

## ***Avaliação do eixo hipotalâmico-hipofisário-tireoidiano em crianças com síndrome de Down***

*Evaluation of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in children with Down syndrome*

**Marília Martins Guimarães\***

A síndrome de Down (SD) foi descrita inicialmente pelo médico inglês John Langdon Down, em 1866, em um relato intitulado “*Observações sobre uma classificação étnica de idiotas*”, no qual refere sinais comuns em indivíduos, como retardo mental, face redonda, pele sem elasticidade e dando a impressão de estar em excesso, protusão da língua, epicanto, etc... Nesse trabalho, o autor escreve: “*um grande número de idiotas congênitos são típicos mongóis. Isto é tão marcante que quando são colocados lado a lado é difícil acreditar que não são filhos dos mesmos pais*”<sup>1</sup>.

Essas alusões levaram a síndrome a ser conhecida como mongolismo, e os pacientes denominados de mongolóides. Esse termo foi considerado uma ofensa racial, e retirado em 1960, passando a ser denominado de apenas síndrome de Down, para uso científico<sup>2,3</sup>.

A associação da síndrome à alteração cromossômica foi suspeitada em 1930, por Bleyer e Waaderberg, sendo confirmada em pesquisas independentes, 30 anos mais tarde, por Jerome Lejeune e Patricia Jacobs, que observaram a trissomia do cromossoma 21. A translocação e mosaïcismo como causas da síndrome foram descritas cerca de 3 anos após<sup>2,3</sup>.

A SD ocorre em aproximadamente 1 para 800 nascimentos vivos, em todas as raças e níveis socioeconômicos. É considerada a desordem cromossômica de ocorrência mais comum, e é importante causa de retardo mental. O cariótipo compatível com trissomia do cromossoma 21 possui uma estreita relação com a idade materna avançada<sup>4</sup>. O diagnóstico já pode ser suspeitado desde a vida intra-uterina, pela ocorrência de baixos níveis maternos de alfa-fetoproteínas e estriol, e elevados de gonadotrofina coriônica, ou através da avaliação ultra-sonográfica das pregas da nuca do feto. Estes exames não são definitivos, e o diagnóstico final é confirmado na realização do cariótipo, seja por estudo em vilosidade coriônica (feito entre a 9ª e a 11ª semana de gestação), ou na amniocentese realizada

após a 18ª semana de gestação, ou, ainda, a partir do nascimento, quando surgir suspeita clínica<sup>4</sup>.

Além das características inerentes à própria síndrome, são também observadas diversas co-morbidades, como cardiopatias, em cerca de 37% dos pacientes, doenças hematológicas (21%), perda de audição entre 66 a 89%, crises convulsivas em 5 a 13%, e outras doenças, assim como distúrbios imunológicos que afetam órgãos endócrinos (como a tireóide e o pâncreas) e não endócrinos<sup>4-6</sup>. As

alterações da função tireoidiana têm merecido atenção de pesquisadores, devido à grande frequência (10 a 50%) em que são encontradas, quando investigadas<sup>6,7</sup>. O tipo de distúrbio não é uniforme, e nem sempre pode ser explicado pela alteração imunológica. A presença de anticorpos antitireoidianos é

encontrada em cerca de 13 a 30%, e pode acompanhar tanto a hipo quanto a hiperfunção tireoidiana<sup>9-11</sup>.

Após o nascimento, o hipotireoidismo congênito pode ser detectado pelo teste do pezinho, ocorrendo 28 vezes mais que na população em geral, em incidência de 1:141 pacientes<sup>12</sup>. O hipertireoidismo é uma doença rara na infância, e também o é na SD, havendo poucos casos descritos na literatura<sup>6,7</sup>.

O diagnóstico clínico do hipotireoidismo é de extrema dificuldade, devido à semelhança do quadro clínico da hipofunção com as características habituais da síndrome, como a desaceleração do crescimento, o retardo mental, a constipação intestinal e a macroglossia<sup>11</sup>, sendo o diagnóstico firmado quando são encontrados níveis elevados de TSH (hormônio hipofisário estimulador da tireóide) e níveis baixos de hormônios tireoidianos. Os pacientes devem ser tratados tão logo o diagnóstico seja feito, pelo risco de agravamento de seu retardo mental e piora da baixa estatura<sup>6</sup>. Mas o mais intrigante nesta síndrome é a frequência com que são encontrados níveis elevados de TSH com níveis normais de hormônios tireoidianos, sem sinais de doença auto-imune. Este perfil hormonal é denominado de hipotireoidismo subclínico, ou também de hipotireoidismo compensado, e ocorre em percentual alto nos pacientes estudados, em torno de 25 a 50%<sup>11</sup>.

---

***Veja artigo relacionado na página 295***

---

\* Mestre e Doutora em Medicina na área de Endocrinologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro. Professora Adjunta da Universidade Federal do Rio de Janeiro - Dep. de Clínica Médica e de Pediatria, Membro do Dep. de Endocrinologia da SBP.

No nosso meio, são poucos os relatos sobre a função tireoidiana em pacientes com SD. Leão et al., em 1994, estudaram a função tireoidiana de 43 pacientes com SD comparados a 48 indivíduos normais, pareados por idade, sexo e nível socioeconômico, e encontraram um percentual de 27,9% com níveis elevados de TSH e hormônios normais. Nesta casuística, 37% dos pacientes apresentavam positividade de anticorpos<sup>8</sup>.

