

ASPECTOS PATOGÊNICOS E CLÍNICOS DO BÓCIO MULTINODULAR

PATHOGENIC AND CLINICAL ASPECTS OF MULTINODULAR GOITER

Erika Souza Meyer, Ana Luiza Maia

RESUMO

O bócio multinodular (BMN) é definido como um aumento da glândula tireóide secundário à proliferação multifocal de tireócitos e caracteriza-se pela heterogeneidade no crescimento e função das células foliculares. O BMN é considerado uma neoplasia benigna da tireóide. É uma doença comum, com aumento da prevalência em áreas com deficiência de iodo, sendo este o principal fator etiológico ambiental. A patogênese desta disfunção tireoidiana ainda não está inteiramente elucidada. Nesta revisão serão abordados os principais mecanismos envolvidos na patogênese, seguidos das implicações clínicas dessa patologia.

Palavras-Chave: Bócio multinodular; patogênese; aspectos clínicos

ABSTRACT

Multinodular goiter (MNG) is defined as an enlargement of the thyroid gland that is characterized by heterogeneity in growth and function of thyroid follicular cells. MNG is now considered a true thyroid neoplasm. It is a common disease, with higher prevalences in iodine deficiency areas. Iodine deficiency is the main environmental etiologic factor for MNG. The pathogenesis of multinodular goiter is not yet fully clarified. The purpose of this review is to summarize the current knowledge of MNG with respect to the pathology, etiologic and clinical characteristics.

Keywords: Multinodular goiter; pathogenesis; clinical aspects

Rev HCPA 2009;29(3):246-254

O bócio multinodular (BMN) é definido como um aumento da glândula tireóide secundário à proliferação multifocal de tireócitos, resultando em estruturas foliculares heterogêneas (1). Os termos bócio adenomatoso, bócio nodular atóxico e bócio colóide nodular são usados indistintamente para descrever o BMN. É uma patologia comum, clinicamente detectado em 2-6% dos indivíduos em regiões com dieta suficiente de iodo, observando-se aumento da prevalência em áreas com deficiência de iodo (2). A incidência do BMN, segundo a Organização Mundial de Saúde é dependente do sexo (relação mulher: homem é 5:1) e da ingestão de iodo da região, sendo que o bócio é considerado endêmico quando a sua prevalência é maior do que 5% na população de escolares (3,4). Quando ocorre em uma percentagem menor de indivíduos do que nas descritas em áreas endêmicas, o bócio é denominado esporádico, embora as características morfológicas ou funcionais sejam indistintas daquelas do bócio endêmico (5). Assim, o bócio esporádico e o bócio endêmico são fundamentalmente a mesma patologia da glândula tireóide (1).

Do ponto de vista histológico, os nódulos benignos podem ser categorizados como lesões encapsuladas (adenomas) ou lesões sem cápsula (nódulos adenomatosos). Em termos funcionais, os nódulos são classificados como hipocaptantes (frios), normocaptantes ou hipercaptantes (quentes), dependendo da capacidade de captar iodo, detectada através da cintilografia de tireóide. Aproximadamente 85% de todos os nódulos tireoidianos são "frios" (hipo-

captantes), sendo esses índices variáveis conforme o suprimento de iodo da região (6).

Na presente revisão, abordaremos os principais aspectos etiopatogênicos e clínicos do BMN, com ênfase nos conhecimentos moleculares dessa patologia.

ETIOLOGIA

Deficiência de iodo e outros fatores etiológicos ambientais

A prevalência do bócio, bem como da doença nodular tireoidiana é inversamente proporcional à ingestão de iodo da população (7,8). Os estudos demonstram uma associação inversa entre a excreção urinária de iodo, melhor indicador da ingestão de iodo, e o volume da tireóide (9,10). Os dados reforçam que mesmo alterações discretas no suprimento de iodo podem refletir em diferentes frequências de anormalidades morfológicas da tireóide (10).

A deficiência crônica de iodo acarreta aumento da secreção endógena de TSH (Hormônio Tireotrófico) e, conseqüentemente, estímulo da função e do crescimento em todas as células foliculares da tireóide (tireócitos). Devido à heterogeneidade intrínseca das células foliculares, a resposta ao estímulo é amplamente variável, ocorrendo a formação de nódulos a partir das células com elevado potencial para o crescimento. É interessante ressaltar que, de acordo com alguns autores, o potencial de crescimento destes tireócitos seria amplificado pela deficiência de iodo, mas não uma conseqüência direta da

mesma (1).

