

ÍNDICE

Índice	1
Resumo	2
Abstract	4
1. Introdução	6
2. Objectivos	8
3. Epidemiologia	8
4. Etiopatogenia	10
5. Bócio Tóxico Nodular: Adenoma Tóxico e Bócio Tóxico Multinodular	21
6. Clínica	23
7. Diagnóstico	25
8. Tratamento	29
• Iodo Radioactivo	30
• Cirurgia	34
• Injecção Percutânea de Etanol	35
• Modalidades Futuras	37
9. Follow-up e Prognóstico	38
10. Bibliografia	39

RESUMO

O adenoma tóxico da tiróide, também designado nódulo tóxico, nódulo autónomo hiperfuncionante da tiróide e doença de Plummer, é responsável por cerca de 9% dos casos de tirotoxicose na Europa. Trata-se de um nódulo autónomo, geralmente solitário, e uma entidade distinta do bócio tóxico multinodular, também associado à actividade autónoma da tiróide.

De etiopatogenia desconhecida durante muitos anos, importantes avanços e um grande número de informação tem surgido nas últimas décadas, sabendo-se hoje que a autonomia hiperfuncionante destes nódulos surge sobretudo associada a mutações somáticas do gene do receptor da Hormona Estimuladora da Tiróide (Thyroid Stimulating Hormone - TSH), podendo também estar associada a mutações somáticas do gene do polipeptídeo alfa da proteína G, com conseqüente inibição da actividade da enzima GTPase, responsável pela degradação da guanosina trifosfato (GTP) em guanosina difostato (GDP), sendo que em ambos os casos há um aumento da actividade da adenilato ciclase e conseqüentemente da Adenosina Monofosfato cíclica (cAMP) e hipersecreção hormonal.

Estas mutações podem levar ao desenvolvimento de um nódulo palpável na tiróide, que pode estar associado ou não à clínica de hipertiroidismo resultante da hipersecreção autónoma.

O diagnóstico é essencialmente clínico e laboratorial. Laboratorialmente é necessário a presença de níveis baixos da Hormona Estimuladora da Tiróide (TSH), resultante do feedback negativo criado pelo excesso de hormonas tiroideias (Tiroxina-T₄ e Triiodotironina-T₃) produzidas pelo adenoma, para o diagnóstico de nódulo tóxico. A cintigrafia tiroideia com Iodo¹²³ (I¹²³), Iodo¹³¹ (I¹³¹) ou Tecnécio^{99m} (Tc^{99m}), com captação intensa a nível nodular e baixa ou nenhuma captação a nível do tecido circundante (nódulo quente) auxilia o diagnóstico.

As três modalidades terapêuticas actualmente existentes e aplicadas são a cirurgia (nodulectomia ou lobectomia), administração de Iodo¹³¹ e injeção percutânea de etanol no nódulo. A mais utilizada é a administração de Iodo¹³¹. Novas modalidades terapêuticas têm sido desenvolvidas, no entanto os dados são ainda limitados, não constituindo, até ao momento, opções terapêuticas alternativas.

Palavras-chave: adenoma tóxico, nódulo autónomo hiperfuncionante, receptor da TSH, proteína G_{αs}, mutações activadoras, tirotoxicose, hipertiroidismo, nódulo quente, Iodo¹³¹

ABSTRACT

The thyroid toxic adenoma, also called toxic nodule, autonomously functioning thyroid nodule and Plummer's disease, is responsible for 9% of the cases of thyrotoxicosis in Europe. It's an autonomous nodule, usually solitary, and a distinct entity of the toxic multinodular goiter, also associated with thyroid autonomous activity.

With unknown etiopathogenesis during many years, important advances and much information has emerged in recent decades, and at present it's known that the autonomy of hiperfunctioning nodules it's associated with somatic mutations of the Thyroid Stimulating Hormone Receptor (TSH- R) gene, and can also be associated with somatic mutations in the G-alpha protein gene with consequent inhibition of GTPase activity, responsible for degrading guanosine triphosphate (GTP) to guanosine diphosphate (GDP), and in both cases there is an increase of adenylate cyclase activity and consequently increase of cyclic adenosine monophosphate (cAMP) and hormonal secretion.

These mutations can be responsible for the development of a palpable nodule in thyroid, associated or not with clinical hyperthyroidism resulting of the autonomous hypersecretion.

The diagnostic is essentially clinic and laboratory. Laboratorially it's necessary the presence of low Thyroid Stimulating Hormone (TSH) resulting by the negative feedback created by the excess of thyroid hormones (Thyroxine- T_4 and Triiodothyronine- T_3) produced by the adenoma for the diagnostic of toxic nodule. A radioisotope scanning with I^{123} , I^{131} or Tc^{99m} , with prominent uptake in the nodule and little or no uptake in surrounding tissue (hot nodule) help the diagnostic.

The three therapeutics modalities currently available are the surgery (nodulectomy or lobectomy), administration of I^{131} and percutaneous ethanol injection into the nodule. I^{131} administration it's the most used treatment. New therapeutic modalities are been developed, however the information is still limited, not been, still now, alternative therapeutics option.

Keywords: toxic adenoma, autonomously hyperfunctioning nodule, TSH-receptor, $G_{\alpha s}$ protein, activating mutations, thyrotoxicosis, hyperthyroidism, hot nodule, I^{131}

1. INTRODUÇÃO

A tirotoxicose é uma síndrome clínica caracterizada por um estado hipermetabólico resultante de um excesso de hormonas tiróideias circulantes. A tirotoxicose resulta de um aumento da síntese e excreção de hormonas tiróideias pela tiróide (tirotoxicose associada a hipertiroidismo). Tiroidites, ingestão excessiva e produção ectópica de hormonas tiróideias também podem conduzir ao excesso de hormonas tiróideias circulantes, apesar da produção destas em quantidade normal pela tiróide (tirotoxicose não associada a hipertiroidismo). “Greenspan et al (2007)”

A **tabela 1** apresenta as principais causas de tirotoxicose.

Causas de Tirotoxicose
Bócio Tóxico Difuso (Doença de Graves)
Adenoma Tóxico (Doença de Plummer)
Bócio Tóxico Multinodular
Tiroidite Sub-aguda (Tiroidite de De Quervain)
Tiroidite de Hashimoto (fase hipertiróideia)
Tirotoxicose factícia
Struma ovarii
Tiroidite pós-parto
Mola hidatiforme
Metástases de carcinoma da tiróide
Tumor hipofisário secretor de TSH
Tirotoxicose iatrogénica
Tiroidite associada ao tratamento com amiodarona

Legenda: TSH – Thyroid- Stimulating Hormone (Hormona Estimuladora da Tiróide)

Tabela 1: Principais causas de tirotoxicose. Adaptado de “Greenspan et al (2007)”

Doença de Graves e bócio tóxico multinodular são alguns exemplos de causas de tirotoxicose associada a hipertiroidismo, enquanto tiroidite sub-aguda, struma ovarii e tirotoxicose iatrogénica são possíveis causas de tirotoxicose não associada a hipertiroidismo.

A Doença de Graves é a causa mais frequente de tirotoxicose, sendo responsável por 60 a 80% dos casos. Em conjunto com o bócio tóxico multinodular, o adenoma tóxico e a tiroidite sub-aguda, constituem as principais causas de tirotoxicidade. “Reid and Wheeler (2005)”

O adenoma tóxico pertence ao subgrupo de tirotoxicose associado a hipertiroidismo por funcionamento autónomo da tiróide. Este foi descrito pela primeira vez por Emil Goetsch, em 1918, que classificou o adenoma tóxico como uma entidade distinta do bócio tóxico multinodular, descrito por Henry Plummer em 1913, também associado à actividade autónoma da tiróide. “Hamburger (1987)”

Trata-se de um neoplasma benigno, homogéneo, capsulado, clinicamente caracterizado pela presença de um nódulo tiróideu bem definido. “Tonacchera et al (1998)”

O desenvolvimento e aplicação das técnicas de biologia molecular ao longo das últimas décadas permitiu a aquisição de importantes conhecimentos acerca da origem da autonomia das células foliculares do adenoma, sendo esta adquirida sobretudo devido a mutações do receptor da TSH activadoras da função folicular tiróideia. No caso do adenoma tóxico, tais mutações levarão à formação de um nódulo solitário produtor de elevada quantidade de T₄ e T₃. “Siegel and Lee (1998)”

Além do adenoma tóxico, outras duas patologias estão associadas a mutações do receptor da TSH activadoras da função autónoma tiróideia: hipertiroidismo familiar não-autoimune (FNAH) e hipertiroidismo congénito esporádico não-autoimune (SCNAH). As três patologias partilham o mesmo tipo de mutações do gene do receptor da TSH e conseqüente desenvolvimento de hipertiroidismo genético. No entanto, ao contrário do que ocorre no adenoma tóxico, em que há mutação de apenas uma célula que sofre posteriormente expansão clonal, no FNAH e SCNAH a mutação afecta todas as células tiróideias. “Hébrant et al (2011)”

O nódulo autónomo hiperfuncionante pode manter-se estável, aumentar de tamanho, necrosar ou tornar-se gradualmente tóxico. A resolução espontânea, provavelmente secundária a hemorragia no interior do adenoma, apesar de rara, pode ocorrer. O desenvolvimento de toxicidade é mais frequente em nódulos com diâmetro superior a 3 cm. Os sintomas de hipertiroidismo são semelhantes aos sintomas associados a outras causas de tirotoxicose. Como tal, os métodos complementares de diagnóstico, nomeadamente doseamento hormonal (TSH, T₃ e T₄) e cintigrafia tiróideia são essenciais ao diagnóstico diferencial, principalmente com a Doença de Graves e Bócio Tóxico Multinodular (que constituem as principais causas de tirotoxicose), de modo a estabelecer um diagnóstico precoce e tratamento dirigido.

“Hennemann (2005)”

2. OBJECTIVOS

O objectivo deste trabalho é a elaboração de uma revisão geral acerca do adenoma tóxico da tiróide, fazendo referência ao seu contexto epidemiológico e principalmente exploração da sua etiopatogenia, clínica, diferentes meios de diagnóstico e utilidade de cada um, opções de tratamento actualmente disponíveis e os factores que determinam a escolha de cada uma das opções.

