

Avaliação da Incidência e do Comportamento do Câncer de Tireóide em Pacientes Com Doença de Graves Submetidos a Tireoidectomia

***Maria Claudia Peixoto
Giselle F. Taboada
Márcia B. Wagman
Vaneska S. Reuters
Ana Paula V. Sieiro
Jodélia M. Henriques
Mário Vaisman***

RESUMO

A fim de avaliar a incidência, comportamento, evolução clínica e determinação de possíveis fatores preditivos da associação entre carcinoma de tireóide (CT) e Doença de Graves (DG), analisamos os prontuários de todos os pacientes submetidos à tireoidectomia para tratamento definitivo de DG em 2 hospitais universitários, entre 01/79 e 11/02. Dos 341 pacientes identificados, o exame histológico das peças cirúrgicas revelou CT em 7 (2,1%). A idade dos pacientes do grupo sem CT variou de 13 a 79 anos (mediana: 34) e naqueles com CT variou de 19 a 50 anos (mediana: 29), sem diferença significativa entre os grupos. Havia 293 mulheres (87,7%) e 41 homens (12,3%) no grupo sem CT e 5 mulheres (71,5%) e 2 homens (28,5%) no grupo com CT. O tipo histológico presente em todos os casos foi carcinoma papilífero de tireóide (CPT), sendo um caso de CPT multicêntrico sem acometimento extra-tireoidiano, 2 casos de variante folicular com 8 e 25mm de diâmetro, sem invasão capsular, um caso de CPT clássico com 15mm de diâmetro e nos 3 restantes, microcarcinoma (<10mm de diâmetro). O acompanhamento dos pacientes variou de 6 a 16 anos, e nenhum apresentou recorrência local da doença, ou metástases à distância. Nesta casuística, a incidência de CT em pacientes operados por DG foi concordante com dados da literatura. Não observamos agressividade maior do que a usual, talvez pela grande frequência de carcinomas ocultos. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2003;47/5:566-571**)

Descritores: Doença de Graves; Tireóide; Carcinoma de tireóide, Neoplasias; Tireoidectomia

ABSTRACT

Incidence and Behavior of Thyroid Carcinoma in Patients with Graves' Disease Treated by Thyroidectomy.

To evaluate the incidence, behavior, clinical outcome and identify possible predictive factors of the association between thyroid cancer (TC) and Graves' disease (GD), we reviewed the records from all patients submitted to thyroidectomy for treatment of GD between 01/79 and 11/02 from 2 university hospitals. Histology of the excised specimens identified TC in 7 of the 341 patients (2.1%). In the group with TC, age varied from 19 to 50 years (median: 29) and in those without TC, from 13 to 79 years (median: 34), which were not significantly different. There were 293 women (87.7%) and 41 men (12.3%) in the non-TC group and 5 women (71.5%) and 2 men (28.5%) in the TC group. By histology, all 7 cases of TC were papillary thyroid carcinoma (PTC): one with a multicentric PTC without extra-thyroidal involvement, two with the follicular variant of PTC (with 8 and 25mm diameter) but no capsular involvement, one with classic PTC (with 15mm diameter), and the remaining 3 with microcarcinomas (<10mm). Patients were followed from 6 to 16 years and none had local recurrence or distant metastasis. Our data showed an incidence of TC in patients submitted to surgery for GD concordant with those previously reported. Tumors were not more aggressive than usual, probably because of the high frequency of occult microcarcinomas. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2003;47/5:566-571**)

Serviços de Endocrinologia e Anatomia Patológica do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) - UFRJ; e Serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) - UERJ, Rio de Janeiro, RJ.

*Recebido em 19/03/03
Revisado em 01/07/03
Aceito em 08/08/03*

Keywords: Graves' disease; Thyroid; Thyroid carcinoma; Neoplasms; Thyroidectomy

AOCORRÊNCIA DE CÂNCER DE TIREÓIDE em associação com Doença de Graves (DG) tem sido relatada em diversos estudos. Sua incidência varia de 0,1% a 21,5% conforme as séries, de acordo com a metodologia empregada e os critérios de seleção de pacientes para a tireoidectomia (1-13). O comportamento destes tumores também desperta opiniões discordantes, havendo autores que descrevem maior agressividade do que a habitual (2,4,6,14,15), enquanto outros encontram, na maioria dos casos, microcarcinomas diferenciados sem expressão clínica (5,7,8,16).