Os dados mais recentes disponíveis sobre a ingestão de iodo no Brasil são resultados do estudo *Thyromobil* que avaliou escolares de 6 a 14 anos em 8 estados brasileiros, iniciando em Belém do Pará e indo na direção sul até o Rio de Janeiro (11). A prevalência de bócio encontrada foi baixa (1,8%), sendo que 86% da amostra apresentaram níveis elevados de excreção urinária de iodo (>300 ug/L). Mais recentemente, a avaliação de 844 escolares na mesma faixa etária, no estado de São Paulo, considerada uma área iodo-suficiente, revelou também uma baixa prevalência de bócio (1,6%). O estudo constatou um excesso na ingestão de iodo, ou seja, 53% apresentavam níveis de iodo urinário maiores do que 300 ug/L e 21% níveis maiores do que 600 ug/L. Interessante é que a análise do sal ingerido continha níveis adequados de iodo (20-60 mg/kg de sal), traduzindo assim, uma excessiva ingestão de sal pela população (12). Esses resultados permitem concluir que a prevalência de bócio na população de escolares brasileiros é baixa, mas por outro lado, observa-se um aumento da iodúria, refletindo uma ingestão elevada desse elemento na dieta.

Os efeitos adversos da exposição crônica a ingestão elevada de iodo em crianças têm sido avaliados (13). A ingestão de doses aproximadamente duas vezes a recomendada, não foram associadas a alterações do volume tireoidiano. No entanto, concentrações maiores do que 500 ug/L foram relacionadas com aumento do volume da tireóide, indicando um possível efeito adverso da exposição crônica ao excesso de iodo. Em adultos e idosos, o excesso na ingestão de iodo está relacionado ao aumento na frequência de doenças autoimunes da tireóide e hipertireoidismo (14,15).

Além da ingestão de iodo, outros fatores ambientais como o fumo (16-18), exposição à radiação (19,20), ingestão de certas plantas contendo substâncias bociogênicas e drogas como o carbonato de lítio (5,21) têm sido propostos como fatores de risco para o desenvolvimento de bócio difuso e BMN.

Fatores etiológicos moleculares e genéticos

A persistência do BMN em áreas sem deficiência de iodo sugere uma base molecular e/ou genética para a doença. A caracterização molecular do bócio familiar revelou a presença de mutações em vários genes envolvidos no processo da hormonogênese tireoidiana. Em particular, a presença de bócio congênito e hipo ou eutireoidismo estão associados a mutações nos genes da tireoglobulina (Tg), da tireoperoxidase (TPO), do co-transportador de sódio e iodeto (NIS) e da pendrina (22-26). Raros casos de bócio familiar eutireoideo estão associados às mutações germinativas no gene do receptor do

TSH (27). Redução na atividade da NADPH oxidase, enzima responsável pela geração de H₂O₂, foi descrita em famílias com bócio e hipotireoidismo (28). Mais recentemente, foram descritas mutações que levam à perda de função no gene da THOX2, uma oxidase tireoidiana relacionada à atividade da NADPH oxidase, determinando bócio e hipotireoidismo (29).

A importância dos fatores genéticos é evidenciada pela maior ocorrência de bócio em algumas famílias (30,31) e pela maior taxa de concordância de bócio em gêmeos monozigóticos do que em dizigóticos (32). Também é interessante a observação de que filhos de pais com bócio apresentam uma prevalência significativamente maior de bócio quando comparados com crianças de pais sem essa patologia (33). Os estudos demonstram ser uma doença geneticamente heterogênea, uma vez que padrões de suscetibilidade autossômica dominante e ligados ao X são descritos (34). O estudo de 2 famílias, uma canadense e outra alemã, que apresentavam BMN em vários membros com uma maior proporção de acometimento em indivíduos do sexo masculino do que o esperado, identificou um *locus* denominado MNG1 no braço longo do cromossomo 14 associado com a transmissão da patologia (35). Outro estudo mapeou uma região associada a uma forma dominante de BMN no braço curto do cromossomo X (Xp22) (34). Estes *loci* candidatos foram avaliados em outras 4 famílias alemãs e 1 família da Eslováquia, entretanto, somente 1 família alemã confirmou a análise de ligação ao *locus* MNG1 (30,31). Estes resultados não permitem a confirmação ou exclusão do MNG1 ou Xp22 como candidatos e sugerem a heterogeneidade genética na etiologia do BMN. Como nenhuma região candidata reprodutível foi identificada em famílias com BMN, Bayer et al. realizaram um estudo de 450 microsátélites distribuídos por todo genoma (*genoma wide linkage analysis*) em 18 famílias da Dinamarca, Eslováquia e Alemanha (33). Este estudo confirmou a heterogeneidade do bócio atóxico familiar e identificou a primeira região candidata com uma prevalência de 20% das famílias investigadas. Entretanto nenhum gene candidato foi identificado nos *loci* encontrados.

