

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:  
ENDOCRINOLOGIA

**AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO E DO VOLUME DA TIREOIDE  
EM CRIANÇAS SAUDÁVEIS**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**TATIANE DE CAMPOS**

**Porto Alegre**

**2011**

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:  
ENDOCRINOLOGIA

**AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO E DO VOLUME DA TIREOIDE  
EM CRIANÇAS SAUDÁVEIS**

**TATIANE DE CAMPOS**

**Orientadora: Dra. Regina Helena Elnecave**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), como requisito parcial para obtenção de título de mestre em Endocrinologia.

**Porto Alegre**

**2011**

### CIP - Catalogação na Publicação

de Campos, Tatiane

Avaliação da função e do volume da tireoide em  
crianças saudáveis / Tatiane de Campos. -- 2011.  
80 f.

Orientadora: Regina Helena Elnecave.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa  
de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia,  
Porto Alegre, BR-RS, 2011.

1. hormônios tireoidianos. 2. TSH. 3. crianças. 4.  
volume tireoidiano. 5. iodo. I. Elnecave, Regina  
Helena, orient. II. Título.

## AGRADECIMENTOS

À Dra. Regina Elnecave, pela orientação, pelos ensinamentos e pela amizade.

Às crianças participantes da pesquisa e aos seus responsáveis pela disponibilidade e confiança.

Aos meus pais e a minha irmã pelo apoio e carinho.

Ao Dr. Alvaro Porto Alegre Furtado e à Dra. Mariângela Gheller Friedrich pela paciência e disposição em contribuir com este trabalho. Agradecimentos estendidos à secretária da chefia da Radiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Anara, por sua gentileza e agradável receptividade.

Às bioquímicas Joíza Lins Camargo e Patrícia Milhoransa pelo empenho, conhecimento e persistência.

À doutoranda Cassiane Bonato por toda a dedicação e ajuda.

Às acadêmicas de medicina Carine Luíze Panke e Mariana Bonilha pela agilidade e disposição.

À Dra. Polimara Spritzer pela sua sensibilidade e incentivo e ao Dr. Luis Henrique Canani pelo auxílio e pela compreensão.

À funcionária do Centro de Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Andrea Rambo pela atenção e capacidade de entendimento.

E a todos que, de certa forma, colaboraram para o desenvolvimento deste trabalho.

Esta Dissertação de Mestrado segue o formato proposto pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da UFRGS. São apresentados três manuscritos independentes sob a forma de artigos. O primeiro manuscrito é um artigo de revisão geral do tema. O segundo e o terceiro manuscritos são apresentados como artigos originais, descrevendo o trabalho de pesquisa propriamente dito, sendo que o segundo deverá ser enviado para publicação em periódico científico de circulação nacional e o terceiro para periódico de circulação internacional. A formatação diferenciada dos dois manuscritos é justificada pela escolha de diferentes revistas científicas.

## LISTA DE ABREVIATURAS

ANOVA	Análise de variância ( <i>Analysis of variance</i> )
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
DIT	Diiodotirosina
DP	Desvio padrão
ICCIDD	Conselho Internacional para Controle de Doenças Associadas à Deficiência de Iodo (International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders)
IMA	Imunométrico
IMC	Índice de massa corporal
NACB	Academia Nacional de Bioquímica Clínica (National Academy of Clinical Biochemistry)
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
MIT	Monoiodotirosina
NIS	Simporter sódio iodeto
OMS	Organização Mundial de Saúde
TBG	Globulina ligadora de tiroxina
rT3	Triiodotironina reverso
Tg	Tireoglobulina
TPO	Tireoperoxidase
TRH	Hormônio liberador de tireotrofina
TSH	Hormônio estimulador da tireoide ou tireotrofina
T2	Diiodotiroxina
T3	Triiodotironina
T3L	Triiodotironina livre
T4	Tiroxina
T4L	Tiroxina livre

## SUMÁRIO

<b>ARTIGO DE REVISÃO .....</b>	<b>9</b>
<b>FUNÇÃO TIREODIANA NA INFÂNCIA: PADRÕES DE NORMALIDADE .....</b>	<b>10</b>
Resumo.....	10
Abstract.....	11
Introdução .....	12
Estrutura da tireoide.....	12
Síntese de hormônios tireoidianos .....	13
Aspectos importantes dos hormônios tireoidianos e do TSH na vida fetal e na infância.....	14
Metodologia de dosagem de TSH, T3 e T4 .....	17
Diagnóstico de disfunção tireoidiana.....	18
Determinação de função tireoidiana normal na infância .....	19
Iodo e função tireoidiana.....	20
Volume tireoidiano normal na infância .....	22
Conclusão .....	24
Referências.....	25
Figura 1 - Via do iodo na célula folicular.....	31
Tabela 1 - Enzimas desiodases.....	32
Tabela 2 - Estudos de valores de referência para TSH em crianças.....	33
Tabela 3 - Valores de referência para volume da tireoide medido por ultrassonografia por idade e superfície corporal para crianças .....	35

<b>ARTIGO ORIGINAL 1 .....</b>	<b>36</b>
<b>AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO E DO VOLUME DA TIREOIDE EM</b>	
<b>CRIANÇAS SAUDÁVEIS.....</b>	<b>37</b>
Resumo.....	40
Abstract.....	41
Introdução .....	42
Sujeitos e métodos.....	44
Análise estatística .....	46
Resultados .....	46
Discussão.....	48
Conclusão .....	51
Referências Bibliográficas.....	52
Tabela 1 - Características e dados dos participantes do estudo.....	57
Figura 1 - Valores de TSH ( $\mu\text{UI/mL}$ ) conforme faixas de suficiência de iodo ( $\mu\text{g/L}$ ).....	58
Figura 2 - Correlação entre volume da tireoide ( $\text{cm}^3$ ) e superfície corporal ( $\text{m}^2$ ).....	59
Legendas das figuras.....	60

<b>ARTIGO ORIGINAL 2</b> .....	<b>61</b>
<b>INCIDENTAL THYROID ULTRASOUND FINDINGS IN HEALTHY CHILDREN</b> .....	<b>62</b>
Summary.....	64
Introduction .....	65
Patients and methods .....	65
Statistical analysis.....	66
Results .....	67
Discussion.....	68
Conclusion .....	70
Acknowledgments .....	71
References.....	72
Table 1. Type and number of incidental thyroid ultrasound findings, according to age and gender.....	74
Table 2. Thyroid hormone levels and urinary iodine excretion in children with normal thyroid ultrasound vs. children with incidental thyroid ultrasound changes .....	75
Fig. 1 Thyroid ultrasound of a 4-year-old female, longitudinal view. A hypoechoic area with internal echoes and partially defined margins, approximately 0.7x0.4x0.4 cm in size, is visible in the posterior portion of the middle third of the right lobe of the thyroid .....	76
Fig. 2 Thyroid ultrasound of a 4-year-old male, longitudinal view. A hypoechoic nodule with minute internal echogenic foci, approximately 0.4x0.1x0.2 cm in size, is visible in the middle third of the left lobe of the thyroid. ....	77
Fig. 3 Thyroid ultrasound of a 6-year-old female, longitudinal view. To the left of the image is the lower pole of the right lobe (PI LD). Immediately to the right is a focus of ectopic thymic tissue, showing characteristic sonographic appearance (arrow).....	78
Figure legends .....	79

## **ARTIGO DE REVISÃO**

### **FUNÇÃO TIREODIANA NA INFÂNCIA: PADRÕES DE NORMALIDADE**

## FUNÇÃO TIREODIANA NA INFÂNCIA: PADRÕES DE NORMALIDADE

### Resumo

Durante a vida fetal e a infância, os processos fisiológicos da tireoide são peculiares, sendo os hormônios tireoidianos (T3 e T4) essenciais para o crescimento e o desenvolvimento da criança. Os níveis séricos de tireotrofina (TSH) são determinantes no diagnóstico de disfunção tireoidiana. Os dados de normalidade e os fatores que influenciam os níveis de TSH em crianças são pouco conhecidos, sendo que os estudos que disponibilizam esses dados nem sempre são bem conduzidos. A síntese de hormônios tireoidianos é dependente de iodo, e a deficiência desse elemento associa-se a alterações morfológicas e volumétricas da glândula. Os valores de normalidade para volume tireoidiano na infância são influenciados pelas medidas antropométricas e variam entre populações. Atualmente, a deficiência grave de iodo tem dado lugar a patologias relacionadas à ingestão excessiva desse elemento. É importante conhecer as particularidades e os valores de referência para função tireoidiana na infância a fim de evitar prejuízos antropométricos e cognitivos.

**Descritores:** hormônios tireoidianos; TSH; crianças; volume tireoidiano; iodo; valores de referência.

## **Abstract**

Distinct physiological processes occur in the thyroid gland during intrauterine life and childhood, with thyroid hormones (T3 and T4) playing an essential role in growth and development. Serum levels of thyroid-stimulating hormone (TSH) are determining factors of the diagnosis of thyroid dysfunction. Little is known about the normal range of TSH in children and the factors that influence TSH levels in this population, and the few studies that have addressed this issue have not all been well designed and conducted. Thyroid hormone synthesis is iodine-dependent, and iodine deficiency is associated with pathological changes in the morphology and volume of the thyroid gland. The normal range of thyroid volume in children is influenced by anthropomorphic parameters, and varies among populations. Severe iodine deficiency has now been surpassed by conditions associated with excessive iodine intake. Knowledge of the peculiarities of thyroid function in childhood and of the reference ranges of thyroid function tests in this period is important for the prevention of anthropometric and cognitive impairments.

**Keywords:** thyroid hormones; TSH; children; thyroid volume; iodine; reference ranges.

## **Introdução**

Os hormônios tireoidianos (T3 - triiodotironina e T4 - tetraiodotironina ou tiroxina) exercem vários efeitos biológicos no organismo, influenciando o consumo de oxigênio, a produção de calor, o metabolismo de lipídios, carboidratos, proteínas, ácidos nucleicos e íons inorgânicos. Também possuem efeitos importantes para a ação de outros hormônios<sup>1</sup>. Na vida fetal e na infância, a tireoide apresenta particularidades fisiológicas, e os hormônios tireoidianos têm papel crucial como reguladores do crescimento, do desenvolvimento e da puberdade<sup>1,2,3</sup>. As consequências da falta desses hormônios, incluindo as decorrentes da deficiência de iodo, são conhecidas de longa data e causam danos substanciais à população infantil. Nesta revisão, abordaremos pormenores do funcionamento da tireoide no feto e na infância. Analisaremos estudos que geram intervalos de referência para o hormônio tireoestimulante ou tireotrofina (TSH) e para volume tireoidiano na infância, bem como a situação de suficiência de iodo entre crianças de idade escolar.

## **Estrutura da tireoide**

O primórdio da tireoide inicia-se como um espessamento epitelial e prolongamento mediano inferior do assoalho da faringe, visto no embrião humano no final da 3ª semana de vida<sup>3,4</sup>. Durante a embriogênese, a glândula desloca-se para a região cervical, ficando conectada à base da língua pelo ducto tireoglosso. Normalmente, esse ducto sofre fragmentação por volta do segundo mês após a concepção. A porção distal do ducto diferencia-se em tecido tireoidiano, podendo originar o lobo piramidal da glândula. Além desse, a tireoide constitui-se de dois lobos principais, o direito e o esquerdo, conectados pelo istmo<sup>4</sup>. Defeitos no processo de desenvolvimento glandular podem ocasionar agenesia, hemiagenesia e ectopia tireoidiana, assim como cisto de ducto tireoglosso<sup>1,4</sup>. Histologicamente, a glândula é composta pelos folículos,

que são preenchidos por coloide. O coloide contém a proteína tireoglobulina (Tg), precursora dos hormônios tireoidianos e serve como local de armazenamento de T3 e T4<sup>4</sup>. As células C ou parafoliculares, secretoras de calcitonina e relacionadas ao metabolismo do cálcio, também fazem parte do tecido tireoidiano<sup>4</sup>.

### **Síntese de hormônios tireoidianos**

A partir da 11<sup>a</sup> semana de gestação, a tireoide é capaz de iniciar a síntese de T4<sup>4</sup>. No entanto, é a partir da 18<sup>a</sup> semana, com a maturação do eixo hipotálamo-hipófise e o aumento das concentrações séricas de hormônio liberador de tireotrofina (TRH) e de hormônio estimulador da tireoide (TSH ou tireotrofina), que ocorre um incremento nos níveis dos hormônios tireoidianos do feto. Até esse período, o feto depende da transferência placentária do hormônio tireoidiano materno para o seu desenvolvimento<sup>3,4</sup>.

A síntese hormonal subsequente vai depender do estímulo pelo TSH, principal regulador da glândula e da disponibilidade de iodo<sup>3,4</sup>.

Para uma produção hormonal adequada, é necessária uma quantidade de iodo que permita uma captação tireoidiana de 60 a 75 µg por dia, levando em conta as perdas de aproximadamente 10 a 20 µg pelas fezes e de 100 a 150 µg pela urina, nas populações iodo suficientes<sup>4</sup>. A Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda ingestão diária de iodo de 250 µg/dia para grávidas, 150 µg/dia para adultos, 120 µg/dia para escolares (6-12 anos) e de 90 µg/dia para pré-escolares (0-5 anos)<sup>5,6</sup>. As principais fontes de iodo dietético são encontradas em peixes, algas, grãos, pães, produtos lácteos e no sal, estes últimos por adição de iodo durante seus processos de industrialização<sup>7,8</sup>.

Após sua ingestão, o iodo é absorvido no estômago e no duodeno e fica disponível para a captação pelas células foliculares, passando por uma série de reações enzimáticas até a formação das moléculas de T3 e T4<sup>7,8</sup> (Figura 1).

Dessa forma, 80% dos hormônios produzidos pela tireoide corresponderão a T4, e 20% a T3<sup>9</sup>. O T3 é mais potente que o T4 e é ele que

interage com os receptores nucleares. Sua produção provém principalmente da conversão do T4 em tecidos periféricos, pelas enzimas desiodases<sup>1,3,4</sup>. (Tabela 1). Essa conversão pode ser influenciada por várias condições, e o T3 circulante pode ser menos confiável que o T4 para refletir a produção hormonal da tireoide<sup>9</sup>.