3. EPIDEMIOLOGIA

O adenoma tóxico apresenta uma prevalência mundial variável, dependente sobretudo da quantidade de ingestão diária de iodo em diferentes regiões. Constitui uma causa comum de

hipertiroidismo, sobretudo em áreas com défice de ingestão de iodo, sendo responsável por cerca de 9% dos casos de hipertiroidismo na Europa. “Erdogan et al (2004)”

A incidência é superior na Europa em comparação com os Estados Unidos da América. Este facto está relacionado com a maior ingestão diária de iodo nos Estados Unidos em comparação com a ingestão em determinadas áreas da Europa. A associação entre a baixa ingestão de iodo e a autonomia da tiróide foi apoiada por um estudo efectuado por Belfiore et al (1983), na Sicília, onde a prevalência de nódulos tóxicos era significativamente superior na população do Nordeste da Sicília, com deficiente ingestão de iodo, em comparação com a população da costa Este, que tem um consumo suficiente de iodo (4,4% versus 2,7%). Na população com défice de ingestão de iodo, a incidência de nódulos que eram ou se tornaram tóxicos também era superior (1,3% versus 0,9%). “Belfiore et al (1983)”

Em áreas com deficiência em iodo o nódulo tóxico solitário é responsável por cerca de 10% dos casos de tirotoxicose, sendo o bócio tóxico multinodular responsável por cerca de 50% dos casos, constituindo, em conjunto, as principais causas de tirotoxicose. “Gozu et al (2006)”

Na Europa o adenoma tóxico é 5 vezes mais frequente na mulher que no homem. “Hennemann (2005)”

A história natural do nódulo autónomo hiperfuncionante da tiróide foi estudada nos Estados Unidos por Hamburger (1980). Num grupo de 349 pacientes com nódulos autónomos funcionantes estudados durante 18 anos, 18% tornaram-se tóxicos (62 pacientes). No grupo de pacientes com idade igual ou superior a 60 anos, 56,5% dos adenomas eram tóxicos, sendo apenas 12,5% no grupo com idade inferior a 60 anos. Duzentos e treze pacientes tinham nódulos com diâmetro inferior a 2,5 cm, sendo que apenas 1,9% (4) eram tóxicos, enquanto que nos restantes 136 pacientes com nódulos superiores a 2,5 cm, 42,6% (58) eram tóxicos. Dos 266 pacientes com idade igual ou inferior a 40 anos, apenas 19,5% (52) tinham nódulos com diâmetro igual ou superior a 3 cm, no entanto nos 183 pacientes com idade superior a 40

anos a percentagem subia para 45,9% (84). Hamburger (1980) concluiu então que a população mais velha apresenta nódulos de maior diâmetro e que a evolução para toxicidade é substancialmente superior em nódulos com diâmetro superior a 3 cm. “Hamburger (1980)”

No estudo comparativo de duas populações sicilianas com deficiente e suficiente ingestão de iodo desenvolvido por Belfiore, este concluiu, à semelhança de Hamburger, que a incidência de nódulos autónomos é superior na população com idade superior a 50 anos e no sexo feminino e a prevalência de hipertiroidismo era mais elevada em nódulos com mais de 3 cm de diâmetro, não havendo diferenças significativas entre as duas populações estudadas. “Belfiore et al (1983)”

4. ETIOPATOGENIA

Foi em 1918 que Goetsch, num estudo pioneiro, provou que nódulos da tiróide autónomos funcionantes poderiam levar ao desenvolvimento de hipertiroidismo. Goetsch observou a existência de um número de mitocôndrias relativamente superior ao normal em pequenos nódulos tiróideus de doentes com eutiroidismo e um número de mitocôndrias muito superior ao normal em adenomas de grande tamanho em doentes com hipertiroidismo, associado a uma diminuição do número de mitocôndrias e aumento de gordura no tecido circundante, colocando a hipótese de certos nódulos se desenvolverem a partir de uma fase não tóxica para eventualmente se tornarem tóxicos. “Hamburger (1987)”

Anos após as observações pioneiras de Goetsch, foi comprovado que os adenomas tóxicos resultam da expansão monoclonal de células foliculares da tiróide que possuem uma capacidade intrínseca aumentada de captação de iodo e subsequente produção hormonal, independentemente da estimulação da TSH. Os progressos registados a nível da genética

molecular permitiram compreender que a actividade autónoma das células foliculares da tiróide derivam da activação crónica da cascata do cAMP, resultante de mutações somáticas do gene do polipeptídeo α da proteína G_s ($G_{\alpha s}$) e do gene do receptor da TSH. “Siegel and Lee (1998)”

Para compreensão da etiopatogenia do adenoma tóxico é necessário compreender o funcionamento da via de sinalização do receptor da TSH.

O receptor da TSH pertence à superfamília de receptores ligados à proteína G. Os receptores ligados à proteína G possuem todos uma estrutura similar, com 7 domínios transmembranares conectados por “loops” intracelulares e extracelulares, alternativamente, com um domínio extracelular amino-terminal (que corresponde ao local de ligação da TSH) e um domínio intracitoplasmático carboxi-terminal (**Figura 1**). “Duprez et al (1999)”

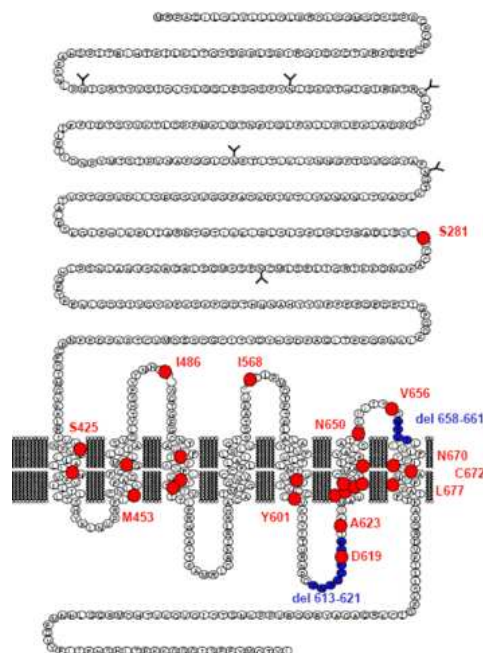


Figura 1: Representação esquemática do receptor da TSH com a posição de algumas mutações ativadoras de função (esferas vermelhas). Adaptado de “Vassart G (2007)”.

Os “loops” intracelulares do receptor da TSH contêm o local/locais de interação com a proteína G. O receptor da TSH interage funcionalmente sobretudo com a proteína $G_{\alpha s}$.

“Duprez et al (1999)”.

A ligação da TSH ao receptor a nível da superfície basocelular da célula folicular da tiróide leva à activação e alteração da estrutura deste, possibilitando a sua ligação à proteína $G_{\alpha s}$ que, uma vez activada, permite a libertação do GDP a si ligado e substituição deste por GTP (**Figura 2**). A $G_{\alpha s}$ ligada ao GTP e a $G_{\beta\gamma}$ dissociam-se, e a $G_{\alpha s}$ associa-se à enzima adenilato ciclase (AC) que cataliza a produção do segundo mensageiro cAMP, a partir do ATP. O cAMP leva à activação da proteína cinase A (PKA) responsável pela estimulação da expressão de genes específicos que levarão à síntese e secreção hormonal e crescimento tecidual (**Figura 3**). A desactivação da via do cAMP é feita após hidrólise do GTP a GDP efectuada pela $G_{\alpha s}$, que possui actividade GTPase intrínseca, e consequente reassociação da $G_{\alpha s}$ e $G_{\beta\gamma}$ e inactivação da proteína G. A TSH dissocia-se e o receptor volta ao seu estado inicial inactivo (**Figura 2**) “ Berg et al (2004)”

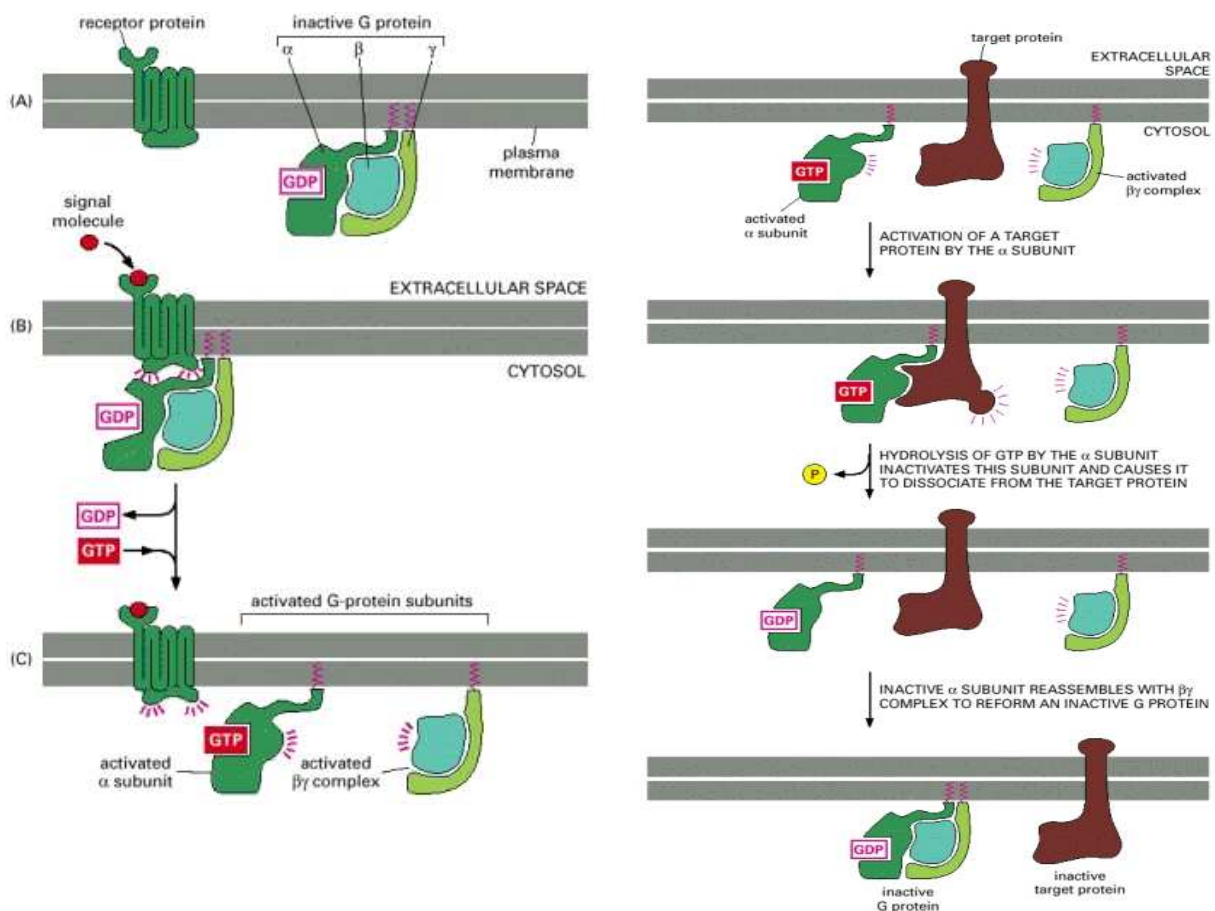


Figura 2: Activação e inactivação da proteína G. Adaptado de “Alberts et al (2002)”

As primeiras mutações somáticas associadas ao adenoma tóxico foram detectadas no gene codificador da proteína G_{as} , o *GNAS1*. Este gene foi mapeado no cromossoma 20q13, sendo constituído por 13 exões. As mutações activadoras de função até agora identificadas ocorrem nos exões 8 e 9, associadas à mutação da Arginina 201 e Glutamina 227. “Lania et al (2001)”

As referidas mutações localizam-se em aminoácidos do local de ligação do GDP/GTP. Estas mutações mantêm a G_{as} cronicamente activada, por perda da actividade GTPase intrínseca, permitindo a estimulação contínua da cascata do cAMP. “Schroeder PR and Ladenson PW (2009)”

Posteriormente foram descobertas mutações do receptor da TSH associadas ao adenoma tóxico. Ligações não covalentes entre as cadeias laterais de resíduos de aminoácidos críticos mantêm o receptor da TSH na sua conformação mais inactiva. Através destas ligações, os “loops” extracelulares estão interligados ao fragmento proximal extracelular do receptor e os domínios transmembranares estão fortemente unidos. A activação da via de sinalização da TSH é caracterizada pela perda destas ligações e reposicionamento dos domínios transmembranares, de modo que o movimento do domínio transmembranar 6 para o citoplasma permite que o 3º “loop” intracelular entre em contacto com a G_{as} , activando-a. Mutações activadoras de função afectam resíduos críticos na formação de ligações intramoleculares e permitem que o receptor adopte uma conformação com actividade constitutiva. “Georgopoulos et al (2003)”

Estão já documentadas mais de 40 mutações diferentes do receptor da TSH associadas à activação autónoma deste, a maioria das quais mutações pontuais. Delecções dos segmentos de aminoácidos 613-621 e 658-661 estão também associadas à actividade autónoma do receptor. Existem algumas bases de dados que reúnem todas as mutações associadas ao receptor da TSH (<http://gris.ulb.ac.be/>; <http://endokrinologie.uniklinikum-leipzig.de/tsh/frame.html>; <http://atlasgeneticsoncology.org/Genes/TSHRID290ch14q31.html>).