A pesquisa de Oliveira et al., apresentada neste número do *Jornal de Pediatria*, enfoca o estudo de crianças com SD, com crescimento adequado ao padrão da síndrome e sem distúrbio auto-imune tireoidiano. O estudo avaliou em todos os pacientes os níveis basais de TSH, e a resposta desta trofina ao estímulo com TRH (o tripeptídeo hipotalâmico que estimula a secreção de TSH e prolactina). Foi encontrado um percentual de 64,2% de hipotireoidismo subclínico, quando avaliados os níveis basais de TSH e o mesmo percentual de hiper-resposta ao estímulo do TRH. Este percentual de hiper-resposta é bem mais elevado do que o referido na literatura, que é em torno de 30%<sup>9,13</sup>. Esta disparidade talvez se deva à idade de seus pacientes, pois estudos longitudinais mostram uma normalização destes testes após os 3 anos de idade, sugerindo que ocorreria uma imaturidade hipotalâmica na SD<sup>13-15</sup>. Nesse artigo, Oliveira et al. apresentaram uma excelente discussão, especulando as prováveis explicações para este comportamento do TSH, que ainda permanece obscura, tanto na SD como nos demais indivíduos que apresentam este padrão hormonal. Além da patogenia desconhecida, a necessidade de tratamento no hipotireoidismo subclínico é ainda mais polêmica e controversa. Para a SD, considerando suas limitações e padrão estatural, existem defensores do tratamento, baseados em estudos longitudinais em que observam a melhora da velocidade de crescimento<sup>6,7</sup>. Há também outros autores que acham que o tratamento deve ser reservado aos casos mais graves, que este padrão hormonal poderia ser autolimitado e não teria efeito sobre o crescimento e desenvolvimento, ou prejuízo à saúde<sup>10,15</sup>.

Apesar de todas as controvérsias em relação a tratar ou não o hipotireoidismo subclínico, existe consenso quanto à avaliação da função tireoidiana na SD. Deve-se solicitar anualmente a dosagem de TSH e dos hormônios tireoidianos, em caso de níveis hormonais normais; de 3 a 6 meses, quando são detectados níveis elevados de TSH; e caso sejam observados níveis baixos de T4 (especialmente o T4 livre), impõe-se imediatamente o tratamento para o hipotireoidismo.

### Referências bibliográficas

1. Down JLH. Observations on an ethnic classification of idiots. Disponível em: URL: <http://home.vicnet.net.au/~dealccinc/Downs.htm>
2. Leshin L. Trisomy 21: the story of Down Syndrome. Disponível em: URL: <http://www.ds-health.com/trisomy.html>. 1997.
3. Barbosa GM, Guimarães MM, Cardoso GPC, Nunes LC, Cruz Filho RA. Endocrinopatias na síndrome de Down. *Rev Bras Neurol* 2000; 36:67-9.
4. National Institute of Child Health & Human Development. Facts about Down Syndrome. Disponível em: URL: <http://www.nichd.nih.gov/publications/pubs/downsyndrome/down.html>. Acessado em 7 de maio de 2002.
5. Boy R, Barbosa Neto JG, Vargas F, Fontana C, Almeida JCC, Llerena Jr. J. Síndrome de Down - análise clínica, citogenética e epidemiológica de 165 casos. *J Pediatr (Rio J)* 1995;71:88-92.
6. Karlsson B, Gustafsson J, Hedov G, Ivarsson SA, Anneren G. Thyroid dysfunction in Down's syndrome: relation to age and thyroid autoimmunity. *Arch Dis Child* 1998; 79:242-5.
7. Pueschel SM, Jackson IM, Giesswein P, Dean MK, Pezzullo JC. Thyroid function in Down syndrome. *Res Dev Disabil* 1991; 12:287-96.
8. Leão LMCSM, Maia JA, Almeida JCC, Lemos M, Cytrin MH, Melichar AC, et al. Estudo da função tireóidea na síndrome de Down. *JBM* 1994;66:133-45.
9. Pozzan GB, Rigon F, Girelli ME, Rubello D, Busnardo B, Baccichetti C. Thyroid function in patients with Down syndrome: preliminary results from non-institutionalized patients in the Veneto region. *Am J Med Genet Suppl* 1990;7:57-8.
10. Rubello D, Pozzan GB, Casara D, Girelli ME, Boccato S, Rigon F, et al. Natural course of subclinical hypothyroidism in Down's syndrome: prospective study results and therapeutic considerations. *J Endocrinol Invest* 1995;18:35-40.
11. Jimenez-Lopez V, Arias A, Arata-Bellabarba G, Vivas E, Delgado MC, Paoli M. Concentration of thyrotropic hormone and free thyroxin in children with Down's syndrome. *Invest Clin* 2001; 42:123-30.
12. Fort P, Lifshitz F, Bellisario R, Davis J, Lanes R, Pugliese M, et al. Abnormalities of thyroid function in infants with Down syndrome. *J Pediatr* 1984; 104:545-9.
13. Sharav T, Landau H, Zadik Z, Einarson TR. Age-related patterns of thyroid-stimulating hormone response to thyrotropin-releasing hormone stimulation in Down syndrome. *Am J Dis Child* 1991; 145:172-5.
14. Cutler AT, Benezra-Obeiter R, Brink SJ. Thyroid function in young children with Down syndrome. *Am J Dis Child* 1986; 140:479-83.
15. Selikowitz M. A five-year longitudinal study of thyroid function in children with Down syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1993; 35:396-401.