F2-II.1	0,8	0,9	0,8	0,6
F2-II.13	0,7	0,6	0,7	0,8
F3-II.10	2,0	2,1	2,2	2,3
F3-III.2	1,1	1,0	0,8	0,8
F3-III.3	0,8	2,5	2,8	2,4
F4-II.10	0,01	0,44	0,04	0,01
F5-III.1	NR	NR	NR	NR
Média	1,3	1,8	1,8	1,6
EPM	0,3	0,5	0,6	0,5

NR: não realizado

EPM: erro padrão da média

4.3 T₃, T₄ E TESTE DO TRH DOS FAMILIARES NÃO AFETADOS

Os valores de T₃, T₄ e TSH no teste do TRH dos familiares não afetados encontram-se na Tabela 6.

TABELA 6 - VALORES DE T₃ (ng/dL), T₄ (µg /dL), e TSH (µUI/mL), MÉDIA E ERRO PADRÃO DA MÉDIA, NO TESTE DO TRH DOS FAMILIARES NÃO AFETADOS, NOS TEMPOS BASAL, 20, 40 e 60 MINUTOS.

FAMILIAR	T ₃	T ₄	TSH BASAL	TSH 20'	TEMPO (MIN)	
					TSH 40'	TSH 60'
F1-II.2	103,3	9,4	2,5	32,6	18,1	11,7
F1-III.1	153,2	5,5	2,4	12,3	12,1	8,7
F1-III.3	87,2	6,8	2,8	15,9	13,8	13,3
F1-III.5	92,5	6,0	2,3	17,0	22,5	11,5
F2-I.1	116,2	7,9	2,3	13,5	16,8	10,9
F2-I.2	98,4	8,2	1,6	9,2	10,3	6,2
F2-II.3	103,0	8,4	1,8	9,7	8,4	5,0
F2-II.6	115,3	8,7	2,0	22,6	24,7	13,4
F2-II.8	99,3	7,7	1,2	7,0	7,2	5,7
F3-II.12	102,4	7,6	1,8	13,3	15,8	12,9
F3-III.1	98,2	8,4	2,4	6,8	6,6	5,0
F4-II.6	99,4	7,7	3,4	9,7	15,4	12,8
F4-II.7	95,6	7,2	3,7	12,6	16,4	10,3
F4-II.8	107,9	9,0	2,2	6,4	13,8	8,0
F4-II.9	107,6	8,3	1,5	7,3	6,3	4,1
F5-II.2	95,1	8,3	2,6	14,7	13,5	8,6
F5-II.4	99,3	9,2	2,3	9,7	13,5	11,0
Média	104,3	7,9	2,3	13,0	13,8	9,4
EPM	3,5	0,3	0,2	1,6	1,3	0,8

EPM: erro padrão da média

FIGURA 1: REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DAS MÉDIAS E ERRO PADRÃO DA MÉDIA DOS VALORES DE TSH NO TESTE DO TRH DE 9 PACIENTES PORTADORES DE HIPOTIREOIDISMO CENTRAL

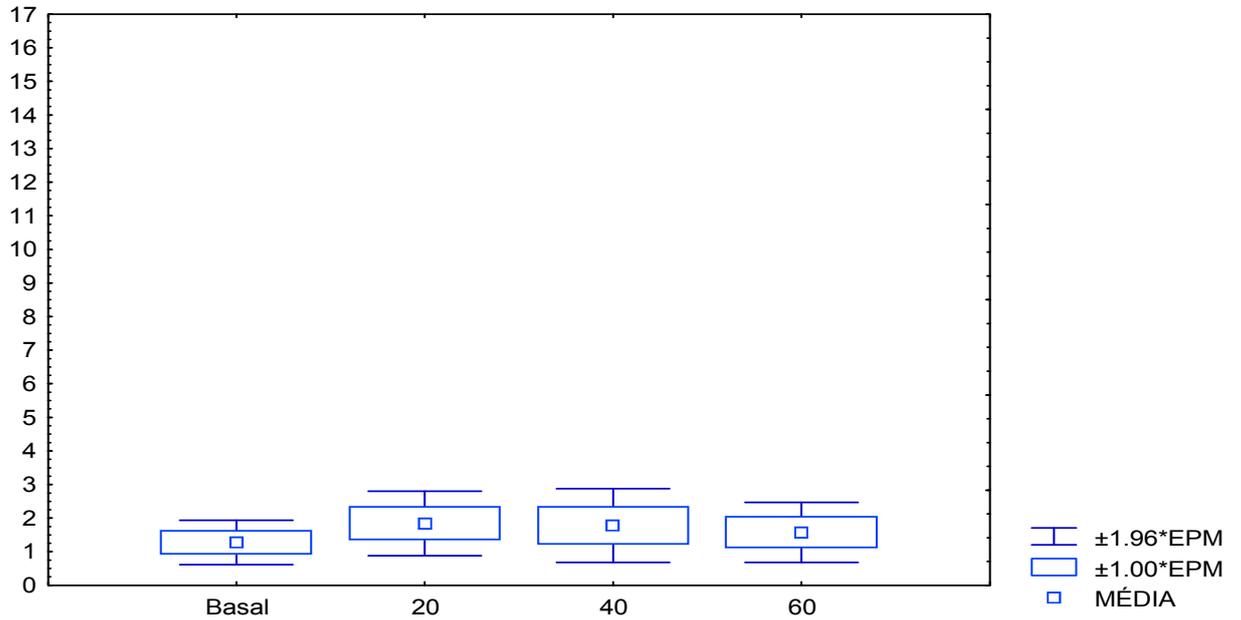
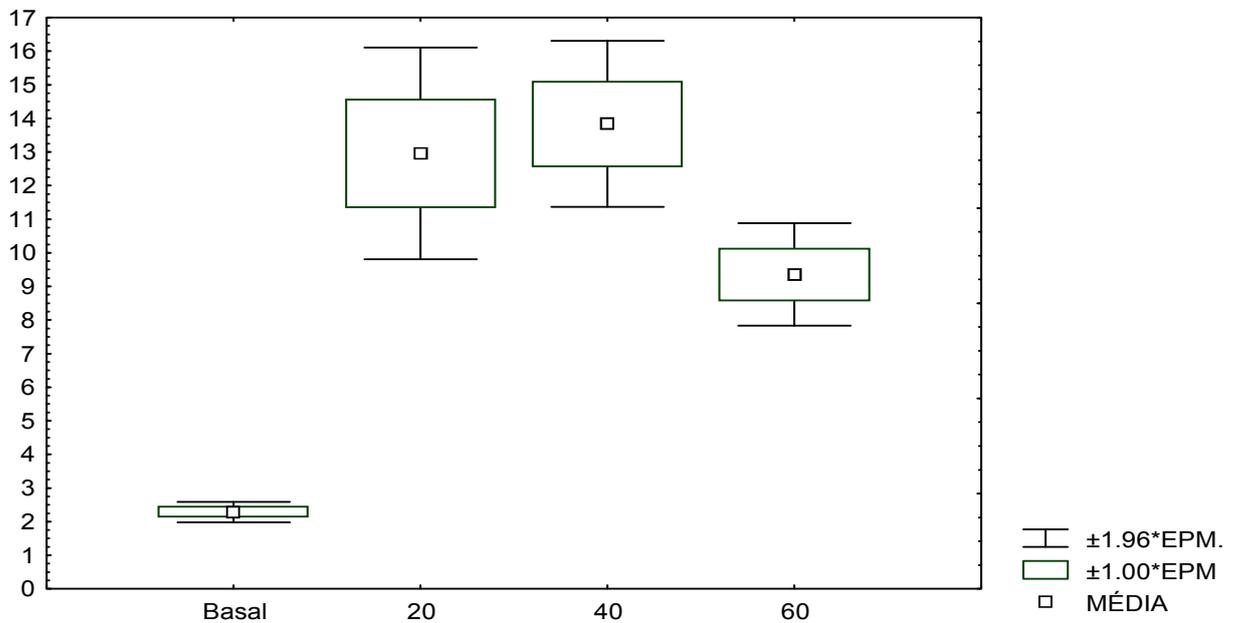


FIGURA 2: REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DAS MÉDIAS E ERRO PADRÃO DA MÉDIA DOS VALORES DE TSH NO TESTE DO TRH DOS FAMILIARES NÃO AFETADOS.



A curva das médias do TSH no teste do TRH dos indivíduos normais foi obtida de 17 familiares eutireoideanos dos pacientes estudados.

4.4 TESTE DO TRH COM DOSAGEM DE PRL

Os valores de PRL e incremento máximo em relação ao valor basal, em número de vezes, no teste do TRH, encontram-se na Tabela 7.

TABELA 7 - VALORES DE PRL (ng/mL) NO TESTE DO TRH DE 9 PACIENTES PORTADORES DE HIPOTIREOIDISMO CENTRAL, NOS TEMPOS BASAL, 20, 40 e 60 MINUTOS.

PACIENTE	TEMPO (MIN)				INCREMENTO
	0	20	40	60	
F1-III.2	8,1	78,8	39,4	26,2	9,7
F1-III.4	3,7	14,9	9,8	7,3	4,0
F2-II.1	45,1	31,3	30	29,1	<1,0
F2-II.13	6,6	9,3	17,3	16,4	2,6
F3-II.10	7,7	19,3	17,3	14,1	2,5
F3-III.2	8,4	8,0	8,5	10,2	1,2
F3-III.3	10,0	7,3	8,1	7,0	<1,0
F4-II.10	16,0	33,5	25,6	21,9	2,1
F5-III.1	14,6	48,5	60,9	72,4	4,9
Média	13,4	27,9	24,1	22,7	3,0
EPM	4,2	7,9	5,7	6,7	1,0
Valores de referência	1,4 - 24,2	-	-	-	3 - 4⁽¹⁾

EPM: erro padrão da média

1- MARTIN, 1977, citado por GERSHENGORN. In: METCALF e JACKSON, 1989, p.191.

4.5 TESTE DA METOCLOPRAMIDA COM DOSAGEM DE PROLACTINA

O teste da metoclopramida, com dosagem de prolactina, foi realizado nos pacientes F2-II.1, F2-II.13 e F3-III.2. Os resultados estão na Tabela 8.

TABELA 8 - VALORES DE PRL (ng/mL) NO TESTE DA METOCLOPRAMIDA DE 3 PACIENTES PORTADORES DE HIPOTIREOIDISMO CENTRAL, NOS TEMPOS BASAL, 30 e 60 MINUTOS.

PACIENTE	TEMPO (MIN)		
	0	30	60
F2-II.1	0,70	ND	>200
F2-II.13	4,79	39,48	31,98
F3-III.2	6,71	96,02	44,51

ND: não detectável

4.6 TESTE DA METOCLOPRAMIDA COM DOSAGEM DE PROLACTINA DE INDIVÍDUOS NORMAIS

O teste da metoclopramida com dosagem de prolactina foi realizado em 3 homens e 5 mulheres saudáveis, sem história de uso de medicamentos. Os resultados encontram-se na Tabela 9.

TABELA 9 - VALORES DE PRL (ng/mL) NO TESTE DA METOCLOPRAMIDA DE 8 INDIVÍDUOS NORMAIS, NOS TEMPOS BASAL, 30 e 60 MINUTOS.

INDIVÍDUOS NORMAIS	TEMPO (MIN)		
	BASAL	30	60
M1	10,4	>200	>200
M2	24,0	>200	>200
M3	15,5	>200	>200
M4	15,2	>200	>200
M5	12,6	>200	>200
H1	11,7	58,6	43,0
H2	11,0	79,6	52,3
H3	9,2	74,0	70,0

M: mulher

H: homem

4.7 TESTE DO TRH COM DOSAGEM DA SUBUNIDADE α

A dosagem de subunidade α , no teste do TRH, foi realizada nos pacientes F1-III.2, F2-II.1, F2-II.13, F3-III.2 e F4-II.10. Os resultados encontram-se na Tabela 10.