As mutações activadoras de função são mutações somáticas com efeito dominante dispersas ao longo do receptor: no domínio extracelular, nos 3 “loops” extracelulares, no 1º, 2º, 3º, 5º, 6º e 7º domínio transmembranar e no 3º “loop” intracitoplasmático (**Figura 1**) “Duprez et al (1999)”

A maioria das mutações está localizada no 3º “loop” intracelular e 6º segmento transmembranar (os chamados “hot spots”, localizados no exão 10), locais envolvidos na interacção com a proteína $G_{\alpha s}$, como foi anteriormente explicado. “Gozu et al (2005)”

Num estudo realizado por Fuhrer et al (1998), em que todo o gene do receptor da TSH foi analisado, não foi detectada qualquer mutação activadora de função nos exões de 1 a 8, responsáveis pela codificação da maioria do domínio extracelular do receptor, tendo-se concluído que o domínio extracelular do receptor da TSH não constitui um candidato major a mutações associadas ao adenoma tóxico. “Fuhrer et al (1998)”

Num outro estudo desenvolvido por Duprez et al (1999), a porção amino-terminal do 6º segmento transmembranar albergava a maioria das mutações, onde 5 resíduos contínuos (629 a 633) estavam mutados em 44% dos nódulos autónomos. “Duprez et al (1999)”

O receptor da TSH mutado leva à activação autónoma da via do cAMP, na ausência de estimulação pela TSH, com consequente hiperprodução e hipersecreção hormonal. As mutações activadoras da autonomia do receptor da TSH são a causa mais frequente de adenomas tóxicos. “Siegel and Lee (1998)”

Algumas mutações activam exclusivamente a via do cAMP, enquanto outras activam concomitantemente a via da fosfolipase C. “Palma et al (1995)” No entanto, os efeitos da via da fosfolipase C na patogénese do adenoma tóxico permanecem desconhecidos. “Palos-Paz et al (2008)”

Os avanços da biologia molecular e os inúmeros estudos realizados em doentes com adenoma tóxico permitiram, portanto, desvendar a etiopatogenia desta doença, que permaneceu uma incógnita durante muitas décadas, sendo hoje inegável a associação da hipersecreção hormonal autónoma dos folículos tiróideus a mutações do gene do receptor da TSH (principalmente) e da subunidade α da proteína G, activadoras de função.

Contudo, nos diferentes estudos publicados, a prevalência de mutações do receptor da TSH associada a adenomas tóxicos é muito variável. “Gozu et al (2005)”

Num estudo Italiano de 1995 foram analisados 37 adenomas tóxicos e identificadas mutações no gene do receptor da TSH em apenas 3 casos (8%). No entanto apenas foram sequenciadas as “hot spots” do exão 10 do gene do receptor. Foram ainda detectadas mutações do gene da $G_{\alpha s}$ em 9 dos 37 adenomas tóxicos analisados (24%) “Russo et al (1995)”

Num outro estudo Japonês, onde também apenas as “hot spots” de 45 adenomas foram examinadas, em apenas 1 dos adenomas foi identificado uma mutação do receptor da TSH, no entanto essa mutação não era activadora de função pois não estava associada à elevação dos níveis basais de cAMP. Tendo em conta que o Japão é um país com ingestão suficiente de iodo, os investigadores concluíram que as mutações do receptor da TSH desempenham um papel menos importante na patogénese do adenoma tóxico em áreas com ingestão suficiente de iodo. “Takeshita et al (1995)”

Num estudo Belga realizado em 33 adenomas tóxicos, 27 apresentavam mutação do receptor da TSH, ou seja, 82%. Este estudo teve a particularidade de toda a região codificadora do receptor da TSH ter sido analisada. Foi ainda detectado mutação do gene da $G_{\alpha s}$ em 2 adenomas (6%). “Parma et al (1997)”

Fuhrer e a sua equipa estudaram 31 adenomas tóxicos, havendo mutação do receptor da TSH em 48% dos adenomas (15 casos). Nenhuma mutação do gene da proteína $G_{\alpha s}$ foi identificada. “Fuhrer et al (1997)”

Num estudo japonês mais recente foram detectadas mutações do receptor da TSH em 40% dos 10 adenomas tóxicos estudados (4 adenomas). Nos adenomas sem mutação do gene do receptor da TSH foram estudadas mutações do gene da $G_{\alpha s}$, tendo sido detectado uma mutação em um adenoma. Neste estudo todo o gene do receptor da TSH e os exões 2 a 13 do gene da $G_{\alpha s}$ foram analisados. “Vanvooren et al (2002)”

Num estudo alemão foram analisados 75 adenomas tóxicos usando um método de análise das mutações mais sensível, a electroforese em gel com gradiente desnaturante, que permitiu detectar 6 mutações adicionais não detectadas pelo método de sequenciação directa do gene. Mutações do receptor da TSH estavam presentes em 57% dos adenomas (43 pacientes) enquanto mutações do gene da proteína $G_{\alpha s}$ estavam presentes em apenas 2 casos (3%). “Trulzsch et al (2001)”

A **tabela 2** apresenta os resultados de alguns estudos de prevalência das mutações do receptor da TSH e $G_{\alpha s}$ em pacientes com adenoma tóxico da tiróide.

Autor e ano do estudo	Nº NTT	Região do TSHR examinada	Frequência mutações do TSHR	Região da $G_{\alpha s}$ examinada	Frequência mutações da $G_{\alpha s}$
Russo et al (1995)	37	LIC 1,2,3 C-term	3/37 (8%)	Exões 8 e 9	9/37 (24%)
Takehita et al (1995)	45	TM6 LIC 3	0/45 (0%)	Não estudada	
Parma et al (1997)	33	Toda a região codificadora	27/33 (82%)	Exões 8 e 9	2/33 (6%)
Fuhrer et al (1997)	31	Exões 9 e 10	15/31 (48%)	Exões 7-10	0/31 (0%)
Trulzsch et al (2001)	75	Exões 9 e 10	43/75 (57%)	Exões 7 e 9	2/75 (3%)
Vanvooren et al (2002)	10	Toda a região codificadora	4/10 (40%)	Exões 2-13	1/10 (10%)
Georgopoulos et al (2003)	28	Exões 9 e 10	11/28 (39%)	Exões 7-10	1/28 (4%)
Gozu et al (2005)	58	Parte do exão 10 (aa 482-677)	10/58 (17%)	Exão 8 e 9	0/58 (0%)

NTT – nódulos tóxicos tiróideus; TSHR – receptor da hormona estimuladora da tiróide; LIC – “loop” intracelular; C-term- carboxi-terminal; TM6 – domínio transmembranar 6; aa- aminoácido

Tabela 2: Prevalência de mutações do receptor da TSH e $G_{\alpha s}$ em estudos em diferentes países. Adaptado de “Gozu et al (2006)”

Nas várias séries publicadas a prevalência de mutações do receptor da TSH variou entre 0 e 82%, enquanto a prevalência de mutações do gene da proteína $G_{\alpha s}$ variou entre 0 e 38%, havendo uma grande discrepância entre os resultados dos diversos estudos.

Várias hipóteses foram colocadas para explicar essas disparidades. Os métodos usados nos vários laboratórios foram diferentes (diferentes métodos usados na detecção de mutações – sequenciação directa, SSCP (single-strand conformation polymorphism) ou electroforese em gel com gradiente desnaturante - e diferentes métodos de conservação do tecido tiróideu – parafina ou congelamento) assim como a extensão da região do gene estudada, variando desde a codificação de apenas as “hot spots”, até à codificação de todo o gene do receptor da TSH (exão 1 ao 10). Nos estudos efectuados apenas às “hot spots” podem ter sido excluídos eventuais exões portadores de mutações activadoras da função dos receptores, registando-se uma prevalência inferior à real. Em alguns estudos apenas mutações do receptor da TSH e não da proteína $G_{\alpha s}$ foram pesquisadas. Contudo, mesmo em estudos em que todo o gene do receptor da TSH foi analisado e em que se pesquisaram tanto mutações do receptor da TSH como da proteína $G_{\alpha s}$ usando métodos laboratoriais iguais, sendo portanto estudos comparáveis, os resultados obtidos continuam a ser discrepantes. “Fuhrer et al (1997)”

Alternativamente, as variações registadas podem estar associadas às diferenças populacionais e ao seu grau de ingestão de iodo. O adenoma tóxico é raro em áreas com elevada ingestão de iodo como no Japão, sendo que nestas regiões é também baixa a prevalência de adenomas associados a mutações do gene do receptor da TSH e da proteína $G_{\alpha s}$, sendo que estas mutações são mais prevalentes em populações com menor ingestão, sugerindo assim que factores ambientais como o grau de ingestão de iodo possam estar de algum modo relacionados com outros mecanismos fisiopatológicos desta doença. “Derwahl (1996)”

Uma possível explicação para esta associação poderá ser facto da deficiência em iodo aumentar o nível sérico de TSH assim como a sensibilidade da tiróide a efeito estimuladores

da TSH. A TSH, por sua vez, estimula a actividade mitótica da tiróide aumentando a probabilidade de ocorrência de mutações celulares replicativas. Além disso, a deficiência em iodo favorece um ambiente intracelular rico em radicais livres de oxigénio promotores de mutagénese. “Georgopoulos et al (2003)”

A contrapor este estudo, está um estudo realizado na Turquia em que se comparou a prevalência de mutações somáticas do receptor da TSH e do gene da $G_{\alpha s}$ em 74 nódulos tóxicos de 56 pacientes provenientes de diferentes áreas geográficas com diferenças significativas na ingestão de iodo. A prevalência das mutações foi 70% no grupo com deficiência de iodo comprovada pela excreção urinária deste, 64,3% no grupo com deficiência de iodo por existência de bócio em área endémica de défice de iodo, 73,7% no grupo com ingestão suficiente de iodo e 76,2% no grupo composto por uma mistura de diferentes tipos de pacientes. As diferenças registadas não são significativas pelo que este estudo sugere que a etiologia do adenoma tóxico, independentemente do nível de ingestão de iodo, está predominantemente associada a mutações do receptor da TSH. Este estudo não contradiz a evidência de que a deficiência em iodo aumenta a frequência de transformação nodular, pois diferenças metodológicas podem ter obscurecido possíveis discrepâncias associadas ao diferente nível de ingestão de iodo. “Gozu et al (2006)”

