

Geraldo Medeiros-Neto

FISIOPATOLOGIA DO BÓCIO MULTINODULAR

TODA PATOLOGIA QUE TEM MUITAS explicações, nenhuma delas é correta, bem como toda patologia que apresenta múltiplos aspectos é, provavelmente, multifatorial. Estas afirmações são verdadeiras para o bócio multinodular. Essa patologia pode ter início na adolescência onde o paciente teria pequeno bócio que, gradativamente, sofre modificações estruturais e crescimento e evolui para um bócio multinodular de maior volume. Quando o paciente atinge faixa de idade acima de 65 anos, o bócio pode ser extremamente grande e com grande facilidade passa a ocupar a parte superior do mediastino. Por que, em algumas pessoas, o bócio atinge esse tipo de proporção de crescimento ou esse tipo de posicionamento intratorácico? Porque tal fenômeno ocorre é uma questão crucial para quem se interessa e estuda o fenômeno de crescimento da tireóide. Um pesquisador chamado STUDER (1,2) dedicou toda sua vida para estudar o fenômeno de crescimento do bócio, como acontece e de que forma isto ocorre. Uma das possibilidades que temos, hipótese muito bem documentada e aceita, é que existe uma diminuição da produção de hormônio tireóideo, e conseqüentemente existe aumento de TSH que, inicialmente, promove o crescimento do bócio apenas hiperplásico. Portanto, surge o aumento das células que tomam aspecto piramidal. Dentro de algum tempo começam a aparecer múltiplos adenomas. Studer e cols. (1,2) confirmaram que esses adenomas são monoclonais, isto é, o bócio multinodular tem várias áreas nodulares, mas cada nódulo, circunscrito por uma cápsula, tem origem em uma única célula mãe a qual tem potencial intrínseco de crescimento particular, isto é, as células de cada nódulo são heterogêneas quanto à sua resposta ao TSH. O que acontece no bócio é que cada nódulo, cresce de maneira diferente, com o mesmo nível de TSH sérico. Eles também podem responder, de formas diversas, a outros eventuais fatores de crescimento.

O Dr. Meyer Knobel completou e publicou tese de doutoramento na Disciplina de Endocrinologia da FMUSP, na qual estudou a resposta das células ao TSH após fracionar os vários nódulos de dez bócios multinodulares em múltiplas fatias (3). Para cada nódulo fez vários cortes e examinou ao microscópio. Colocou, em seguida, lâminas de tecido em cultura e verificou quanto produziam de AMP cíclico sob ação de doses crescentes de TSH. Verificou e documentou, elegantemente, que cada nódulo do bócio multinodular responde diferentemente ao TSH. Por exemplo, diminuta quantidade de TSH pode ter imensa resposta do AMP cíclico enquanto em outros nódulos com doses grandes de TSH praticamente não há resposta de AMP cíclico. Portanto, cada nódulo, funcionalmente, é individual e depende geneticamente de qualidades que a célula mãe originária confere como estrutura fisiológica. Após formação de múltiplos nódulos, freqüentemente ocorrem hemorragias, formação de cistos, fibrose, calcificações. O paciente não proveniente de zona endêmica, e sem história familiar de bócio, apresentan-

*Disciplina de Endocrinologia
Hospital das Clínicas da
Faculdade de Medicina da USP*

*Recebido em 25/6/98
Revisado em 24/7/98
Aceito em 28/7/98*

do bócio enorme sendo levado a cirurgia, o que encontramos depois que o cirurgião abre o bócio (macroscopicamente) é a existência de várias áreas de hemorragia, de áreas de calcificação, além de áreas hiperplásicas bastante nítidas que estão em fase bastante ativa. Provavelmente uma das áreas nodulares poderia ser um nódulo autônomo "quente". Naturalmente a fibrose está espalhada pelo interstício dos nódulos. Diante desse quadro, o que podemos pensar é que algo indutor do crescimento ocorre, produzindo diferentemente em cada célula de crescimento diverso.