TABELA 10 - VALORES DA SUBUNIDADE α (ng/L) NO TESTE DO TRH DE 5 PACIENTES PORTADORES DE HIPOTIREOIDISMO CENTRAL, NOS TEMPOS BASAL, 20, 40 e 60 MINUTOS.

PACIENTE	TEMPO (MIN)				INCREMENTO %
	0	20	40	60	
F1-III.2	277	362	278	378	36,5
F2-II.1	441	445	525	328	19
F2-II.13	141	184	315	420	198
F3-III.2	839	700	902	940	12
F4-II.10	20.251	29.399	22.879	20.412	45
Valores de referência	70-902	-	-	-	30⁽²⁾

4.8 TIREOGLOBULINA (Tg) E GLOBULINA LIGADORA DOS HORMÔNIOS TIREOIDEANOS (TBG)

Os valores de Tg e de TBG encontram-se na Tabela 11.

TABELA 11 - VALORES DE TIREOGLOBULINA (ng/mL) DE 7 PACIENTES E TBG (μ G/mL) DE 8 PACIENTES PORTADORES DE HIPOTIREOIDISMO CENTRAL.

Paciente	Tg	TBG
F1-III.2	3,0	20
F1-III.4	2,9	19
F2-II.1	6,8	23,7
F2-II.13	6,1	22,1
F3-II.9	1,7	26,6
F3-III.2	4,2	23,4
F3-III.3	11,9	30,2
F4-II.10	NR	15,4
F5-III.1	NR	NR
Média	5,2	22,5
EPM	1,3	1,6
Valores de referência	0-25	12-30

EPM: erro padrão da média

4.9 CINTILOGRAFIA DA TIREÓIDE E CAPTAÇÃO DE ^{131}I

No paciente F5-III.1 não foi realizada a cintilografia e a determinação da captação de ^{131}I . Nos demais pacientes a tireóide apresentava-se tóxica. Apenas o paciente F4-II.10 apresentava redução importante das dimensões da área de captação. Os valores de captação de ^{131}I em 2 e 24 horas encontram-se na Tabela 12.

TABELA 12 – VALORES DE CAPTAÇÃO DE ^{131}I (%) EM 2 E 24 H DE 8 PACIENTES PORTADORES DE HIPOTIREOIDISMO CENTRAL

PACIENTE	TEMPO	
	2h	24h
F1-III.2	5,2	4,7
F1-III.4	1,8	4,4
F2-II.1	4,3	9,7
F2-II.13	3,7	9,5
F3-II.10	4,4	10
F3-III.2	2,2	4,1
F3-III.3	2,9	7,9
F4-II.10	0,2	0,1
F5-III.1	NR	NR
Média	3,1	6,3
EPM	0,6	1,3
Valores de referência	9 ± 4,4	26,9 ± 9

NR: não realizado

4.10 IDADE ÓSSEA

O resultado da avaliação da idade óssea de 8 pacientes portadores de hipotireoidismo central, no momento do diagnóstico, encontram-se na Tabela 13. A idade óssea não foi determinada no paciente F5-II.1.

TABELA 13 - IDADES CRONOLÓGICA E ÓSSEA, EM DECIMAIS, NO DIAGNÓSTICO DE 8 PACIENTES PORTADORES DE HIPOTIREOIDISMO CENTRAL

PACIENTE	IDADE CRONOLÓGICA	IDADE ÓSSEA
F1-III.2	8,5	3,0
F1-III.4	13,5	11,0
F2-II.1	26	>19
F2-II.13	13,8	8,0
F3-II.10	56,8	>19
F3-III.2	16,6	12
F3-III.3	25,7	>19
F4-II.10	5,1	0,75
F5-III.1	0,3	NR

NR: não realizado.

4.11 Tomografia axial computadorizada

A tomografia axial computadorizada de crânio foi realizada nos pacientes F1-III.2, F1-III.4, F2-II.13, F3-III.2 e F5-III.1, e foi normal em todos.

4.12 Teste de Inteligência X Valores de T₄ e TSH

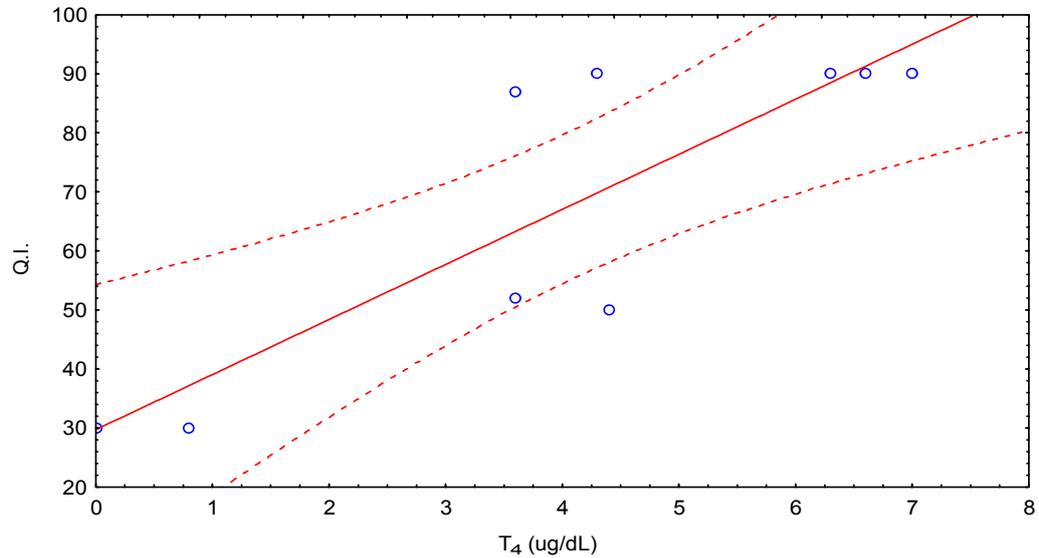
O teste de quociente de inteligência (WISC-III) não foi realizado nos pacientes F4-II.10 e F5-III.1 (com cretinismo); contudo, atribuiu-se-lhes um valor de 30, para fins de cálculo estatístico. Os valores obtidos na avaliação dos demais pacientes encontram-se na Tabela 14.

TABELA 14 - QUOCIENTE DE INTELIGÊNCIA (Q.I) DE 9 PACIENTES COM HIPOTIREOIDISMO CENTRAL

PACIENTE	Q.I.
F1-III.2	87
F1-III.4	91
F2-II.1	50
F2-II.13	52
F3-II.9	90
F3-III.2	95
F3-III.3	90
F4-II.10	30
F5-III.1	30

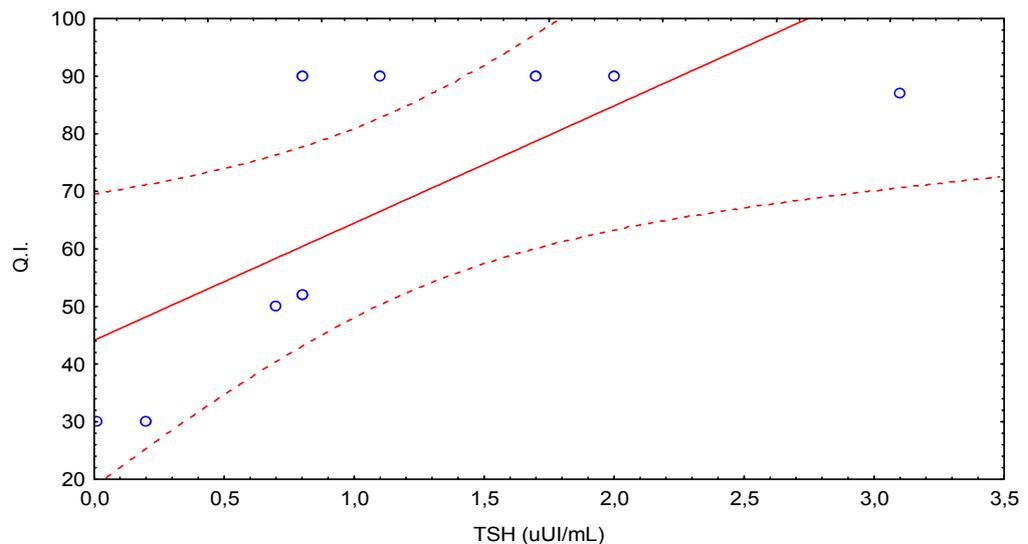
O gráfico de dispersão e a reta de regressão linear simples, comparando os valores séricos de T₄ (µg /dL) no momento do diagnóstico e os valores do teste de Q.I. estão na figura 3.

FIGURA 3 - REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DA RELAÇÃO ENTRE OS VALORES DE T_4 SÉRICO EM RELAÇÃO AO TESTE DO Q.I. A RETA REPRESENTA A REGRESSÃO LINEAR SIMPLES DOS VALORES. A LINHA TRACEJADA REPRESENTA O INTERVALO DE CONFIANÇA DE 95%.



O coeficiente de correlação entre os valores de T_4 ao diagnóstico e o teste do Q.I. foi de 0,85. Esta correlação é significativa a 5%.

FIGURA 4 - REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DA RELAÇÃO ENTRE OS VALORES DE TSH BASAL (MÉTODO IRMA) EM RELAÇÃO AO TESTE DO Q.I. A RETA REPRESENTA A REGRESSÃO LINEAR SIMPLES DOS VALORES. A LINHA TRACEJADA REPRESENTA O INTERVALO DE CONFIANÇA DE 95%.



O coeficiente de correlação entre os valores de TSH, dosado pelo método IRMA, e o teste do Q.I. foi de 0,73. Esta correlação é significativa a 5%.

4.13 Hormônio de Crescimento

As dosagens de GH após estímulo com hipoglicemia insulínica e/ou clonidina foram realizadas nos seguintes pacientes: F1-III.2 ; F1-III.4; F2-II.13; F3-III.2; F4-II.10; F5-III.1. Os resultados do teste com hipoglicemia insulínica constam na Tabela 15; os resultados dos testes com clonidina constam na Tabela 16.

TABELA 15 - VALORES DE GH (mUI/L) NO TESTE DA HIPOGLICEMIA INSULÍNICA DE 3 PACIENTES PORTADORES DE HIPOTIREOIDISMO CENTRAL, NOS TEMPOS BASAL, 20, 30, 40 e 60 MINUTOS.

PACIENTE	BASAL	TEMPO (MIN)			
		20'	30'	40'	60'
F1-III.4	14,6	5,4	6,5	11,6	19,6
F2-II.13	1,6	0,6	18,6	43,8	54,0
F4-II.10	2,9	-	20,7	-	15

TABELA 16 - VALORES DE GH (mUI/L) NO TESTE DA CLONIDINA DE 3 PACIENTES PORTADORES DE HIPOTIREOIDISMO CENTRAL, NOS TEMPOS BASAL, 30, 60, 90 e 120 MINUTOS.

PACIENTE	BASAL	TEMPO (MIN)			
		30	60	90	120
F1-III.3	1,6	11,9	12,7	29,6	18,5
F3-III.2	4,0	4,8	21,5	18,5	8,8
F5-III.1	3,7	-	13,5	21,4	20,7

4.14 Outros exames laboratoriais

Hemograma, sódio, potássio, cálcio, fósforo, uréia, creatinina e parcial de urina foram normais em todos os pacientes.

Teste do LHRH, com dosagens de FSH e LH, foi realizado apenas nos pacientes F1-III.4 e F2-II.13, em fase inicial de puberdade, e foi normal.

Dosagens de colesterol, HDL colesterol, LDL colesterol e triglicerídeos foram feitas em todos os pacientes. O paciente F3-II.10, apesar de estar em tratamento com droga antilipêmica, apresentava HDL colesterol diminuído e triglicerídeos elevados; a paciente F3-III.3, em uso de contraceptivo oral, apresentava colesterol de triglicerídeos elevados.