Num estudo realizado em Itália em 15 adenomas tóxicos, onde foram analisados os exões 8 e 9 do gene da proteína $G_{\alpha s}$ e o exão 10 do receptor da TSH (onde estavam localizadas todas as mutações detectadas até então), em nenhum deles foi detectado qualquer mutação, apesar da ingestão de iodo destes pacientes italianos ser semelhante à ingestão de outras populações europeias. É necessário também ter em conta que se trata de uma amostra relativamente pequena e que apenas as “hot spots” foram analisadas. “Pinducciu et al (1998)”

A grande variabilidade de prevalência de mutações do gene do receptor da TSH e da proteína $G_{\alpha s}$ em diferentes populações, assim como a ausência dos dois tipos de mutação em muitos

adenomas, sugere fortemente a actuação de outros factores na patogénese do adenoma tóxico. Factores ambientais como a baixa ingestão de iodo poderão estar associados a outros mecanismos patogénicos não mutacionais. “Derwahl (1996)”

Além dos factores ambientais, outros mecanismos genéticos ou citogenéticos devem actuar na patogénese do adenoma tóxico. Esta hipótese foi colocada após o estudo de hipertiroidismo hereditário causado por mutações do gene da TSH em células germinativas. Ao contrário do que seria teoricamente esperado, as manifestações clínicas dos diversos doentes não são uniformes, sugerindo que outros factores para além da mutação do gene da TSH contribuem para a heterogeneidade da doença. “Derwahl (1996)”

É também possível que existam outras mutações activadoras da função tiróideia, a nível de genes codificadores de outras proteínas envolvidas na via de sinalização da TSH que não seja o receptor da TSH ou a proteína $G_{\alpha s}$. Num estudo recente desenvolvido na Galiza, uma região espanhola com défice de ingestão de iodo, Palos-Paz e a sua equipa investigaram pela primeira vez não só mutações no gene do receptor da TSH e proteína $G_{\alpha s}$, mas também nos genes PRKAR1A e RAS. “Palos-Paz et al (2008)”

O gene PRKAR1A codifica a subunidade reguladora, tipo I alfa da proteína cinase dependente da cAMP (PKA). A PKA, como já referido anteriormente, é mediadora da maioria dos efeitos da cAMP na célula folicular, sendo responsável pela estimulação da expressão de genes específicos que levarão à síntese, secreção hormonal e crescimento tecidual. A família de genes RAS (HRAS, KRAS, NRAS) codifica a proteína RAS, que desempenha um papel importante na transdução de sinais provenientes das tirosinas cinases e receptores ligados à proteína G. “Palos-Paz et al (2008)”

Foram obtidas 85 amostras provenientes de 77 pacientes submetidos a cirurgia para tratamento de bócio tóxico nodular. Depois da extracção do DNA, todos os exões codificadores dos genes do receptor da TSH, proteína $G_{\alpha s}$ e PRKAR1A e os exões 2 e 3 dos

genes HRAS, KRAS e NRAS foram amplificados por PCR e sequenciados. Em 47 pacientes (61%) foi detectado um adenoma tóxico solitário. Bócio multinodular com adenoma(s) tóxico(s) foi detectado em 30 pacientes (39%). Cinquenta e duas amostras (61,2%) continham mutações no gene do receptor da TSH (2/52 no exão 9 e 50/52 no exão 10) e 4 amostras (4,71%) continham mutações no gene da proteína $G_{\alpha s}$ (2/4 no exão 8 e 2/4 no exão 9). Em nenhuma amostra foi detectada qualquer mutação nos genes RAS e PKAR1A. “Palos-Paz et al (2008)”

Os resultados deste estudo mostram uma alta prevalência de mutações do gene do receptor da TSH (61,2%) e uma frequência mais baixa de mutações do gene da proteína $G_{\alpha s}$, estando de acordo com outras séries europeias. Os genes RAS e PKAR1A não parecem estar envolvidos na etiopatogenia do adenoma tóxico nesta comunidade. Os mecanismos patogénicos envolvidos no desenvolvimento de 33% dos adenomas tóxicos permaneceram desconhecidos. “Palos-Paz et al (2008)”

Os muitos estudos desenvolvidos nas últimas décadas permitiram elucidar a etiopatogenia do adenoma tóxico e hoje é inegável a associação destas mutações do gene da TSH e proteína $G_{\alpha s}$. No entanto, muitos mais estudos serão necessários desenvolver na tentativa de descobrir que outros mecanismos etiopatogénicos estarão por trás da considerável percentagem de adenomas não associados a este tipo de mutações.

5. BÓCIO TÓXICO NODULAR: ADENOMA TÓXICO E BÓCIO TÓXICO MULTINODULAR

Bócio tóxico nodular (adenoma tóxico e bócio tóxico multinodular) é uma causa relativamente frequente de tirototoxicose em doentes com mais de 40 anos, especialmente em áreas com défice de ingestão de iodo. “Siegel and Lee (1998)”

Na prática clínica, Doença de Plummer é geralmente usado como sinónimo de adenoma tóxico. No entanto, há autores que englobam na Doença de Plummer o adenoma tóxico e o bócio tóxico multinodular. “Schroeder PR and Ladenson PW (2009)”

Os dois subgrupos de doenças são caracterizados pelo seu funcionamento autónomo, sendo no entanto entidades clínicas distintas. O adenoma tóxico é um nódulo tiróideu benigno, solitário, capsulado, hiperfuncionante, rodeado por tecido tiróideu normal. Bócio tóxico multinodular é frequentemente encontrado em áreas com défice de iodo, em que pacientes com bócio multinodular não tóxico de longa data desenvolvem tirotoxicidade. Dentro do bócio tóxico multinodular está incluído um amplo espectro de entidades clínicas que variam desde um único nódulo hiperfuncionante num bócio com outros nódulos não-funcionantes adicionais, até um bócio com múltiplos nódulos hiperfuncionantes (**Figura 4**). “Tonacchera et al (1998)”

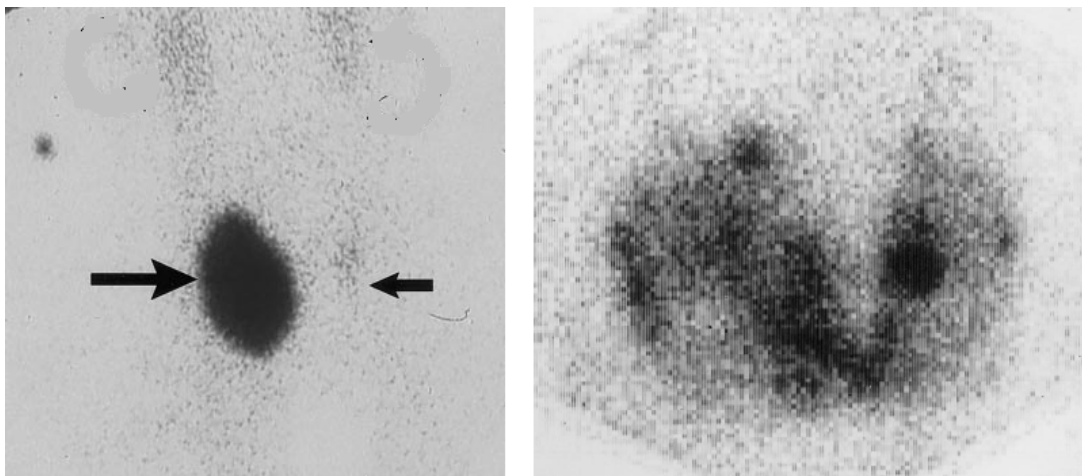


Figura 4: Cintigrafia tiróideia. À esquerda a imagem de um adenoma tóxico numa cintigrafia com Tc^{99m} e à direita um bócio tóxico multinodular numa cintigrafia com I^{123} . Um nódulo “quente” ocupa quase a totalidade do lobo direito da tiróide (seta grande), com supressão quase total do lobo esquerdo (seta pequena). Adaptado de “Intenzo et al (2003)”

Assim, a autonomia hiperfuncionante da tiróide pode estar associada à existência de um adenoma tóxico solitário ou ao hiperfuncionamento de um ou mais nódulos de um bócio tóxico multinodular.

Alguns estudos foram desenvolvidos na tentativa de determinar se as mutações do gene da TSH associadas ao adenoma tóxico solitário estariam também presentes nos nódulos tóxicos presentes no bócio tóxico multinodular. Num estudo efectuado em 6 pacientes com bócio tóxico multinodular com um único nódulo tóxico, 5 dos 6 nódulos (83%) apresentavam mutação do receptor da TSH semelhantes às mutações presentes no adenoma tóxico. Os restantes nódulos não funcionantes também foram analisados, não estando presente qualquer mutação conhecida do receptor da TSH. “Tonacchera et al (1998)”

Por vezes, diferentes nódulos tóxicos na mesma tiróide multinodular contêm diferentes mutações activadoras de função. “Holzapfel et al (1997)”

Em conclusão, os estudos indicam que os nódulos hiperfuncionantes contidos num bócio tóxico multinodular apresentam o mesmo mecanismo patogénico (mutações activadoras do receptor da TSH) que o adenoma tóxico.

6. CLÍNICA

A apresentação inicial do adenoma tóxico mais frequente é a detecção de uma massa no pescoço por parte do doente. Nos estudos de Burch et al (1998), 85% dos 55 doentes estudados, clinicamente apresentavam apenas uma massa palpável no pescoço no momento do diagnóstico. Nos restantes 15% havia sintomas de hipertiroidismo aquando do diagnóstico. “Burch et al (1998)”

O adenoma tóxico tem uma evolução lenta. Este pode estar presente durante muitos anos, permanecendo o doente totalmente assintomático ou referindo apenas um nódulo palpável a nível da tiróide, quando o grau de hipertiroidismo é relativamente baixo e, portanto, não tóxico ou subclínico. Ao longo dos anos, o adenoma pode evoluir de um estado não-tóxico

para um estado de tirotoxicidade, especialmente em nódulos superiores a 3 cm, como já referido anteriormente. “Siegel and Lee (1998)”

Quando o adenoma se torna tóxico, os sintomas a si associados são semelhantes aos sintomas presentes nas restantes causas de hipertiroidismo: intolerância ao calor, palpitações, perda de peso, aumento do apetite, diarreia, diaforese, tremores, astenia, ansiedade, nervosismo, irritabilidade, dificuldade de concentração, alopecia. Nas mulheres pode ocorrer oligomenorreia e, em casos raros, amenorreia. Nos homens pode surgir diminuição da libido, disfunção erétil e ginecomastia. Sinais de tirotoxicose podem incluir taquicardia, hipertensão sistólica, comportamento hiperactivo ou asténico, fraqueza muscular proximal, tremor fino das mãos, pele oleosa e cabelo fino. Em pacientes mais velhos as manifestações clínicas podem ser completamente inespecíficas, apresentando frequentemente apenas apatia e diminuição do peso. Podem também estar presentes sintomas compressivos em adenomas de grande dimensão, geralmente traduzido por apenas um ligeiro desconforto à deglutição. Sintomas compressivos como disfagia, odinofagia, dispneia ou disfonia, comuns no bócio tóxico multinodular, são pouco frequentes no adenoma tóxico. Exoftalmia e mixedema pré-tibial, característicos da doença de Graves, não estão presentes. “Schroeder PR and Ladenson PW (2009)”