Na corrente sanguínea, a maior parte desses hormônios circula ligada a proteínas plasmáticas (globulina ligadora de tiroxina – TBG –, transtiretina e albumina), podendo ser rapidamente mobilizados, dependendo da necessidade hormonal corpórea<sup>4</sup>. A porção não ligada ou livre é a biologicamente ativa e corresponde a 0,02% de T4 (T4L) e a 0,3% de T3 (T3L)<sup>9</sup>.

A regulação da secreção hormonal se dá por *feedback* negativo, através do T3 e do T4 sobre a hipófise e o hipotálamo<sup>9,10</sup>. O TSH apresenta variações pulsáteis e circadianas, caracterizadas por flutuações em intervalos de 1 a 2 horas e pico noturno que precede o sono. Vários fatores estão envolvidos na sua regulação. Substâncias como somatostatina e dopamina exercem papel inibitório, enquanto as vias alfa-adrenérgicas centrais participam do estímulo da secreção através do frio. O estado nutricional pode estimular o eixo através da leptina e o estresse pode induzir redução da secreção de TSH<sup>3,11</sup>.

### **Aspectos importantes dos hormônios tireoidianos e do TSH na vida fetal e na infância**

Durante a vida fetal, os níveis de TSH do feto permanecem mais elevados que os da mãe, provavelmente por imaturidade e menor sensibilidade do eixo hipotálamo-hipófise aos hormônios tireoidianos, fazendo com que, no termo, esses níveis estejam em torno de 7-10 mU/L<sup>12,13</sup>. No período pré-natal os níveis de T4 e T4L aumentam progressivamente durante a gestação. Em relação ao T3, esse período caracteriza-se por concentrações séricas mais elevadas de T3 reverso (rT3) do que de T3. Esse padrão ocorre pelo menos até a 30ª semana de gestação, visando potencializar o estado anabólico de crescimento rápido do feto e evitando termogênese tecidual excessiva. Isso é

garantido devido à alta expressão da enzima desidase tipo 3 na placenta e à baixa expressão de desidase tipo 1 nos tecidos fetais. Do mesmo modo, a atividade da enzima desidase tipo 2 está aumentada no córtex cerebral, fazendo com que o T4, ao atingir a circulação fetal, seja desviado preferencialmente para o cérebro, já que os hormônios tireoidianos são cruciais para o crescimento e a maturação cerebral<sup>14</sup>. Eles regulam genes envolvidos na mielinização e na diferenciação de células neuronais e gliais e exercem influências muito importantes sobre a migração de células no córtex cerebral, hipocampo e cerebelo<sup>14,15</sup>.

Após o nascimento, a concentração sérica de TSH do neonato sofre um aumento abrupto que inicia 30 minutos após o parto, com pico em 6 horas, alcançando valores de até 70 mU/L e reduzindo-se novamente em 3 dias<sup>12</sup>. Esse aumento decorre de uma hipotermia relativa do ambiente extrauterino. Para que a termogênese seja mantida, é necessária maior disponibilidade de hormônio tireoidiano, e o frio serve de estímulo para esse aumento. Assim, nas primeiras 48 horas de vida, observa-se também um incremento nos níveis de T4 e T3<sup>1,3,12</sup>.

Depois do 3º dia de vida, há uma lenta e progressiva diminuição da concentração de T4, T4L, T3 e TSH durante a infância. No entanto, a taxa de produção de T4 nas crianças permanece maior em relação aos adultos. Em crianças, as taxas de produção de T4 são estimadas em 5 a 6 µg/kg por dia, diminuindo lentamente, durante os primeiros anos de vida, para cerca de 2 a 3 µg/kg por dia, na faixa etária de 3 a 9 anos. Isso contrasta com a taxa de produção de T4 no adulto, que é de cerca de 1,5 µg/kg/dia<sup>12</sup>.

Na infância, a continuidade dos processos de maturação cerebral permanece dependente dos hormônios tireoidianos. No cérebro, eles continuam sendo importantes para a mielinização, para o estabelecimento de sinapses e para o desenvolvimento dos axônios e dendritos até os 2 anos de idade<sup>14,16</sup>.

De modo semelhante, o crescimento ósseo e a maturação esquelética são influenciados pelos hormônios tireoidianos. No osso, o alvo identificado desses hormônios encontra-se nas placas epifisárias, onde eles têm papel estimulatório direto sobre a proliferação e a diferenciação dos condrócitos.

Também atuam indiretamente, influenciando a secreção hipofisária de hormônio de crescimento (GH) e potencializando a ação do mesmo na placa epifisária<sup>17</sup>.

Assim, os efeitos da falta desses hormônios refletir-se-ão clinicamente conforme a idade da criança. Nos primeiros anos de vida, a deficiência hormonal não corrigida precocemente causa danos cerebrais irreversíveis e atraso da maturação esquelética e do crescimento.

Já um comprometimento da função tireoidiana, que inicie após os 3 anos de idade, é caracterizado predominantemente por desaceleração no crescimento linear e na maturação esquelética, mas não causa dano permanente no desenvolvimento cognitivo. A desaceleração do crescimento tende a ser mais afetada que o ganho de peso, e, assim, essas crianças tendem a ter sobrepeso relativo em relação à sua altura<sup>12</sup>. Talvez, por isso, na prática clínica, crianças obesas sejam submetidas com frequência à avaliação da função tireoidiana. Evidências atuais têm sugerido que os níveis séricos de TSH e T3L dessas crianças são moderadamente mais elevados que os de crianças não obesas<sup>18</sup>. Tem sido demonstrado que em torno de 15% dos obesos apresentam níveis de TSH maiores que o limite superior do normal, e que a redução do peso é acompanhada por diminuição do TSH e T3L séricos. Por esse motivo, acredita-se que essas alterações são consequência e não causa da obesidade, cujos mecanismos não estão bem esclarecidos, mas possivelmente ligados à leptina<sup>18-20</sup>.

A leptina é secretada pelo tecido adiposo, sendo seu nível sérico proporcional à massa adiposa, e, em indivíduos normais, ela tem papel de reduzir o apetite. A maioria das pessoas obesas é leptina-resistente. Os corpos neuronais produtores de TRH são inervados por axônios contendo leptina. No caso da obesidade, a hipótese é que a leptina estimularia um aumento na síntese dos hormônios tireoidianos por estímulo hipotalâmico e também por modulação da atividade das desidases e com o objetivo de aumentar o gasto energético em repouso proporcionado por concentrações mais elevadas de T3<sup>18,19</sup>. Desse modo, deve-se ter cautela ao avaliar a função tireoidiana em crianças obesas, pois é necessária uma melhor definição sobre a relação entre a obesidade e os hormônios relacionados à tireoide.

## Metodologia de dosagem de TSH, T3 e T4

Os níveis séricos dos hormônios tireoidianos e do TSH servem para o diagnóstico e para monitorar a terapia em casos de disfunção tireoidiana.

Os métodos laboratoriais de quantificação desses hormônios aperfeiçoaram-se ao longo dos anos. Atualmente, os ensaios mais utilizados para dosar TSH são os imunométricos de terceira geração, desenvolvidos por volta dos anos 1990 e que apresentam um melhor limite de detecção (em torno de 0,01 mU/L). Eles incluem técnicas enzimáticas, fluorescentes, quimioluminescentes e eletroquimioluminescentes<sup>21</sup>.

Para estabelecer as concentrações de T4 e T3 total (T3 e T4) também se emprega mais comumente a metodologia imunométrica. No entanto, é essencial lembrar que suas dosagens são influenciadas pela concentração sérica da TBG. Existem situações que aumentam a TBG e, conseqüentemente, aumentam os níveis de T3 e T4. Entre elas, podemos citar o uso de medicações como estrogênio, metadona, clofibrato e tamoxifeno, e condições fisiopatológicas como gravidez, insuficiência adrenal, AIDS, hepatite aguda e crônica. O contrário ocorre quando estamos diante de níveis diminuídos de TBG. Glicocorticoides, andrógenos e L-asparaginase são potenciais redutores da TBG, o que também pode ocorrer em casos de síndrome nefrótica, doença crítica, sepse, síndrome de Cushing, cetoacidose diabética, prematuridade extrema e deficiência congênita de TBG. Medicações como furosemida, fenitoína e carbamazepina podem deslocar os hormônios tireoidianos das proteínas ligantes, resultando em níveis subnormais de T4<sup>21</sup>.

Os métodos que mensuram os hormônios livres (T3L e T4L) são de duas categorias: os diretos, que empregam a separação física do hormônio livre do hormônio ligado à proteína; e os indiretos, que podem estimar um índice de hormônio livre com base na concentração de TBG e do hormônio total ou podem utilizar imunoenaios com anticorpos para separar a forma livre da ligada. Os métodos diretos são caros, complexos e suscetíveis a problemas técnicos. Atualmente, a maioria dos laboratórios usa imunoenaios automatizados para estimar o T4L e o T3L<sup>21-23</sup>.

De todos esses parâmetros, considera-se que o TSH representa o melhor marcador bioquímico da função tireoidiana e deve ser solicitado como único teste para triagem de disfunção glandular. Exceções ao uso isolado do TSH incluem: monitorização de doença tireoidiana, investigação de disfunção da tireoide em pacientes internados e casos de suspeita de disfunção hipotalâmico-hipofisária<sup>10</sup>. Como a maioria do T3 é proveniente de tecidos periféricos, na prática, os valores séricos de tireotrofina e tiroxina acabam sendo utilizados para estabelecer o diagnóstico de disfunção tireoidiana<sup>3,10,22</sup>.

### **Diagnóstico de disfunção tireoidiana**

O hipotireoidismo é o distúrbio mais comum da tireoide na infância<sup>8</sup>. Nível sérico de TSH aumentado em relação ao limite superior de referência, associado a T4L diminuído, determina o diagnóstico de hipotireoidismo primário<sup>10</sup>. Baixo nível sérico de T4L, concomitante a nível baixo, normal ou moderadamente elevado de TSH caracteriza o hipotireoidismo central, que pode ser hipofisário (secundário) ou hipotalâmico (terciário). Frente a esse quadro laboratorial, outros eixos endócrinos hipotalâmico-hipofisários devem ser avaliados<sup>3</sup>. Denomina-se hipotireoidismo subclínico a combinação de T4L normal, com TSH aumentado e ausência de sintomas de hipotireoidismo<sup>10,24,25</sup>.

O hipertireoidismo é diagnosticado por aumento no nível sérico de T4L combinado com um TSH suprimido<sup>10</sup>. Hipertireoidismo subclínico é definido por concentração de TSH abaixo do limite inferior de referência, com T4L normal<sup>24,26</sup>.

## Determinação de função tireoidiana normal na infância

Os estudos que determinam intervalos de referência para hormônios tireoidianos e TSH, abrangendo a faixa etária pediátrica, apresentam limitações principalmente por causa da dificuldade de obter-se amostra de crianças saudáveis. Eles costumam ser compostos por amostra heterogênea de pacientes, incluindo crianças hospitalizadas por motivos distintos, gerados de análise retrospectiva de dados e realizados com diferentes métodos laboratoriais e em diferentes países<sup>27-31</sup> (Tabela 2). Situações de estresse, jejum prolongado, hospitalização e convalescença podem induzir variações nos níveis de hormônios tireoidianos e de TSH<sup>29,32,33</sup>, restringindo a utilização desses dados por não serem representativos da população pediátrica geral<sup>29</sup>.

O grande estudo americano de saúde e nutrição (National Health and Nutrition Examination Survey – NHANES III) envolvendo mais de 10.000 pessoas sem doença tireoidiana determina a média e os limites inferiores e superiores de TSH e T4T, porém, somente avalia indivíduos a partir dos 12 anos de idade<sup>34</sup>. Sugere-se que os intervalos de referência de adultos não sejam aplicáveis para crianças devido às características próprias desse período da vida<sup>35</sup>.

Além disso, de acordo com a Academia Nacional de Bioquímica Clínica Americana (NACB), a amostra de pacientes para determinar tais parâmetros deve ser composta por indivíduos com anticorpos antitireoidianos negativos, sem bócio ou nódulos tireoidianos palpáveis, sem uso de medicações e sem história pessoal ou familiar de doença da tireoide<sup>31</sup>, o que geralmente não é levado em consideração nesses estudos.

Em 1975, níveis séricos de TSH para diagnóstico e tratamento de desordens da tireoide na infância foram estimados a partir de crianças sabidamente portadoras de doenças tireoidianas<sup>36</sup>. No Brasil, em 1980 foram descritos valores séricos de hormônios tireoidianos e de TSH de crianças sadias provenientes de creches de uma amostra constituída por 27 indivíduos<sup>37</sup>.

Um dos autores mais reconhecidos e citados em tabelas de valores de referência de TSH, T3 e T4 para crianças disponibiliza um resumo de dados de vários trabalhos americanos<sup>38</sup>. Em um de seus estudos, estabelece as mudanças quantitativas desses parâmetros em função da idade em crianças saudáveis, mas não faz triagem de história familiar de doença tireoidiana na amostra avaliada<sup>13</sup>, conforme atualmente recomenda a NACB.

Os níveis séricos dos hormônios tireoidianos e do TSH na infância são associados à idade e ao sexo<sup>2,28,30,32</sup>. A maioria dos estudos mostra que eles diminuem com o aumento da idade<sup>2,27,28,30</sup>. No entanto, a idade a partir da qual as concentrações médias permanecem constantes é variável. Alguns estudos preconizam que isso ocorre após 1 mês de idade<sup>27,35</sup>, outros, após 1 ano<sup>2</sup>, e outros acreditam que os níveis estabilizam após os 3 anos<sup>31</sup>. É controverso o papel do sexo sobre essas dosagens hormonais<sup>2,27,28,35</sup>.