AGENTES BOCÍGENOS (BLOQUEADORES DE SÍNTESE HORMONAL)

Uma das coisas que se pensou muito é que poderíamos ter, na nutrição diária, alimentos potencialmente bloqueadores da síntese hormonal, que fariam que o TSH aumentasse e, portanto, criariam condições para se induzir bócio. As substâncias, presentes na alimentação, são quase sempre *flavonóides* derivados da degradação de plantas ou de madeira. Pode vir de solos onde existem componentes orgânicos como de florestas que se degradaram e que depois de milhões de anos se transformam em matéria orgânica, petróleo ou em carvão. Pode estar presente em cereais e legumes que são alimentos ingeridos pelo ser humano e por animais. Sabemos, por exemplo, que no Senegal é produzido o Millet, uma espécie de trigo que possui substância flavonóide que é bocígena por inibir a peroxidase tireóidea. Existe uma espécie de mandioca na África Central, semelhante à nossa, e que é chamada de cassava. A fermentação da cassava dá origem a tiocianato que, sendo ingerido, pode proporcionar condições de bócio. No Maranhão (Brasil), uma prática freqüente é se retirar da palmeira Babaçu as nozes das quais é extraído o óleo que a população utiliza, rotineiramente, na sua culinária. O babaçu possui uma substância que é um flavonóide, a qual tem uma atividade de cerca de 1/80 do Propiltiouracil. Esta é uma atividade extremamente alta para alimento que é ingerido diariamente. Decorrente do bloqueio da tiroperoxidase, existe deficiência da organificação do iodeto e as pessoas costumam ter bócio induzido por substância presente na alimentação. Entretanto, a presença de agentes bocígenos alimentares pode explicar casos de bócios regionais, mas não é responsável pela maioria dos bócios multinodulares esporádicos.

O RECEPTOR DE TSH

Temos, portanto, que voltar para a complexidade do receptor de TSH (4). O receptor de TSH vai aco-

modar, em sua porção externa, as duas sub-unidades do TSH. Na parte intracelular o receptor de TSH possui sete posições intra-membranais. Estamos muito interessados na porção externa, extracelular. O TSH se fixa em ponto determinado da parte externa do receptor que é aquela destinada a acolher as suas sub-unidades α e β . Após este contato tem início a primeira resposta que é ativação, através da proteína G, da secreção celular do AMP cíclico. Descreveu-se que o TSH é capaz de estimular uma outra cadeia de crescimento (fosfo-inositol) que se manifesta independentemente da secreção do AMP cíclico (4). Como nós sabemos os anticorpos estimulantes da tireóide, presentes na Moléstia de Graves-Basedow, agem em outro ponto do receptor que não aquele exclusivo do TSH. Finalmente, existe uma substância que é um anticorpo natural chamado anti-Gal que deve agir na parte carboidratada do receptor (o segmento que tem moléculas de carboidrato). Conclui-se que o receptor de TSH pode ser estimulado em diversos pontos e por diferentes substâncias ligantes.

O nódulo autônomo tireóideo possui mutação no receptor de TSH que é somática, isto é, quando a primeira célula do futuro nódulo começou a se dividir já apresentava esta mutação. No entanto todos sabemos que o nódulo autônomo fica autônomo por vários anos, sem hiperfunção. Quando atinge mais de 3 cm de circunferência pode surgir hipertireoidismo. Portanto, desde que o nódulo atinja uma certa massa crítica, a mutação ativadora sintetiza mais T3 e T4 e surge a tireotoxicose. No bócio multinodular, com vários nódulos, pode existir igualmente mutação de ponto no receptor de TSH que faz com que esse receptor fique constantemente estimulando a proteína G subjacente, fazendo com que o nódulo produza AMP cíclico. No entanto, este fenômeno não é algo que se aplicaria de uma forma geral a todos os bócios multinodulares sendo que foi descrito apenas em alguns casos. A literatura menciona vários casos de Bócio Multinodular operados e nenhum deles apresentou este tipo de mutação do receptor de TSH.

CARÊNCIA RELATIVA OU ABSOLUTA DE IODO

Quem já foi à área endêmica de bócio logo observa um fato curioso: cerca de 20% da população possui tireóide apenas palpável, apesar de viverem em carência crônica de iodo. A grande maioria da população exibe bócio relativamente pequeno (grau I ou grau II) e, apenas 15% da população apresenta bócio extremamente grande. Por que somente uma parcela da população desenvolve bócios tão grandes e assimétricos e