A dosagem de anticorpo antiperoxidase foi negativa em todos os pacientes.

5. DISCUSSÃO

Enquanto o hipotireodismo primário tem uma prevalência de 1 para cada 3.000 a 4.000 nascidos vivos (CHIOVATO, DiLAURO, LAPI, *et al.*, 1998. p. 91), a prevalência do hipotireodismo central por deficiência isolada de TSH é estimada em 1 para cada 100.000 habitantes (VASSART, DUMONT e REFETOFF, 1995, citados por CHIOVATO, DiLAURO, LAPI, *et al.*, 1998. p. 100). O número de casos de hipotireoidismo central por deficiência isolada de TSH relatado na literatura é, provavelmente, subestimado. Como pode ser visto na Tabela 1, o número total de casos com características familiares e, por conseguinte, com conotação genética, é pequeno.

As manifestações clínicas do hipotireoidismo central por deficiência isolada de TSH variam de cretinismo, em alguns pacientes, a nenhum comprometimento das funções cognitivas em outros. Os sinais de hipotireoidismo dos pacientes relatados na literatura refletem a variação encontrada nos índices de função tireoideana, como pode ser visto nas Tabelas 1 e 2.

Em algumas casuísticas foi demonstrada uma alteração estrutural e funcional da molécula do TSH, por mutações do gene que codifica a subunidade β deste hormônio (HAYASHIZAKI, HIRAOKA, TATSUMI *et al.*, 1990; DACOU-VOUTETAKIS, FELTQUATE, DRAKOPOULOU *et al.*, 1990; MEDEIROS-NETO, HERODOTU, RAJAN *et al.* 1996; DOEKER, PFÄFFLE, POHLENZ, ANDLER, 1998). O trabalho de COLLU *et al.* mostra, por outro lado, um paciente que não secretava TSH e PRL no teste do TRH devido a alteração estrutural do receptor do TRH, por mutação do gene que codifica esse receptor (COLLU, TANG, CASTAGNÉ, *et al.*, 1997).

Os primeiros 4 pacientes brasileiros com hipotireoidismo central por deficiência isolada de TSH, publicados previamente (MEDEIROS-NETO, RAJAN, HERODOUOTOU *et al.*, 1996), foram diagnosticados na Unidade de Endocrinologia Pediátrica (UEP) do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná (UFPR). A oportunidade de diagnosticar mais 9 casos propiciou o presente estudo, com o objetivo de revisar a casuística publicada e fazer uma investigação abrangente do eixo hipotálamo-hipófise-tireóide destes pacientes e contribuir no entendimento das manifestações clínicas à luz dos achados laboratoriais.

5.1 DOSAGENS DOS HORMÔNIOS TIREOIDEANOS (TABELA 4)

As dosagens dos hormônios tireoideanos nos pacientes com hipotireoidismo central apresentaram grande variabilidade, desde valores muito baixos, semelhante aos encontrados nos pacientes com atireose, até valores normais. Esta variabilidade esteve relacionada de forma direta com o amplo espectro das manifestações clínicas de hipotireoidismo nestes pacientes.

Em relação ao T₃ total (TT₃), apenas 2 pacientes apresentaram os níveis abaixo dos valores de referência (F1-III.4 e F4-II.10). No paciente F4-II.10 este valor foi muito baixo (31 ng/dL), enquanto no paciente F1-III.4 estava próximo ao valor mínimo normal do método utilizado (78,9 ng/dL). Entretanto, no conjunto, a média dos valores de TT₃ (92,1 ng/dL) de 8 pacientes está dentro da faixa de normalidade.

A paciente F5-III.1, diagnosticada com 4 meses de idade, não tem o valor de TT₃ determinado porque o diagnóstico de hipotireoidismo central foi estabelecido com base em 2 dosagens de TSH e T₄ total (TT₄) baixos. De acordo com o protocolo de atendimento dos pacientes com hipotireoidismo congênito da UEP do Hospital de Clínicas da UFPR, não há necessidade da dosagem de TT₃ para iniciar o tratamento. Os últimos meses do desenvolvimento fetal e os 2 primeiros anos de vida pós-natal são os períodos críticos do desenvolvimento do SNC influenciados pelos hormônios tireoideanos (ILLIG, 1979; OPPENHEIMER e SCHAWARTZ, 1997). Por esta razão, crianças com hipotireodismo congênito em tratamento devem ter sua medicação suspensa, para investigação etiológica do hipotireoidismo, somente após os 2 a 3 anos de idade (FISHER, 1991; AMERICAN ACADEMY OF SCIENCES & AMERICAN THYROID ASSOCIATION, 1993; GRÜTERS, DELANGE, GIOVANNELLI, *et al.*, 1994).

Dos casos familiares de hipotireoidismo central por deficiência isolada de TSH, os pacientes descritos por KOHNO *et al.*, DOEKER *et al.* e 3 dos 4 pacientes descritos por MEDEIROS-NETO *et al.* apresentaram valores de TT₃ baixos, comparáveis ao valor de TT₃ do paciente F4-II.10. Nestes pacientes as manifestações de hipotireoidismo foram precoces e evoluíram com cretinismo (KOHNO, WATANABE, OTSUKA, *et al.*, 1980; DOEKER, PFÄFLE, POHLENZ e ANDLER, 1998; MEDEIROS-NETO, HERODOTU, RAJAN, *et al.*, 1996). Nos 2 irmãos descritos por GIROUX *et al.* os valores de TT₃ eram normais, apesar das manifestações de hipotireoidismo no período neonatal (GIROUX, METZ, GIROUX, 1997). Os 3 irmãos descritos por LABBE *et al.* apresentaram valores normais de TT₃ e a baixa estatura foi a única manifestação de hipotireoidismo (LABBE, DUBRAY, GAILLARD, *et al.*, 1984).

Valor normal de TT_3 em pacientes com hipotireoidismo decorre do aumento da atividade da enzima desidase tipo 2, que leva a uma maior conversão do TT_4 em TT_3 , na tireóide, no músculo esquelético e no SNC, à medida que os níveis séricos de TT_4 diminuem (LUM, NICOLLOFF, SPENCER, 1984, citados por LARSEN, DAVIES e RAY, 1998, p.466).

Em relação ao TT_4 , os menores valores foram encontrados nos pacientes F4-II.10 e F5-III.1 (0,8 e 0,01 $\mu\text{g}/\text{dL}$, respectivamente), que apresentavam manifestações de cretinismo e mixedema.

Dos casos descritos na literatura, os valores de TT_4 nos pacientes com hipotireoidismo congênito central e cretinismo variaram de 0,2 a 0,5 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (KOHNO, WATANABE, OTSUKA, *et al.*, 1980; DACOU-VOUTETAKIS, FELTQUATE, DRAKOPOULOU *et al.*, 1990; MEDEIROS-NETO, HERODOTU, RAJAN, *et al.*, 1996 e DOEKER, PFÄFLE, POHLENZ e ANDLER, 1998).

Os pacientes das famílias F1 e F2 apresentaram valores de TT_4 que variaram de 3,6 a 4,4 $\mu\text{g}/\text{dL}$. Entretanto, as manifestações clínicas variaram de paciente para paciente. O paciente F1-III.2, com TT_3 de 123 ng/mL e TT_4 de 3,6 $\mu\text{g}/\text{dL}$ apresentava baixa estatura e excesso de peso e um Q.I. limítrofe (87). Seu irmão, paciente F1-III.4, com TT_4 de 4,3, tinha um TT_3 de 78,9 ng/mL , estatura, peso e Q.I. normais. Nos irmãos da família F2, os sinais de hipotireodismo foram mais intensos no paciente F2-II.13, mas ambos apresentaram comprometimento da estatura e inteligência, associados a alterações de pele e fâneros, como demonstrado na Tabela 3.

Nos pacientes da família F3 os valores de TT_4 estavam dentro dos limites de normalidade do método utilizado. A baixa estatura e a obesidade foram os principais achados clínicos, acompanhados de alterações nos fâneros na paciente F3-III.3, como demonstrado na Tabela 3. A inteligência é normal, tendo todos completado o nível universitário.

A variabilidade de expressão clínica do hipotireoidismo central por deficiência isolada de TSH também pode ser observada nos casos descritos na literatura. LABBE *et al.* descreveram três irmãos com baixa estatura, obesidade e inteligência normal, sem outros sinais de hipotireoidismo. Nestes pacientes, os valores de TT_4 foram 4,0, 5,6 e 6,0 $\mu\text{g}/\text{dL}$; o último valor está dentro da faixa de normalidade para o método por eles utilizado (LABBE, DUBRAY, GAILLARD, *et al.*, 1984).

COLLU *et al.* descreveram um paciente de 8,9 anos, com hipotireoidismo central, cuja única queixa era baixa estatura. Outros sinais de hipotireodismo estavam ausentes. A investigação mostrou que este paciente apresentava um alteração do receptor do TRH. O valor de TT₄ era 4,0 µg /dL e o Q.I (92) era semelhante ao Q.I. dos irmãos não afetados (COLLU, TANG, CASTAGNÉ *et al.*, 1998).

O cérebro apresenta grande quantidade da enzima desidase tipo 2 e sua atividade está aumentada no cérebro de animais hipotireoideos. O aumento da atividade daquela enzima ocorre no sentido de preservar os níveis do T₃ intracelular, o qual se liga a receptores nucleares específicos e é responsável pelas ações dos hormônios tireoideanos no cérebro (OPPENHEIMER e SCHWARTZ, 1997). Esta maior conversão de T₄ em T₃ no SNC pode ser um dos fatores responsáveis por seu desenvolvimento normal, ou próximo ao normal, em indivíduos com hipotireodismo congênito (KOOISTRA, LAANE, VULSMA *et al.*, 1994).

Em virtude do achado de valores baixos de TT₄ e cretinismo, num extremo e valores normais ou subnormais de TT₄ com valores de QI variáveis no outro, procurou-se estabelecer uma correlação entre e os níveis de TT₄ e o Q.I. Apesar do número pequeno de pacientes, que permita chegar a uma conclusão definitiva, encontrou-se uma correlação significativa entre as duas variáveis (figura 3), mostrando que os níveis de TT₄ parecem ser cruciais para o desenvolvimento do SNC. De acordo com KOOISTRA *et al.*, os níveis de TT₄ no período neonatal são determinantes do prognóstico intelectual dos indivíduos com hipotireoidismo congênito (KOOISTRA, LAANE, VULSMA *et al.*, 1994). Estes dados são reforçados pelos achados de NESI-FRANÇA, que avaliou os valores dos escores do teste CAT/CLAMS, utilizado como triagem para detectar atrasos no desenvolvimento psicomotor, em crianças com hipotireoidismo congênito em tratamento. NESI-FRANÇA observou valores menores daquele teste nos pacientes que apresentaram um TT₄ inicial menor que 2 µg /dL (NESI-FRANÇA, 1997).

A média dos valores de FT₃ (0,26 ng/dL) está no limite inferior da faixa de normalidade do método utilizado. Os pacientes F1-III.2, F2-II.13 e F3-III.2 apresentaram valores abaixo do normal (0,18, 0,25 e 0,24, respectivamente). Não há dados na literatura, com referência ao FT₃, que possam ser comparados com os resultados de nossa casuística.

A média dos valores de FT₄ (0,43 ng/dL) está abaixo do limite inferior da faixa de normalidade do método utilizado. Apenas o paciente F3-II.10 apresentou um valor de FT₄ normal.

Dos casos da literatura, apenas os 2 irmãos descritos por GIROUX *et al.* tinham os valores de FT₄ determinados (0,5 ng/dL em ambos), os quais eram baixos para o método utilizado (GIROUX, METZ, GIROUX, 1997).