Levando em conta essas variações, atenção especial deve ser dada para a definição de limite superior de normalidade para TSH, o que também é alvo de discussão acerca da população adulta<sup>39,40</sup>. O hipotireoidismo subclínico é uma condição de significância clínica e de manejo controversos<sup>41</sup>, sendo seu diagnóstico e sua prevalência dependentes do valor que será utilizado como nível superior normal de TSH. Para crianças, é questionável se uma discreta elevação do nível de TSH constitui variação da normalidade ou se realmente representa disfunção tireoidiana subjacente<sup>24</sup>.

## **Iodo e função tireoidiana**

Atualmente, a OMS, estima que quase 2 bilhões de pessoas no mundo tenham ingestão deficiente de iodo, incluindo 1/3 de todas as crianças em idade escolar. Quando as necessidades diárias de iodo não são atingidas em uma população, anormalidades funcionais decorrentes de sua carência passam a existir<sup>7</sup>. A deficiência severa de iodo pode levar a bócio endêmico, hipotireoidismo, diminuição da taxa de fertilidade, abortamento frequente, anomalias congênitas, aumento da mortalidade infantil, atraso pondero-

estatural, surdez e retardo mental. A deficiência severa de iodo intrauterino causa uma condição chamada de cretinismo, que pode ser classificada como neurológico ou mixedematoso. No primeiro, há predomínio de lesões corticais com retardo mental severo, espasticidade e surdo-mudez, sendo a disfunção tireoidiana mais tardia. No mixedematoso, além do retardo mental, há hipofunção e atrofia da tireoide marcante desde o início do quadro. Todos esses problemas são agrupados sob a denominação de desordens por deficiência de iodo<sup>5,6,7</sup>.

No Brasil, em 1953 foi promulgada a primeira lei obrigando a iodação do sal para consumo humano com o intuito de prevenir essas desordens. A iodação do sal é empregada em todo o território nacional desde 1995. Em 2003 a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), órgão responsável por monitorar o aporte de iodo no país, normalizou entre 20 e 60 mg/kg a concentração ideal de iodo no sal<sup>41,42</sup>.

Como a carência de iodo é considerada um problema de saúde pública, o estado de nutrição de iodo de uma população deve ser monitorado, podendo ser estimado por quatro indicadores: TSH sérico em recém nascidos, tireoglobulina sérica, taxa de bócio e concentração de iodo urinário<sup>7</sup>.

A ingestão deficiente de iodo de longa data (meses a anos) influencia a prevalência de bócio em uma população. Um longo período de privação de iodo faz com que a tireoide desenvolva mecanismos compensatórios na tentativa de manter níveis de T3 em limites normais. Ocorre aumento do TSH, estimulação da mitogênese folicular e hiperplasia tireoidiana para aumentar a captação de iodo<sup>42</sup>.

O iodo excretado na urina reflete mudanças de curto prazo (dias) realizadas na ingestão desse elemento. Pelas limitações dos outros métodos, a iodúria é utilizada como marcador primário do estado nutricional de iodo em uma população<sup>6,7</sup>. A recomendação da OMS é considerar normal uma média de excreção urinária de 100 a 200 µg/L em uma amostra casual de urina. Admite-se que o achado de 20% das amostras com iodúria inferior a 50 µg/L indica carência crônica de iodo<sup>7,42,43</sup>.

Por outro lado, iodúria superior a 300 µg/L é considerada elevada<sup>42</sup> e indica ingestão excessiva de iodo, o que também é prejudicial<sup>43</sup>. A tireoide tem

uma capacidade limitada para usar iodo, e o excesso agudo desse elemento inibe temporariamente a síntese de hormônios tireoidianos – efeito Wolff-Chaikoff<sup>3,8</sup>.

Em crianças, a ingestão crônica de 500 µg de iodo por dia ou mais está associada com aumento do volume da glândula, que é um sinal precoce de disfunção da tireoide<sup>7</sup>. O excesso de iodo por período prolongado está relacionado ao aumento da incidência de hipertireoidismo iodo-induzido e à doença tireoidiana autoimune<sup>7</sup>. Estudos recentes, nacionais e internacionais, têm evidenciado quantidade significativa de escolares apresentando excreção urinária de iodo excessiva mais do que deficiente<sup>45-48</sup>. Acredita-se que a exposição da tireoide à carga excessiva de iodo acione dispositivos que produzem antígenos específicos da glândula, atraindo o sistema imunocompetente com eventual produção de anticorpos antitireoidianos em indivíduos geneticamente predispostos<sup>42</sup>.

### **Volume tireoidiano normal na infância**

O peso da tireoide do adulto normal é de 6 a 20 g, dependendo do tamanho do corpo. Os lobos medem, em média, 4 cm de comprimento e de 2 a 2,5 cm de espessura e largura<sup>4,5</sup>.

O ultrassom é considerado o melhor método para estimar o volume da tireoide, pois o exame clínico pode superestimar suas dimensões<sup>49</sup>.

Na infância, a maioria dos dados sobre volume tireoidiano normal detém-se à idade escolar, e os fatores que podem afetá-lo são: idade, sexo, superfície corporal, estágio puberal, presença de patologias e, principalmente, suficiência de iodo<sup>49-52</sup>.

O aumento do volume da tireoide é denominado bócio<sup>50</sup>. Para crianças com ingestão normal de iodo, considera-se volume da tireoide ao ultrassom maior que o percentil 97 para a idade e sexo<sup>52</sup>. Quando a prevalência de bócio em escolares é superior a 5%, ela indica um problema de saúde pública<sup>51,52</sup>.

Dessa forma, a OMS disponibiliza valores de referência para volume tireoidiano em crianças saudáveis. Em 1997, foram publicados dados com base na avaliação de crianças europeias<sup>52</sup>. Trabalhos subsequentes, realizados em diferentes localidades, evidenciaram volume tireoidiano em escolares hígidos menores do que os propostos<sup>53-57</sup>, o que contribuiu para a reavaliação de tais valores.

Assim, em 2004 a OMS publicou novas normas internacionais de referência, baseada na avaliação de crianças de 6 a 12 anos de idade provenientes de áreas com suficiência de iodo da Europa, África, Pacífico e Américas do Norte e do Sul<sup>51</sup> (Tabela 3). Nesse estudo, pôde-se observar diferença significativa no volume médio da tireoide entre as crianças moradoras dos diferentes continentes, mesmo após ajuste para idade e superfície corporal. Avaliações posteriores, com crianças de outros países não incluídos nesse estudo, também demonstraram variações<sup>50,58,59</sup>. Acredita-se que essa distribuição não uniforme dos valores encontrados possa dar-se, pelo menos em parte, por fatores genéticos e ambientais, sugerindo que a determinação de valor de referência para o volume da tireoide seja específica para cada população<sup>50,57</sup>.

Existem alguns estudos em escolares brasileiros com relação a volume tireoidiano. Em 1996, Lisboa et al.<sup>49</sup> avaliaram escolares da região sul do país com objetivo de estabelecer a acurácia do exame clínico para diagnóstico de bócio e de desenvolver um índice para o diagnóstico de bócio através do exame ecográfico. Entre os resultados, foi demonstrada correlação positiva entre superfície corporal e volume tireoidiano, propiciando o desenvolvimento de um índice para detecção de bócio denominado índice eco/sup (ml/m<sup>2</sup>). O limite superior de normalidade desse índice foi considerado 6,2 ml/m<sup>2</sup>. Nessa avaliação, foram incluídas poucas crianças menores de 8 anos.

Em 2000, o projeto Thyromobil, coordenado pelo Conselho Internacional para o Controle de Doenças Associadas à Deficiência de Iodo (ICCIDD - International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders) e com o objetivo de atualizar as desordens decorrentes da deficiência de iodo, avaliou o volume tireoidiano e a iodúria de crianças de 6 a 14 anos, bem como o conteúdo de iodo em amostras de sal doméstico em oito estados brasileiros

(Pará, Maranhão, Tocantins, Goiás, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Minas Gerais e Espírito Santo), e foi observada baixa prevalência de bócio (1,4%)<sup>60</sup>. A partir desse projeto, foram analisados dados de escolares e determinados valores para volume tireoidiano de crianças brasileiras<sup>53</sup>. Nesse trabalho, foi detectada excessiva ingestão de iodo pela maioria dos escolares, e evidenciou-se volume tireoidiano relativamente menor quando comparado com aqueles de crianças europeias<sup>52</sup>. Assim, no Brasil, os dados sobre volume tireoidiano, ingestão de iodo e prevalência de bócio em crianças podem variar entre regiões e ao longo do tempo. Locais que apresentem extrema deficiência ou excesso de iodo podem não ser adequados para determinar valor de referência para volume da tireoide, pois ambas as situações podem aumentá-lo<sup>52</sup>. Além disso, estudos para padronização de volume da tireoide em pré-escolares são escassos na literatura.

## **Conclusão**

As dosagens dos hormônios tireoidianos e do TSH são importantes para o diagnóstico de disfunção da tireoide. O volume da glândula também é um indicador indireto de sua função, e ainda são controversos seus padrões de normalidade na infância. Esses deveriam ser estabelecidos a partir de uma amostra de crianças saudáveis, eutróficas, satisfazendo os critérios da NACB e levando em conta a metodologia de dosagem, a situação local de suficiência de iodo e as características específicas dos hormônios tireoidianos e do TSH em cada etapa do desenvolvimento infantil. Utilizar valores de referência confiáveis permite cuidar das crianças com mais segurança, pois embasa melhor as decisões terapêuticas. A suplementação de iodo deve ser monitorada a fim de evitar tanto a deficiência quanto a ingestão excessiva desse elemento, sendo mais um motivo para que os hábitos alimentares de crianças sejam acompanhados.

## Referências

1. Sperling, M. A. **Pediatric Endocrinology**. 3. ed. Philadelphia: Saunders, 2008.
2. Elmlinger, M. W. et al. Reference intervals from birth to adulthood for serum thyroxine (T4), triiodothyronine (T3), free T3, free T4, thyroxine binding globulin (TBG) and thyrotropin (TSH). **Clinical chemistry and laboratory medicine**, v. 39, n. 10, p. 973-979, 2001.
3. Larsen, P. R. et al. **Williams Textbook Of Endocrinology**. 11. ed. Philadelphia: Saunders, 2008.
4. Dumont, J. E. et al. **The phylogeny, ontogeny, anatomy and regulation of the iodine metabolizing thyroid**. South Dartmouth (MA): Endocrine Education Inc., jun. 2008. Disponível em: <<http://www.thyroidmanager.org>>. Acesso em: 2 dez. 2010.
5. World Health Organization. **Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers**. 2007. 3. ed. Disponível em: <[http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241595827\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241595827_eng.pdf)>. Acesso em: 10 mar. 2011.
6. Ristic-Medic, D. et al. Methods of assessment of iodine status in humans: a systematic review. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 89, n. 6, Suppl 6, p. 2052S-2069S, 2009.
7. Zimmermann, M. B.; Jooste, P. L.; Pandav, C. S. Iodine-deficiency disorders. **Lancet**, v. 372, n. 9645, p 1251-1262, 2008.
8. Setian, N. Hypothyroidism in children: diagnosis and treatment. **Jornal de Pediatria**, v. 83, n. 5 Suppl., p. 210-216, 2007.
9. Sapin, R.; Schlienger, J. L. [Thyroxine (T4) and tri-iodothyronine (T3) determinations: techniques and value in the assessment of thyroid function]. **Annales de Biologie Clinique**, v. 61, n. 4, p. 411-420, 2003.
10. Klee, G. G.; Hay, I. D. Biochemical testing of thyroid function. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, v. 26, n. 4, p. 763-775, 1997.

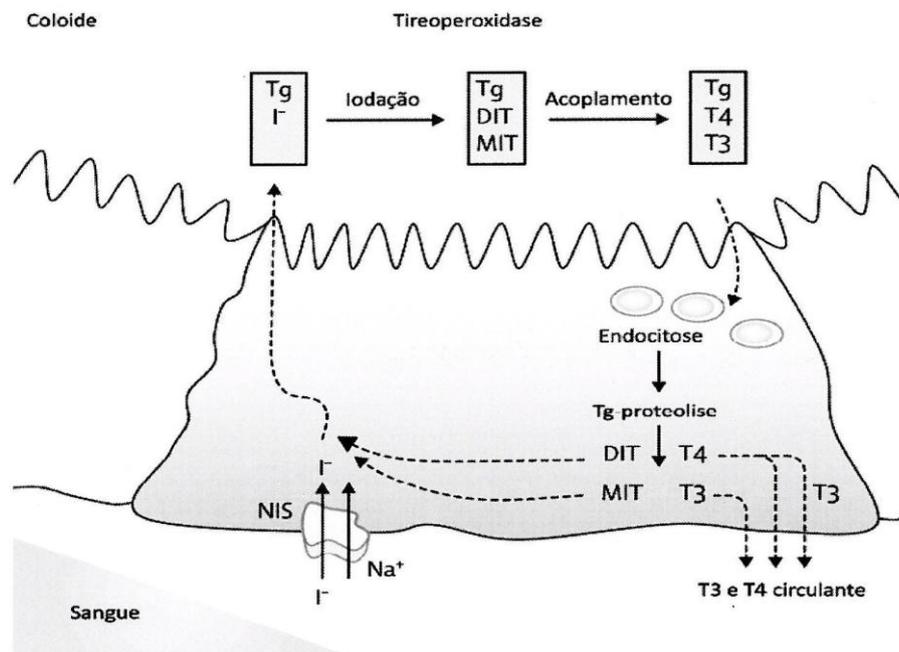
11. Moura, E. G; Moura, C. P. Regulação da síntese e secreção de tireotrofina. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 48, n. 1, p. 40-45, 2004.
12. Brown, R. S. Disorders of the thyroid gland in infancy, childhood and adolescence. South Dartmouth (MA): Endocrine Education Inc., 2009 Disponível em: <<http://www.thyroidmanager.org>>. Acesso em: 2 dez. 2010.
13. Fisher, D. A. et al. Maturation of human hypothalamic-pituitary-thyroid function and control. **Thyroid**, v. 10, n. 3, p. 229-234, 2000.
14. Bernal, J. Thyroid hormones in brain development and function. [Internet]. South Dartmouth (MA): Endocrine Education Inc., 2009 Mar. 36p. Disponível em: <<http://www.thyroidmanager.org>>. Acesso em: 2 dez. 2010.
15. Patel, J. et al. Thyroid hormones and fetal neurological development. **Journal of Endocrinology**, v. 209, n. 1, p. 1-8, 2011.
16. Bernal, J; Nunez, J. Thyroid hormones and brain development, **European Journal of Endocrinology**, v. 133, n. 4, p. 390-398, 1995.
17. Van Der Eerden, B. C.; Karperien, M.; Wit, J. M. Systemic and local regulation of the growth plate. **Endocrine Reviews**, v. 24, n. 6, p. 782-801, 2003.
18. Reinehr, T; Sousa, G; Andler, W. Hyperthyrotropinemia in obese children is reversible after weight loss and is not related to lipids. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 91, n. 8, p. 3088-3091, 2006.
19. Reinehr, T. Obesity and thyroid function. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 316, n. 2, p. 165-171, 2010.
20. Grandone, A. et al. Thyroid function derangement and childhood obesity: an Italian experience. **BMC Endocrine Disorders**, v. 10, n. 8, 2010.
21. Spencer, C. A.; Takeuchi, M.; Kazarosyan, M. Current status and performance goals for serum thyrotropin (TSH) assays. **Clinical Chemistry**, v. 42, n. 1, p. 140-145, 1996.