A patogênese do desenvolvimento do carcinoma de tireóide em glândulas acometidas pela DG ainda permanece obscura, mas vários autores especulam que o anticorpo estimulador do receptor do TSH (TRAb) possa desempenhar um papel promotor da carcinogênese tireoidiana similar àquele hipotetizado para o TSH (2,4,7,15,17). Outro fator amiúde implicado na gênese e no caráter mais agressivo do câncer tireoidiano na DG é a exposição prévia à radiação externa de cabeça e pescoço, sobretudo na infância (1,5,7,9).

Assim, o objetivo deste trabalho foi avaliar a incidência, comportamento, evolução clínica e determinação de possíveis fatores preditivos relacionados à ocorrência do carcinoma de tireóide em indivíduos com DG submetidos à tireoidectomia em dois hospitais universitários – Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) e Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE).

MATERIAIS E MÉTODOS

Realizamos uma revisão de registros dos Serviços de Anatomia Patológica e Arquivo Geral de Prontuários daqueles hospitais para análise de todos os pacientes submetidos a tireoidectomia para tratamento definitivo de DG entre janeiro de 1979 e novembro de 2002.

Foram identificados 341 pacientes, e a maioria destes apresentava manifestações de tireotoxicose há pelo menos um ano. O diagnóstico de DG foi baseado em critérios clínicos (sintomas e sinais de tireotoxicose, achado de bócio difuso, frêmito e/ou sopro tireoidiano, oftalmopatia), laboratoriais (elevação dos níveis plasmáticos de T4 livre, T3 e T4 totais, supressão do TSH e dosagens de anticorpos anti-tireoperoxidase e/ou TRAb positivos) e histopatológicos (peça cirúrgica compatível com bócio difuso hiperplásico). As indi-

cações para o tratamento cirúrgico foram: 1) presença de nódulo suspeito em bócios maiores que 60g; 2) achados citológicos suspeitos à punção aspirativa agulha fina (PAAF) de nódulo tireoidiano; 3) efeitos colaterais dos antitireoidianos; 4) má adesão ao tratamento clínico. Todos os pacientes foram tratados com metimazol ou propiltiouracil por no mínimo 3 meses antes da cirurgia (média de 6 a 12 meses). A solução de Lugol foi adicionada ao tratamento aproximadamente 10 a 14 dias antes da tireoidectomia. Durante a cirurgia, toda a tireóide foi explorada e nódulos encontrados dentro do parênquima glandular hiperplásico foram excisados. Exérese subtotal ou quase total foi efetuada em todos os casos, e os espécimes foram estudados histologicamente. O material histopatológico foi revisado por um único patologista.

Para cada paciente incluído no estudo, foi preenchida uma ficha protocolar na qual constam informações acerca de sexo, idade, presença de exposição prévia à radiação de cabeça e pescoço, tratamento anterior com radiodo, tabagismo e história familiar de câncer de tireóide. Finalmente, foi ainda avaliada a evolução clínica pós-operatória dos pacientes que receberam o diagnóstico de carcinoma tireoidiano, baseando-se na presença ou não de recidiva local ou à distância da doença, diagnosticada tanto por meio de dosagem de tireoglobulina plasmática quanto por realização de pesquisa de corpo inteiro com ¹³¹I e/ou ultrassom cervical. Os pacientes foram avaliados no período pós-operatório nos ambulatórios de endocrinologia do HUCFF/UFRRJ e HUPE/UERJ de 2 a 4 vezes ao ano.

RESULTADOS

O exame histológico das peças cirúrgicas revelou carcinoma de tireóide em 7 pacientes (2,1%) entre os 341 indivíduos estudados. A idade dos pacientes do grupo que não apresentou carcinoma de tireóide variou de 13 a 79 anos (mediana: 34), enquanto a distribuição etária dos indivíduos do grupo com carcinoma variou de 19 a 50 anos (mediana: 29), não existindo diferença significativa de idade entre os dois grupos e entre os sexos. Havia 293 mulheres (87,7%) e 41 homens (12,3%) no grupo sem câncer de tireóide e 5 mulheres (71,5%) e 2 homens (28,5%) no grupo com a neoplasia, com incidência de associação de 1,7% (5/298) em mulheres e 4,7% (2/43) em homens.