O menor valor de FT₄ foi encontrado no paciente F4-II.10 (0,18 ng/dL), que apresentava manifestações de cretinismo e mixedema. O outro paciente com cretinismo e mixedema (F5-III.1), não teve o valor de FT₄, T₃ e FT₃ determinados porque a terapia substitutiva foi instituída a partir do achado de 2 valores de TT₄ e TSH muito baixos.

5.2 TSH BASAL (TABELA 4)

Os valores de TSH foram normais nos pacientes das famílias 1, 2 e 3. Os pacientes F4-II.10 e F5-III.1 apresentaram níveis de TSH inferiores ao valor mínimo de referência para os métodos utilizados (IRMA e MEIA).

A severidade do hipotireoidismo devido à insuficiência hipofisária é variável. Quando a tireóide normal não é estimulada de maneira adequada pelo TSH, como ocorre no hipotireoidismo central, a tireóide atrofia parcialmente e a produção dos hormônios tireoideanos diminui (LARSEN, DAVIES e HAY, 1998, p.470-471).

GRÜTERS afirma que no hipotireoidismo central a produção de T₄ é mantida em quantidades suficientes para prevenir o retardo mental; quando este ocorre, como no panhipopituitarismo, é secundário à hipoglicemia causada por deficiência de ACTH e GH (GRÜTERS, 1992). Esta afirmativa encontra respaldo nos achados de COLLU *et al.* e LABBE *et al.*, os quais mostraram que os pacientes com hipotireoidismo central não apresentavam comprometimento nas habilidades intelectuais (LABBE, DUBRAY, GAILLARD, *et al.*, 1984; COLLU, TANG, CASTAGNÉ *et al.*, 1998). Entretanto, todos os pacientes descritos com hipotireoidismo central por mutação do gene da subunidade β do TSH apresentavam cretinismo (KOHNO, WATANABE, OTSUKA, *et al.*, 1980; HAYASHIZAKI, HIRAOKA, TATSUMI, *et al.*, 1990; DACOU-VOUTETAKIS, FELTQUATE, DRAKOPOULOU *et al.*, 1990; MEDEIROS-NETO, HERODOTU, RAJAN, *et al.*, 1996 e DOEKER, PFÄFLE, POHLENZ e ANDLER, 1998).

Nos 9 pacientes apresentados neste estudo, o hipotireoidismo foi mais severo naqueles pacientes com níveis de TSH muito baixos, os quais apresentaram também os menores valores de TT₃ e TT₄. Dados semelhantes foram relatados naqueles pacientes com hipotireoidismo central devido à mutação do gene da subunidade β do TSH.

Assim como em relação ao TT₄, encontrou-se uma correlação significativa entre os valores de TSH e o Q.I., sendo este mais baixo naqueles com menores valores de TSH. Os coeficientes de correlação entre os valores de TSH, dosado pelos métodos MEIA e IRMA, e o teste do Q.I., foram de 0,86 e 0,73 (P<0,05), respectivamente (figuras 5 e 6). Nos pacientes das famílias F1, F2 e F3, nos quais os valores de TSH eram normais, o grau de comprometimento intelectual foi variável.

5.3 TESTE DO TRH COM DOSAGEM DE TSH

O teste do TRH foi realizado em todos os pacientes, com exceção do paciente F5-III.1. Em 6 pacientes o pico do TSH foi inferior ao dobro do valor basal; houve um incremento de 3 vezes o valor basal no paciente F3-III.3 e de 43 vezes no paciente F4-II.10. Entretanto, apesar de ter ocorrido aumento do TSH nestes 2 últimos pacientes, os valores de pico foram baixos: 2,8 μUI/mL no paciente F3-III.3 e 0,44 μUI/mL no paciente F4-II.10.

Em indivíduos eutireoideanos, o aumento médio do TSH em resposta ao TRH é de 8 a 9,5 vezes o valor basal e varia de 5 a 30 μUI/mL, com uma média de 15 μUI/mL (SPENCER, SCHWARZBEIN, GUTTLER *et al.*, 1993 e LARSEN, DAVIES, HAY, 1998, p.413).

As figuras 1 e 2 mostram o contraste dos valores de TSH, no teste do TRH, dos pacientes e dos familiares não afetados.

Os valores de TSH em resposta ao TRH também são variáveis nos casos descritos de hipotireoidismo central por deficiência isolada de TSH. Os pacientes descritos por HAYASHIZAKI *et al.*, em 1990, com a mutação G29R no gene da subunidade β do TSH, apresentavam níveis indetectáveis do TSH, mesmo após o estímulo com TRH (HAYASHIZAKI, HIRAOKA, TATSUMI *et al.*, 1990). O mesmo padrão foi observado por LABBE *et al.* (LABBE, DUBRAY, GAILLARD *et al.*, 1984), DACOU-VOUTETAKIS *et al.* (DACOU-VOUTETAKIS, FELTQUATE, DRAKOPOULOU *et al.*, 1990) e GIROUX *et al.* (GIROUX, METZ, GIROUX *et al.*, 1997). Nos pacientes descritos com a mutação C105V, dois padrões de secreção de TSH foram observados: níveis indetectáveis de TSH na paciente descrita por DOEKER *et al.*, em 1998 (DOEKER, PFÄFFLE, POHLENZ, ANDLER, 1998); e elevação de 3 a 15 vezes nos níveis de TSH após o TRH, porém com pico abaixo de 2 μ UI/mL, nos pacientes descritos por MEDEIROS-NETO *et al.*, em 1996 (MEDEIROS-NETO, HERODOTU, RAJAN *et al.* 1996). Entretanto, apesar da mutação permitir a associação da subunidade β mutada com a subunidade α , a molécula do TSH tem uma atividade biológica reduzida, comprovada pelos baixos níveis de T_3 e de captação de ^{131}I , mesmo quando os níveis de TSH estavam em níveis normais (MEDEIROS-NETO, HERODOTU, RAJAN *et al.* 1996).

5.4 DOSAGEM DE PROLACTINA

A administração de TRH estimula a liberação de prolactina e TSH com as mesmas características (REICHLIN, 1998, p.193). A secreção da PRL estimulada pelo TRH é bifásica; há uma primeira fase de secreção, com um aumento de 6 a 10 vezes o valor basal, e duração de aproximadamente 2 minutos; a seguir, uma segunda fase de aproximadamente 30 minutos, na qual a secreção mantém-se com uma taxa 3 a 4 vezes o valor basal (RÖJDMARK, ANDERSSON, LARS SUNDBLAD, 1981; MARTIN, 1977, citados por GERSHENGORN, 1989, p.191).

BUSSEN *et al.* encontraram um incremento relativo da secreção de prolactina de $3,8 \pm 1,9$ vezes nas mulheres normais (BUSSEN, BROSEMANN, STECK, 1996). JUDD observou um pico de prolactina de $22,4 \pm 2,2$ ng/mL após a injeção de 400 μ g de TRH em homens normais (JUDD, LAZARUS, SMYTHE, 1976).

A síntese de prolactina é também regulada pela ação do estradiol sobre a expressão do gene da prolactina; por este motivo os níveis de prolactina são maiores nas mulheres pré-menopausa que nos homens (THORNER, LEE VANCE, LAWS, *et al.* In: WILSON, FOSTER, KRONENBERG e LARSEN, 1998, p.254).

Nos pacientes F2-II.1 F3-III.2 e F3-III.3 não houve aumento da prolactina após a injeção de TRH, ou este aumento foi mínimo. A paciente F2-II.1 estava no período de amamentação quando o teste do TRH foi realizado. Nos pacientes F2-II.13, F3-II-10 e F4-II.10 este incremento foi menor que aquele observado em indivíduos normais. Nos pacientes da família F1 e no paciente F5-III.1 a resposta foi normal.

Para testar a capacidade de secreção de prolactina pelos lactotrofos naqueles pacientes que não responderam adequadamente no teste do TRH, realizou-se o teste da metoclopramida. Esta substância age bloqueando o receptor dopaminérgico e, conseqüentemente, leva ao aumento da secreção de prolactina.

JUDD *et al.* encontraram um pico de prolactina de $38,2 \pm 3,9$ ng/mL em homens e $103 \pm 10,2$ em mulheres, após a injeção de 2,5 mg I.V. de metoclopramida (JUDD, LAZARUS, SMYTHE, 1976).

McCALLUM *et al.* observaram um aumento de 6 vezes em relação ao valor basal da prolactina após a injeção de 10 mg I.V. de metoclopramida, em homens normais (McCALLUM, SOWERS, HERSHMAN e STURDEVANT, 1976).

BUSSEN *et al.* encontraram um pico de prolactina de 181 ± 100 ng/mL após a injeção de 10 mg I.V. de metoclopramida em mulheres normais (BUSSEN, BROSEMANN, STECK, 1996).

O teste da metoclopramida por nós realizado em 8 indivíduos normais, mostrou aos 30 minutos, um incremento médio de 13 vezes o valor basal nas mulheres, e 7 vezes nos homens.

Os pacientes F2-II.1, F2-II.13 e F3-III.3, com ausência de resposta da prolactina ao TRH, apresentaram um incremento normal deste hormônio após a administração da metoclopramida.

A resposta anormal da prolactina ao teste do TRH e normal no teste da metoclopramida, nos pacientes F2-II.1, F2-II.13 e F3-III.3, sugerem a possibilidade de alteração do receptor do TRH como causa do hipotireoidismo central.

5.5 TESTE DO TRH COM DOSAGEM DA SUBUNIDADE α

Foi possível a realização das dosagens de subunidade α somente nos pacientes F1-III.2, F2-II.1, F2-II.13, F3-III.2 e F4-II.10. Apenas o paciente F4-II.10 apresentou valor basal de subunidade α muito acima dos valores de referência. Em todos os pacientes houve elevação da subunidade α após a injeção de TRH, mas esta resposta não foi uniforme. O incremento percentual variou de 12% (paciente F3-III.2) a 198% (paciente F2-II.13).

Em indivíduos normais ocorre uma elevação de 30% nos valores da subunidade α após a injeção de TRH (NOBELS, KWEKKEBOOM, COOPMANS *et al.*, 1993; MEDEIROS-NETO, HERODOTOU, RAJAN, 1996). Portanto, o incremento percentual foi menor que o esperado nos pacientes F2-II.1 e F3-III.2 e elevado nos demais pacientes.

Dos pacientes com mutação no gene da subunidade β do TSH, aqueles descritos por MIYAI *et al.* apresentavam valores basais elevados de subunidade α , com incremento de 82,5% e 43,2% após a injeção de TRH (MIYAI, ENDO, IJIMA, *et al.*, 1988). Nos pacientes descritos por MEDEIROS-NETO *et al.*, os valores basais também eram elevados e houve aumento de 2 a 3,4 vezes, após a injeção de TRH (MEDEIROS-NETO, HERODOTOU, RAJAN, 1996).

A ausência de resposta da subunidade α ao TRH, nos pacientes F2-II.1 e F3-III.2, reforça a necessidade de investigação da funcionalidade do receptor do TRH nos mesmos, pois o TRH não causou elevação do TSH, da PRL e da subunidade α . O único caso descrito na literatura de mutação no gene do receptor do TRH não tem a dosagem de subunidade α . Entretanto o achado de resposta normal da subunidade α no paciente F2-II.13, em contraposição à resposta de F2-II.1, a princípio invalidaria a hipótese de alteração no receptor do TRH.

5.6 DOSAGEM DE TIREOGLOBULINA E GLOBULINA LIGADORA DOS HORMÔNIOS TIREOIDEANOS.

A dosagem de tireoglobulina (Tg) não foi realizada nos pacientes que apresentaram cretinismo e mixedema. No paciente F5-III.1 não foi também realizada a dosagem de TBG. Nos outros pacientes estas dosagens foram normais, como mostra a Tabela 6.