Devido à longa evolução da doença num estado de hipertiroidismo subclínico, é frequente a presença de fibrilhação auricular e osteoporose. “Burch et al (1998)”

A evolução lenta do adenoma tóxico explica o porquê destes doentes pertencerem a uma faixa etária mais elevada e haver uma evolução para tirotoxicidade mais insidiosa em relação aos doentes com doença de Graves. “Hennemann (2005)”

7. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico do adenoma tóxico é essencialmente clínico e laboratorial. “Siegel and Lee (1998)”

Laboratorialmente, o **doseamento da TSH** com testes da 3ª geração é o exame diagnóstico mais importante. O nível da TSH encontra-se diminuído devido ao feedback negativo produzido pelo excesso de hormonas tiróideias secretadas pelo nódulo hiperfuncionante. A presença deste achado laboratorial é indispensável ao diagnóstico de adenoma tóxico. O doseamento da T₄ e T₃ livres é importante na avaliação do grau de severidade da doença. “Hennemann (2005)”. É importante a medição das 2 hormonas dado que em alguns casos o nódulo secreta primariamente T₃, podendo o nível da T₄ se encontrar dentro dos valores normais. Alguns pacientes com hipertiroidismo subclínico podem apresentar TSH suprimida e T₄ livre e T₃ total dentro do intervalo da normalidade. “Siegel and Lee (1998)”

No adenoma tóxico o algoritmo de diagnóstico é diferente comparativamente com os restantes nódulos sólidos. Perante a presença de TSH suprimido, o exame complementar que se segue deverá ser a avaliação cintigráfica e não a ecografia ou citologia de aspiração com agulha fina (**Diagrama 1**). “AAACE/AME Guidelines: Thyroid nodule guidelines (2006)”.

A **cintigrafia tiróideia** com Iodo¹²³ (I¹²³) ou Tecnécio^{99m} (Tc^{99m}) mostra uma área de elevada captação do radioisótopo, correspondente ao adenoma, rodeado de tecido tiróideu com pouca ou nenhuma captação, isto é, nódulo “morno” ou “quente”, respectivamente, dependendo do grau de supressão do tecido circundante (**Figura 4**, à esquerda). “Hennemann (2005)”

O Tc^{99m}, ao contrário do I¹²³, é captado mas não é organificado pela tiróide. Como tal, em alguns casos, os nódulos podem ser “quentes” ou “mornos” com Tc^{99m} e “frios” com I¹²³. Nestes casos, o nódulo deve ser considerado frio e, como tal, com potencial de malignidade, sendo aconselhado, em nódulos com actividade proeminente com Tc^{99m}, a repetição da

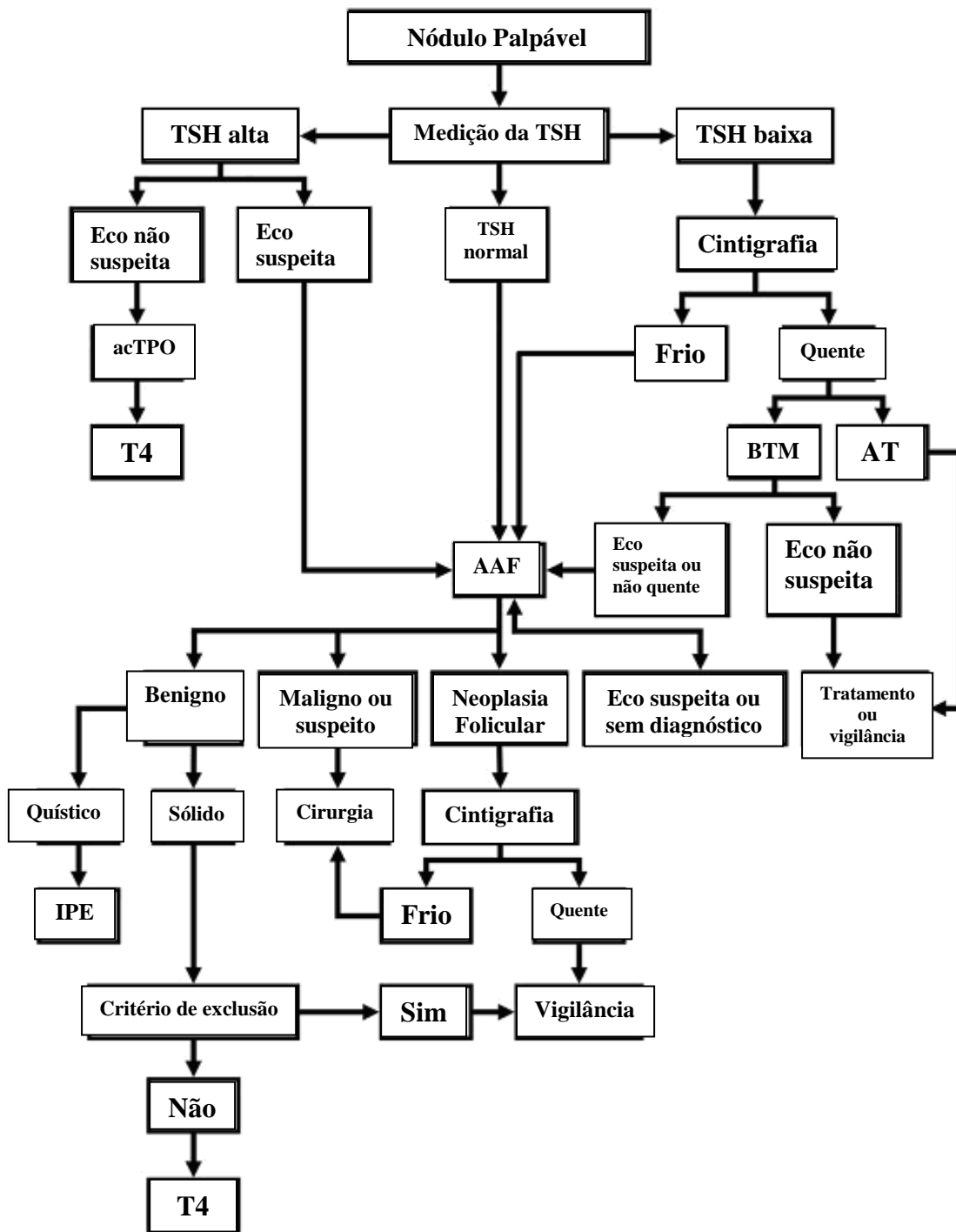


Diagrama 1: Diagnóstico e tratamento de nódulos tireóides. AAF – Aspiração por agulha fina; T4 – levotiroxina; BTM – Bócio Tóxico Multinodular; IPE – Injeção Percutânea de Etanol; AT – Adenoma Tóxico; acTPO – Anticorpo tireóide peroxidase; TSH – Hormona Estimuladora da Tireóide. Adaptado de “AAACE/AME Guidelines: Thyroid nodule guidelines (2006)”.

cintigrafia com I^{123} . Contudo, se a TSH estiver suprimida, indicando hipertiroidismo, tal procedimento não é necessário. Num estudo realizado por Kusic et al em 1990, este e a sua equipa compararam cintigrafias de nódulos tiróideus com I^{123} e Tc^{99m} e procuraram fazer uma correlação com os achados patológicos, chegando à conclusão que, apesar da maioria dos imagiologistas considerar as imagens com I^{123} de melhor qualidade, a diferença entre estas e as realizadas com Tc^{99m} era pequena e sem implicação prática a nível do diagnóstico. “Kusic et al (1990)”

O I^{123} é o agente de escolha na realização de cintigrafias tiróideias, dado a boa qualidade de imagem, permitindo concomitantemente efectuar o cálculo da taxa de captação de iodo, com baixa irradiação do doente, no entanto tem a desvantagem de ser extremamente caro. Em alternativa é frequentemente usado o Tc^{99m} associado ao I^{131} . O Tc^{99m} tem a vantagem de ser barato e permitir obtenção de imagens num curto período de tempo com qualidade sobreponível à fornecida pelo I^{123} . O I^{131} também tem um preço acessível e permite calcular a taxa de captação de iodo pela tiróide., tendo contudo a desvantagem de ser necessário uma maior dose comparativamente com a dose necessária de I^{123} , havendo, portanto, maior irradiação do doente. “Brant WE and Helms CA (2007)”

Na prática clínica no nosso país, geralmente é usado Tc^{99m} e I^{131} em alternativa ao I^{123} na realização de cintigrafias tiróideias.

A presença de um carcinoma num nódulo tóxico é rara. Como tal, a **citologia aspirativa com agulha fina** geralmente não está indicada em nódulos tiróideus autónomos funcionantes. Além disso, os nódulos tóxicos não têm qualquer característica citológica ou patológica patognomónica, apresentando-se como um neoplasma folicular com um grau variável de atipia nuclear e hiper celularidade sendo impossível de diferenciar de um carcinoma folicular sem o exame histológico com avaliação de possível invasão vascular e/ou capsular. A nível

histológico pode ainda estar ocasionalmente presente imagens de hemorragias recentes ou antigas com calcificação. “Siegel and Lee” (1998)

Os nódulos tireóideus malignos geralmente não captam iodo radioactivo e aparecem como uma área “fria” na cintigrafia tireóidea. Apesar de raro, como já referido, estão descritos casos de tumores malignos em nódulos autónomos. Uludag descreveu o caso de uma paciente de 36 anos com um adenoma tóxico de pequenas dimensões (14x12mm) e hipertiroidismo subclínico, tratada com I^{131} . Após o tratamento houve um aumento progressivo do tamanho do nódulo. Foi então realizada uma biópsia aspirativa com agulha fina que se mostrou compatível com um carcinoma papilar da tireóide, posteriormente sujeito a tiroidectomia total. Os investigadores concluíram então que todos os nódulos tóxicos suspeitos (ex. pequeno tamanho, actividade mínima do nódulo com supressão incompleta do tecido circundante) devem ser avaliados citologicamente antes do tratamento com iodo radioactivo de forma a excluir o risco de malignidade, assim como deve ser efectuada biópsia aspirativa com agulha fina em todos os nódulos tóxicos que aumentam de tamanho após tratamento com iodo radioactivo. “Uludag et al (2008)”.