História de exposição à radiação de cabeça e pescoço ou tratamento anterior com iodo radioativo não foram relatados por nenhum paciente do grupo com câncer de tireóide. Apenas um indivíduo deste

grupo era tabagista (26 maços/ano) e relatou que o pai falecera de "câncer de garganta" (*sic*).

Entre os pacientes com doença de Graves e carcinoma de tireóide, a indicação para a intervenção cirúrgica foi presença de nódulo palpável em 3 casos, e não adesão ao tratamento com drogas antitireoidianas em 4 casos.

O peso das peças cirúrgicas dos indivíduos com neoplasia variou entre 40g e 250g. A forma de apresentação macroscópica foi de bócio difuso nos 7 pacientes. O tipo histológico de câncer presente em todos os casos foi carcinoma papilífero de tireóide (CPT), sendo encontrados:

-1 caso de CPT multicêntrico bem diferenciado sem acometimento extra-tireoidiano;

-2 casos de CPT variante folicular bem diferenciado, um com 8mm de diâmetro e esclerose e outro com 25mm de diâmetro sem invasão capsular, respectivamente;

-1 caso de CPT clássico, bem diferenciado, com área irregular de 15mm;

-1 caso de microcarcinoma papilífero de tireóide com áreas de diferenciação folicular e angioinvasão, esclerose e psamomas;

-2 casos de microcarcinoma papilífero clássico, bem diferenciado.

O restante do parênquima das glândulas examinadas exibiu, em geral, áreas de hiperplasia residual alternadas com outras de resposta supressora. Nenhum paciente apresentou extensão direta local nem metástases locais ou extra-cervicais à época da cirurgia. As características clínico-anatomopatológicas são descritas na tabela 1.

O *follow-up* dos pacientes do grupo com câncer variou de 6 a 16 anos e nenhum apresentou recidiva local da doença nem metástases à distância.

DISCUSSÃO

A coexistência de hipertireoidismo (especialmente DG) e carcinoma de tireóide é tema de considerável controvérsia, sobretudo no que tange à sua incidência e comportamento clínico.

Em nossa casuística, encontramos uma incidência compatível com dados da literatura (2,1%) e a análise das características demográficas dos pacientes também revelou achados amiúde descritos, como predominância do sexo feminino e faixa etária jovem (4ª década). O estudo que evidenciou a maior incidência de câncer em associação com hipertireoidismo (21,5%) foi o relatado por Livadas e cols. (11), mas na sua amostra os indivi-

Tabela 1. Características clínico-anatomopatológicas dos pacientes com Doença de Graves e carcinoma de tireóide.

	Nome	Idade (anos) Sexo	Peso	Macroscopia	Microscopia	TS* (anos)
1	ASLS	19 M	250g	2 nódulos, 5mm	Microcarcinoma papilífero clássico bem diferenciado, esclerose.	7
2	OCL	46 M	40g	1 nódulo, 8mm	Microcarcinoma papilífero variante folicular bem diferenciado, esclerose.	6
3	CSE	22 F	60g	Área irregular 15mm	Carcinoma papilífero clássico bem diferenciado.	10
4	VLCRG	37F	42g	1 nódulo, 25mm	Carcinoma papilífero variante folicular bem diferenciado.	8
5	MRN	29 F	80g	1 nódulo, <10mm	Microcarcinoma papilífero com áreas de diferenciação folicular, angioinvasão, esclerose e psamomas.	16
6	SOV	24 F	100g	Vários nódulos de 2 a 3mm	Carcinoma papilífero multicêntrico, bem diferenciado.	7
7	MLA	50 F	70g	1 nódulo, <10mm	Microcarcinoma papilífero clássico, bem diferenciado.	6

* TS: tempo de seguimento

duos apresentavam nódulos palpáveis e hipocaptantes à cintigrafia, tornando-os de alto risco para neoplasia. Por outro lado, a análise retrospectiva de Rieger e cols. encontrou uma incidência de 0,76%, e nenhum dos 64 indivíduos com DG estudados apresentou carcinoma, possivelmente porque tratava-se de uma amostra bastante pequena de pacientes com DG (10). A discrepância entre a variabilidade das incidências apresentadas pelos diversos estudos pode ser explicada por vários fatores, incluindo o critério de seleção dos pacientes, diferenças na extensão da ressecção cirúrgica, o número de cortes histológicos estudados, história de irradiação cervical prévia, e ingestão de iodo (áreas de deficiência versus áreas de suficiência de iodo).