Os valores normais de TBG afastam a possibilidade dos valores de TT₄ baixos estarem relacionados a alterações na concentração desta proteína. Este dado é confirmado pelos valores de FT₄ livre baixos em 7 de 8 pacientes.

Na paciente F3-III.3, o valor da TBG encontrava-se no limite superior da normalidade. A dosagem de TT₄ desta paciente foi normal, enquanto o FT₄ estava baixo. Estes resultados provavelmente são secundários ao uso de contraceptivo hormonal pela paciente. Mulheres grávidas, mulheres recebendo contraceptivos orais e pacientes com hepatite aguda apresentam elevação da TBG, devido ao metabolismo mais lento desta proteína nestes pacientes (AIN e REFETTOFF, 1988, citados por LARSEN, DAVIES e HAY, 1998, p.398).

O valor de Tg na paciente portadora de hipotireoidismo central com cretinismo, descrita por DOEKER *et al.*, era normal (DOEKER, PFÄFFLE, POHLENZ, ANDLER, 1998).

5.7 CINTILOGRAFIA DA TIREÓIDE E CAPTAÇÃO DE ¹³¹I

Todos os pacientes apresentaram tireóide tópica, porém no paciente F4-II.10 o tecido tireoideano não foi evidenciado. Os valores de captação em 2 e 24 horas foram baixos em todos os pacientes, e próximo a 0 no paciente F4-II.10.

Nos pacientes descritos por MIYAI *et al.*, e por DACOU-VOUTETAKIS *et al.* a tireóide não foi visualizada à cintilografia. Nos pacientes descritos por MEDEIROS-NETO *et al.*, a captação de 2 e de 24 horas estava diminuída. Após a injeção de TSH bovino houve aumento na captação de ¹³¹I nestes pacientes (MIYAI, AZUKIZAWA, KUMAHARA, 1971; DACOU-VOUTETAKIS, FELTQUATE, DRAKOPOULOU *et al.*, 1990; MEDEIROS-NETO, HERODOTOU, RAJAN, *et al.*, 1996).

5.8 HORMÔNIO DE CRESCIMENTO

A dosagem de hormônio de crescimento foi realizada nos pacientes como parte de um protocolo de investigação de baixa estatura. Sua determinação, assim como da prolactina e outros hormônios hipofisários, é importante na avaliação de pacientes portadores de hipotireoidismo central a fim de afastar a possibilidade de mutação nos genes que codificam os fatores de transcrição específicos da hipófise, Pit-1 e PROP-1.

Apesar da dosagem de GH ter sido restrita aos pacientes em fase de crescimento, todas as famílias estudadas tiveram um ou mais membros investigados. As respostas normais de secreção de GH à hipoglicemia insulínica ou ao estímulo com a clonidina mostram que em nenhum paciente havia evidência de alteração nos fatores de transcrição específicos da hipófise. Além disso, a recuperação do crescimento com o uso da L-tiroxina confirma a secreção normal de GH nestes pacientes.

5.9 OUTROS EXAMES LABORATORIAIS

O achado de dislipidemia nos pacientes F3-II.10 e F3-III.3, pai e irmã do paciente F3-III.2, o qual apresentava perfil lipídico normal e há anos em uso de L-tiroxina, pode ser uma evidência de hipotireoidismo.

Hipercolesterolemia e níveis elevados de LDL colesterol são freqüentemente observados no hipotireoidismo. Ademais, a deficiência do hormônio tireoideano exerce um efeito importante no transporte de triglicerídeos, ocasionando freqüentemente hipertrigliceridemia. A intensidade deste efeito é, em grande parte, relacionada ao grau de deficiência hormonal, e independe se a condição é primária da tireóide ou secundária a alterações hipofisárias (ABRAMS, GRUNDY, GINSBERG, 1981; VALDEMARSSON, HEDNER, NILSSON-EHLE, 1983, citados por BIERMAN e GLOMSET, 1992, p.1384).

Apesar do hipotireodismo central por deficiência isolada de TSH ser uma doença pouco freqüente, em alguns pacientes afetados a deficiência de hormônio

tireoideano pode ser tão grave quanto no hipotireoidismo primário por atireose, causando, por consequência, cretinismo. Como a maioria dos programas de rastreamento neonatal de hipotireodismo congênito utiliza a dosagem de TSH procurando identificar as formas primárias da doença, as formas centrais de hipotireoidismo não são detectadas. Em virtude da associação constante de TSH baixo e cretinismo nas formas de hipotireoidismo central por deficiência isolada de TSH, o achado de TSH muito baixo, nos programas de rastreamento, talvez deva ser valorizado. Exemplo disso é a paciente F5-III.1, cujo resultado do TSH neonatal foi 0,001 mUI/mL.

Nas crianças maiores, com retardo de crescimento, mesmo na ausência de outros sinais de hipotireoidismo, a concomitância de T₄ baixo e TSH normal sugerem a possibilidade de hipotireoidismo central.

6. CONCLUSÕES

- As manifestações clínicas do HC por DIT têm ampla variação, com cretinismo em alguns e inteligência normal em outros.
- Os pacientes com cretinismo apresentaram fenótipo semelhante ao descrito em pacientes com mutação do gene da subunidade β do TSH.
- As respostas de TSH e PRL diminuídas ao TRH, e normal à metoclopramida, sugerem a possibilidade de alteração do gene do receptor do TRH.
- Encontrou-se uma correlação significativa entre os valores de TT_4 e de TSH basais e o valor do Q.I.

ANEXOS

ANEXO 1 - PROTOCOLO DE INVESTIGAÇÃO DE HIPOTIREOIDISMO CENTRAL

1. Anamnese
 2. Exame Físico
- } Segundo o protocolo da 1ª consulta da Unidade de Endocrinologia
Pediátrica HC-UFPR

3. Exames Complementares

Dosagens séricas:

Bioquímica (sódio, potássio, uréia, creatinina, cálcio e fósforo)

T₃, T₄ e TSH

Megateste (tempos de coleta: basal, 20, 30, 40 e 60 minutos):

- hipoglicemia insulínica (insulina regular 0,1 UI/kg, iv) para dosagens de cortisol e hormônio de crescimento (GH);
- LHRH (100 µg de Relisorm[®], Laboratório Serono, iv) para dosagens de hormônio folículo-estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH);
- TRH (200 µg, Fundação Escola Paulista de Medicina, UNIFESP, iv), para dosagens de hormônio tireoestimulante (TSH), prolactina (PRL) e subunidade α;

Teste da clonidina (0,4 mg /kg V.O.), para a dosagem de hormônio de crescimento nos tempos basal, 30, 60, 90 e 120 minutos;

Tireoglobulina;

Globulina ligadora dos hormônios tireoideanos (TBG);

Anticorpo antiperoxidase (TPO);

Colesterol total, HDL, LDL, triglicerídeos.

Cintilografia da tireóide com ¹³¹I

Tomografia axial computadorizada de crânio

Radiografia da mão e punho esquerdo para determinação da idade óssea;

ANEXO 2 - OUTRAS DOSAGENS LABORATORIAIS

PACIENTE F1-III.2

- Na: 142 mEq/L
- K: 4,3 mEq/L
- Ca: 9,2 mg%
- P 4,1 mg%
- Ur: 32 mg%
- Cr: 0,8 mg%
- Colesterol total: 175 mg/dL
- HDL colesterol: 42 mg/dL
- LDL colesterol: 112 mg/dL
- Triglicerídeos: 182 mg/dL
- Anticorpo antiperoxidase: negativo.

PACIENTE F1-III.4

- Na: 138 mEq/L
- K: 4,6 mEq/L
- Ca: 8,9 mg%
- P: 4,3 mg%
- Ur: 30 mg%
- Cr: 0,8 mg%
- Colesterol total: 170 mg/dL
- HDL colesterol: 40 mg/dL
- LDL colesterol: 101 mg/dL
- Triglicerídeos: 143 mg/dL
- Anticorpo anti-peroxidase: negativo
- Megateste:

HORMÔNIO	TEMPO (MIN)				
	BASAL	20	30	40	60
LH	1,8	10,7	14,0	15,0	13,2
FSH	2,2	2,5	3,0	3,2	2,8
Cortisol	7,5	NR	9,9	NR	18,8

PACIENTE F2-II.1

- Na: 144 mEq/L
- K: 4,9 mEq/L
- Ca: 7,9 mg%
- P: 4,0 mg%
- Ur: 21 mg%
- Cr: 0,6 mg%
- Colesterol total: 185 mg/dL
- HDL colesterol: 30 mg/dL
- LDL colesterol: 124 mg/dL
- Triglicerídeos: 103 mg/dL
- Anticorpo anti-peroxidase: negativo.

PACIENTE F2-II.13

- Na: 142 mEq/L
- K: 4,6 mEq/L
- Ca: 8,5 mg%
- P: 4,0 mg%
- Ur: 33 mg%
- Cr: 0,8 mg%
- Colesterol total: 166 mg/dL
- HDL colesterol: 43 mg/dL
- LDL colesterol: 101 mg/dL
- Triglicerídeos: 122 mg/dL
- Anticorpo anti-peroxidase: negativo
- Megateste:

HORMÔNIO	TEMPO (MIN)				
	BASAL	20	30	40	60
LH	0,9	4,7	6,5	6,9	6,3
FSH	1,6	2,6	3,0	303	3,7
Cortisol	9,4	-	11,4	-	15,6

PACIENTE F3-II.10

- Na: 147 mEq/L
- K: 4,5 mEq/L
- Ca: 8,7 mg%
- P: 4,2 mg%
- Ur: 36 mg%
- Cr: 0,5 mg%
- Colesterol total: 202 mg/dL
- HDL colesterol: 34 mg/dL
- LDL colesterol: 126 mg/dL
- Triglicéridos: 209 mg/dL
- Anticorpo anti-peroxidase: negativo

PACIENTE F3-III.2

- Na: 140 mEq/L
- K: 4,6 mEq/L
- Ca: 802 mg%
- P: 309 mg%
- Ur: 38 mg%
- Cr: 0,5 mg%
- Colesterol total: 156 mg/dL
- HDL colesterol: 45 mg/dL
- LDL colesterol: 122 mg/dL
- Triglicéridos: 115 mg/dL
- Anticorpo anti-peroxidase: negativo
- Cortisol:
 - 8 horas: 14 µg /dL
 - 16 horas: 7,5 µg /dL

PACIENTE F3-III.3

- Na: 140 mEq/L
- K: 4,2 mEq/L
- Ca: 8,3 mg%
- P: 4,0 mg%
- Ur: 22 mg%
- Cr: 0,6 mg%
- Colesterol total: 283 mg/dL
- HDL colesterol: 65 mg/dL
- LDL colesterol: 93 mg/dL
- Triglicéridos: 197 mg/dL
- Anticorpo anti-peroxidase: negativo

PACIENTE F4-II.10

- Na: 137 mEq/L
- K: 4,2 mEq/L
- Ca: 8,47 mg%
- P: 4,1 mg%
- Ur: 25 mg%
- Cr: 0,4 mg%
- Colesterol total: 135 mg/dL
- HDL colesterol: 36 mg/dL
- LDL colesterol: 101 mg/dL
- Triglicéridos: 92 mg/dL
- Anticorpo anti-peroxidase: negativo
- Dosagem de cortisol após hipoglicemia insulínica:
 - Basal: 10,0 µg /dL
 - 30 minutos: 23,5 µg /dL
 - 60 minutos: 20,9 µg /dL

PACIENTE F5-III.1

- Na: 136 mEq/L
- K: 4,2 mEq/L
- Ca: 9,6 mg%
- P: 5,9 mg%
- Ur: 25 mg%
- Cr: 0,6 mg%

- Anticorpo antiperoxidase: negativo

ANEXO 3 - TERMO DE CONSENTIMENTO DO COMITÊ DE ÉTICA MÉDICA



Curitiba, 06 de abril de 1.999.