por que alguns indivíduos que são submetidos à mesma carência de iodo apenas apresentam discreto aumento da glândula tireóide? Na década de 60 tornaram-se muito populares os trabalhos realizados pelo Dr. Koutras (5,6) que estudou os bócios esporádicos nas Ilhas Britânicas, que são regiões de endemicidade de bócio. Esse pesquisador verificou que os indivíduos que apresentavam bócio grande eram indivíduos que não sabiam conservar e utilizar o iodo nutricional. A captação de iodeto pela tireóide era significativamente mais baixa que em outros pacientes, e a excreção de iodo pela urina era maior mostrando que esses indivíduos tinham alguma falha, algum problema no seu sistema de conservação do iodo, de tal forma que não conseguiam aproveitar essa matéria prima tão importante para o indivíduo sintetizar o hormônio tireóideo. Estabeleceu-se a hipótese de que o paciente que apresenta bócio com crescimento progressivo seria aquele que teria essa incapacidade de aproveitar o iodo. Na mesma época, o Dr. Roche (7), na Venezuela, estudou os índios Ianomanis, os quais viviam em condições de carência iódica severa (50µg/dia de iodo) e nenhum deles tinha bócio. O Dr. Roche estudou *in loco* a capacidade de captação de iodeto e verificou que os índios captavam 95% do iodo, isto é, mostravam eficiência excepcional na sua capacidade de aproveitar o iodo e isto permitia a sobrevivência desses indivíduos em condições de severa carência iódica. Enfim, existem pessoas que, geneticamente, apresentam melhor capacidade de reter iodo, outros que não sabem aproveitar e outros que desperdiçam o iodo. Assim, quando expostos a carência marginal de iodo (100 µg/dia) alguns desenvolvem bócio e outros não.

IMUNOGLOBULINAS ESTIMULADORAS DO CRESCIMENTO TIREÓIDEO

Recentemente, surgiu a idéia de que o bócio não endêmico seria moléstia autoimune, que haveria imunoglobulina estimuladora para o crescimento da tireóide (8-10).

Inicialmente, vamos falar de imunoglobulina estimulante da glândula tireóide e a seguir de trabalho realizado em nosso laboratório que se refere a anticorpos anti-Gal. As imunoglobulinas capazes de estimular a glândula tireóide foram estudadas por vários autores em diferentes países e os resultados são bastante diversos. Essa diversidade pode ser explicada pela variedade de metodologia empregada: utilizam-se membranas de tireóide de suínos, células tireóideas de cobaias, folicúlos porcinos, folicúlos humanos e células artificiais

(FRTL-5) derivadas de tumores tireóideos de ratos, as quais crescem muito bem em cultura. Alguns autores (11) conseguiram detectar a presença no soro de pacientes bociosos (bócio esporádico e bócio endêmico), de imunoglobulinas (IgG) estimuladoras da tireóide. Mais tarde verificou-se que essa imunoglobulina que estimula o crescimento de células tireóideas somente agiria na presença de TSH, isto é, quando se tem células em cultura e o TSH não está presente, a imunoglobulina é incapaz de agir, portanto ela está agindo em conjunção com TSH. Por outro lado dois outros grupos trabalhando respectivamente com pacientes bociosos originários do Peru e da Itália (9) e da cadeia dos Himalaias (na Índia) (12) não detectaram esta imunoglobulina estimulante. Já houve grande discussão na literatura sobre este assunto controverso. Nosso trabalho foi o seguinte: colocamos as células FRTL-5 em cultura e estimulamos estas células com a IgG retirada do soro de pacientes com bócio e comparamos com a IgG retirada de indivíduos normais. O estímulo da IgG de indivíduos com bócio era de cerca de 500 % do nível basal. A incorporação de timidina tri-ciada ao DNA era significativamente mais elevada quando se utilizava a IgG de pacientes com bócio. Concluímos que a célula FRTL-5 em cultura é sensível a maior incorporação de timidina, após estímulo por IgG, mostrando a replicação do DNA. Além disso, em cultura, as colônias celulares estão crescendo mais ativamente desde que a IgG esteja presente. Comparamos estes fatos com a IgG de pacientes com Moléstia de Graves e verificamos que ocorre a mesma coisa. Concluímos que existe uma IgG proveniente de indivíduos com bócio que é capaz de induzir crescimento da célula tireóidea. A literatura apresentou resultados diversos. Recentemente, em 1994 e 1995, dois editoriais em revista internacional (10) indicaram que a metodologia e os resultados estavam muito diversificados e que a existência de uma IgG capaz de estimular crescimento de bócio seria altamente criticável, pelo fato de que as células que foram usadas não eram humanas mas sim células murinas. Conclui-se que nem tudo que o rato é capaz de apresentar como fenômeno fisiológico se pode transportar a seres humanos. A IgG capaz de estimular o crescimento de bócio, em síntese, é um assunto debatível, para dizer o mínimo.