Uma das indicações de tratamento cirúrgico na DG é, entre outras possibilidades, a suspeita de malignidade associada, e nestes casos usualmente efetua-se uma ressecção cirúrgica mais extensa, o que aumenta a probabilidade de se encontrar um carcinoma. Tal fato obviamente implica em um viés de seleção de pacientes, produzindo resultados que podem não se aplicar a outras populações. A seleção de indivíduos com DG para tireoidectomia parece ser a explicação mais plausível para justificar o aumento da incidência de câncer de tireóide em associação à DG nos estudos mais recentes (1,2,4,5). Nos idos da década de 50, a intervenção cirúrgica era o tratamento mais comumente empregado para a DG e, posteriormente, com o advento do uso das drogas antitireoidianas e iodo radioativo, houve um declínio progressivo do número de pacientes encaminhados à cirurgia, que nos dias de hoje costuma ser reservada para casos com suspeita de neoplasia, impossibilidade de tratamento com antitireoidianos ou que se negam ao tratamento com iodo radioativo. Conseqüentemente, os pacientes que atualmente são tratados cirurgicamente constituem um grupo seletivo de indivíduos que não representa a população total de indivíduos com DG.

Vários estudos evidenciam um importante aumento na incidência e na agressividade do câncer de tireóide em pacientes com DG que foram submetidos à irradiação externa de cabeça e pescoço na infância ou adolescência (1,5,7,9), o que é consistente com o que ocorre em indivíduos eutireoidianos. Assim, Behar e cols. (1) sugerem que esse universo de pacientes com DG deve sempre ser tratado com tireoidectomia total ou quase total. Em nossa série, não houve relato de exposição à radiação ionizante.

Não existem evidências claras de que o tratamento com ^{131}I para o hipertireoidismo aumente a incidência de carcinoma de tireóide. De fato, a terapia com iodo radioativo pode até mesmo erradicar

pequenos carcinomas ocultos, considerando-se a alta dose de radiação liberada na glândula (15). Apenas na série de Shapiro e cols. (5), 3 de 20 pacientes que receberam tratamento prévio com radioiodo desenvolveram câncer de tireóide (15%), quase o dobro da incidência do grupo não tratado com ^{131}I (8%), contrastando com o que foi observado por Behar e cols. (1), em cuja casuística a incidência de carcinoma de tireóide no grupo que recebeu tratamento prévio com ^{131}I e no grupo não tratado previamente desta maneira foram, respectivamente, 0,3% e 4,6%.

O que se pode afirmar é que o hipertireoidismo não parece ser um fator protetor para neoplasia tireoidiana conforme os relatos mais antigos na literatura (12,13), mas se esta condição determina um risco maior de câncer do que o da população geral, ainda está por ser estabelecido.

Ainda se sabe muito pouco sobre a fisiopatogenia da associação entre DG e neoplasia tireoidiana. Postula-se que as alterações histológicas do hipertireoidismo em humanos (hiperplasia marcada das células epiteliais foliculares e com freqüentes figuras de mitose) possam representar um passo inicial no desenvolvimento de câncer de tireóide (9). Um possível papel do anticorpo estimulador do receptor do TSH (TRAb) no desenvolvimento e progressão do carcinoma tireoidiano foi sugerido por experiências *in vitro* (17) e alguns ensaios clínicos (2,4), mas não por outros autores (8,18).

Alguns grupos vêm estudando a associação entre doenças autoimunes e anticorpos anti-p53 (19,20). O p53 é um "gene sentinela", cuja expressão aumenta quando ocorrem danos estruturais do DNA, com o objetivo de propiciar um ambiente celular favorável ao reparo ou determinar apoptose caso o reparo não seja possível. Este é o gene mais comumente mutado em neoplasias humanas e a presença de anticorpos contra o seu produto coloca o indivíduo em risco aumentado de doenças neoplásicas (20).