Ilmo(a) Sr(a).
Dr (a) : Rosana Marques Pereira
Departamento de Pediatria
Neste

Prezado (a) Senhor (a):

Comunico-lhe que o Projeto de Pesquisa intitulado "**AVALIAÇÃO CLÍNICO LABORATORIAL DE PACIENTES PORTADORES DE HIPOTIREOIDISMO CENTRAL POR DEFICIÊNCIA ISOLADA DE TSH**" está de acordo com as normas éticas estabelecidas pela Resolução nº 196/96 do Ministério da Saúde e o referido Projeto, assim como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foram aprovados em reunião do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, em reunião realizada no dia 30/03/99.

Sendo o que se apresenta para o momento, subscrevo-me,

Atenciosamente



Prof. Renato Tambara Filho

Coordenador do Comissão de Ética Médica e do Comitê de
Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR

ANEXO 4 - PROTOCOLO DE PRIMEIRA CONSULTA DA UEP (CONTINUAÇÃO)

História Progressiva:

Pré-natal: sangramento: sim não
doenças: sim não
aumento do peso: sim não
alcoolismo sim não
tabagismo: sim não
Complicações e hormônios recebidos: _____

Nascimento: idade gestacional: _____
peso: _____ estatura: _____ apgar: _____
parto: _____ apresentação: _____
icterícia: sim não
cianose: sim não
complicações: _____

Período neonatal: alimentação: _____

evolução: _____

complicações: _____

Desenvolvimento Psicomotor:

engatinhou: _____ sentou: _____ andou: _____
falou palavras: _____ formou sentenças: _____ denteição: _____
controle de esfínteres: _____ vômitos: _____ alergia: _____
vícios: _____ outros: _____

Doenças e Hospitalizações:

cirurgias: _____
traumas: _____
vacinação: _____

ANEXO 4 - PROTOCOLO DE PRIMEIRA CONSULTA DA UEP (CONTINUAÇÃO)



HOSPITAL DE CLÍNICAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

Serviço de Ambulatório Pediátrico -
Endocrinologia Pediátrica

PROTOCOLO DE ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA - continuação

REVISÃO DE SISTEMAS:

Cabeça:

- trauma cefaléia perda de consciência outros: _____
 visão turva óculos diplopia cegueira dificuldade auditiva zumbido
 epistaxe olfato diminuído faringite adenopatia

SNC:

- crise convulsiva vertigem tremor perda de sensibilidade
 outros: _____

Gênito-urinárias:

- disúria urgência incontinência poliúria hematúria
 irregularidade menstrual nictúria infecção telarca pubarca menarca
 outros: _____

Gastrointestinais:

- anorexia náuseas vômito hematêmese melena
 dor abdominal mudança do hábito intestinal
 frequência intestinal: _____

Cardio-vascular e respiratório:

- dor torácica edema palpitação síncope
 cianose tosse hemoptise dispnéia sibilos
 outros: _____

Esquelético:

- fraturas dor articular má formações

Pele:

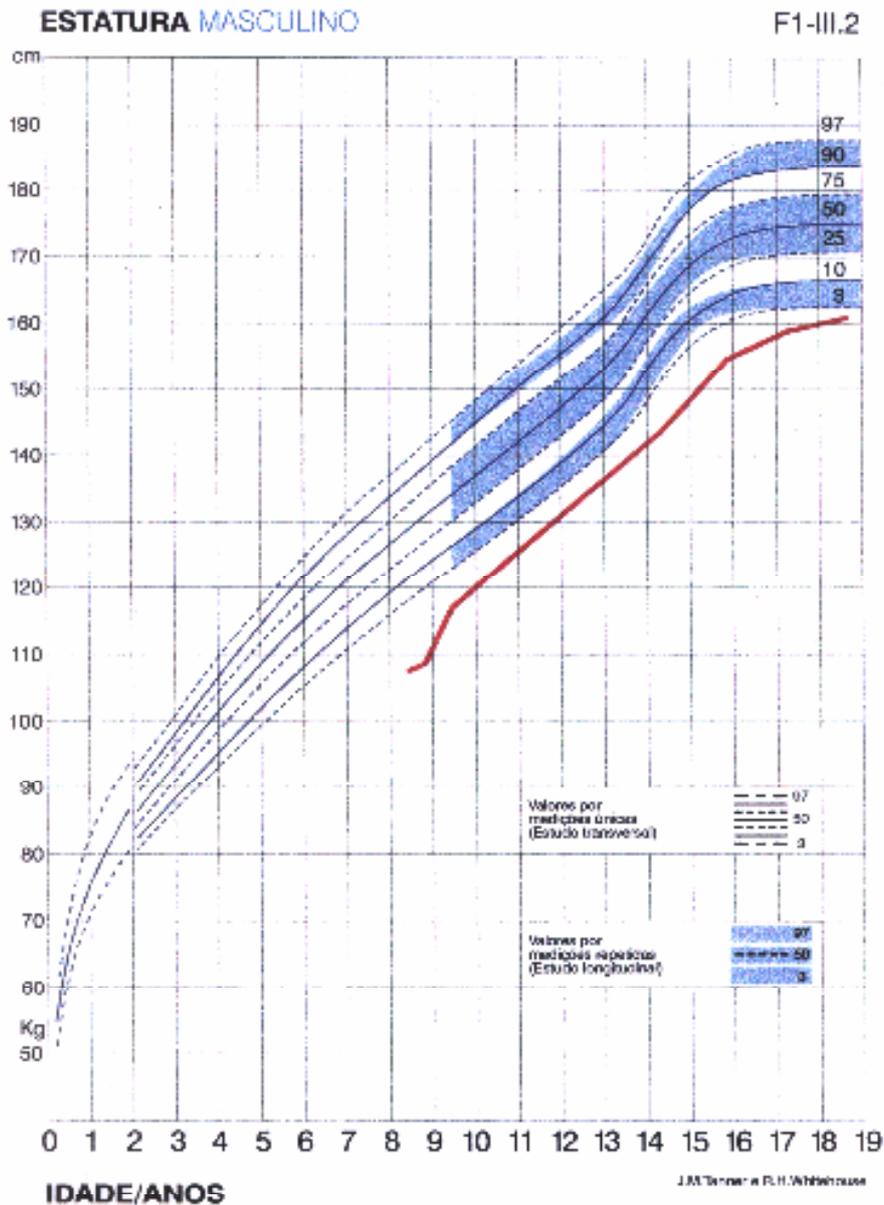
- exantema vitiligo hipopigmentação hiperpigmentação palidez
 febre outros: _____

Hábito alimentar: _____

ANEXO 5 - GRÁFICOS DE CRESCIMENTO DOS PACIENTES



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA
ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA

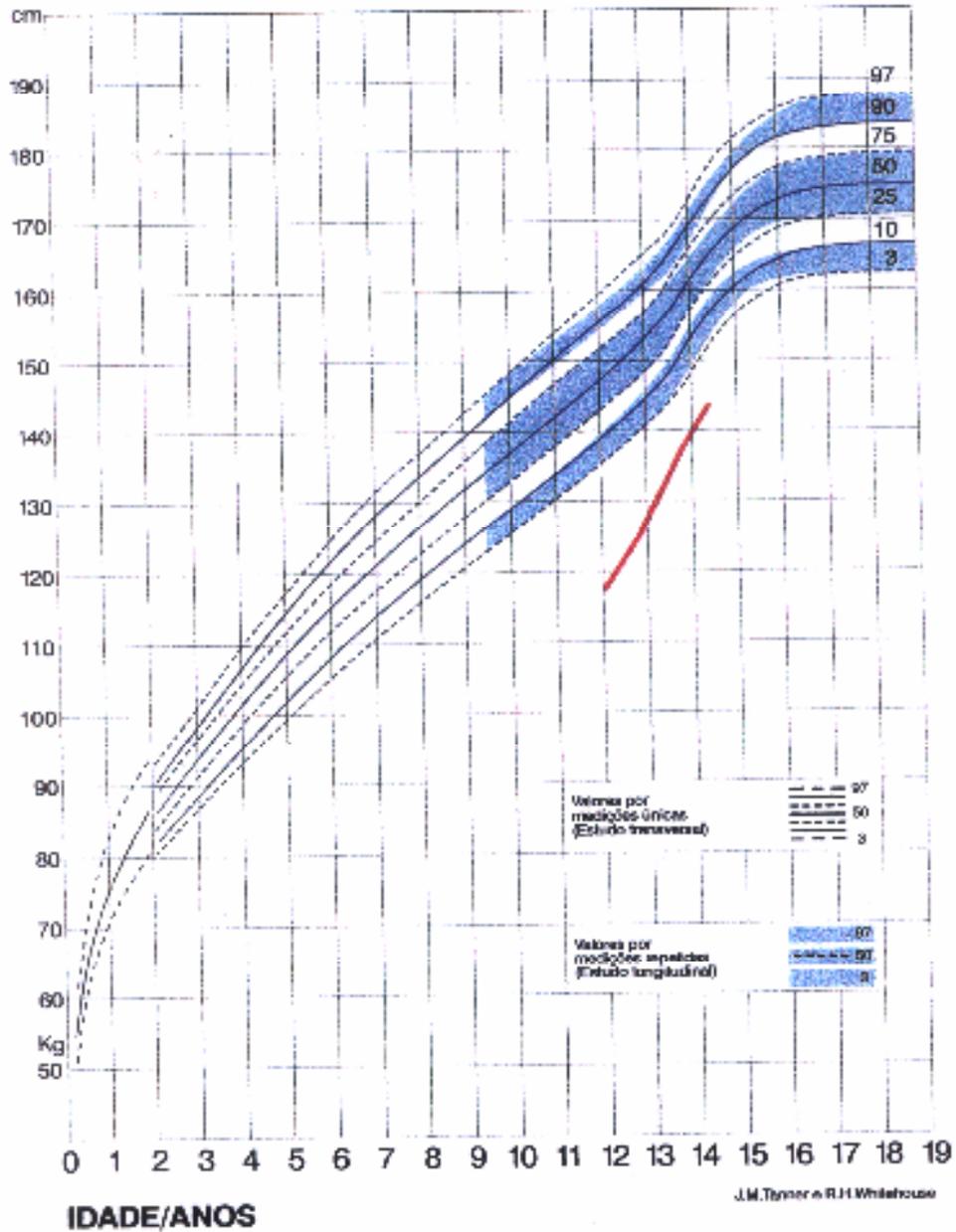




UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA
ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA

ESTATURA MASCULINO

F2-II.13

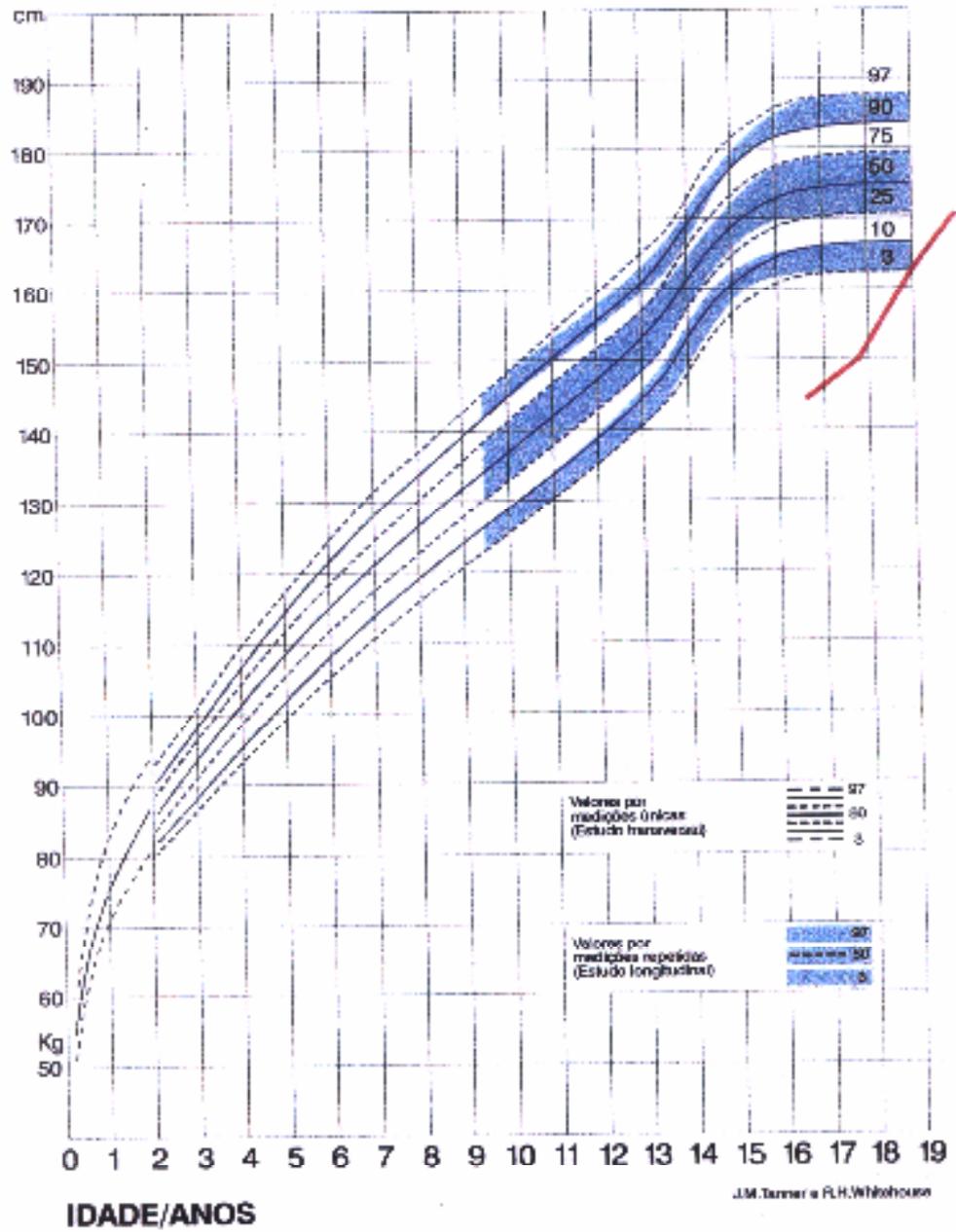




UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA
ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA

ESTATURA MASCULINO

F3-III.2



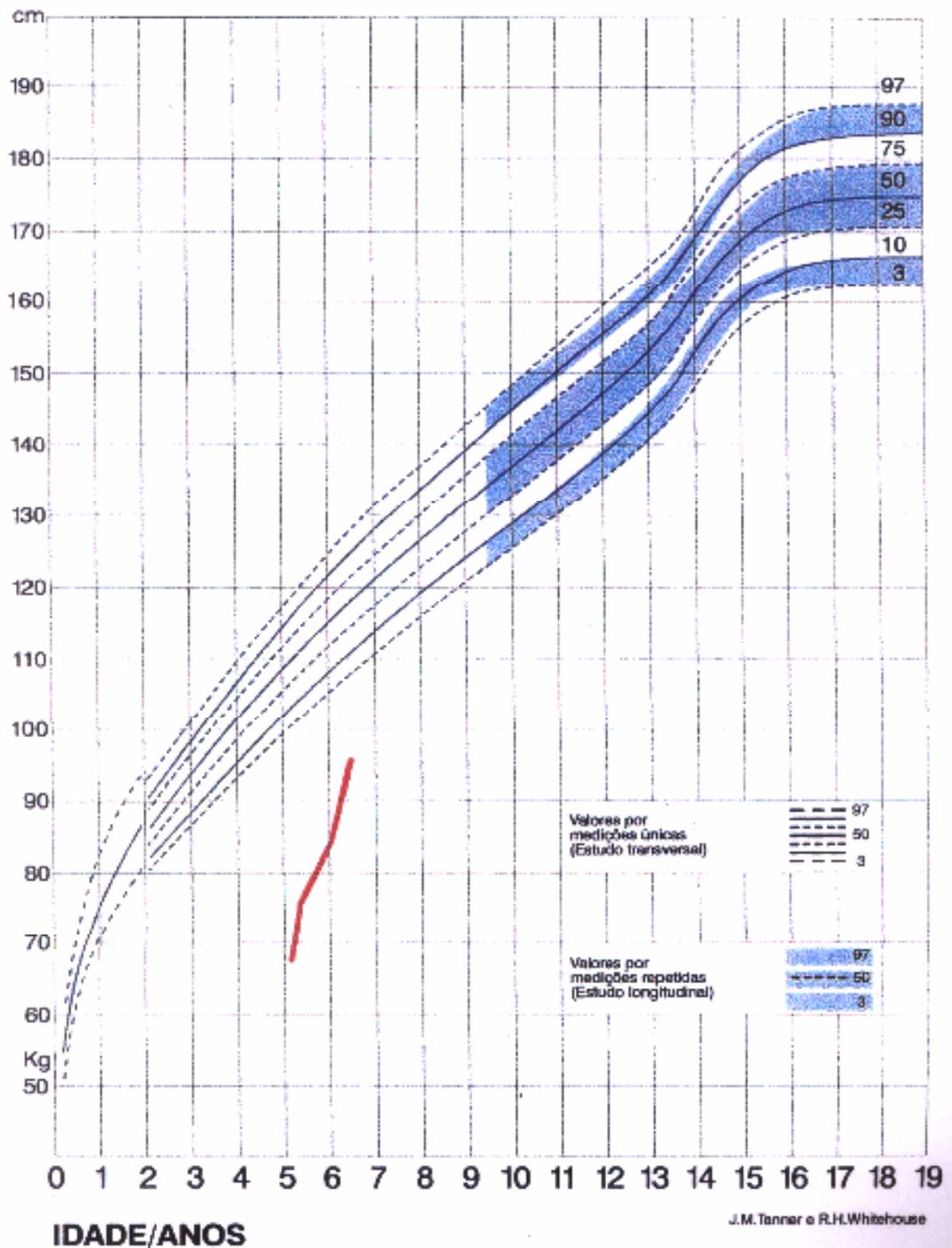
J.M. Tanner e R.H. Whitehouse



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA
ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA

ESTATURA MASCULINO

F4-II.10



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, AMERICAN THYROID ASSOCIATION. Newborn screening of congenital hypothyroidism: recommended guidelines. **Thyroid**, New York, v.3, n.3, p.257-263, 1993.
- BIERMAN, E. L.; GLOMSET, J. A. Disorders of lipid metabolism. WILSON J.D.; FOSTER, D.W. **Willians Textbook of Endocrinology**. 8thed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1992, p.1367-1395.
- BROWN, M. R.; PARKS, J. S.; ADESS, M. E.; *et al.* Central hypothyroidism reveals compound heterozygous mutations in the Pit-1 gene. **Horm Res**, Basel, v. 49, p. 98-102, 1998.
- BURROW, G. N.; FISHER, D. A.; LARSEN, P. R. Maternal and fetal thyroid function. **N Engl J Med**, Boston, v.331, n. 16, p. 1072-1078, oct. 1994.
- BUSSEN, S.; BROSEMANN, N.; STECK, T. Prolactin response to metoclopramide and thyrotropin-releasing-hormone in normoprolactinemic and hyperprolactinemic women: a comparison of diagnostic validity. **Gynecol Endocrinol**, v.10, n.2, p.83-90, apr 1996.
- CHIOVATO, L.; DiLAURO, R.; LAPI, P., *et al.* In: PINCHERA, A.; MANN,K.; HOSTALEK, U. **The thyroid age: Merk European Thyroid Symposium**. Stuttgart: Schattauer, p. 91-108, apr, 1998.
- CLÉMENT, K.; VAISSE, C.; LAHLOU, N. A mutation in the human leptin receptor causes obesity and pituitary dysfunction. **Nature**, v. 392, p. 398-401, 26 mar 1998.
- COHEN, L. E.; WONDISFORD, F. E.; RADOVICK, S. Role of Pit-1 in gene expression of growth hormone, prolactin, and thyrotropin. **Endocrinol Metab Clin North Am**, Philadelphia, v. 25, p. 523-540, 1996.
- COLLU, R.; TANG, J.; CASTAGNÉ, J., *et al.* A novel mechanism for isolated central hypothyroidism: inactivating mutations in the thyrotropin-releasing hormone receptor gene. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.82, n.5, p. 1561-1565, 1997
- DACOU-VOUTETAKIS,C.; FELTQUATE, D. M.; DRAKOPOULOU, M.; *et al.* Familial hypothyroidism caused by a nonsense mutation in the thyroid-stimulating hormone β -subunit gene. **Am J Clin Genet**, Chicago, v. 46, n. 5, p. 988-993, may, 1990.
- DOEKER, B. M.; PFÄFFLE, R. W.; POHLENZ, J.; ANDLER, W. Congenital central hypothyroidism due to a mutation in the thyrotropin β -subunit gene follows a autosomal recessive inheritance. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.83, n.5, p. 1762-1765, 1998.
- DRACOPOLI, N. C.; RETTIG, W. J.; WHITFIELD, G. K.; *et al.* Assignment of the gene for the β subunit of thyroid-stimulating hormone to the short arm of human chromosome 1. **Proc Natl Acad Sci USA**, Washington, v. 83, n. 6, p. 1822-1826, mar 1986.
- EHRlich, R. M. Congenital hypothyroidism. **A Current Review of Pediatric Endocrinology**, San Diego: Sero Symposia, p.21-25, may, 1995.

- FAGLIA, G.; BECK-PECCOZ, P.; BALLABIO, M.; NAVA, C. Excess of β -subunit of thyrotropin (TSH) in patients with idiopathic central hypothyroidism due to secretion of TSH with reduced biological activity. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.56, n. 5, p. 908-914, 1983.
- FISHER, D.A. Disorder of the thyroid in the newborn and infant. In: SPERLING, M.A. **Pediatric Endocrinology**. 1 ed Philadelphia: W B. Saunders, 1996. p.51-70.
- _____. Management of congenital hypothyroidism. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v. 72, n.3, p.523-529, 1991.
- _____. Endocrinology of fetal development. In: WILSON J.D.; FOSTER, D.W.; KRONENBERG, H.M.; LARSEN, P.R. **Willians Textbook of Endocrinology**. 9thed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1998, p.1273-1301.
- _____. The thyroid. In: KAPLAN, S. A. **Clinical Pediatric Endocrinology**. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1990, p.87-126.
- FOFANOVA, O.; TAKAMURA, N.; KINOSHITA, E.; *et al.* Compound heterozygous deletion of the PROP-1 gene in children with combined pituitary hormone deficiency. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v. 83, n.7, p. 2601-2604, 1998.
- GHARIB, H.; ABOUD, C. F. Primary idiopathic hypothalamic hypothyroidism. Report of four cases. **Am J Med**, New York, v. 83, p. 171-174, 1987.
- GERSHENGORN, M. C. Mechanism of signal transduction by TRH. In: METCALF, G.; JACKSON, I. M. D. Thyrotropin- releasing hormone: biomedical significance. **Ann N Y Acad Sci**, New York, v. 553, p. 191-196, 1989.
- GIROUX, B.; METZ, C.; GIROUX, J. D.; *et al.* Hypothyroïdie centrale de décurvete néonatale. **Arch Pédiatr**, Paris, v. 4, p. 542-546, 1997.
- _____; _____. *et al.* Hypothyroïdie centrale hypophysaire par déficit isolé en TSH. À propos d'un cas familial de décurvete néonatale. **Arch Pédiatr**, Paris, v. 4, p.1146-1148, 1997.
- GLIONER, D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. **Endocr Rev**, Bethesda, v. 18, n.3, p. 404-433, jun 1997.
- GRÜTERS, A. Congenital hypothyroidism. **Pediatr Ann**, Thorofare, v.21, n.1, p. 15-28, jan., 1992.
- _____; DELANGE, F.; GIOANELLI, G.; KLETT, M.; *et al.* Guidelines for neonatal screening programs for congenital hypothyroidism. **Horm Res**, Basel, v.41, p.1-2, 1994.
- HAMMER, L. D.; KRAEMER, H. C.; WILSON, D. M., *et al.* Standardized percentile curves of body-mass index for children and adolescents. **AJDC**, Chicago, v. 125, p. 259-263, mar 1991.