Anticorpo anti-Gal: Vários parasitas expressam grande quantidade de antígeno chamado (-galactosil (GAL). O antígeno GAL excita as células imuno-competentes, de forma que estas passam a produzir anticorpo anti-(-galactosil (anti-GAL). O anticorpo anti-Gal tem capacidade de agir no receptor de TSH e estimular a produção de AMP cíclico, tanto *in vitro* como *in vivo*.

Qualquer tipo de infestação como por exemplo verminose, doença de Chagas, malária, leishmaniose etc., pode provocar elevação de anticorpos anti-GAL. Nos indivíduos normais o anti-Gal circulante é muito baixo, mas à medida que vão sofrendo infestações parasitárias repetidas, maior a possibilidade de expressarem esses anticorpos. Com o decorrer da idade, a frequência dessas infestações, principalmente nos pacientes que vivem em zona de baixa higiene e más condições de vida, aumenta. Em área de deficiência de iodo, os pacientes que apresentam bócio exibem nível sérico de anti-Gal significativamente mais alto que os indivíduos sem bócio (13). Portanto, pacientes que vivem em zona endêmica de falta de iodo e que apresentam níveis elevados de anticorpos anti-Gal, podem ter bócios maiores porque este anticorpo estimula a célula tireóidea. O anti-Gal é capaz de agir no receptor do TSH e estimular toda aquela cadeia que vai culminar com a formação de AMP cíclico e a cadeia do fosfo-inositol. Nós ainda não sabemos onde o anti-GAL age, podendo ser em qualquer ponto do receptor de TSH como, por exemplo, na parte do carboidrato que expressa o (-galactosil ou em ponto próximo onde age o TSH.

Alguns estudos já demonstraram que células tireóideas humanas em cultura, ao receberem soro com IgG no qual existe elevação do anticorpo anti-GAL, apresentam crescimento acelerado e naturalmente liberam mais AMP cíclico.

VARIABILIDADE DE TIREOGLOBULINA EM BÓCIO COLÓIDE

Autores japoneses (14) publicaram, recentemente, algo muito interessante. Descreveram uma variante histológica do bócio adenomatoso na qual, possivelmente, ocorrem alterações na síntese de tireoglobulina. Dividiram, retrospectivamente, os pacientes portadores de bócio em dois grupos: (A) bócio multinodular comum e (B) Variante do bócio multinodular adenomatoso. Verificou-se que a proporção do tipo A (bócio comum) é 1 indivíduo masculino para 23 mulheres e no tipo B é 6 para 18. A história familiar da variante (B) é extremamente mais freqüente. A tireoglobulina enquanto é bastante elevada no bócio multinodular comum (A), apresenta-se relativamente baixa na variante (B). Os indivíduos do grupo (B) são bem mais jovens que os pacientes do grupo (A). Histologicamente, existem diferenças entre o bócio comum (A) e a variante (B): o bócio multinodular comum apresenta folículos de vários tamanhos, os quais são ricos em colóide com a presença de quantidade variável de fibrose. Na variante (B) praticamente não há colóide.

Isto poderia nos dizer que existe algum problema na fabricação de células de tireoglobulina, que seria produzida com algum defeito, isto é, a tireoglobulina não atinge seu formato especial ou a Tg tem mutações ou deleções importantes. Nestas circunstâncias, a Tg defeituosa não passa pelo sistema chamado sistema de controle de qualidade celular que está no retículo endoplasmático rugoso (RER). Em outras palavras, o retículo endoplasmático rugoso, ao gerar qualquer proteína que tenha algum defeito não deixa a proteína mutante anômala prosseguir para o aparelho de Golgi. Portanto, a proteína é retida dentro da célula e não será secretada. Existem proteínas no RER que se fixam nas proteínas anômalas e as impedem de marchar. São chamadas proteínas "chaperons". É possível que exista controle de qualidade no RER que não deixe a tireoglobulina anômala prosseguir para o colóide no caso da variante (B).

OUTROS FATORES ESTIMULADORES DA TIREÓIDE

Vamos, agora, falar de efeitos de GH e de IGF-1 (15-17). O paciente acromegálico com frequência tem problemas de tireóide. Se fizermos ultra-sonografia da tireóide em todos acromegálicos, vamos encontrar aumento de tireóide em mais de 50% dos pacientes. Nestes casos, o que acontece é que a tireóide aumenta de volume por ser extremamente estimulada pela IGF-1 e GH. O Prof. Rui Maciel quando trabalhava no Laboratório do Prof. Ingbar demonstrou que a IGF-1 se expressa na célula folicular tireóidea e portanto é secretada pela célula folicular (15). Admite-se que o IGF-1 deve agir em conjunção com o TSH e pode ser causa de crescimento da tireóide. Por outro lado, devemos considerar outros fatores de crescimento que não sejam TSH ou IGF-1. Em células tireóideas em cultura, quando adicionamos o EGF (Epiderm-Growth-Factor) existe crescimento celular que é dose dependente. À medida que vai aumentando a quantidade de EGF (0,25; 1; 5 ng) as células começam a crescer com maior velocidade e em maior número. Existe a convicção, atualmente, que fatores de crescimento independentes do eixo do TSH podem fazer as células tireóideas crescerem, e portanto, provocarem bócio.