PATOGÊNESE

Fatores envolvidos na proliferação da célula folicular tireoidiana

A sequência de eventos que determina o crescimento das células foliculares no bócio multinodular ainda não está inteiramente esclarecida (1,36). O crescimento das células tireoidianas é regulado pelo hormônio hipofisário TSH e por outros fatores de crescimento, como o fator de crescimento epidérmico (EGF) e o fator

de crescimento semelhante à insulina (IGF-I). Desde a elucidação do receptor do TSH e dos seus mecanismos intracelulares através da proteína G e da ligação entre a cascata do AMPc e o sistema efetor intracelular da família do receptor IGF, tem sido consenso a importante participação do TSH no desenvolvimento do bócio. No entanto, o conceito de que o TSH teria um papel principal, se não exclusivo, na regulação do crescimento das células foliculares vem sendo revisado (1). Vários estudos apontam mecanismos dependentes e independentes do TSH e acredita-se atualmente que esse hormônio possa ser um elo de ligação na complexa rede de transmissão de sinais que modula e controla o crescimento e diferenciação da célula tireoidiana (1,36). O TSH não está apenas envolvido no controle de funções diferenciadas, incluindo a expressão de genes específicos da tireóide, mas também na regulação da expressão dos fatores de crescimento e de seus receptores (36,37). Estudos com cultura de células de bócio multinodular e nódulos autônomos demonstram que a sinalização independente do TSH e dependente de IGF-I e/ou EGF pode ter uma grande importância na regulação do crescimento de tireócitos humanos (36). Além da via AMPc-

proteína kinase A (PKA), a via fosfolipase C – proteína kinase C (PKC) e a cascata proteína-tirosina-kinase estão implicadas na transdução do sinal que controla o crescimento e a função das células tireoidianas humanas (37). Estudos em folículos de tecidos de nódulos colóides demonstraram que o EGF, agindo via tirosina kinase e ativando a PKC, inibe a função das células foliculares, induzida pela via TSH-PKA. Já a cascata TSH-PKA é mitogênica, mas em menor grau do que as vias PKC e EGF-proteína kinase (38). Uma vez que se demonstrou que a PKA inibe as vias PKC e EGF-tirosina kinase, não é surpreendente que a ação combinada destas vias na proliferação celular seja menos mitogênica comparativamente com a ação aditiva da cascata da PKC ou EGF-tirosina kinase isoladamente (38,39) (Tabela 1). Estudos recentes utilizando a técnica de *microarray* não evidenciaram alterações na expressão de componentes da via de sinalização RAS-MAPK em nódulos frios de bócios multinodulares. No entanto, foram detectadas alterações no grupo de moléculas sinalizadoras da proteína G, caracterizadas pela expressão diferencial de várias isoformas da PKC e um aumento na expressão da proteína G_{α} (40,41).

Tabela 1 - Interação das vias dependentes e independentes do TSH no controle do crescimento e função das células foliculares.

Vias	Proliferação	Função
TSH-Proteína kinase A	↑	↑↑↑
Proteína kinase C	↑↑↑	-
EGF-tirosina kinase	↑↑↑	-
TSH-PKA + PKC	↑↑	↑
TSH-PKA + EGF-tirosina kinase	↑↑	↑

Adaptada ref. 36

Outros fatores possivelmente envolvidos incluem diminuição da síntese do fator de transformação do crescimento beta ($TGF\beta$), aumento da síntese de Ras e da proteína $G_{s\alpha}$ (36). O $TGF\beta$, que antagoniza os efeitos do TSH, IGF-I e EGF em tireócitos de ratos, encontra-se uniformemente expresso em tecidos de carcinomas papilares, porém com padrão heterogêneo em lesões benignas (42). Estes resultados, como propõem os autores, sugerem que a falta da inibição da proliferação das células foliculares pelo $TGF\beta$ pode estar implicada na patogênese do bócio multinodular e carcinomas da tireóide.