22. Stockigt, J. Assessment of Thyroid Function: Towards an Integrated Laboratory - Clinical Approach. **Clinical Biochemist**, v. 24, n. 4, p. 109-122, 2003.
23. Spencer, C. Thyroid Function Tests: Assay of Thyroid Hormones and Related Substances. South Dartmouth (MA): Endocrine Education Inc., 2010 Jan. Disponível em <<http://www.thyroidmanager.org>>. Acesso em: 5 jun. 2011.
24. Kaplowitz, P. B. Subclinical hypothyroidism in children: normal variation or sign of a failing thyroid gland? **International journal of pediatric endocrinology**, v. 2010, 8p. 2010.
25. Surks, M. I. et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. **Journal of the American Medical Association**, v. 291, n. 2, p. 228-238, 2004.
26. Ladenson, P. W. et al. American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction. **Archives of Internal Medicine**, v. 160, n. 11, p. 1573-1575, 2000.
27. Soldin, S. J. et al. Pediatric reference ranges on the Abbott IMx for FSH, LH, prolactin, TSH, T4, T3, free T4, free T3, T uptake, IgE, and ferritin. **Clinical Biochemistry**, v. 28, n. 6, p. 603-606, 1995.
28. Zurakowski, D.; Di Canzio, J.; Majzoub, J. A. Pediatric reference intervals for serum thyroxine, triiodothyronine, thyrotropin, and free thyroxine. **Clinical Chemistry**, v. 45, n. 7, p. 1087-1091, 1999.
29. Djemli, A. et al. Reference intervals for free thyroxine, total triiodothyronine, thyrotropin and thyroglobulin for Quebec newborns children and teenagers. **Clinical Biochemistry**, v. 37, n. 4, p. 328-330, 2004.
30. Cioffi, M. et al. Serum concentration of free T3, free T4 and TSH in healthy children. **Journal of Pediatric Endocrinology e Metabolism**, v. 14, n. 9, p. 1635-1639, 2001.
31. Kratzsch, J. et al. Reference intervals for TSH and thyroid hormones are mainly affected by age, body mass index and number of blood leucocytes, but hardly by gender and thyroid autoantibodies during the first decades of life. **Clinical Biochemistry**, v. 41, n. 13, p. 1091-1098, 2008.

32. Surks, M. I. et al. American Thyroid Association guidelines for use of laboratory tests in thyroid disorders. **Journal of the American Medical Association**, v. 263, n. 11, p. 1529-1532, 1990.
33. Marwaha, R. K. et al. Reference range of thyroid hormones in normal Indian school-age children. **Clinical Biochemistry**, v. 43, n. 1-2, p. 51-56, 2010.
34. Hollowell, J. G. et al. Serum TSH, T4 and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 87, n. 2, p. 489-499, 2002.
35. Kapelari, K. et al. Pediatric reference intervals for thyroid hormone levels from birth to adulthood: a retrospective study. **BMC Endocrine Disorders**, v. 27, n. 8, p. 15, 2008.
36. Jackson, D.; Vanderschueren-Lodeweyckx, M.; Grant, D. B. Thyrotrophin estimation in diagnosis and treatment of childhood thyroid disorders. **Archives of Disease in Childhood**, v. 50, n. 7, p. 522-555, 1975.
37. Setian, N.; Pupo, A. A. Valores séricos de hormônios tireoidianos em crianças normais. **Pediatrics (São Paulo)**, v. 2, p. 44-46, 1980.
38. Fisher, D. A. Physiological variations in thyroid hormones: physiological and pathophysiological considerations. **Clinical Chemistry**, v. 42, n. 1, p. 135-139, 1996.
39. Rosario, P. W.; Xavier, A. C.; Calsolari, M. R. TSH reference values for adult Brazilian population. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 54, n. 7, p. 603-606, 2010.
40. Dickey, R. A.; Wartofsky, L.; Feld, S. Optimal thyrotropin level: normal ranges and reference intervals are not equivalent. **Thyroid**, v. 15, n. 9, p. 1035-1039, 2005.
41. Biondi, B.; Cooper, D. S. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. **Endocrine Reviews**, v. 29, n. 1, p. 76-131, 2008.
42. Knobel, M.; Medeiros-Neto, G. Moléstias associadas à carência crônica de iodo. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 48, n. 1, p. 53-61, 2004.

43. Delange, F.; de Benoist, B. Burgi, H. ICCIDD Working Group. International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders. Determining median urinary iodine concentration that indicates adequate intake at population level. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 80, n. 8, p. 633-636, 2002.
44. Teng, W. et al. Effect of iodine intake on thyroid diseases in China. **The New England Journal of Medicine**, v. 354, n. 26, p. 2783-2793, 2006.
45. Duarte, G. C. et al. Excessive iodine intake and ultrasonographic thyroid abnormalities in schoolchildren. **Journal of Pediatric Endocrinology e Metabolism**, v. 22, n. 4, p. 327-334, 2009.
46. Zois, C. et al. High prevalence of autoimmune thyroiditis in schoolchildren after elimination of iodine deficiency in northwestern Greece. **Thyroid**, v. 13, n. 5, p. 485-489, 2003.
47. Fuse, Y. et al. Smaller thyroid gland volume with high urinary iodine excretion in Japanese schoolchildren: normative reference values in an iodine-sufficient area and comparison with the WHO/ICCIDD reference. **Thyroid**, v. 17, n. 2, p. 145-155, 2007.
48. Svensson, J. et al. Interpretation of normative thyroid volumes in children and adolescents: is there a need for a multivariate model? **Thyroid**, v. 14, n. 7, p. 536-543, 2004.
49. Lisboa, H. R. et al. Clinical examination is not accurate method of defining the presence of goiter in schoolchildren. **Clinical Endocrinology**, v. 45, n. 4, p. 471-475, 1996.
50. Kaloumenou, I. et al. Thyroid volume and echostructure in schoolchildren living in an iodine-replete area: relation to age, pubertal stage, and body mass index. **Thyroid**, v. 17, n. 9, p. 875-881, 2007.
51. Zimmermann, M. B. et al. New reference values for thyroid volume by ultrasound in iodine-sufficient schoolchildren: a World Health Organization/Nutrition for Health and Development Iodine Deficiency Study Group Report. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 79, n. 2, p. 231-237, 2004.
52. Delange, F. et al. Thyroid volume and urinary iodine in European schoolchildren: standardization of values for assessment of iodine

- deficiency. **European Journal of Endocrinology**, v. 136, n. 2, p. 180-187, 1997.
53. Rossi, A. et al. Determination of thyroid volume by ultrasound in healthy Brazilian schoolchildren. **Journal of Clinical Ultrasound**, v. 30, n. 4, p. 226-231, 2002.
54. Bakshi, D. et al. Ultrasonographic assessment of thyroid volume in Delhi children. **Journal of Pediatric Endocrinology e Metabolism**, v. 16, n. 6, p. 843-849, 2003.
55. Hess, S. Y.; Zimmermann, M. B. Thyroid volume in a national sample of iodine-sufficient swiss school children: comparison with the World Health Organization/International Council for the control of iodine deficiency disorders normative thyroid volume criteria. **European Journal of Endocrinology**, v. 142, n. 6, p. 599-603, 2000.
56. Foo, L. C. et al. Local versus WHO/International International Council for the control of iodine deficiency disorders – recommended thyroid volume reference in the assessment of iodine deficiency disorders. **European Journal of Endocrinology**, v. 140, n. 6, p. 491-497, 1999.
57. Azizi F, Delshad H, Mehrabi Y. Thyroid volumes in schoolchildren of Tehran: comparison with European schoolchildren. **Journal of Endocrinological Investigation**, v. 24, n. 10, p. 756-762, 2001.
58. González, M.; González, C. P.; Sanabria, A. [Ultrasonographic estimation of the normal volume of the thyroid gland in pediatric populations]. **Biomédica**, v. 26, n. 1, p. 95-100, 2006.
59. Marwaha, R. K. et al. Ultrasound evaluation of thyroid size: a large nationwide study of schoolchildren in India. **The National Medical Journal of India**, v. 21, n. 2, p. 69-74, 2008.
60. Rossi, A. C. et al. Searching for iodine deficiency disorders in schoolchildren from Brazil: the Thyromobil project. **Thyroid**, v. 11, n. 7, p. 661-663, 2001.



**Figura 1 - Via do iodo na célula folicular**  
(Adaptada de Zimmermann et al.⁷)

Captação de iodo pela proteína de membrana simporter de sódio (Na<sup>+</sup>)-iodeto (I<sup>-</sup>) (NIS); oxidação do iodo pela tireoperoxidase (TPO); acoplamento à tireoglobulina (Tg) para formar os precursores monoiodotirosina (MIT) e diiodotirosina (DIT); acoplamento de DIT e MIT pela TPO para formar T3 (triiodotironina) e T4 (tiroxina); endocitose das moléculas de T3 e T4 do coloide; clivagem da Tg por proteólise para liberar T3 e T4 na corrente sanguínea.

**Tabela 1** - Enzimas desiodases

<b>Enzima desiodase</b>	<b>Localização tecidual</b>	<b>Principal papel bioquímico</b>
<b>Tipo 1</b>	Fígado, rins, tireoide	Conversão T4 a T3
<b>Tipo 2</b>	Cérebro, hipófise, tecido adiposo marrom, placenta, tireoide, coração, músculo esquelético	Conversão T4 a T3
<b>Tipo 3</b>	Placenta, cérebro, epiderme, hemangiomas, tecidos fetais	Conversão T4 a rT3 Conversão T3 a T2

rT3: T3 reverso = metabólito inativo; T2: diiodotiroxina = metabólito inativo

**Tabela 2 - Estudos de valores de referência para TSH em crianças**

Estudo	n	Método de dosagem do TSH	Origem da amostra	Idade	TSH ( mU/L) (intervalo de referência)	
Jackson et al. <sup>36</sup> (Inglaterra,1975)	200	Radioimunoensaio	Não descrita	2 meses a 15 anos	Descreve valores de TSH na doença tireodiana	
Setian et al. <sup>37</sup> (Brasil, 1980)	27	Radioimunoensaio	Crianças da comunidade	5 a 12 meses: 1 a 2 anos: 3 a 4 anos:	M: <b>4.87</b> M: <b>4.88</b> M: <b>3.00</b>	F: <b>4.20 *</b> F: <b>3.30</b> F: <b>4.20</b>
Soldin et al. <sup>27</sup> (EUA,1995)	533	Imunoensaio Enzimático	Crianças hospitalizadas	1mês a 5 anos: 6 a 18 anos:	M: <b>0.55 – 7.1</b> M: <b>0.37 – 6.0</b>	F: <b>0.46 – 8.1</b> F: <b>0.36 – 6.0</b>
Zurakowski et al. <sup>28</sup> (EUA, 1999)	5817	Imunoensaio fluorescente	Crianças hospitalizadas	1 a 5 anos: 6 a 10 anos: 11 a 15 anos:	M: <b>0.7 – 6.0</b> M: <b>0.7 – 5.4</b> M: <b>0.6 – 4.9</b>	F: <b>0.7 – 5.9</b> F: <b>0.6 – 5.1</b> F: <b>0.5 – 4.4</b>
Fisher et al. <sup>38</sup> (EUA, 2000)	205	Quimioiluminescência	Crianças da comunidade	5 anos: 14 anos:	<b>2,24 *</b> <b>1,81</b>	
Elmlinger et al. <sup>2</sup> (Alemanha, 2001)	762	Quimioiluminescência	Crianças hospitalizadas	1mês a 3anos: 4 a 6 anos: 7 a 8 anos: 9 a 10 anos:	<b>0.63 – 4.12</b> <b>0.53 – 2.94</b> <b>0.80 – 3.48</b> <b>0.85 – 3.5</b>	
Cioffi et al. <sup>30</sup> (Itália, 2001)	3360	Imunoensaio fluorescente	Crianças da comunidade	2 a 7 anos: 9 a 16 anos:	<b>0.10 – 5.9</b> <b>0.20 – 6.1</b>	
Djemli et al. <sup>29</sup> (Canadá, 2004)	299	Quimioiluminescência	Crianças hospitalizadas e da comunidade	1 mês a 2 anos: 9 a 10 anos: 11 a 14 anos:	M: <b>0.7 – 5.9</b> M: <b>1.0 – 3.7</b> M: <b>0.7 – 3.9</b>	F: <b>1.0 – 5.7</b> F: <b>0.9 – 4.0</b> F: <b>0.5 – 3.4</b>
Kratzsch et al. <sup>31</sup> (Alemanha, 2008)	1004	Eletroquimioiluminescência	Crianças hospitalizadas e da comunidade	3 a 12 meses: 1 a 3 anos: 3 a 5 anos: 6 a 8 anos:	<b>0.61 – 10.7</b> <b>0.60 – 5.80</b> <b>0.63 – 5.63</b> <b>0.76 – 5.35</b>	
Kapelari et al. <sup>3</sup> (Austria, 2008)	1209	Quimioiluminescência	Crianças hospitalizadas	1 a 12 meses: 1 a 5 anos: 6 a 10 anos: 11 a 14 anos:	<b>1.12 – 8.21</b> <b>0.80 – 6.26</b> <b>0.80 – 5.40</b> <b>0.70 – 4.61</b>	

<b>Estudo</b>	<b>n</b>	<b>Método de dosagem do TSH</b>	<b>Origem da amostra</b>	<b>Idade</b>	<b>TSH ( mU/L) (intervalo de referência)</b>	
Marwaha et al. <sup>33</sup> (India, 2010)	5343	Radioimunoensaio	Crianças da comunidade	6 anos:	M: <b>1.22 – 8.56</b>	F: <b>1.46 – 9.07</b>
				7 anos:	M: <b>1.43 – 10.6</b>	F: <b>1.30 – 9.53</b>
				8 anos:	M: <b>1.30 – 7.77</b>	F: <b>1.46 – 8.47</b>
				9 anos:	M: <b>1.15 – 7.32</b>	F: <b>0.70 – 7.20</b>
				17 anos:	M: <b>1.04 – 6.13</b>	F: <b>0.70 – 5.80</b>

F = feminino; M = masculino; OBS: quando não há especificação do sexo, os autores consideraram o mesmo valor para ambos.