FATORES GENÉTICOS EM BÓCIO MULTINODULAR

Recentemente, dois grupos (Canadense e Britânico) estudaram 37 famílias cujo "pedigree" indicava a presença de bócio multinodular familiar em vários descendentes (18). Obtido o DNA genômico dos

afetados e familiares conseguiram mapear o gene ligado ao bócio familiar (MNG) no cromossoma 14 e delimitaram a região deste gene. Após esta delimitação estabeleceram a ligação do gene MNG com o fenótipo de bócio (*lod score*). Verificaram que o gene MNG-I está presente na maioria dos indivíduos que tinham bócio multinodular, se bem que encontraram um indivíduo que tinha boa parte do gene MNG mas não apresentava bócio. Acharam um *lod score* muito elevado de 4,8, o que é altamente indicativo de haver ligação do bócio familiar com o gene MNG. Temos, portanto, notícia bastante auspiciosa, a qual conclui que temos a possibilidade de localizar em determinado ponto do genoma humano o gene MNG que é capaz de produzir bócio multinodular ou pelo menos dar condições para que se expresse uma doença que é tão comum.

TRATAMENTO DO BÓCIO MULTINODULAR COM RADIOIODO

É importante observar que, nos últimos 5 anos, na Europa (19,20), houve uma revitalização do tratamento de bócio multinodular com radioiodo. Doses muito altas, de 100 a 200 mCi, podem ser utilizadas no bócio intratorácico. Uma parcela muito grande desses pacientes é constituída por idosos (>60 anos) e como já foi dito a cirurgia pode ser de grande risco, embora a maioria dos cirurgiões não a considere assim. Discordamos desta última opinião e como o caso apresentado bem o documenta é uma imensa cirurgia, principalmente quando existe bócio de longa duração com calcificações, processos de fibrose, hemorragia etc.. Muitas vezes não se consegue ter ponto de clivagem para retirar o tumor e podemos afirmar que se trata de operação de razoável porte.

O tratamento com radioiodo esbarra em duas dificuldades. A primeira dificuldade é que muitas vezes o paciente realizou tomografia prévia com contraste e então a glândula está repleta de iodo estável. Uma das coisas que leva à tireotoxicose é a elevada captação de iodo estável por um ou mais nódulos desse bócio multinodular os quais são relativamente autônomos. Trabalhos recentes (4,21) mostram que nesses bócios multinodulares existe certa autonomia condicionada por mutações do receptor do TSH levando a uma ação permanente de estímulo constitutivo, isto é o receptor de TSH sofre mutação em determinado ponto da sua porção intramembranal, geralmente na 6ª alça intramembranal o que faz com que esse receptor fique permanentemente ativo. Portanto, o bócio multinodular também tem, como o nódulo autônomo, origem

genética molecular pelo menos em alguns casos. Dar iodo estável a estes pacientes pode ser prejudicial. Venho observando paciente que tomou Lugol durante muito tempo e apesar de estar em tratamento há 6 a 8 meses com Tapazol não sai do quadro de hipertireoidismo porque até acabar toda a sua reserva de iodo demora algum tempo. A administração de radioiodo esbarra em um outro problema: o TSH endógeno do paciente fica suprimido muito tempo. Não havendo estímulo por TSH endógeno a captação do iodo radioativo é baixa. Uma das possibilidades é darmos o THYROGEN, que é o TSH humano recombinado (o qual está sendo licenciado pelo FDA) e que vai ser lançado proximamente no Brasil. A técnica seria administrar dose de TSH humano recombinado e, em seguida, dar o radioiodo, para maior eficácia da terapêutica.