A proteína Ras, codificada pelos proto-oncogenes RAS, é um transdutor do sinal extracelular, sendo uma importante via na transmissão da informação da membrana celular ao núcleo e compartilha características estruturais e funcionais com a proteína G da membrana

celular (43). Alterações no proto-oncogene RAS são igualmente prevalentes em tumores benignos e malignos da tireóide, sugerindo que possam ser um evento inicial no processo de transformação da célula tireoidiana (44-46). A ativação do proto-oncogene RAS por mutações em ponto é a alteração genética mais frequentemente encontrada em tumores espontâneos da tireóide (aproximadamente 30%) (47). Gire & Wynford-Thomas demonstraram que a ativação do oncogene RAS induz a proliferação sem perda da diferenciação em cultura de células de tireóide humana, sendo improvável o seu papel na desdiferenciação nodular (48).

Recentemente evidenciamos um aumento significativo na expressão dos proto-oncogenes H- RAS, K- RAS e N- RAS no bócio multinodular, mesmo na ausência de mutações nestes genes (49). No conjunto, 73,5% das amostras

apresentaram aumento da expressão dos genes *RAS*, sendo que apenas 2 pacientes tiveram aumento concomitante dos três genes no tecido nodular. Em estudo mais recente (50), observamos um aumento da expressão do H-*RAS* em 50% dos nódulos dominantes dos bócios atóxicos, porém nenhuma amostra de BMN tóxico apresentou aumento da expressão desse transcrito. A expressão do H-*RAS* foi positiva e significativamente correlacionada com a expressão do gene da tireoglobulina. Esse resultado sugere que o bócio nodular pode apresentar um fenótipo similar ao obtido nos estudos *in vitro*, com aumento da proliferação sem perda da diferenciação. Adicionalmente, indicam que o aumento da expressão da proteína Ras normal pode estar implicado na patogênese do BMN atóxico e que mecanismos distintos podem explicar a proliferação celular em bócios tóxicos e atóxicos.

Formação de nódulos

O nódulo bem delimitado, com estrutura claramente distinta do tecido circundante e definido como clonal através da análise genética, é, no presente, a melhor definição de neoplasia, benigna ou maligna (1). O achado de nódulos clonais em 60-70% dos casos indica que os nódulos de tireóide resultam predominantemente de um processo neoplásico, sendo as mutações somáticas o ponto inicial (51-53). Assim, a maioria dos nódulos solitários da tireóide são neoplasias clonais, indicando que se originam de uma única célula precursora (54). No entanto, no bócio multinodular os nódulos podem ser hiperplásicos ou verdadeiras neoplasias clonais (1,54,55). Em concordância, Kopp et al. (55) demonstraram que nódulos clonais e policlonais coexistem num mesmo bócio multinodular. De acordo com este conceito, o BMN é atualmente considerado uma neoplasia benigna, tendo sua etiopatogenia no próprio tireócito (1).

Os modelos de animais com hiperplasia da tireóide por depleção de iodo demonstraram que em associação com o aumento da atividade funcional ocorre um aumento também no número de tireócitos. Estes dois eventos provavelmente acarretam uma explosão de eventos mutagênicos (6). Apesar das rotas enzimáticas ainda não terem sido completamente caracterizadas, sabe-se que a síntese dos hormônios da tireóide associa-se com aumento na produção de H_2O_2 e na formação de radicais livres, os quais podem lesar o DNA genômico e causar mutações (56-58). Como consequência, a taxa de mutações espontâneas na tireóide é cerca de dez vezes maior do que em outros órgãos. Além do aumento na taxa de mutações espontâneas, uma maior taxa de replicação dificulta o reparo das mutações, aumentando ainda mais a carga mutagênica nesta glândula. Krohn et al. pro-