\* Valores médios.

Os intervalos de referência correspondem aos percentis 2.5th e 97.5th, com exceção do trabalho de Djemli et.al que corresponde aos percentis 5th e 95th.

**Tabela 3** - Valores de referência para volume da tireoide medido por ultrassonografia por idade e superfície corporal para crianças

Idade (anos)	Volume (ml)		Volume (ml)		Superfície corporal (m <sup>2</sup> )	Volume (ml)		Volume (ml)	
	Meninos		Meninas			Meninos		Meninos	
	P50	P97	P50	P97		P50	P97	P50	P97
6	1,6	2,91	1,57	2,84	0,7	1,47	2,62	1,46	2,56
7	1,8	3,29	1,81	3,26	0,8	1,66	2,95	1,67	2,91
8	2,03	3,71	2,08	3,76	0,9	1,86	3,32	1,9	3,32
9	2,3	4,19	2,4	4,32	1,0	2,1	3,73	2,17	3,79
10	2,59	4,73	2,76	4,98	1,1	2,36	4,2	2,47	4,32
11	2,92	5,34	3,17	5,73	1,2	2,65	4,73	2,82	4,92
12	3,3	6,03	3,65	6,59	1,3	2,99	5,32	3,21	5,61
					1,4	3,36	5,98	3,66	6,4
					1,5	3,78	6,73	4,17	7,29
					1,6	4,25	7,57	4,76	8,32

P50 = percentil 50<sup>th</sup>; P97 = percentil 97<sup>th</sup>

Adaptado de Zimmermann et al.<sup>51</sup>

**ARTIGO ORIGINAL 1**

**AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO E DO VOLUME DA TIREOIDE EM CRIANÇAS  
SAUDÁVEIS**

## **AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO E DO VOLUME DA TIREOIDE EM CRIANÇAS SAUDÁVEIS**

**Título abreviado:** Função e volume da tireoide em crianças saudáveis

**Autores:** Tatiane de Campos<sup>1</sup>, Cassiane C. Bonato<sup>2</sup>, Carine L. Panke<sup>3</sup>, Mariana M. Bonilha<sup>3</sup>, Regina H. Elnecave<sup>4</sup>.

<sup>1</sup> Pediatra. Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS.

<sup>2</sup> Endocrinologista. Mestre em endocrinologia pela UFRGS, Porto Alegre, RS. Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas - Endocrinologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS.

<sup>3</sup> Acadêmica de medicina, UFRGS, Porto Alegre, RS.

<sup>4</sup> Doutora em Endocrinologia pela UFRGS. Professora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, UFRGS. Médica Endocrinologista Pediatra contratada do Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS.

**Declaração de conflito de interesse:** Nada a declarar

**Instituição:** Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS.

**Correspondência:**

Regina Helena Elnecave

Serviço de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2350, Prédio 12, 4º andar

CEP: 90035-003 – Porto Alegre, RS

Telefone/Fax: +55 (51) 3359.8127

Endereço eletrônico: rhelnecave@gmail.com

**Contato pré-publicação:**

Tatiane de Campos

Rua Ramiro Barcelos, 2350, Prédio 12, 4º andar

CEP: 90035-003 – Porto Alegre, RS

Telefone: +55 (51) 9334.4040

Fax: +55 (51) 3316.8777

Endereço eletrônico: taticamposs@yahoo.com.br

**Fonte financiadora:** Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA); Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, UFRGS.

**Contagem total das palavras do texto:** 2.416 palavras

**Contagem total das palavras do resumo:** 174 palavras

**Número de tabelas e figuras:** 1 tabela e 2 figuras

## Resumo

**Objetivo:** Avaliar a função tireoidiana de crianças saudáveis, conforme as recomendações da Academia Nacional de Bioquímica Clínica Americana.

**Métodos:** Estudo transversal. A função tireoidiana de 71 crianças saudáveis de 3 a 8 anos foi mensurada por meio dos níveis séricos de tireotrofina (TSH), tiroxina (T4) e T4 livre, com avaliação adicional ultrassonográfica do volume da tireoide e determinação da iodúria.

**Resultados:** O valor médio de TSH encontrado foi de 3,15  $\mu$ UI/mL, com intervalo de confiança de 95% de 0,56 a 5,73  $\mu$ UI/mL. O volume da tireoide correlacionou-se positivamente com a idade e a superfície corporal ( $r = 0,58$  e  $0,62$ ). A maioria das crianças (43,9%) apresentou iodúria entre 200 e 300  $\mu$ g/L.

**Conclusões:** Neste estudo preliminar incluindo crianças saudáveis de 3 a 8 anos, observou-se que os valores de TSH são maiores do que os atualmente considerados normais para adultos brasileiros. No entanto, não parecem tão elevados quanto os propostos por outras referências para crianças nessa faixa etária. O volume da tireoide e os níveis de iodúria não estiveram relacionados aos níveis de TSH.

**Palavras-chave:** Glândula tireoide, valores normais, crianças.

**Abstract**

**Objective:** To assess thyroid function in a sample of healthy children according to National Academy of Clinical Biochemistry recommendations.

**Methods:** Cross-sectional study of 71 healthy children aged 3 to 8 years. Serum levels of thyrotropin (TSH), thyroxine (T4), and free T4 were measured, as well as thyroid volume (via ultrasound) and urinary iodine excretion.

**Results:** Mean serum TSH levels were 3.15  $\mu\text{UI/mL}$  (95%CI 0.56-5.73  $\mu\text{UI/mL}$ ). Thyroid volume correlated positively with age ( $r = 0.58$ ) and body surface area ( $r = 0.62$ ). Most children (43.9%) had urinary iodine levels of 200-300  $\mu\text{g/L}$ .

**Conclusions:** In this preliminary study of healthy children between the ages of 3 and 8, TSH levels were found to be above the current reference range for Brazilian adults. They were not, however, as elevated as those proposed elsewhere in the literature for children in this age range. Thyroid volume and urinary iodine excretion were not associated with TSH levels.

**Keywords:** thyroid gland, reference ranges, children.

## Introdução

A disfunção tireoidiana em crianças é particularmente danosa por acarretar prejuízos ao desenvolvimento cognitivo e pondero-estatural<sup>1</sup>. Na vida fetal e na infância, a função da tireoide apresenta características peculiares. Logo após o nascimento, os níveis do hormônio tireoestimulante ou tireotrofina (TSH) podem chegar a valores muito elevados, diminuindo lenta e progressivamente ao longo da infância<sup>1</sup>. Os níveis séricos de TSH são determinantes para o diagnóstico de disfunção tireoidiana, e existem questionamentos acerca do seu limite superior normal inclusive para adultos<sup>2</sup>. Para crianças, acredita-se que uma discreta elevação do TSH possa corresponder à variante fisiológica<sup>3</sup>. Definir os valores normais de TSH na infância é difícil, uma vez que os livros-textos utilizam resultados provenientes de estudos nem sempre bem conduzidos. Esses trabalhos utilizam métodos laboratoriais diversos, por vezes obsoletos, e são controversos com relação à influência da idade, do sexo e do peso<sup>4</sup> sobre a função tireoidiana. Alguns incluem crianças hospitalizadas<sup>5,6</sup> e não empregam critérios recomendados por órgãos de bioquímica clínica para a seleção da amostra dos indivíduos, originando valores de referência divergentes. A Academia Nacional de Bioquímica Clínica Americana (National Academy of Clinical Biochemistry, NACB) aconselha que a amostra dos indivíduos seja composta por voluntários saudáveis, sem história familiar de patologia tireoidiana, sem uso de medicações, sem doenças crônicas, sem bócio visível ou palpável e com anticorpos antitireoidianos negativos<sup>7</sup>. Para crianças, a NACB recomenda que os limites de referência sejam relacionados à idade, visto que o eixo hipotálamo-hipófise-tireoide passa por maturação até o final da puberdade<sup>7</sup>.

Dentro desse mesmo contexto, os valores de referência para volume da tireoide em crianças variam conforme o desenvolvimento e entre populações. A prevalência de bócio em escolares é um dos indicadores de deficiência de iodo, e a Organização Mundial de Saúde (OMS) disponibiliza padrões internacionais de referência para volume tireoidiano em escolares<sup>8</sup>. No entanto, em decorrência de diferenças genéticas, ambientais e de suficiência de iodo, tem sido sugerido que esses valores sejam específicos para cada população<sup>9</sup>. O iodo é um componente fundamental dos hormônios tireoidianos, e mais de 90% de suas perdas corporais correspondem à excreção renal. A maneira mais acessível de refletir a ingestão recente desse micronutriente é determinando sua concentração urinária (iodúria)<sup>10</sup>. Após a implementação de programas de adição de iodo ao sal com vistas a prevenir as desordens decorrentes da sua deficiência, observou-se que escolares de vários países têm apresentado ingestão excessiva desse elemento<sup>10,11</sup>. O excesso de iodo por período prolongado ocasiona alteração funcional da tireoide e está associado ao aumento do volume da glândula e da frequência de hipotireoidismo subclínico e de tireoidite autoimune<sup>12-14</sup>.

Em virtude das discrepâncias nos valores de normalidade de TSH e volume da tireoide em crianças, o objetivo deste estudo foi determinar a função tireoidiana de crianças saudáveis, conforme recomendação da NACB, através da avaliação dos níveis hormonais de TSH, tiroxina total (T4), tiroxina livre (T4L), anticorpos antitireoperoxidase (anti-TPO), da aferição do volume da tireoide e da iodúria.

## Sujeitos e métodos

Estudo com delineamento transversal, realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil.

Foram selecionadas 71 crianças saudáveis, entre junho de 2010 e agosto de 2011, que satisfizessem os critérios clínicos da NACB e com idade entre 3 e 8 anos, procedentes da comunidade de Porto Alegre (Brasil) e região metropolitana. Incluíram-se somente pré-púberes com peso e altura entre os percentis 15th e 85th das curvas de peso (kg) e com estatura (cm) e/ou índice de massa corporal (IMC) entre os percentis 15th e 85th, conforme critério de eutrofismo das curvas de crescimento da OMS de 2006<sup>15</sup>.

A superfície corporal de cada criança foi calculada pela fórmula de Mosteller:  $\sqrt{\text{peso (kg)} \times \text{altura (cm)} / 3.600 \text{ (m}^2\text{)}}^{16}$ .

Realizou-se coleta de sangue para dosagem sérica de TSH, T4, T4L (equipamento Advia Centaur XP, Bayer, Irlanda) e anti-TPO (equipamento Immulite 2000, Diagnostic Products Corporation, EUA) por quimioluminescência. Os valores de referência dos kits para adultos eram de 0,35-5,5  $\mu\text{UI/mL}$  para TSH, 3,2-12,6  $\mu\text{g/dL}$  para T4 e 0,70-1,90  $\text{ng/dL}$  para T4L. O anti-TPO foi considerado positivo quando apresentava valor acima de 35  $\text{UI/mL}$ . Os coeficientes de variação para TSH, T4, T4L e anti-TPO eram respectivamente de 6, 8,3, 8,5 e 8,2%.

A ultrassonografia da tireoide foi realizada com a criança em posição supina e o pescoço em leve extensão e por um mesmo radiologista, que determinou o volume e avaliou o parênquima tireoidiano. Utilizou-se o aparelho Aloka Alpha 10, equipado com transdutor linear multifrequencial (7 a 12 MHz) para estimar o volume da tireoide ( $\text{cm}^3$ ). Para cada lobo tireoidiano, foi medido

o diâmetro máximo do seu comprimento (diâmetro longitudinal), largura (diâmetro transversal) e espessura (diâmetro anteroposterior). O volume de cada lobo foi calculado pela fórmula: comprimento x largura x espessura x 0,52. O volume total correspondeu à soma de volumes dos dois lobos, sem incluir o istmo, estando de acordo com o recomendado pela OMS<sup>17</sup>, e foi correlacionado com altura, peso, idade e superfície corporal.

Amostras de urina foram coletadas no período da manhã e armazenadas a -20 °C até a dosagem de iodo. Esta foi realizada por método colorimétrico e se baseou na reação de Sandell-Kolthoff, que detecta o iodo de modo indireto, através da monitoração da redução do sulfato cérico amoniaco. Foi utilizado persulfato de amônio como agente digestor das amostras de urina, conforme descrito por Pino<sup>18</sup>, e a técnica seguiu protocolo de Esteves et al.<sup>19</sup>. Os resultados da iodúria foram expressos em microgramas por litro ( $\mu\text{g/L}$ ) de urina e classificados, de acordo com o Comitê Internacional de Controle das Desordens por Deficiência de Iodo (International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders, ICCIDD): deficiência grave de iodo se menor que 20  $\mu\text{g/L}$ ; deficiência moderada se entre 20 e 49  $\mu\text{g/L}$ ; deficiência leve se entre 50 e 99  $\mu\text{g/L}$ ; adequada ou suficiência de iodo se entre 100 e 199  $\mu\text{g/L}$ . Quando entre 200 e 299  $\mu\text{g/L}$ , é mais que adequada, e quando maior de 300  $\mu\text{g/L}$ , é excessiva<sup>10,17</sup>.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa da instituição, e todos os pais ou responsáveis assinaram termo de consentimento informado.