O **teste de supressão com T_3** também foi usado no diagnóstico de adenomas tóxicos que se apresentavam como nódulos “mornos”. O teste de supressão com T_3 consiste na administração de 100 μ g de T_3 diariamente, em duas doses separadas, durante um período de 7 a 10 dias. É realizada uma cintigrafia com um dos radioisótopos antes e nos últimos 2 dias de administração da T_3 . Nódulos “mornos”, após a administração de T_3 tornam-se mais aparentes devido à supressão do tecido tireóideu normal. No entanto, este teste foi substituído pelo doseamento da TSH, tendo caído em desuso. “Franklyn J and Shephard M (2000)”

A **ecografia tireóidea** acrescenta pouca informação ao diagnóstico do adenoma tóxico. No entanto esta pode estar indicada para caracterização de possíveis nódulos “frios”

concomitantes, em termos de benignidade ou malignidade assim como na detecção de nódulos não palpáveis. “Senyurek Giles et al (2008)”

A **TC cervical** pode ser útil em doentes com sintomas compressivos, para avaliação da patência da traqueia. “Siegel and Lee (1998)”

8. TRATAMENTO

As modalidades terapêuticas definitivas actualmente disponíveis e aplicadas no tratamento do adenoma tóxico da tiróide incluem a cirurgia, tratamento com iodo radioactivo e injeção percutânea de etanol. “Zingrillo et al (2003)”

As tionamidas (propiltiouracil e metimazol) são fármacos anti-tiróideus capazes de normalizar as concentrações da TSH e hormonas tiróideias, no entanto não inibem a proliferação das células foliculares, permitindo que o nódulo continue a crescer, havendo recorrência da tirotoxicose após cessação da terapêutica em mais de 95% dos casos, não estando indicadas no tratamento definitivo do adenoma tóxico. Contudo, podem ser úteis na obtenção de um estado de eutiroidismo antes da aplicação de uma terapêutica definitiva, sobretudo em doentes mais sintomáticos, mais idosos e com patologia cardíaca associada. “Freitas (2000)”

Caso seja necessário, o uso de metimazol é preferível ao uso de propiltiouracil, dado o maior risco de toxicidade hepática associado a este último. A única excepção é a gravidez, sendo o propiltiouracil o fármaco de escolha nos 3 primeiros meses de gravidez, devendo posteriormente ser introduzido o metibazol. “Cooper DS and Rivkees SA (2009)”

A escolha do método de tratamento mais adequado varia com o tamanho do nódulo, idade do paciente, percentagem de captação de iodo radioactivo, presença de sintomas compressivos, co-morbilidades, gravidez e amamentação. “Freitas (2000)”

A selecção da terapêutica mais apropriada nem sempre é fácil pois, dado a escassez de estudos prospectivos randomizados comparativos das diferentes modalidades, ainda não estão definidos critérios inequívocos para a selecção do tratamento mais adequado. “Zingrillo et al (2003)”

O tratamento profiláctico de adenomas autónomos com função tiróideia normal não está indicado. A observação clínica e medição da TSH sérica cada 6 a 12 meses é geralmente suficiente. “Hennemann (2005)”

Iodo Radioactivo

O tratamento do adenoma tóxico com I^{131} oral é usado desde a década de 60, sendo considerado o tratamento de escolha por muitos endocrinologistas. “Bolusani et al (2007)”

A irradiação do adenoma com I^{131} causa necrose das células foliculares e um dano no ADN das células sobreviventes suficiente para prevenir a sua replicação. “Freitas (2000)”

Num estudo realizado por Erdogan et al (2004), 76,9% dos 39 pacientes com adenoma tóxico estudados apresentavam eutiroidismo após 12 meses de tratamento com I^{131} e 10,3% dos pacientes apresentavam hipotiroidismo, em consequência do efeito extranodular produzido pelo I^{131} . Dos que receberam tratamento anti-tiróideu prévio, 64% responderam a uma dose única de I^{131} assim como 79% dos pacientes sem tratamento anti-tiróideu prévio. O tratamento com iodo radioactivo reduziu significativamente o volume de 54% dos nódulos assim como a parte difusa de 18% das tiróides. Nódulos com mais de 20 ml de volume tiveram menor resposta ao tratamento com uma única dose, requerendo doses adicionais (2 a 5) de I^{131} , administradas cada 6 meses para a obtenção de sucesso terapêutico. “Erdogan et al (2004)”

Não existe consenso quando à dose de iodo radioactivo a ser administrado. Alguns centros usam doses baixas fixas (185-370 MBq (5-10 mCi)), outros doses altas fixas (555-925 MBq

(15-25 mCi)), enquanto outros ajustam a dose de acordo com determinadas características da tiróide. “Erdogan et al (2004)”

Geralmente a dose administrada é calculada através de uma fórmula que tem em conta o peso da tiróide, a percentagem de captação de iodo pela tiróide nas 24h e a dose desejada por grama de peso da tiróide. Contudo, também não existe unanimidade quanto à dose de iodo radioactivo a ser administrada por grama de peso da tiróide, variando entre 1,85 e 7,4 MBq/g entre diferentes investigadores. “Zakavi et al (2009)”

Num estudo realizado por Zakavi e a sua equipa, cujo objectivo era comparar o uso de doses altas e baixas assim como doses fixas e calculadas de I^{131} no tratamento do adenoma tóxico, foram formados 4 grupos: dose baixa fixa (FLD- 481 MBq), dose alta fixa (FHD- 832 MBq), dose baixa calculada (CLD) e dose alta calculada (CHC). Em cada paciente com CLD e CHC, a dose total administrada era calculada multiplicando o peso da tiróide pela dose desejada e dividindo pela percentagem de captação da tiróide em 24h. A dose por grama de tiróide foi 3,33-3,70 MBq no grupo CLD e 6,66-7,40 no grupo CHC. A dose média usada nos grupos com dose calculada foi significativamente menor que nos grupos com dose fixa. No follow-up após 10 meses, a percentagem de cura era superior no grupo CHD (87,5%, enquanto no grupo FHD era 69%). A percentagem de doentes com hipotiroidismo era significativamente menor nos grupos com dose baixa (10,3 vs 37,5%). Os investigadores concluíram que o protocolo CHD era preferível para doentes mais velhos em que uma resposta rápida é desejável, e que o protocolo CLD era mais apropriado para os jovens, de modo a prevenir o hipotiroidismo a longo prazo. O uso de doses calculadas é preferível ao uso de doses fixas. “Zakavi et al (2009)”

O tratamento com iodo radioactivo é considerado seguro, bem tolerado, associado a poucos efeitos adversos e económico, sendo o tratamento mais indicado em doentes mais velhos, em nódulos inferiores a 3 cm de diâmetro, na ausência de nódulos frios, quistos ou qualquer

suspeita de malignidade, ausência de sintomas compressivos e nos pacientes com contra-indicações cirúrgicas. “Reiners and Schneider (2002)”

Não é recomendado em crianças e adolescentes, nos quais a dose de radiação administrada ao tecido extranodular aproxima-se da dose associada ao desenvolvimento de carcinoma da tiróide. “Schroeder PR and Ladenson PW (2009)”

Pelo facto de haver acumulação preferencial do iodo a nível do nódulo “quente” e supressão da captação de iodo pelo tecido circundante, teoricamente, o tratamento com I^{131} resultaria na ablação do nódulo associado a baixa recorrência de hipotiroidismo. No entanto, na prática, o hipotiroidismo e subsequente necessidade de tratamento com tiroxina continua a ser o principal efeito adverso a longo prazo do tratamento com I^{131} , não podendo ser eliminado com qualquer tipo de cálculo de dose a ser administrada. De acordo com as várias séries publicadas, a incidência de hipotiroidismo após terapêutica com I^{131} varia entre 0% e 60%, sendo que na maioria dos estudos foi inferior a 30%. Esta variação pode ser explicada pela diferente duração do follow-up, diferenças na selecção dos pacientes e incongruência de critérios de definição de hipotiroidismo. “Bolusani et al (2007)”

Doentes com hipertiroidismo, sujeitos a tratamento prévio com fármacos anti-tiróideus para indução de eutiroidismo, têm uma progressão mais rápida para hipotiroidismo, pois há um aumento da TSH e o tecido tiróideu normal, anteriormente suprimido, retoma a captação do iodo radioactivo, levando ao dano do tecido tiróideu normal pelo isótopo. “Bolusani et al (2007)”. A suspensão destes fármacos por um período mínimo de 3 dias (“Meier DA et al (2002)”) até 6 dias (“Paguera et al (2008)”) antes da administração do iodo é aconselhada. Se necessário, a administração dos fármacos anti-tiróideus pode ser retomada 2 a 3 dias depois do tratamento com I^{131} . “Meier DA et al (2002)”

Num estudo recente, Paghera associou T_3 ao fármaco anti-tiróideu (metimazol) usado no pré-tratamento com I^{131} , com o objectivo de proteger o tecido tiróideu normal através da supressão

exógena da TSH, prevenindo a captação do iodo pelo tecido extranodular. Após supressão da TSH, o metimazol foi suspenso, e o tratamento com iodo radioactivo realizado 6 dias depois. A T₃ foi mantida até ao dia do tratamento. A incidência de hipotiroidismo foi de 10% (15/149 pacientes), uma incidência inferior à registada em muitas outras séries, sendo que na maioria dos casos se tratava de hipotiroidismo subclínico, sem necessidade de tratamento. “Paghera et al (2009)”.

Também é possível que altas doses de I¹³¹ aplicadas no nódulo providencie radiação suficiente ao tecido circundante de modo a provocar danos funcionais neste. A evolução para hipotiroidismo pode ser também acelerada pela coexistência de auto-anticorpos. “Bolusani et al (2007)”

Num estudo de Tzavara e sua equipa, 126 pacientes que receberam uma dose única de I¹³¹ foram seguidos durante aproximadamente 5 anos. Cinquenta e sete pacientes (45%) tornaram-se eutiróides e livres de doença à data da última observação, enquanto os restantes 69 (55%) desenvolveram hipotiroidismo, todos durante os primeiros 12 meses após o tratamento, sendo que em nenhum doente houve recorrência da patologia. No caso de desenvolvimento de hipotiroidismo, a terapêutica substitutiva com tiroxina é fácil, segura e económica. Dado que a partir do 1º ano pós terapêutica o surgimento de hipotiroidismo é pouco frequente, o número de consultas de follow-up podem ser reduzidas a partir do 1º ano pós tratamento. “Tzavara et al (2002)”

Outros efeitos adversos, para além do hipotiroidismo, são raros mas podem incluir tiroidite associada à radiação, náuseas e vômitos. A tiroidite pode provocar dor anterior no pescoço na primeira semana após o tratamento e exacerbação da tirotoxicose devido à libertação de hormonas tiroideias pré-formadas, nas 2 a 8 sem após irradiação. A indução de tumores tiróideus é rara, senão mesmo inexistente. “Schroeder PR and Ladenson PW (2009)”

O desenvolvimento de hipertiroidismo auto-imune em resposta ao tratamento com iodo radioactivo foi documentado em 3 a 4% dos doentes num período de 3 a 10 meses pós-operatório. “Freitas (2000)”

Paralisia permanente das cordas vocais secundária ao tratamento com I^{131} foi documentada por Coover, sendo considerado um efeito adverso raro da terapêutica com iodo radioactivo. “Coover LR (2000)”

Gravidez e aleitamento são as únicas contra-indicações absolutas ao tratamento com I^{131} devido ao risco de ablação da tiróide do feto/recém-nascido. As mulheres sujeitas a tratamento com I^{131} devem evitar engravidar nos 4 a 6 meses posteriores ao tratamento. “Siegel and Lee (1998)”

Cirurgia

O tratamento cirúrgico do adenoma tóxico consiste na simples nodulectomia ou, mais frequentemente, lobectomia unilateral.”Siegel and Lee (1998)”