Ademais, já foram descritas mutações ativadoras do receptor de TSH (TSHR) em adenomas tireoidianos autônomos (19,20) e, mais raramente, em carcinomas tireoidianos hipo ou hiperfuncionantes (23-27). No entanto, a relação entre mutações do TSHR e carcinogênese na DG parece ser indireta. O TSHR com alterações estruturais, ao ser estimulado pelo TRAb, pode ativar preferencialmente uma ou outra via de transdução de sinal, tendo, desta forma, diferentes efeitos sobre a função e o crescimento celular tireoidiano (28). Assim, o ambiente autoimune da DG pode permitir e auxiliar o crescimento de células neoplásicas tireoidianas.

A abordagem diagnóstica de nódulos em pacientes com DG não deve ser diferente da rotina de

investigação de nódulo tireoidiano em indivíduos sem outras tireoidopatias associadas. O achado de nódulos na tireóide já acometida por DG pode ser um fator determinante na indicação de tratamento cirúrgico, mesmo que ainda não tenha sido esgotada a tentativa de tratamento clínico com antitireoidianos. Cantalamessa e cols. (16) realizaram um estudo que objetivou a detecção precoce de nódulos tireoidianos em pacientes com DG e avaliação do risco de carcinoma. Concluíram que, mesmo em pacientes com nódulos maiores de 8mm e hipocaptantes, o risco de malignidade (avaliado por exame de material citológico obtido por punção aspirativa com agulha fina-PAAF) é baixo, e se os achados citológicos não sugerem ou revelam malignidade, o tratamento cirúrgico não é fundamental. Por outro lado, alguns estudos evidenciaram que a incidência de carcinoma de tireóide em nódulos frios de glândulas hiperfuncionantes é maior que nas normofuncionantes (6,11), o que sugere que na impossibilidade de realização de PAAF e exame citológico para maior esclarecimento diagnóstico destes casos, a tireoidectomia deve ser o tratamento mais indicado.

Quanto à evolução destes tumores, algumas séries descrevem que os mesmos tendem a ser agressivos, mais propensos à invasão local e metástases linfonodais e hematogênicas (2,4,6,14,15), enquanto outras encontram essencialmente microcarcinomas ocultos bem diferenciados de evolução indolente (5,7,8,16). Em nossa casuística, encontramos 7 carcinomas papilíferos, sendo 4 microcarcinomas, 1 multicêntrico sem extensão extra-tireoidiana e o restante sem invasão capsular. Nenhum dos pacientes teve recidiva local ou metástases à distância, revelando um caráter pouco agressivo e uma evolução bastante favorável destes tumores, considerando-se um tempo suficientemente longo de acompanhamento pós-operatório (6-16 anos).

Em suma, a incidência de carcinoma de tireóide em pacientes operados por DG encontrada em nossa amostra foi concordante com os dados da literatura. Além disso, não observamos agressividade maior do que a usual destes tumores, talvez pela grande frequência de microcarcinomas ocultos.