## **Análise estatística**

O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para avaliar a distribuição das variáveis.

Analisaram-se, descritivamente, com determinação de média e desvio padrão (DP), as medidas antropométricas (peso, altura, IMC, superfície corporal), nível sérico de TSH, T4, T4L e iodúria. Os limites de referência foram calculados como média  $\pm$  1,96 x DP. O grupo total de crianças foi categorizado de acordo com a idade em pré-escolares (3, 4 e 5 anos) e escolares (6, 7 e 8 anos) para comparação dos parâmetros tireoidianos acima mencionados, aplicando-se teste *t* de Student. O mesmo foi utilizado para detectar diferenças entre os sexos.

Através do Coeficiente de Pearson estabeleceram-se a magnitude e o sentido das associações entre volume tireoidiano, medidas antropométricas, iodúria e TSH.

Aplicou-se ANOVA para verificar diferenças nos níveis de TSH conforme a iodúria.

O nível de significância estatística adotado foi de 5%. Os dados foram analisados pelo programa Statistical Package for Social Science (SPSS) 18.0.

## **Resultados**

No total, foram avaliadas 71 crianças, sendo 37 pré-escolares (19 meninas e 18 meninos) e 34 escolares (17 meninas e 17 meninos). As características gerais dos participantes do estudo e os valores médios de TSH, T4, T4L e iodúria estão representados na Tabela 1. Baseado na média e no DP encontrados para TSH, o limite inferior e superior de TSH em toda a amostra

foi de 0,56 e 5,73  $\mu\text{UI/mL}$ . Os valores médios de TSH não diferiram estatisticamente entre pré-escolares ( $3,23 \pm 1,39 \mu\text{UI/mL}$ ) e escolares ( $3,05 \pm 1,25 \mu\text{UI/mL}$ ) e entre os sexos.

Os níveis de T4 e T4L também não diferiram por faixa etária e por sexo. Em nenhuma criança os valores de anticorpos anti-TPO foram iguais ou superiores a 35 UI/mL.

O iodo foi medido em 66 amostras de urina, uma vez que cinco espécimes foram extraviados. Em 10 amostras (15,1%) a iodúria foi entre 50 e 100  $\mu\text{g/L}$ , em 14 (21,2%) foi entre 100 e 200  $\mu\text{g/L}$ , 29 (43,9%) foi entre 200 e 300  $\mu\text{g/L}$  e 13 (19,6%) maior que 300  $\mu\text{g/L}$ , sendo o valor máximo encontrado de 456  $\mu\text{g/L}$  e o mínimo de 56  $\mu\text{g/L}$ . Os níveis médios de TSH para cada uma das faixas de suficiência de iodo não diferiam estatisticamente (Figura 1). A iodúria foi semelhante entre de pré-escolares e escolares ( $p = 0,320$ ) e entre os sexos. Não se observou correlação entre iodúria e volume tireoidiano ( $r = 0,071$ ).

O volume tireoidiano não apresentou variações entre meninos e meninas e correlacionou-se positivamente com idade, peso, superfície corporal e altura ( $r = 0,58; 0,626; 0,626; 0,602$ ) (Figura 2). A correlação com IMC foi regular ( $r = 0,4$ ).

Do total de crianças submetidas à avaliação ecográfica da tireoide, 21 (29,5%) apresentaram evidência de alterações no parênquima tireoidiano (dados relatados em outro artigo). Retirando-se essas crianças da amostra os valores séricos de TSH, T4, T4L não se modificaram.

## Discussão

Torna-se difícil a comparação dos valores hormonais de TSH encontrados em nosso trabalho com estudos semelhantes na infância, tendo em vista a diferença na especificidade dos imunoenaios empregados<sup>20,21</sup>, o modo como as amostras foram selecionadas e as diferenças ambientais e genéticas entre indivíduos de países diversos<sup>21,22</sup>. Além disso, a estratificação etária dos trabalhos nem sempre é a mesma, como no caso de Soldin et al.<sup>22</sup>, que incluem crianças de 1 mês a 5 anos no mesmo grupo para determinar a média de TSH. Já Djemli et al.<sup>23</sup> não dispõem de dados normais de TSH para idades de 3 a 8 anos. No nosso trabalho, o valor médio de TSH foi de 3,15 m/mL, não diferindo entre as faixas etárias de 3 a 5 e de 6 a 8 anos. A maioria dos estudos mostra que os níveis de TSH diminuem com o aumento da idade<sup>6,22,24</sup>. No entanto, a idade a partir da qual as concentrações médias permanecem constantes é variável. Alguns estudos preconizam que isso ocorre após 1 mês de idade<sup>22,25</sup>, e outros acreditam que os níveis estabilizam-se e igualam-se à população adulta após 1 ano<sup>20</sup>.

Recentemente, foi realizado estudo com a população adulta brasileira de acordo com normas da NACB para determinar valores de referência de TSH<sup>26</sup>. O limite superior de TSH encontrado no referido estudo foi em torno de 3,5 µUI/mL, mas os autores enfatizam que seus resultados não podem ser extrapolados para crianças. Nosso estudo em crianças inclui um grupo muito pequeno, mas sugere que os valores médios de TSH não se alteram entre 3 e 8 anos e são maiores que os de adultos, conforme Rosario et al.<sup>26</sup>.

O tamanho da nossa amostra é pequeno, mas o valor médio de TSH não variou entre diferentes faixas de suficiência de iodo, e nenhuma de nossas

crianças apresentava anti-TPO positivo. Os níveis médios de T4 e de T4L eram semelhantes aos valores relatados em outras publicações tanto para adultos quanto para crianças<sup>6,27</sup>. Esses achados sugerem que o valor médio de TSH que encontramos não se deve a condições patológicas e pode refletir o processo fisiológico de maturação do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide.

Em 2005, um grupo alemão propôs, para adultos, a inclusão de um exame ultrassonográfico sem evidência de alterações parenquimatosas da tireoide como critério de seleção da amostra de indivíduos para a definição da faixa de referência de TSH, objetivando minimizar o risco de superestimá-la pela inclusão de indivíduos com doença tireoidiana silente<sup>27</sup>. No entanto, é discutível se esse critério deve ser levado em consideração, pois outros estudos já demonstraram que os níveis de TSH são semelhantes entre indivíduos normais com e sem alterações ecográficas<sup>2</sup>. Na nossa avaliação, também não observamos diferença significativa nos valores dos hormônios tireoidianos e do TSH quando excluímos as crianças com anormalidades tireoidianas estruturais da amostra.

Além de identificar alterações parenquimatosas, a ultrassonografia é o método mais preciso para determinação do volume tireodiano<sup>28</sup>. O volume da tireoide de escolares brasileiros saudáveis já havia sido determinado, porém a maior parte das crianças incluídas nessa avaliação prévia apresentava iodúria excessiva<sup>28</sup>. O excesso de iodo poderia ter influenciado o volume tireodiano<sup>13,15</sup>, minimizando a aplicabilidade desses valores como padrões de normalidade. Em nosso estudo, os valores médios foram semelhantes aos já publicados. Comparando nossos resultados com os valores de referência internacionais da OMS<sup>8</sup>, notamos valores médios maiores. No estudo da OMS,

populações de diferentes continentes e com iodúrias distintas foram incluídas, sendo detectadas diferenças no volume médio da tireoide mesmo após ajuste para idade e superfície corporal entre as populações, fortalecendo a ideia de que a definição de valor de referência para volume da tireoide deve ser população-específica. Nossos dados de volume tireoidiano para crianças com superfície corporal menor que 0,7 m<sup>2</sup> são pioneiros na literatura. Embora não seja um parâmetro avaliado de rotina, existem situações clínicas em que a detecção precoce de redução do tamanho da glândula é importante, conforme descrito por Bonato et al.<sup>29</sup>. Em nosso estudo, observou-se que o volume tireoidiano correlaciona-se melhor à superfície corporal, embora não seja muito diferente da correlação com a idade, altura e peso. No entanto, ao contrário de outro estudo<sup>28</sup>, a correlação com IMC foi menor.

A maioria das crianças de nosso trabalho apresentou iodúria considerada mais que adequada (entre 200 e 300 µg/L), conforme a classificação do ICCIDD, mas não excessiva (maior que 300 µg/L), como a detectada em outras áreas do país<sup>11</sup>. Além da heterogeneidade geográfica e da dieta, o fato de termos coletado todas as amostras de urina no período da manhã pode ter favorecido o encontro de iodúrias menores. Já foi demonstrado que a concentração urinária de iodo segue um ritmo circadiano, sendo os mais baixos níveis encontrados pela manhã (8-11 horas), com picos de 4 a 5 horas após as refeições<sup>30</sup>. Não podemos afirmar se os valores encontrados de iodúria neste trabalho refletem excesso de ingestão ou de concentração de iodo no sal, pois não avaliamos os hábitos alimentares e a quantidade de iodo em amostras do sal consumido por essas crianças.

Justificamos o pequeno tamanho de nossa amostra pela dificuldade de recrutar crianças saudáveis com os critérios seleção estabelecidos cujos responsáveis estivessem dispostos a autorizar coleta de sangue. Para determinar valores de referência de TSH, a NACB recomenda 120 voluntários saudáveis<sup>10</sup>, e estudos com mais crianças, talvez multicêntricos, empregando o mesmo método laboratorial e os mesmos critérios de seleção de amostra, podem ser mais definitivos.

### **Conclusão**

Neste estudo preliminar incluindo crianças saudáveis de 3 a 8 anos, observou-se que os valores de TSH são maiores do que os atualmente considerados normais para adultos brasileiros. No entanto, não parecem tão elevados quanto os propostos por outras referências para crianças nessa faixa etária. O volume da tireoide e os níveis de iodúria não estiveram relacionados aos níveis de TSH.

## Referências Bibliográficas

1. Brown RS. Disorders of the thyroid gland in infancy, childhood and adolescence. [Internet]. South Dartmouth (MA): Endocrine Education Inc.; 2009 Nov [citado 2010 Dec 2]. 49p. Disponível em: <http://www.thyroidmanager.org>
2. Brabant G, Beck-Peccoz P, Jarzab B, Laurberg P, Orgiazzi J, Szabolcs I, et al. Is there a need to redefine the upper normal limit of TSH? *Eur J Endocrinol.* 2006;154:633-7.
3. Kaplowitz PB. Subclinical hypothyroidism in children: normal variation or sign of a failing thyroid gland? *Int J Pediatr Endocrinol.* 2010;2010:281453.
4. Reinher T, de Sousa G, Andler W. Hyperthyrotropinemia in obese children is reversible after weight loss and is not related to lipids. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:3088-91.
5. Zurakowski D, Di Canzio J, Majzoub JA. Pediatric reference intervals for serum thyroxine, triiodothyronine, thyrotropin, and free thyroxine. *Clin Chem.* 1999;45:1087-91.
6. Kratzsch J, Schubert G, Pulzer F, Pfaeffle R, Koerner A, Dietz A, et al. Reference intervals for TSH and thyroid hormones are mainly affected by age, body mass index and number of blood leucocytes, but hardly by gender and thyroid autoantibodies during the first decades of life. *Clin Biochem.* 2008;41:1091-8.
7. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolvx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid.* 2003;13:3-126.

8. Zimmermann MB, Hess SY, Molinari L, De Benoist B, Delange F, Braverman LE, et al. New reference values for thyroid volume by ultrasound in iodine-sufficient schoolchildren: a World Health Organization/Nutrition for Health and Development Iodine Deficiency Study Group Report. *Am J Clin Nutr.* 2004;79:231-7.
9. Kaloumenou I, Alevizaki M, Ladopoulos C, Antoniou A, Duntas LH, Mastorakos G, et al. Thyroid volume and echostructure in schoolchildren living in an iodine-replete area: relation to age, pubertal stage, and body mass index. *Thyroid.* 2007;17:875-81.
10. Zimmermann MB, Jooste PL, Pandav CS. Iodine-deficiency disorders. *Lancet.* 2008;372:1251-62.
11. Duarte GC, Tomimori EK, de Camargo RY, Catarino RM, Ferreira JE, Knobel M, et al. Excessive iodine intake and ultrasonographic thyroid abnormalities in schoolchildren. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2009;22:327-34.
12. Zois C, Stavrou I, Kalogera C, Svarna E, Dimoliatis I, Seferiadis K, et al. High prevalence of autoimmune thyroiditis in schoolchildren after elimination of iodine deficiency in northwestern Greece. *Thyroid.* 2003;13:485-9.
13. Teng W, Shan Z, Teng X, Guan H, Li H, Teng D, et al. Effect of iodine intake on thyroid diseases in China. *N Engl J Med.* 2006;354:2783-93.
14. Zhao J, Wang P, Shang L, Sullivan KM, van der Haar F, Maberly G. Endemic goiter associated with high iodine intake. *Am J Public Health.* 2000;90:1633-5.