REFERÊNCIAS

1. Studer H & Ramelli F. Simple goiter and its variants euthyroid and hyperthyroid multinodular goiters. *Endocr Reviews* 1982;3:40.
2. Studer H, Peter HJ, Gerber H. Natural heterogeneity of thyroid cells: the basis for understanding thyroid function and nodular goiter growth. *Endocr Reviews* 1989;10:125.
3. Knobel M, Bisi H, Peres CA, Medeiros-Neto GA. Correlated functional and morphological aspects in human multinodular simple goiter tissues. *Endocr Pathol* 1993;4:205.
4. Paschke R & Ludgate M. The thyrotropin receptor in thyroid diseases. *N Engl J Med* 1997;337:1675.
5. Koutras DM, Papapetrou SN, Sfontouris J, Rigopoulos GA, Pharmakiotis AD, Malamos B. Dietary sources of iodine in areas with and without iodine deficiency goiter. *Am J Clin Nutr* 1970;23:870-4.
6. Koutras DM. Iodine: distribution, availability and effects of deficiency on the thyroid. PAH Scientific Publ. 502 (Editor Dunn JT et al.), Washington DC, 1986, pp 15-27.
7. Roche M. Elevated thyroid radioactive uptake in the absence of goiter in isolated Venezuelan Indians. *J Clin Endocrinol Metab* 1959;19:1440-3.
8. Medeiros-Neto GA, Halpern A, Cozzi ZS, Lima N, Kohn LD. Thyroid growth immunoglobulins in large multinodular endemic goiters: effect of iodized oil. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;63:644.
9. Vitti P, Chiovato L, Tonacchera M, Pimchera A. Failure to detect thyroid growth immunoglobulins of patients with endemic goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:1020.
10. Brown RS. Immunoglobulins affecting thyroid growth: a continuing controversy. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1506.
11. Wilders-Truschning AM, Drexhage HH, Leb G. Chromatographically purified immunoglobulins G of endemic and sporadic goiter patients stimulates FRTL-5 cells growth in a mitotic arrest assay. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:444.
12. Davies R, Lawry J, Bhatla V, Weetman AP. Growth stimu-

- lating antibodies in endemic goiter: a reappraisal. **Clin Endocrinol** 1995;43:189.
13. Knobel M, Umezawa E, Cardia MS, Martins MJT, Correa MLC, Giannella-Neto D, et al. Elevated anti-GAL antibody in endemic goiter. **Eur J Endocrinol** 1998 (in press).
 14. Yoshida STJ, Kuma K, Murakami Y, Sakane S, Katayama S, Tarutani O, et al. A variant of adenomatous goiter with characteristic histology and possible hereditary thyroglobulin abnormality. **J Clin Endocrinol Metab** 1996;81:1961-6.
 15. Maciel RMB, Moses AC, Villone G, Tramontano D, Ingbar SG. Demonstration of the production and physiological role of insulin-like growth factor in rat thyroid follicular cells in culture. **J Clin Invest** 1988;82:1546.
 16. Westermark K, Karlsson FA, Ericson LE, Westermark B. Epidermal growth factor: a regulator of thyroid growth and function in vitro. In: Thyroglobulin: the prothyroid hormone. M. E. Eggo & G. N. Burrow (eds). New York, Raven Press, pp 255, 1985.
 17. Medeiros-Neto GA, Cavaliere H, Knobel M, Scheinberg MA, Liberman B, Nicolau W, et al. Thyroid antibodies and soluble interleukin-2 receptors in patients with active and inactive acromegaly. **Endocr Journal** 1994;2:289.
 18. Bignell GR, Cauzian F, Shenyegehi M, Stark M, Shugart YY, Biggs P, et al. Familial non-toxic multinodular thyroid goiter locus maps to chromosome 14q but does not account for familial non medullary thyroid cancer. **Amer J Hum Genet** 1997;61:1123.
 19. Hegedus L, Hansen BM, Knudsen N, Hansen JM. Reduction of size of thyroid with radioactive iodine in multinodular non-toxic goitre. **Brit Med J** 1988;297:661-2.
 20. Verelst J, Bonnyns M, Glinoeer D. Radioiodine therapy in voluminous multinodular non-toxic goiter. **Acta Endocrinol** 1990;122:417-21.
 21. Tonacchera M, Chiovato L, Pinchera A, Agreti P, Fiore E, Cetani F et al. Hyperfunctioning thyroid nodules in toxic multinodular goiter share activating TSH receptor mutations with solitary toxic adenoma. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83:492.

Endereço para correspondência:

Geraldo Medeiros-Neto
Unidade de Tireóide
Disciplina de Endocrinologia do
Hospital das Clínicas da Faculdade
de Medicina da USP
C.Postal 3.671 - 01060-970 - São Paulo