REFERÊNCIAS

- Behar R, Arganini M, Wu TC, McCormick M, Straus FH, DeGroot LJ. Graves' disease and thyroid cancer. *Surgery* 1986;100:1121-7.
- Belfiore A, Garofalo MR, Giuffrida D, Runello F, Filetti S, Fiumara A, et al. Increased aggressiveness of thyroid cancer in patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:830-5.
- Carnell NE, Valente WA. Thyroid nodules in Graves' disease: Classification, characterization, and response to treatment. *Thyroid* 1998;8:647-52.
- Ozaki O, Ito K, Kobayashi K, Toshima K, Iwasaki H, Yashiro T. Thyroid carcinoma in Graves' disease. *World J Surg* 1990;14:437-41.
- Shapiro SJ, Friedman NB, Perzik SL, Catz B. Incidence of thyroid carcinoma in Graves' disease. *Cancer* 1970;26:1261-70.
- Stocker DJ, Foster SS, Solomon BL, Shriver CD, Burch HB. Thyroid cancer yield in patients with Graves' disease selected for surgery on the basis of cold scintiscan defects. *Thyroid* 2002;12:305-11.
- Farbota LM, Calandra DB, Lawrence AM, Paloyan E. Thyroid cancer in Graves' disease. *Surgery* 1985; 98:1148-53.
- Hales IB, McElduff A, Crummer P, Clifton-Bligh P, Delbridge L, Hoschl R, et al. Does Graves' disease or thyrotoxicosis affect the prognosis of thyroid cancer? *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:886-9.
- Hancock BW, Bing RF, Dirmikis SM, Munro DS, Neal FE. Thyroid carcinoma and concurrent hyperthyroidism. *Cancer* 1977;39:298-302.
- Rieger R, Pimpi W, Money S, Rettenbacher L, Galvan G. Hyperthyroidism and concurrent thyroid malignancies. *Surgery* 1989;106:6-10.
- Livadas D, Psarras A, Koutras A. Malignant cold thyroid nodules in hyperthyroidism. *Br J Surg* 1976;63:726-8.
- Beahrs OH, Pemberton JD, Black BM. Nodular goiter and malignant lesions of the thyroid gland. *J Clin Endocrinol* 1951;11:1157-65.
- Sokal JE. Incidence of malignancy in toxic and nontoxic nodular goiter. *JAMA* 1954;154:1321-5.
- Pacini F, Elisei R, DiCoscio GC, Anelli S, Macchia E, Concetti R, et al. Thyroid carcinoma in thyrotoxic patients treated by surgery. *J Endocrinol Invest* 1988;11:107-12.
- Mazzaferri EL. Thyroid cancer and Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:826-9.
- Cantalamessa L, Baldini M, Orsatti A, Meroni L, Amodei V, Castagnone D. Thyroid nodules in Graves' disease and the risk of thyroid carcinoma. *Arch Intern Med* 1999;159:1705-8.
- Filetti S, Belfiore A, Amir SM, Daniels GH, Ippolito O, Vigneri R, et al. The role of thyroid-stimulating antibodies of Graves' disease in differentiated thyroid cancer. *N Engl J Med* 1988;318:753-9.
- Röher HD, Goretzki PE, Frilling A. Thyroid-stimulating antibodies of Graves' disease in thyroid cancer. *N Engl J Med* 1998;319:1669-70.
- Fenton CL, Pattel A, Tuttle RM, Francis GL. Autoantibodies to p53 in sera of patients with autoimmune thyroid disease. *Ann Clin Lab Sci* 2000;30:179-83.
- Kuhn HM, Kromminga A, Flammann HT, Frey M, Layer P, Arndt R. p53 autoantibodies in patients with autoimmune diseases: a quantitative approach. *Autoimmunity* 1999;31:229-35.

-
21. Russo D, Arturi F, Chiefari E, Filetti S. Molecular insights into TSH receptor abnormality and thyroid disease. **J Endocrinol Invest** 1997;20:36-47.
 22. Duprez L, Parma J, van Sande J, Rodien P, Dumont JE, Vassart G, et al. **Trend Endocrinol Metab** 1998;9:133-40.
 23. Cetani F, Tonnacchera M, Pinchera A, Barsacchi R, Basolo F, Miccoli P, et al. Genetic analysis of the TSH receptor gene in differentiated thyroid carcinomas. **J Endocrinol Invest** 1999;22:273-8.
 24. Camacho P, Gordon D, Chiefari E, Young S, DeJong S, Pitale S, et al. A Phe486 TSH receptor mutation in an autonomously functioning follicular carcinoma that was causing hyperthyroidism. **Thyroid** 2000;10:1009-12.
 25. Russo D, Arturi F, Schlumberger M, Caillou B, Monier R, Filetti S, et al. Activating mutations of the TSH receptor in differentiated thyroid carcinomas. **Oncogene** 1995;11:1907-11.
 26. Russo D, Turnino S, Arturi F, Vigneri P, Grasso G, Pontecorvi A, et al. Detection of an activating mutation of the thyrotropin receptor in a case of an autonomously hyperfunctioning thyroid insular carcinoma. **J Clin Endocrinol Metab** 1997;82:735-8.
 27. Russo D, Wong MG, Costante G, Chiefari E, Treseler PA, Arturi F, et al. A Val677 activating mutation of the thyrotropin receptor in a Hurthle cell thyroid carcinoma associated with thyrotoxicosis. **Thyroid** 1999;9:13-7.
 28. Belfiore A, Russo D, Vigneri R, Filetti S. Graves' disease, thyroid nodules and thyroid cancer. **Clin Endocrinol** 2001;55:711-8.

Endereço para correspondência:

Maria Claudia Peixoto
Rua Siqueira Campos 216, apto 902
22031-070 Rio de Janeiro, RJ