15. World Health Organization. [Internet]. The WHO Child Growth Standards. [citado 2010 jun 10] Disponível em <http://www.who.int/childgrowth/standards/en/>
16. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med.* 1987;317:1098.
17. World Health Organization, Unicef, ICIDD. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers. 3rd ed. Geneva: WHO; 2007. [citado 2011 jan 5]. Disponível em: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241595827\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241595827_eng.pdf)
18. Pino S, Fang SL, Braverman LE. Ammonium persulfate: a safe alternative oxidizing reagent for measuring urinary iodine. *Clin Chem.* 1996;42:239-43.
19. Esteves RZ, Kasamatsu TS, Kunii IS, Furuzawa GK, Vieira JG, Maciel RM. Desenvolvimento de um método para determinação da iodúria e sua aplicação na excreção urinária de iodo em escolares brasileiros. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007;51:1477-84.
20. Elmlinger MW, Kühnel W, Lambrecht HG, Ranke MB. Reference intervals from birth to adulthood for serum thyroxine (T4), triiodothyronine (T3), free T3, free T4, thyroxine binding globulin (TGB) and thyrotropin (TSH). *Clin Chem Lab Med.* 2001;39:973-9.
21. Marwaha RK, Tandon N, Desai A, Kanwar R, Grewal K, Aggarwal R, et al. Reference range of thyroid hormones in normal Indian school-age children. *Clin Biochem.* 2010;43:51-6.
22. Soldin SJ, Morales A, Albalos F, Lenherr S, Rifai N. Pediatric reference ranges on the Abbott IMx for FSH, LH, prolactin, TSH, T4, T3, free T4, free T3, T uptake, IgE, and ferritin. *Clin Biochem.* 1995;28:603-6.

23. Djemli A, Van Vliet G, Belgoudi J, Lambert M, Delvin EE. Reference intervals for free thyroxine, total triiodothyronine, thyrotropin and thyroglobulin for Quebec newborns children and teenagers. *Clin Biochem.* 2004;37:328-30.
24. Cioffi M, Gazzerro P, Vietri MT, Magnetta R, Durante A, D'Auria A, et al. Serum concentration of free T3, free T4 and TSH in healthy children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001;14:1635-9.
25. Kapelari K, Kirchlechner C, Högler W, Schweitzer K, Virgolini I, Moncayo R. Pediatric reference intervals for thyroid hormone levels from birth to adulthood: a retrospective study. *BMC Endocr Disord.* 2008;8:15.
26. Rosario PW, Xavier AC, Calsolari MR. Valores de referência do TSH para a população brasileira adulta. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2010;54:603-6.
27. Kratzsch J, Fiedle GM, Leichtle A, Brügel M, Buchbinder S, Otto L, et al. New reference intervals for thyrotropin and thyroid hormones based on National Academy of Clinical Biochemistry criteria and regular ultrasonography of the thyroid. *Clin Chem.* 2005;51:1480-6.
28. Rossi A, Tomimori E, Camargo R, Medeiros-Neto G. Determination of thyroid volume by ultrasound in healthy Brazilian schoolchildren. *J Clin Ultrasound.* 2002;30:226-31.
29. Bonato C, Severino RF, Elnecave RH. Reduced thyroid volume and hypothyroidism in survivors of childhood cancer treated with radiotherapy. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008;21:943-9.
30. Als C, Helbling A, Peter K, Haldimann M, Zimmerli B, Gerber H. Urinary iodine concentration follows a circadian rhythm: a study with 3023 spot

urine samples in adults and children. *J Clin Endocrinol Metab.*  
2000;85:1367-9.

**Tabela 1** - Características e dados dos participantes do estudo

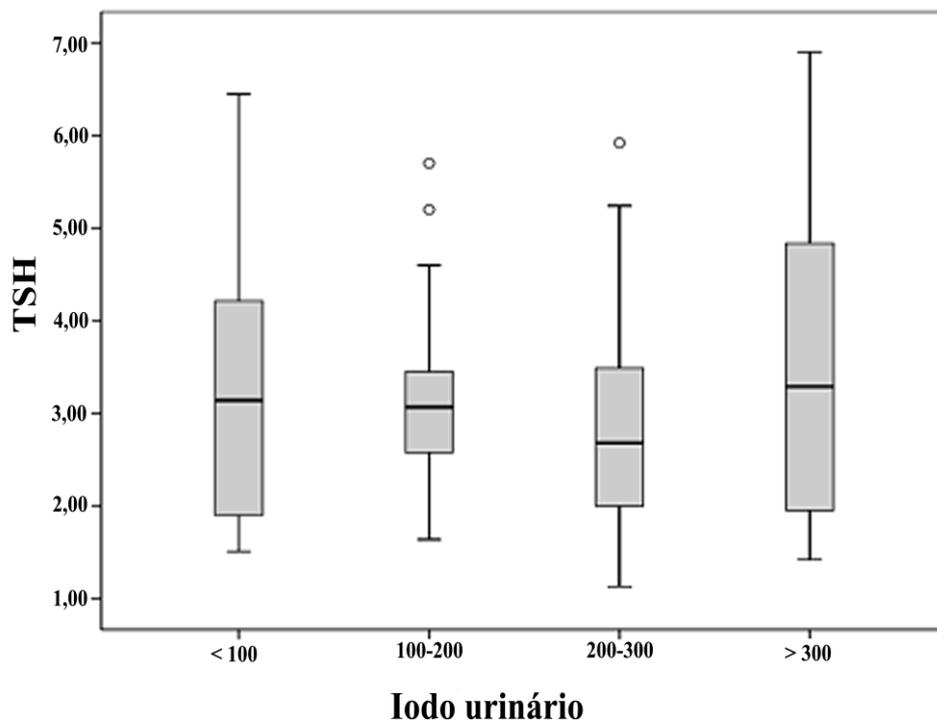
	Meninos (n = 35)	Meninas (n = 36)	Todos (n = 71)	p*
Idade (anos)	5,83±1,61	5,67±1,59	5,75±1,59	0,686
Peso (kg)	22±4,6	21,3±4,2	21,6±4,4	0,506
Altura (cm)	115,5±11	114,4±9,4	114,9±10,2	0,659
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	16,2±0,76	16,08±0,97	16,1±0,87	0,568
SC (m <sup>2</sup> )	0,83±0,12	0,81±0,11	0,82±0,12	0,549
TSH (μUI/mL)	3,06±1,37	3,2±1,28	3,15±1,32	0,607
T4 (μg/dL)	9,9±1,72	10,1±1,6	10±1,68	0,558
T4L (ng/dL)	1,18±0,14	1,20±0,17	1,19±0,15	0,544
IU (μg/L)	228±105	212±99	220,3±101	0,518

IMC = índice de massa corporal; IU = iodo urinário; SC = superfície corporal; T4 = tiroxina total; T4L = tiroxina livre; TSH = tireotrofina.

Dados são mostrados como média ± desvio padrão.

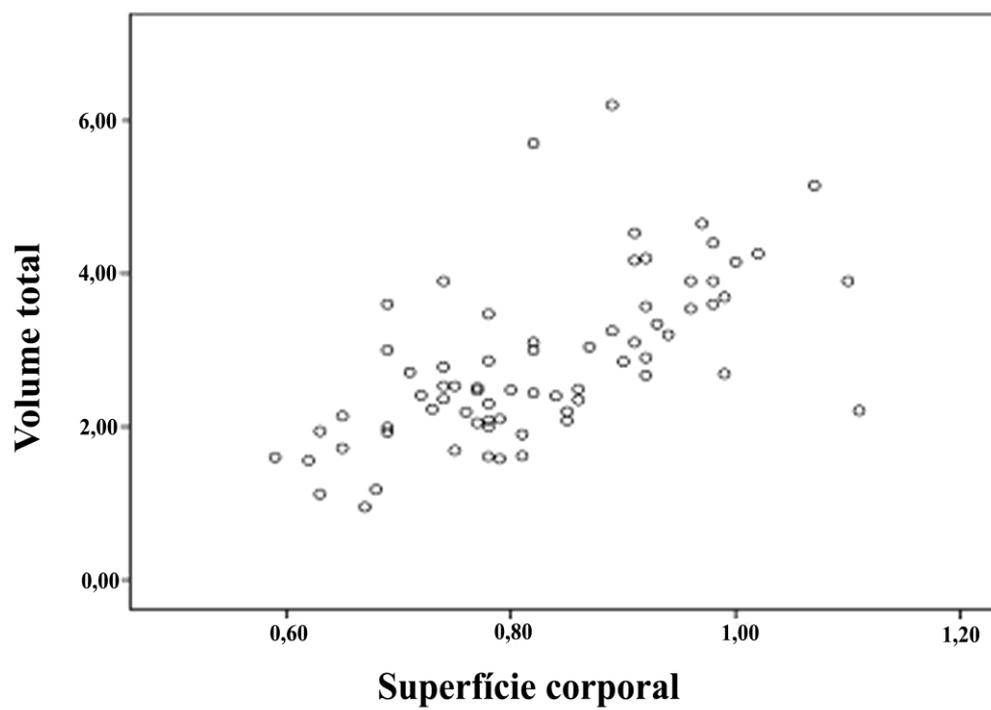
\* Meninos *versus* meninas.

**Figura 1** - Valores de TSH ( $\mu\text{UI/mL}$ ) conforme faixas de suficiência de iodo ( $\mu\text{g/L}$ )



TSH = tireotrofina

**Figura 2** - Correlação entre volume da tireoide (cm<sup>3</sup>) e superfície corporal (m<sup>2</sup>)



## Legendas das figuras

**Figura 1** - Valores de TSH ( $\mu\text{UI/mL}$ ) conforme faixas de suficiência de iodo ( $\mu\text{g/L}$ )

**Figura 2** - Correlação entre volume da tireoide ( $\text{cm}^3$ ) e superfície corporal ( $\text{m}^2$ )

**ARTIGO ORIGINAL 2**

**INCIDENTAL THYROID ULTRASOUND FINDINGS IN HEALTHY CHILDREN**

## INCIDENTAL THYROID ULTRASOUND FINDINGS IN HEALTHY CHILDREN

**Short title:** Thyroid ultrasound findings in children.

Tatiane de Campos<sup>1</sup>, Cassiane Cardoso Bonato<sup>1</sup>, Mariângela Gheller Friedrich<sup>2</sup>, Carine Luíze Panke<sup>3</sup>, Mariana Mello Bonilha<sup>3</sup>, Regina Helena Elnecave<sup>4</sup>.

<sup>1</sup> Postgraduate Program in Medical Sciences: Endocrinology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil.

<sup>2</sup> Radiology Service, HCPA, Porto Alegre, Brazil.

<sup>3</sup> Graduate Program in Medicine, UFRGS, Porto Alegre, Brazil.

<sup>4</sup> Endocrinology Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Brazil.

### **Correspondence:**

Regina Helena Elnecave

Serviço de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2350, Prédio 12, 4º andar

CEP: 90035-003 – Porto Alegre, RS

Telefone/Fax: (51) 3359.8127

Endereço eletrônico: rhelnecave@gmail.com

**Acknowledgements:** Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA); Graduate Program in Medical Sciences: Endocrinology, UFRGS. Conflict of interests: Nothing to declare.

**Manuscript word count:** 1.497

## **Summary**

**Objective:** Few data are available on incidental thyroid lesions detected in childhood. This study sought to describe the prevalence and type of incidental thyroid ultrasound changes detected in healthy children.

**Design and subjects:** Observational study. Seventy-one healthy children between the ages of 3 and 8 years, with no risk factors for thyroid disease, underwent thyroid ultrasound as part of a cross-sectional study on normal thyroid function in childhood, carried out at a tertiary hospital.

**Results:** Of the 71 children assessed, 21 (29.6%) had incidental ultrasound changes in the thyroid parenchyma. Of these, 52.8% were colloid nodules. Seven children (33.3%) had hypoechoic areas with internal echoes, consistent with intrathyroidal ectopic thymic tissue and parathyroidal. All children with incidental ultrasound findings had normal TSH levels and negative anti-thyroid peroxidase antibodies.

**Conclusion:** These data can help prevent unnecessary concerns and procedures by guiding management of incidental thyroid ultrasound changes detected in children.

**Keywords:** thyroid; ultrasound; incidental findings; children.

## **Introduction**

Ultrasound is the most accurate, cost-effective method for assessment of thyroid nodules.<sup>1</sup> Wider use of this imaging modality has led to increased detection of small, non-palpable, subclinical thyroid nodules (incidentalomas). In adults, the prevalence of palpable thyroid nodules is approximately 5%, whereas the prevalence of incidental thyroid ultrasound changes ranges from 13 to 50%.<sup>2</sup> Thyroid nodules are rare in children, with a reported prevalence of 0.2 to 1.8%. However, their real prevalence is unknown, as most nodules are asymptomatic and detected only incidentally. Palpable nodules are more likely to be malignant in children than in adults.<sup>3,4</sup> Furthermore, identification of incidental thyroid lesions produces a clinical dilemma as to adequate management.<sup>5</sup>

In this context, the present study sought to describe the prevalence and type of incidental thyroid ultrasound changes detected in healthy children between the ages of 3 and 8 years, with no risk factors for thyroid disease, who underwent thyroid ultrasound as part of a study on normal thyroid function in childhood.

## **Patients and methods**

This study was carried out in compliance with the recommendations of the Declaration of Helsinki and was approved by the institutional Ethical Committee.

During a cross-sectional study of 71 healthy children carried out at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, a tertiary referral hospital in Porto Alegre, Brazil, with the objective of determining normal thyroid function ranges in

childhood, 21 children were found to have incidental ultrasound changes in the thyroid parenchyma. Children were between the ages of 3 and 8 years, lived within the city limits or metropolitan area of Porto Alegre, Brazil, had no family history of thyroid disease or radiation exposure, used no medications, and had no goiter or visible or palpable thyroid nodules.

Serum levels of TSH, total and free T4 (T4 and FT4), and anti-thyroid peroxidase (anti-TPO) antibodies were measured by chemiluminescence methods in all children (reference ranges: 0.35-5.5  $\mu$ UI/mL, 3.2-12.6  $\mu$ g/dL, 0.70-1.90 ng/dL, and < 35 IU/mL respectively).

Urinary iodine excretion was measured as recommended by Esteves *et al.* (reference range, 100–200  $\mu$ g/l).<sup>6</sup>

Thyroid ultrasound was performed with subjects in the supine position and the neck slightly extended, using an Aloka Alpha 10 ultrasound system equipped with a multifrequency linear array transducer (7–12 MHz). All scans were performed by the same radiologist, who also interpreted findings, measured thyroid volume, and described parenchymal characteristics. Children in whom noncystic parenchymal lesions were detected were asked to return some time after the study scan for a follow-up ultrasound, which was performed by another radiologist who was unaware of the initial scan findings.