- HAYASHIZAKI, Y.; HIRAOKA, H.; ENDO, Y.; MATSUBARA, K. Thyroid-stimulating hormone (TSH) deficiency caused by a single base substitution in the CAGYC region of the β -subunit. **EMBO J**, Oxford, v. 8, n.8, p.2291-2296, 1989.
- _____; _____.; TATSUMI, K., et al. Deoxyribonucleic acid analyses of five families with familial inherited thyroid stimulating hormone deficiency. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.71, n.4, p. 792-796, 1990.
- HINKLE, P. M. Pituitary TRH receptors. In: METCALF, G.; JACKSON, I. M. D. Thyrotropin- releasing hormone: biomedical significance. **Ann N Y Acad Sci**, New York, v. 553, p. 176-187, 1989.
- HORIMOTO, M.; NISHIKAWA, M.; ISHIHARA, T. *et al.* Bioactivity of thyrotropin (TSH) in patientes with central hypothyroidism: comparison between *in vivo* 3,5,3'-triiodotyronine response to TSH and *in vitro* bioactivity of TSH. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.80, n. 4, p. 1124-1128, 1995.
- ILLIG, R. Congenital hypothyroidism. **Clin Endocrinol Metab**, London, v. 8, n.1, p. 49-63, mar. 1979.
- JUDD, S. J.; LAZARUS, L.; SMYTHE, G. Prolactin secretion by metoclopramide in man. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.43, p. 313-317, 1976.
- KAJI, H.; HINKLE, P. M. Thyrotropin-releasing hormone action in pituitaru cells. In: METCALF, G.; JACKSON, I. M. D. Thyrotropin- releasing hormone: biomedical significance. **Ann N Y Acad Sci**, New York, v. 553, p. 550-553, 1989.
- KOHNO, H.; WATANABE, N.; OOTSUKA, M.; *et al.* Pituitary cretinism in two sisters. **Arch Dis Child**, London, v. 55, p. 725-727, 1980.
- KOOISTRA, L.; LAANE, C.; VULSMA, T. *et al.* Motor and cognitive development in children with congenital hypothyroidism: a long term evaluation of the effects of neonatal treatment. **J Pediatr**, St. Louis, v. 124, n. 6, p. 903-909, jun 1994.
- LABBE, A.; DUBRAY, C.; GAILLARD, G. *et al.* Familial growth retardation with isolated thyroid-stimulating hormone deficiency. **Clin Pediatr**, Ossining, v. 23, n. 12, p. 675-678, dec 1984.
- LaFRANCHI, S.; HANNA, C. E.; KRAINZ, P. L.; et al. Screening for congenital hypothyroidism with specimen collection at two time periods: results of the northwest regional screening program. **Pediatrics**, Evaston, v. 76, n.5, p. 734-740, nov. 1985.
- LARSEN, P. R.; INGBAR, S. H. The thyroid gland. In: WILSON J.D.; FOSTER, D.W. **Willians Textbook of Endocrinology**. 8thed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1992, p.357-487.
- LARSEN, P.R.; DAVIES, T.F.; HAY, I.D. The thyroid gland. In: WILSON J.D.; FOSTER, D.W.; KRONENBERG, H.M.; LARSEN, P.R. **Willians Textbook of Endocrinology**. 9thed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1998, p.389-515.

- McCALLUM, R. W.; SOWERS, J. R.; HERSHMAN, J. M.; STURDEVANT, R. A. L. Metoclopramide stimulates prolactin secretion in man. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v. 42, p. 1148-1152, 1976.
- MARSHALL, W. A.; TANNER, J. M. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. **Arch Dis Child**, London, v. 45, n. 13, p. 13-23, 1970.
- MATSUDA, A.; KOSUGI, S. A homozygous missense mutation of the sodium/iodide symporter gene causing iodide transport defect. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v. 82, n. 12, p. 3966-3971, 1997.
- _____; HEREDOTOU, D. T.; RAJAN, S.; et al. A circulating biologically inactive thyrotropin caused by a mutation in the beta subunit gene. **J Clin Invest**, New York, v. 97, n.5, p. 1250-1256, 1996.
- MEDEIROS-NETO, G.; DE LACERDA, L.; WONDISFORD, F.E. Familial congenital hypothyroidism caused by abnormal and bioactive TSH due to mutations in the β -subunit gene. **TEM**, Cambridge, v. 8, n. 1, p. 15-20, 1997.
- _____; STANBURY, J. B. Familial inherited TSH deficiency. In: _____. **Inherited disorders of the thyroid system**. Boca Raton: CRC Press, 1994. p. 7-22.
- MIYAI, K.; AZUKIZAWA, M.; KUMAHARA, Y. Familial isolated thyrotropin deficiency with cretinism. **N Engl J Med**, Boston, v. 285, n. 19, p.1043-1048, nov. 1971.
- _____; ENDO, Y.; IIJIMA, Y.; et al. Serum free thyrotropin subunit in congenital isolated thyrotropin deficiency. **Endocrinol. Japon.**, v. 35, n. 3, p. 517-521, 1988.
- MORREALLE DE ESCOBAR, G. OBREGÓN, M. J.; ESCOBAR del REY, F. Fetal and maternal thyroid hormones. **Horm Res**, Basel, v.26, p.12-27, 1987.
- MOTOMURA, K.; BRENT, G. A. Mechanisms of thyroid hormone action. **Endocrinol Metab Clin North Am**, Philadelphia, v. 27, n.1, p. 1-23, mar 1998.
- NESI-FRANÇA, S. **Análise clínico-laboratorial dos pacientes com hipotireoidismo congênito diagnosticado pelo programa de rastreamento neonatal no Estado do Paraná**. Curitiba, 1997. Dissertação (Mestrado em Pediatria) - Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.
- NOBELS, F. R. E.; KWEKKEBOOM, D. J.; COOPMANS, W.; et al. A comparison between the diagnostic value of gonadotropins, α -subunit, and chromogranin-A and their response to thyrotropin-releasing hormone in clinically nonfunctioning, α -subunit-secreting, and gonadotroph pituitary adenomas. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v. 77, n. 3, p. 784-789, set 1993.
- OPPENHEIMER, J. H.; SCHWARTZ, H. L. Molecular basis of thyroid hormone-dependent brain development. **Endocr Rev**, Bethesda, v. 18, n.4, p. 462-475, aug 1997.
- ORTIZ, L.; ZANNINI, M.; DiLAURO, R.; et al. Transcriptional control of the forkhead thyroid transcription factor TTF-2 by thyrotropin, insulin-like growth factor I. **J Biol Chem**, Bethesda, v. 272, p.23334-23339, 1997.

- PIERCE, J. G.; PARSONS, T. F. Glycoprotein hormones: structure and function. **Ann Rev Biochem**, Palo Alto, v.50, p.465-495, 1981.
- POHLENZ, J.; ROSENTHAL, I. M.; WIESS, R. E.; *et al.* Congenital hypothyroidism due to mutations in the sodium/iodide symporter. **J. Clin. Invest**, New York, v. 101, n. 5, p. 1028-1035, mar 1998.
- ROSE, S. R.; MANASCO, P. K.; PEARCE, S.; NISULA, B. C. Hypothyroidism and deficiency of nocturnal thyrotropin surge in children with hypothalamic-pituitary disorders. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v. 70, n. 6, p. 1750-1755, 1990.
- REICHLIN, S. Neuroendocrinology. In: WILSON J.D.; FOSTER, D.W.; KRONENBERG, H.M.; LARSEN, P.R. **Willians Textbook of Endocrinology**. 9thed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1998, p.165-248.
- RÖJDMARK, S.; ANDERSSON, D. E. H.; SUNDBLAD, L. Calcium and calcium-antagonistic effects on prolactin and growth hormone responses to thyrotropin-releasing hormone and L-dopa in man. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v. 53, n. 3, p. 594-598, set 1981.
- ROVET, J.; EHRlich, R.; SORBARA, D. Intellectual outcome in children with fetal hypothyroidism. **J Pediatr**, St. Louis, v. 110, n. 5, p. 700-704, may 1987.
- SAMUELS, M, H.; VELDHUIS, J. D.; HENRY, P.; RIDGWAY, E. C. Pathophysiology of pulsatile and copulsatile of thyroid-stimulating hormone, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and α -subunit. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v. 71, n. 2, p. 425-432, 1990.
- _____; RIDGWAY, E. C. Central hypothyroidism. **Endocrinol Metab Clin North Am**, v.21, n.4, p.903-917, dez. 1992.
- SHUPNIK, M. A.; RIDGWAY, C.; CHIN, W.W. Molecular biology of thyrotropin. **Endocr Rev**, Bethesda, v. 10, n. 4, p.459-475, dez. 1989.
- SPENCER, C. A.; SCHWARZBEIN, D.; GUTTLER, R. B., *et al.* Thyrotropin (TRH)-releasing hormone stimulating test response employing third and fourth generation TSH-assays. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v. 76, n. 2, p. 494-498, feb 1993.
- THORNER, M. O.; LEE VANCE, M.; LAWS E. R., *et al.* The anterior pituitary. In: WILSON J.D.; FOSTER, D.W.; KRONENBERG, H.M.; LARSEN, P.R. **Willians Textbook of Endocrinology**. 9thed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1998, p.249-340.
- UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ. **Normas para apresentação de trabalhos**. 6 ed. Curitiba: Editora UFPR, 1996. Parte 2: Teses, Dissertações e Trabalhos Acadêmicos.
- _____. 6 ed. Curitiba: Editora UFPR, 1996. Parte 6: Referências Bibliográficas.
- _____. 6 ed. Curitiba: Editora UFPR, 1996. Parte 7: Citações e Notas de Rodapé.
- _____. 6 ed. Curitiba: Editora UFPR, 1996. Parte 8: Estilo e Orientação para Datilografia e Digitação.

- VIEIRA, J. G. H.; NISHIDA, S. K.; LOMBARDI, M. T.; et al. Monoclonal antibodies specific for the free alpha subunit of glycoprotein hormones and their use in the development of a sensitive immunofluorimetric assay. **Bras J Med Biol Res**, São Paulo, v. 28, n. 6, p. 633-636, 1995
- WEINTRAUB, B. D.; GESUNDHEIT, N.; TAYLOR, T.; GYVES, P. W. Effect of TRH on TSH glycosylation and biological action. In: METCALF, G.; JACKSON, I. M. D. Thyrotropin- releasing hormone: biomedical significance. **Ann N Y Acad Sci**, New York, v. 553, p. 205-213, 1989.
- WINTERS, S. J.; TROEN, P. Pituitary glycoprotein hormone α -subunit secretion after thyrotropin-releasing hormone stimulation in normal men and men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*, **Bethesda**, v. 70, n. 2, p. 544-547, 1990.
- WONDISFORD, F. E.; RADOVICK, S.; MOATES, J. M.; et al. Isolation and characterization of the human thyrotropin β -subunit gene. **J Biol Chem**, Bethesda, v. 263, n. 25, p. 12538-12542, 1988.