põem um modelo de três etapas para formação do BMN (6). No primeiro passo, a deficiência de iodo, os fatores bociogênicos e nutricionais ou a autoimunidade, causam hiperplasia difusa da tireóide. Neste estágio de hiperplasia da tireóide, o aumento da proliferação em conjunto com possíveis danos no DNA causam um incremento na carga de mutações. Algumas destas mutações espontâneas conferem uma ativação constitutiva da cascata do AMPc que estimulam o crescimento e a função da célula folicular. Finalmente, em uma tireóide em proliferação, a expressão dos fatores de crescimento (IGF-1 e/ou EGF) está aumentada. Como resultado, todas as células se dividem e formam clones. Os novos clones formam pequenos focos, os quais se desenvolverão em nódulos de tireóide. Este mecanismo pode explicar tanto a formação de nódulos autônomos por mutações que conferem uma vantagem no crescimento e na função das células afetadas, bem como a formação de nódulos frios, por mutações que estimulam somente a proliferação. Do ponto de vista morfológico, tanto na tireóide normal quanto na multinodular, folículos ativos e hipofuncionantes podem co-existir na mesma glândula. Estudos que avaliaram a trama microvascular perifolicular evidenciaram uma correlação com o aspecto funcional dos folículos, particularmente sua capacidade de iodinação. O número e o calibre dos microvasos localizados em contato com os folículos ativos estavam significativamente maiores do que nos folículos hipofuncionantes, com um resultado mais pronunciado no tecido multinodular do que no normal. Em adição, essas unidades angio-foliculares teriam uma regulação própria, através de fatores angiogênicos e vasoativos expressos localmente, tais como o fator de crescimento endotelial -VEGF, a óxido nítrico sintetase III e a endotelina (59,60).

Heterogeneidade morfológica e funcional do Bócio Multinodular

Uma importante característica do bócio multinodular é a heterogeneidade no crescimento e na função das células foliculares (1). Estudos com cultura de células foliculares demonstram que o crescimento e uma variedade de funções, incluindo a produção de tireoglobulina, transporte e organificação do iodeto, endocitose e inibição do crescimento pelo TGF β e por doses farmacológicas de iodo são heterogêneos (61-63). Outro achado relevante para a compreensão da patogênese do BMN foi a demonstração de uma variabilidade no crescimento, bem como no potencial para a proliferação espontânea, estimulada pelo TSH (64,65). De forma interessante, os estudos observaram uma distribuição não aleatória das células com estas características, ou seja, células com qualidades funcionais similares apresentam tendência ao

agrupamento, em analogia com achados *in vivo* da tireóide normal e do BMN (64,66). Assim, o BMN e o bócio multinodular tóxico (BMNT) apresentam-se como um grupo misto de entidades nodulares, com lesões hipo-, normo- e hiperfuncionantes dentro da mesma glândula. O balanço final das propriedades funcionais dos nódulos individuais do BMN determinará o *status* funcional do paciente, que pode ser o eutireoidismo, hipertireoidismo subclínico ou hipertireoidismo franco. É importante observar-se que este quadro funcional não é estacionário, e os pacientes com BMNT, na maioria dos casos, apresentam uma longa evolução de BMN (67).

ASPECTOS CLÍNICOS

História Natural do Bócio Multinodular

A história natural do bócio é caracterizada clinicamente pelo crescimento da tireóide, formação de nódulos e o desenvolvimento de autonomia funcional. O BMN é uma doença de longa duração que pode permanecer estável ou crescer lentamente por muitos anos. Entretanto, o crescimento rápido de um ou mais nódulos também é descrito. Até o presente, os parâmetros específicos para prever o comportamento do bócio em relação a seu crescimento ainda não estão definidos (5). Um estudo que avaliou a história natural de 268 pacientes com nódulos sólidos e císticos com citologia benigna utilizando a ultrassonografia, detectou aumento de pelo menos 15% no tamanho dos nódulos após 5 anos em 89% dos casos (68).

Em bócios com longa duração, a tireotoxicose desenvolve-se num grande número de pacientes. Aproximadamente 60% dos pacientes acima de 60 anos de idade apresentam algum grau de hipertireoidismo, sendo que o tempo médio para o desenvolvimento dessa condição é de 17 anos (69). Um estudo transversal conduzido em pacientes com BMN atóxico encontrou uma relação entre o crescimento da tireóide, a formação nodular e a autonomia funcional com a idade dos pacientes. O volume da tireóide também foi positivamente correlacionado com a duração do bócio (67). Em nossa casuística, observamos uma tendência de aumento na idade dos pacientes com bócio tóxico em relação aos pacientes com bócio atóxico ($57,4 \pm 6,13$ anos vs $51,6 \pm 12,8$ anos; $P=0,11$). Da mesma forma, o tamanho do nódulo dominante era significativamente maior nos BMN tóxicos em comparação aos atóxicos ($5,06 \pm 2,5$ cm vs $3,26 \pm 1,4$ cm; $P=0,04$) (50). Outro estudo (69) observou a história natural de pacientes eutireoideos com BMN, demonstrando que a função da tireóide era autônoma em 71% dos casos e o hipertireoidismo desenvolveu-se após uma média de 5 anos em 28% destes pacientes. Esta condição é secundária à autonomia funcional