### **Statistical analysis**

Descriptive statistics (means and standard deviations) were used to assess TSH, T4, and FT4 levels and urinary iodine excretion in children with and without incidental thyroid ultrasound changes. The Student *t*-test was used for between-group comparison of these parameters.

The level of significance was set at 5%.

Data were analyzed in the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 18.0 software environment.

## Results

Overall, 71 children with a mean age of  $5.7 \pm 1.59$  years underwent thyroid ultrasound.

Parenchymal lesions were identified in 21 children (29.6%), 11 females and 10 males. Nine of the affected children were in the preschool age range (3–5 years), and 12 were aged 6–8 years (Table 1). The incidental lesions detected were: single or multiple colloid nodules, with a maximum diameter of 2–3 mm, occurring predominantly in the lower poles of the thyroid lobes (two children with single nodules and nine with multiple nodules); hypoechoic areas with internal echoes and partially defined margins (seven children) (example shown in Figure 1); and solid nodules no larger than 1 cm along the largest axis (three children overall; two with nodules exhibiting minute echogenic foci and one with evidence of internal microcalcifications) (example shown in Figure 2). Of the 10 children with noncystic lesions, six returned for follow-up ultrasound assessment by a second radiologist, on average 9 months after the initial scan (range, 3–12 months). Of these six children, four had lesions confirmed on follow-up ultrasound (one nodule and three hypoechoic areas with internal echoes), with no change in dimensions over time. One girl whose initial scan showed a single nodule had no detectable lesions on follow-up. This subject was 5 years old at the time of the initial scan and returned for follow-up 8

months later. A 3-year-old girl with evidence of a hypoechoic area on initial scan had no detectable lesions at 12-month follow-up.

The subject whose initial scan was interpreted as showing a microcalcified nodule, a 4-year-old boy, returned for follow-up ultrasound after 11 months. The reviewing radiologist described the lesion as a nodule containing minute hyperechoic foci due to reverberation of colloidal substance, not microcalcifications. Detection of thymic tissue adjacent to the thyroid parenchyma, particularly next to the lower poles of the thyroid gland, was a common finding (example in Figure 3).

Serum TSH, T4, FT4, and urinary iodine levels were similar in children with incidental ultrasound changes and those with no such lesions. None of the children in the sample has positive anti-TPO antibodies (Table 2).

## **Discussion**

In this sample, the prevalence of incidental thyroid ultrasound changes was approximately 30%. We detected small cystic lesions, hypoechoic areas with internal echoes, and solid nodules with far greater frequency than previously reported.<sup>7</sup> Furthermore, in the present study, children were younger and underwent assessment only after any conditions or complaints that might justify neck ultrasound had been ruled out.

The composition of thyroid nodules may be described as cystic, solid, or mixed.<sup>4</sup> In our sample, most lesions detected in children over the age of 6 were cystic, whereas those found in younger children were hypoechoic areas or nodules with internal hyperechoic foci. The detection of any nodular lesion in a child is a red flag, as the likelihood of malignancy, locally invasive disease, and

remote metastatic spread is greater than in adults.<sup>4,8</sup> However, thyroid cancer accounts for only 1.5% to 3% of all childhood cancers in North America and Europe, with an incidence of 0.5–1 per million per year, and rarely occurs before the age of 10.<sup>9,10</sup> The accuracy of sonographic criteria for diagnosis of thyroid cancer on the basis of solid nodules in children has been assessed elsewhere in the literature. The authors found that, unlike in adults, hypoechogenicity is not a predictor of malignancy in nodules with a diameter of  $\leq 1.5$  cm.<sup>3</sup>

In our sample, detection of thyroid incidentalomas may also be attributed to the presence of parathyroidal thymic tissue. The thymus is typically located in the upper area of the chest, but it migrates caudally from the pharyngeal pouches during development. During this process of descent, isolated portions of thymic tissue may remain in the neck area, producing anatomic variations such as an accessory thymus or what is known as a persistent thymic cord. Moreover, the thymus is usually largest in the perinatal period and involutes thereafter, but the pace of thymic growth and involution is highly variable. Thymic tissue has a characteristic sonographic appearance. It is hypoechoic relative to the thyroid and contains multiple linear, focal echogenic structures throughout its parenchyma, which correspond to the thymic septa and blood vessels.<sup>11</sup> There have been few reports of intrathyroidal ectopic thymic tissue mimicking thyroid nodules in children.<sup>12–14</sup> In the present study, thymic tissue was found adjacent to or very near the lower poles of the thyroid gland in several subjects, and also acted as a confounder for detection of parenchymal lesions. We are unaware of exactly how many children in the sample had parathyroidal thymic tissue because this finding only caught our attention

during the course of the study, due to its inordinately high frequency. However, extended ultrasound examination of the neck and supraesternal region usually revealed thymic tissue in areas remote to the thyroid, which helped establish a definitive diagnosis. We believe this may account for the fact that not all the lesions described in the first scan were confirmed on follow-up. No lesions were biopsied for histopathological confirmation, but hypoechoic areas or nodules with internal echoes are highly suggestive of intrathyroidal ectopic thymic tissue and parathyroidal.<sup>15</sup> The regression of two lesions on follow-up ultrasound and the higher frequency of these changes in younger children further support this hypothesis.

Only clinical and radiological follow-up of the children in our sample will be able to determine the true significance of these incidental findings, which may represent benign developmental changes or malignant transformation, although we believe the latter is unlikely.

## **Conclusion**

Detection of thyroid incidentalomas in childhood is as common as in adults. The true significance of incidental findings requires clinical and radiological follow-up of affected children. In light of the current evidence, there appears to be little likelihood of malignancy of these lesions. Detection of intra- and parathyroidal thymic tissue is not a rare ultrasound finding, particularly in children and adjacent to the lower poles of the thyroid. Ectopic thymic tissue should be included in the differential diagnosis of thyroid lesions in childhood, in order to prevent unwarranted concerns and unnecessary intervention.

**Acknowledgments**

The authors thank to PhD Rafael F. Zanin, from Laboratório de Imunologia Molecular e Celular, Instituto de Pesquisas Biomédicas (IPB), Hospital São Lucas, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Brasil.

## References

1. Dean, D.S., & Gharib, H. (2008) Epidemiology of thyroid nodules. *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism*, **22**, 901-911.
2. Pinchera, A. (2007) Thyroid incidentalomas. *Hormone Research*, **68 Suppl 5**, 199-201.
3. Lyshchik, A., Drozd, V., Demidchik, Y., *et al.* (2005) Diagnosis of thyroid cancer in children: value of gray scale and power Doppler US. *Radiology*, **235**, 604-613.
4. Wiersinga, W.M. (2007) Management of thyroid nodules in children and adolescents. *Hormones (Athens)*, **6**, 194-199.
5. Kang, H.W., No J.H., Chung, J.H. *et al.* (2004) Prevalence, clinical and ultrasonographic characteristics of thyroid incidentalomas. *Thyroid*, **14**, 29-33.
6. Esteves, R.Z., Kasamatsu, T.S., Kunii, I.S. *et al.* (2007) Desenvolvimento de um método para a determinação da iodúria e sua aplicação na excreção urinária de iodo em escolares brasileiros. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabolismo*, **51**, 1477-1484.
7. Avula, S., Daneman, A., Navarro, O.M., *et al.* (2010) Incidental thyroid abnormalities identified on neck US for non-thyroid disorders. *Pediatric Radiology*, **40**, 1774-1780.
8. Dinauer, C. & Francis, G.L. (2007) Thyroid cancer in children. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, **36**, 779-806, vii. Review.

9. Monte, O., Calliari, L.E.P., Kochi, C. *et al.* (2007) Carcinoma de tireoide na infância e adolescência. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabolismo*, **51**, 763-768.
10. Niedziela, M. (2008) Pathogenesis, diagnosis and management of thyroid nodules in children. *Endocrine-Related Cancer*, **13**, 427-453.
11. Fausto, C.S.C., Chammas, M.C., Saito, O.C. *et al.* (2004) Timo: caracterização ultra-sonográfica. *Radiologia Brasileira*, **37**, 207-210.
12. Gimm, O., Krause, U., Wessel, H., *et al.* (1997) Ectopic intrathyroidal thymus diagnosed as a solid thyroid lesion: case report and review of the literature. *Journal of Pediatric Surgery*, **32**, 1241-1243.
13. Megremis, S., Stiakaki, E., Tritou, I., *et al.* (2008) Ectopic intrathyroidal thymus misdiagnosed as a thyroid nodule: sonographic appearance. *Journal of Clinical Ultrasound: JCU*, **36**, 443-447.
14. Segni, M., Nuti, F. & di Nardo, R. (2006) Ectopic intrathyroidal thymus in an 11-year-old boy. *Thyroid*, **16**, 1179-1180.
15. Segni, M., di Nardo, R., Pucarelli, I. *et al.* (2011) Ectopic intrathyroidal thymus in children: a long-term follow-up study. *Hormone Research in Paediatrics*, **75**, 258-263.

**Table 1.** Type and number of incidental thyroid ultrasound findings, according to age and gender

Ultrasound findings	Male 3–5 years	Female 3–5 years	Male 6–8 years	Female 6–8 years	Total
Colloid nodule (52.3%)					
Single	0	0	2	0	2
Multiple	1	1	4	3	9
Hypoechoic area (33.4%)	1	3	1	2	7
Hypoechoic nodule (14.3%)	1	2	0	0	3
	3	6	7	5	21

**Table 2.** Thyroid hormone levels and urinary iodine excretion in children with normal thyroid ultrasound vs. children with incidental thyroid ultrasound changes

	Normal ultrasound ( <i>n</i> = 50)	Incidental ultrasound changes ( <i>n</i> = 21)	<i>P</i>
TSH ( $\mu$ UI/mL)	3.15 $\pm$ 1.34	3.13 $\pm$ 1.30	0.607
T4 ( $\mu$ g/dL)	10.1 $\pm$ 1.7	9.7 $\pm$ 1.5	0.558
FT4 (ng/dL)	1.21 $\pm$ 0.15	1.14 $\pm$ 0.15	0.099
UI ( $\mu$ g/l)	214 $\pm$ 112	231 $\pm$ 75	0.518

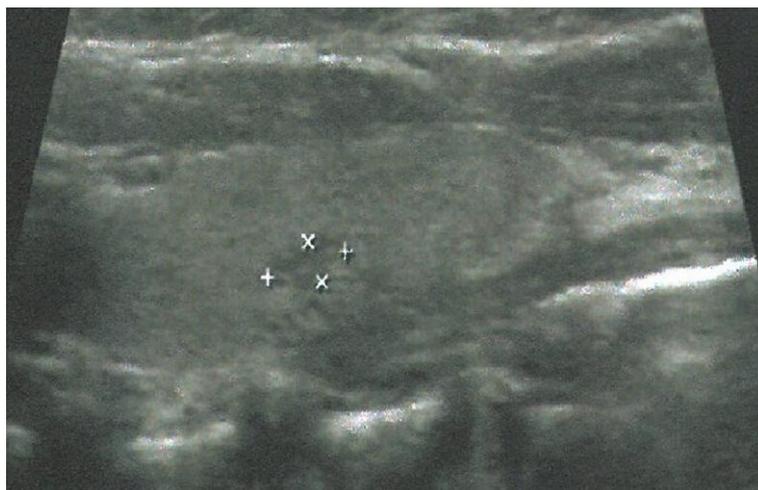
Data expressed as mean  $\pm$  standard deviation.

T4, total T4; FT4, free T4; UI, urinary iodine.

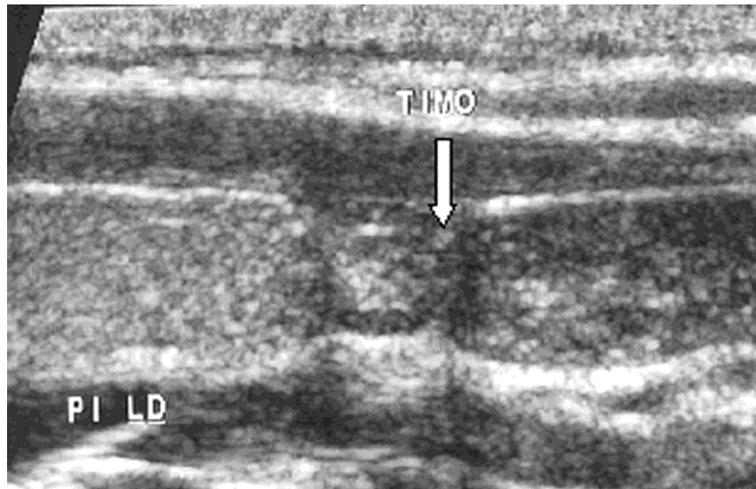
**Fig. 1** Thyroid ultrasound of a 4-year-old female, longitudinal view. A hypoechoic area with internal echoes and partially defined margins, approximately 0.7x0.4x0.4 cm in size, is visible in the posterior portion of the middle third of the right lobe of the thyroid



**Fig. 2** Thyroid ultrasound of a 4-year-old male, longitudinal view. A hypoechoic nodule with minute internal echogenic foci, approximately 0.4x0.1x0.2 cm in size, is visible in the middle third of the left lobe of the thyroid.



**Fig. 3** Thyroid ultrasound of a 6-year-old female, longitudinal view. To the left of the image is the lower pole of the right lobe (PI LD). Immediately to the right is a focus of ectopic thymic tissue, showing characteristic sonographic appearance (arrow).



### Figure legends

**Fig. 1** Thyroid ultrasound of a 4-year-old female, longitudinal view. A hypoechoic area with internal echoes and partially defined margins, approximately 0.7x0.4x0.4 cm in size, is visible in the posterior portion of the middle third of the right lobe of the thyroid.

**Fig. 2** Thyroid ultrasound of a 4-year-old male, longitudinal view. A hypoechoic nodule with minute internal echogenic foci, approximately 0.4x0.1x0.2 cm in size, is visible in the middle third of the left lobe of the thyroid.

**Fig. 3** Thyroid ultrasound of a 6-year-old female, longitudinal view. To the left of the image is the lower pole of the right lobe (PI LD). Immediately to the right is a focus of ectopic thymic tissue, showing characteristic sonographic appearance (arrow).