Muitos pacientes são tratados no pré-operatório com fármacos anti-tiróideus ou, caso haja tirotoxicidade moderada, com beta-bloqueadores, de modo a tornarem-se eutiróides antes da cirurgia. Um estabilizador do iodo (ex. soluto de Lugol) não deve ser usado no pré-operatório devido ao risco de exacerbação da tirotoxicose. Os doentes com nódulos não tóxicos não necessitam de preparação pré-operatória significativa. “Freitas (2000)”

O tratamento cirúrgico está particularmente indicado em doentes jovens, com nódulos de grandes dimensões (diâmetro superior a 3 cm) porque o tratamento com I^{131} pode eliminar a tirotoxicidade mas não reduz significativamente o tamanho do nódulo. Também é o tratamento de eleição quando há suspeita de carcinoma da tiróide associado, presença de sintomas compressivos, quando é necessário uma rápida e definitiva correcção do

hipertiroidismo ou quando o tratamento com I^{131} está contra-indicado ou é recusado. “Freitas (2000)”

A taxa de complicações operatórias é baixa. A cirurgia tem também a vantagem de permitir a obtenção de material histológico para estudo. “O’Brien et al (1992)”

A incidência de hipotiroidismo pós-operatório é baixa e a recorrência de hipertiroidismo é rara. A ocorrência de hipotiroidismo varia directamente com a quantidade de tecido tiróideu removido, enquanto a recorrência de hipertiroidismo varia inversamente com a quantidade de tecido tiróideu removido. “Freitas (2000)”

As principais desvantagens do tratamento cirúrgico são o risco geral de cirurgia, o maior custo e a cicatriz residual. “Hennemann (2005)”

Lesão do nervo laríngeo recorrente e paratiróides são possíveis complicações. “Schroeder PR and Ladenson PW (2009)”

Injeção Percutânea de Etanol

O tratamento do adenoma tóxico com injeção percutânea de etanol eco-guiada é a modalidade terapêutica mais recentemente introduzida (anos 90), surgindo como uma alternativa ao tratamento com I^{131} e cirurgia. A injeção de 2 a 4 ml de etanol a 95% no interior do nódulo é feita semanalmente. O etanol promove necrose de coagulação das células foliculares limitada ao nódulo, provocando um marcado aumento de tiroglobulina sérica e regressão do nódulo na maioria dos doentes. “Freitas (2000)”

Normalmente são necessárias 4 a 8 sessões até obtenção de um tratamento satisfatório. “Siegel and Lee (1998)”

Num estudo realizado em 117 doentes com adenoma autónomo da tiróide, todos os 40 pacientes com hipertiroidismo subclínico apresentaram eutiroidismo ao fim de 5 anos de follow-up, assim como 60 dos 77 pacientes (80%) que apresentavam hipertiroidismo. Em 7

pacientes houve cura parcial e houve falha terapêutica em 10. Houve uma eficácia similar nos pacientes com adenoma solitário e naqueles com bócio multinodular. Em todos os pacientes houve diminuição significativa do volume dos nódulos. Não se registou qualquer recorrência de hipertiroidismo durante o follow-up, independentemente do estado hiper ou eutiróide anterior ao tratamento. Apenas um paciente apresentou hipotiroidismo após 3 anos de follow-up, sendo que este apresentava níveis séricos elevados de auto-anticorpos anti-tiróideus antes da administração do etanol. “Monzani et al (1997)”

Comparativamente com o tratamento com I^{131} , na injeção percutânea de etanol a taxa de eutiroidismo e a redução do volume nodular é semelhante (ou até melhor segundo alguns estudos), e geralmente está associada a menor ocorrência de hipotiroidismo e recorrência de hipertiroidismo. A baixa ocorrência de hipotiroidismo está relacionada com o facto do etanol afectar apenas o nódulo tiróideu. “Erdogan et al (2004)”

O sucesso terapêutico da injeção percutânea de etanol parece ser superior em nódulos com diâmetro inferior a 3 cm, sendo que muitos autores não recomendavam esta técnica em nódulos superiores a 4 cm de diâmetro. Zingrillo e a sua equipa realizaram um estudo com o objectivo de avaliar a eficácia do tratamento com iodo radioactivo, associado ou não à injeção percutânea de etanol, em doentes com nódulos superiores a 4 cm de diâmetro, com alto risco cirúrgico ou que recusaram o tratamento cirúrgico. O primeiro subgrupo de 11 doentes foi tratado apenas com I^{131} , enquanto que no outro subgrupo de 11 doentes o tratamento com I^{131} foi precedido de um número limitado de sessões de injeção percutânea de etanol. Os investigadores concluíram que o tratamento de nódulos de grandes dimensões com I^{131} , sozinho ou associado à injeção de etanol, é capaz de curar o hipertiroidismo, obter uma significativa redução do tamanho do nódulo e promover melhoria da sintomatologia compressiva, principalmente na associação das duas terapêuticas. “Zingrillo et al (2003)”

A injeção induz dor no pescoço ligeira a moderada, de curta duração, num significativo número de doentes. Outros efeitos adversos incluem disфонia transitória (por pressão ou lesão química do nervo laríngeo recorrente), exacerbação da tirotoxicose, febre e formação de hematoma subcutâneo. “Siegel and Lee (1998)”

A principal desvantagem deste método diz respeito ao facto de haver necessidade de várias sessões, especialmente em nódulos de maiores dimensões, tornando-a um método mais dispendioso temporal e economicamente comparativamente com o uso de iodo radioactivo. “Erdogan et al (2004)”

Modalidades Futuras

Ao longo da última década novas modalidades terapêuticas têm sido testadas na tentativa de amplificar as alternativas às 3 modalidades terapêuticas até então aprovadas. Dossing testou a fotocoagulação intersticial a laser guiada ecograficamente numa jovem de 17 anos com adenoma tóxico que recusou a cirurgia e na qual o iodo radioactivo seria pouco indicado para a sua idade, como uma alternativa aos tratamentos clássicos. O laser induz necrose do tecido autónomo. Dois meses após o tratamento o nível de hormonas tiróideias e TSH estava normalizado, e permaneceu normal nos 9 meses seguintes de follow-up. O tratamento foi bem tolerado, considerado seguro e minimamente invasivo. Os únicos efeitos adversos foram documentados na primeira semana de tratamento e consistiram em dor local moderada e sintomas transitórios de hipertiroidismo. “Dossing et al (2003)”

O mesmo grupo de investigadores realizou mais tarde um estudo comparativo da terapia com laser e iodo radioactivo num grupo de 29 doentes. A percentagem de diminuição do tamanho do nódulo foi semelhante nos dois grupos ao fim de 6 meses (44% vs 47%), mas apenas 50% (7/14) daqueles que receberam tratamento com laser apresentavam eutiroidismo ao fim deste período, comparativamente com 87% (13/15) registado no grupo tratado com iodo

radioactivo. Não se registarem casos de hipotiroidismo no tratamento com laser, tendo sido relatados 2 casos (13%) no tratamento com iodo. Serão necessários estudos em maior escala antes do tratamento do adenoma tóxico com fotocoagulação a laser poder ser considerado uma alternativa eficaz em pacientes não candidatos à cirurgia ou I^{131} . “Dossing et al (2007)”

Outras modalidades terapêuticas foram testadas, nomeadamente a ablação térmica por laser, que não demonstrou ser efectiva no controlo dos nódulos autónomos. “Pacella et al (2004)”

A ablação por radiofrequência também foi investigada e os resultados foram positivos, com melhoria significativa da função tiróideia. “Baek et al (2009)”

Ablação do nódulo tóxico por ultrassons de alta-frequência focalizados foi testada por Esnault, com obtenção de sucesso clínico. “Esnault et al (2010)”

Serão necessários mais estudos, num número significativo de doentes, para aferir a possibilidade destas novas modalidades poderem vir a ser usadas como alternativas ao tratamento clássico actualmente existente.

9. FOLLOW-UP E PROGNÓSTICO

O seguimento destes doentes após tratamento é feito geralmente com observação clínica e avaliação da função tiróideia (mediação da TSH e T4 livre) 1 mês após tratamento e depois anualmente. Esta avaliação permite detectar eventuais recidivas ou desenvolvimento de hipotiroidismo com necessidade de toma de tiroxina. O prognóstico é bom dado a maioria dos doentes permanecer eutiróideu após o tratamento. A transformação maligna de um nódulo tóxico é muito rara, mas o aumento do nódulo depois do tratamento com I^{131} aumenta essa possibilidade. “Hennemann (2005)”

10. BIBLIOGRAFIA

American Association of Clinical Endocrinologists and Associazone Medici Endocrinologi
Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and management of Thyroid
Nodules (2006). *Endocrine Practice* 12(1): 64-102

Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P (2002) *Cell Communication: Signaling Through G-Protein-Linked Cell-Surface Receptors*. In *Molecular Biology of the Cell*, chapter 15, New York, Garland Science, 4th edition.

Baek JH, Moon WJ, Kim YS, Lee JH, Lee D. (2009) Radiofrequency ablation for the treatment of autonomously functioning thyroid nodules. *World J Surg.* 33(9):1971-7

Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L (2004) Vias de sinalização de sinais: introdução ao metabolismo da informação. In *Bioquímica*, capítulo 15, pp 416-424. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan S.A., 5^a edição.

Belfiore A, Sava L, Runello F, Tomaselli L, Vigneri R. (1983) Solitary autonomously functioning thyroid nodules and iodine deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 56: 283-7

Bolusani H, Okosieme OE, Velagapudi M, Parsons K, Lazarus JH (2008) Determinants of long-term outcome after radioiodine therapy for solitary autonomous thyroid nodules. *Endocr Pract* 14(5): 543- 9.

Brant WE, Helms CA (2007) *Endocrine Gland Scintigraphy*. In *Fundamentals of Diagnostic Radiology*, Chapter 58, Lippincott Williams Wilkins, 3rd edition

Burch HB, Shakir F, Fitzsimmons TR, Jaques DP, Shriver CD (1998) Diagnosis and management of the autonomously functioning thyroid nodule: the Walter Reed Army Medical Center experience, 1975-1996. *Thyroid* 8(10): 871- 80

Cooper DS and Rivkees SA (2009) Putting propylthiouracil in perspective. *J Clin Endocrinol Metab.* 94(6):1881-2

Coover LR (2000) Permanent iatrogenic vocal cord paralysis after I-131 therapy: a case report and literature review. *Clin Nucl Med.* 25(7): 508-10

Derwahl M (1996) TSH receptor and Gs-alpha gene mutations in the pathogenesis of toxic thyroid adenomas - a note of caution. *J Clinical Endocrinol Metab* 81(8) 2783-5

Døssing H, Bennedbaek FN, Bonnema SJ, Grupe P, Hegedüs L (2007) Randomized prospective study comparing a single radioiodine dose and a single laser therapy session in autonomously functioning thyroid nodules. *Eur J Endocrinol.*157(1): 95-100.

Døssing H, Bennedbaek FN, Hegedüs L (2003) Ultrasound-guided interstitial laser photocoagulation of an autonomous thyroid nodule: the introduction of a novel alternative. *Thyroid* 13(9):885-8

Duprez L, Parma J, Van Sande J, Rodien P, Sabine C, Abramowicz M, Dumont JE, Vassart G. (1999) Pathology of the TSH receptor. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 12: 295-302

Erdogan MF, Kuçuk NO, Anil C, Aras S, Ozer D, Aras G, Kamel N (2004) Effect of radioiodine therapy on thyroid nodule size and function in patients with toxic adenomas. *Nuclear Medicine Communications* 25(11): 1083-7

Esnault O, Rouxel A, Le Nestour E, Gheron G, Leenhardt L (2010) Minimally invasive ablation of a toxic thyroid nodule by high-intensity focused ultrasound. *AJNR Am J Neuroradiol*. Jan 14. [Epub ahead of print]

Führer D, Holzapfel HP, Wonerow P, Scherbaum WA, Paschke R. (1997) Somatic mutations in the thyrotropin receptor gene and not in the Gs alpha protein gene in 31 toxic thyroid nodules. *J Clinical Endocrinol Metab* 82(11) 3885-91

Franklyn J and Shephard M (2000) Evaluation of Thyroid Function in Health and Disease. In www.thyroidmanager.org Chapter 6e

Freitas JE (2000) Therapeutic options in the management of the toxic and nontoxic nodular goiter. *Semin Nucl Med* 30(2): 88-97

Führer D, Kubisch C, Scheibler U, Lamesch P, Krohn K, Paschke R (1998) The extracellular thyrotropin receptor domain is not a major candidate for mutations in toxic thyroid nodules. *Thyroid* 8(11): 997-1001

García-Jimenez C and Santisteban P (2007) TSH signalling and cancer. *Arq Bras Endocrinol Metab* 51(5): 654-671

Georgopoulos NA, Sykiotis GP, Sgourou A, Papachatzopoulou A, Markou KB, Kyriazopoulou V, Papavassiliou AG, Vagenakis AG (2003) Autonomously functioning thyroid nodules in a former iodine-deficient area commonly harbor gain-of-function mutations in the thyrotropin signaling pathway. *Eur J Endocrinol.* 149(4): 287-92

Gozu H, Avsar M, Bircan R, Claus M, Sahin S, Sezgin O, Deyneli O, Paschke R, Cirakoglu B, Akalin S. (2005) Two novel mutations in the sixth transmembrane segment of the thyrotropin hyperfunctioning thyroid nodules. *Thyroid* 15(4):389–97

Gozu H, Avsar M, Bircan R, Sahin S, Deyneli O, Cirakoglu B, Akalin S (2005) Mutations in the thyrotropin receptor signal transduction pathway in the hyperfunctioning thyroid nodules from multinodular goiters: a study in the Turkish population. *Endocr J.* 52(5):577-85

Gozu HI, Bircan R, Krohn K, Müller S, Vural S, Gezen C, Sargin H, Yavuzer D, Sargin M, Cirakoglu B, Paschke R (2006) Similar prevalence of somatic TSH receptor and Gsalpha mutations in toxic thyroid nodules in geographical regions with different iodine supply in Turkey. *Eur J Endocrinol* 155(4):535-45

Greenspan FS, Cooper DS, Landenson PM (2007) Disorders of the Thyroid- Hyperthyroidism and Thyrotoxicosis. In Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology, chapter 8, pp 248-260, Lange Medical Books, McGraw Hill Companies, 8th edition.

Hamburger JI (1980) Evolution of toxicity in solitary nontoxic autonomously functioning thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 50:1089-93

Hamburger JI (1987) The autonomously functioning thyroid nodule: Goetsch's disease. *Endocrine Review* 8(4): 439–47

Hébrant A, van Staveren WC, Maenhaut C, Dumont JE, Leclère J (2011) Genetic hyperthyroidism: hyperthyroidism due to activating TSHR mutations. *Eur J Endocrinol* 164: 1-9

Hennemann G (2005) Thyrotoxicosis of Other Etiologies. In www.thyroidmanager.org Chapter 13

Holzapfel HP, Führer D, Wonerow P, Weinland G, Scherbaum WA, Paschke R (1997) Identification of constitutively activating somatic thyrotropin receptor mutations in a subset of toxic multinodular goiters. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 4229-33

Intenzo CM, dePapp AE, Jabbour S, Miller JL, Kim SM, Capuzzi DM (2003) Scintigraphic Manifestations of Thyrotoxicosis. *RadioGraphics* 23(4): 857-869

Kusic Z, Becker DV, Saenger EL, Paras P, Gartside P, Wessler T, Spaventi S (1990) Comparison of technetium-99m and Iodine 123 imaging of thyroid nodules: correlation with pathologic findings. *J Nucl Med* 31(4): 393-9

Lania A, Mantovani G, Spada A (2001) G protein mutations in endocrine diseases. *Eur J Endocrinol* 145: 543-59

Meier DA, Brill DR, Becker DV, Clarke SE, Silberstein EB, Royal HD, Balon HR (2002) Procedure guideline for therapy of thyroid disease with (131)iodine. *J Nucl Med* 43(6): 856-61

Monzani F, Caraccio N, Goletti O, Lippolis PV, Casolaro A, Guerra P, Cavina E, Miccoli P (1997) Five-year follow-up of percutaneous ethanol injection for the treatment of hyperfunctioning thyroid nodules: a study of 117 patients. *Clin Endocrinol* 46: 9-15

O'Brien T, Gharib H, Suman VJ, van Heerden JA (1992) Treatment of toxic solitary thyroid nodules: surgery versus radioactive iodine. *Surgery* 112(6): 1166-70

Pacella CM, Bizzarri G, Spiezia S, Bianchini A, Guglielmi R, Crescenzi A, Pacella S, Toscano V, Papini E (2004) Thyroid tissue: US-guided percutaneous laser thermal ablation. *Radiology* 232(1): 272-80

Paghera B, Panarotto MB, Maira G, Magri GC, Bertagna F, Bosio G, Rossini P, De Agostini A, Savelli G, Lucchini S, Giubbini R (2009) 131I treatment of toxic nodular goiter under combined thyrostatic-thyromimetic medication is at low risk of late hypothyroidism. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 53(3): 341-7

Palos-Paz F, Perez-Guerra O, Cameselle-Teijeiro J, Rueda-Chimeno C, Barreiro-Morandeira F, Lado-Abeal J, Araujo Vilar D, Argueso R, Barca O, Botana M, Cabezas-Agrícola JM, Catalina P, Dominguez Gerpe L, Fernandez T, Mato A, Nuño A, Penin M, Victoria B (2008) Prevalence of mutations in *TSHR*, *GNAS*, *PRKARIA* and *RAS* genes in a large series of toxic thyroid

adenomas from Galicia, an iodine-deficient area in NW Spain. *European Journal of Endocrinology* 159: 623-31

Parma J, Duprez L, Van Sande J, Hermans J, Rocmans P, Van Vliet G, Costagliola S, Rodien P, Dumont JE, Vassart G. (1997) Diversity and prevalence of somatic mutations in the thyrotropin receptor and Gs alpha genes as a cause of toxic thyroid adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 82(8): 2695-701

Parma J, Van Sande J, Swillens S, Tonacchera M, Dumont J, Vassart G. (1995) Somatic mutations causing constitutive activity of the TSH receptor are the major cause of hyperfunctioning thyroid adenomas: identification of additional mutations activating both the cyclic adenosine 3',5'-monophosphate and inositol phosphate-Ca²⁺ cascades. *Mol Endocrinol.* 9(6): 725-33

Pinducciu C, Borgonovo G, Arezzo A, Torre GC, Giordano G, Cordera R (1998) Toxic thyroid adenoma: absence of DNA mutations of the TSH receptor and Gs alpha. *Eur J Endocrinol* 138: 37-40

Reid JR, Wheeler SF (2005) Hyperthyroidism: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 72(4): 623-30

Reiners C, Schneider P (2002) Radioiodine therapy of thyroid autonomy. *Eur J Nucl Med* 29 (Suppl.2): 471-8

Russo D, Arturi F, Wicker R, Chazenbalk GD, Schlumberger M, DuVillard JA, Caillou B, Monier R, Rapoport B, Filetti S, Suarez HG (1995) Genetic alterations in thyroid hyperfunctioning adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 80(4):1347–51

Schroeder PR and Ladenson PW (2009) Toxic Nodular Goiter: Toxic Adenoma and Toxic Multinodular Goiter. In *Clinical Management of Thyroid Disease*, chapter 14, pp203-220, Saunders Elsevier.

Senyurek Giles Y, Tunca F, Boztepe H, Kapran Y, Terzioglu T, Tezelman S (2008) The risk factors for malignancy in surgically treated patients for Graves' disease, toxic multinodular goiter, and toxic adenoma. *Surgery* 144(6): 1028-36

Siegel RD, Lee SL (1998) Toxic nodular goiter. Toxic adenoma and toxic multinodular goiter. *Endocrinol Metab Clin North Am* 27(1): 151-68

Takeshita A, Nagayama Y, Yokoyama N, Ishikawa N, Ito K, Yamashita T, Obara T, Murakami Y, Kuma K, Takamatsu J, Ohsawa N, Nagataki S (1995) Rarity of oncogenic mutations in the thyrotropin receptor of autonomously functioning thyroid nodules in Japan. *J Clin Endocrinol Metab.* 80(9): 2607-11

Tonacchera M, Chiovato L, Pinchera A, Agretti P, Fiore E, Cetani F, Rocchi R, Viacava P, Miccoli P, Vitti P (1998) Hyperfunctioning thyroid nodules in toxic multinodular goiter share activating thyrotropin receptor mutations with solitary toxic adenoma. *J Clinical Endocrinol Metab* 83(2): 492-8

Trülsch B, Krohn K, Wonerow P, Chey S, Holzapfel HP, Ackermann F, Führer D, Paschke R (2001) Detection of thyroid-stimulating hormone receptor and Gs-alpha mutations: in 75 toxic thyroid nodules by denaturing gradient gel electrophoresis. *J Mol Med.* 78(12): 684-91.

Tzavara I, Tzanela M, Vlassopoulou B, Kouyioumoutzakis G, Kyriazopoulou V, Alevizaki C, Thalassinou NC (2002) Long term thyroid function after ¹³¹I treatment for toxic adenoma. *Hormones (Athens)* 1(2):99-103

Uludag M, Yetkin G, Citgez B, Isgor A, Basak T (2008) Autonomously functioning thyroid nodule treated with radioactive iodine and later diagnosed as papillary thyroid cancer. *Hormones (Athens)* 7(2):175-9

Vassart G (2007), TSH receptor mutations and diseases. In www.thyroidmanager.org. Chapter 16a.

Vassart G, Van Sande J, Parma J, Tonacchera M, Duprez L, Swillens S, Dumont J (1996) Activating mutations of the TSH receptor gene cause thyroid diseases. *Annales d'Endocrinologie* 57: 50-4

Vanvooren V, Uchino S, Duprez L, Costa M J, Vandekerckhove J, Parma J, Vassart G (2002) Oncogenic mutations in the thyrotropin receptor of autonomously functioning thyroid nodules in the Japanese population. *Eur J Endocrinol* 147: 287-91

Zakavi SR, Mousavi Z, Davachi B (2009) Comparison of four different protocols of I-131 therapy for treating single toxic thyroid nodule. *Nuclear Medicine Communications* 30(2): 169-75

Zingrillo M, Modoni S, Conte M, Frusciante V, Trischitta V (2003) Percutaneous ethanol injection plus radioiodine versus radioiodine alone in the treatment of large toxic thyroid nodules. *J Nucl Med* 44(2): 207–10