dos nódulos ao controle hipofisário, à medida que os nódulos crescem sua contribuição para a secreção hormonal da glândula aumenta e a secreção de TSH diminui, resultando num decréscimo funcional do tecido extranodular. Entretanto, muitos bócios também apresentam nódulos com crescimento autônomo, mas com pouca habilidade de captar iodeto e sintetizar os hormônios tireoidianos, o que pode ser evidenciado por um padrão de captação heterogêneo do radionuclídeo à cintilografia. Desse modo, a evolução do bócio difuso atóxico para um bócio multinodular atóxico e deste ao bócio multinodular tóxico é um processo gradual, que eventualmente pode ser modificado por fatores ambientais (ex. deficiência iodo) (5).

Malignidade da Tireóide e Bócio Multinodular

O câncer de tireóide é uma doença relativamente rara, sendo responsável por aproximadamente 1% dos novos casos de doença maligna (70). Conforme descrito anteriormente, o BMN é considerado uma neoplasia benigna da tireóide, sendo composto predominantemente por nódulos clonais. No entanto, a presença de nódulos benignos não protege do surgimento de neoplasias malignas na mesma glândula. De acordo, a prevalência de carcinoma de tireóide é de aproximadamente 5% nos BMN, semelhante à prevalência de carcinoma nos bócios unidulares, sendo que a chance de câncer em pacientes com um ou mais nódulos maiores do que 1 cm independe do número de nódulos (71,72). Assim, a avaliação de pacientes com BMN deve ser direcionada a exclusão de malignidade, através da realização da punção aspirativa dos nódulos maiores do que 1 cm e/ou com características ultrassonográficas sugestivas de malignidade (hipoecogenicidade, microcalcificações, margens irregulares, aumento do fluxo vascular pelo Doppler) ou história clínica de risco, exceto quando há suspeita de nódulo funcional (73). Os principais fatores que sugerem o diagnóstico de carcinoma são: história familiar de carcinoma medular da tireóide e/ou neoplasia endócrina múltipla (NEM), crescimento rápido do tumor, nódulo firme à palpação, fixação nas estruturas adjacentes, paralisia de cordas vocais e linfadenopatia regional (74).

Implicações Diagnósticas e Terapêuticas do Bócio Multinodular

A característica heterogeneidade funcional e morfológica do BMN é avaliada clinicamente através do TSH sérico e dos exames de imagem. De fundamental importância na avaliação morfológica dessa doença está a ultrassonografia (US) da tireóide que determina o tamanho e as características dos nódulos ou do bócio; a presença de nódulos não-palpáveis e auxílio na

punção aspirativa com agulha fina (PAAF). Nódulos císticos, sólidos e mistos com diferentes tamanhos e localizações podem coexistir na mesma glândula. A análise ultrassonográfica do bócio pode definir quais são os nódulos que devem ser puncionados. A tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) são indicadas apenas na investigação subesternal dos bócios mergulhantes. A dosagem do TSH sérico definirá o *status* tireoidiano. Em pacientes com TSH suprimido, a determinação sérica do T4 livre e do T3 definirá o grau de hipertireoidismo. O hipertireoidismo subclínico é definido laboratorialmente como um TSH suprimido com níveis normais de T4 e T3. Em pacientes com TSH elevado, a tireoidite de Hashimoto, o uso de drogas antitireoidianas (p.ex.; lítio), a deficiência de iodo e os defeitos na síntese hormonal devem ser considerados. A cintilografia da tireóide pode ser útil na avaliação funcional do BMN e está indicada nos pacientes com hipertireoidismo. A captação do radionúclídeo pode ser heterogênea com áreas normocaptantes, hipo ou hipercaptantes espalhadas pelo parênquima glandular. Os nódulos com níveis altos de captação quase nunca são malignos e geralmente, não requerem avaliação adicional (74).

A tireoidectomia total é o procedimento recomendado nos BMN com indicação cirúrgica, devido ao risco de recorrência dos nódulos no tecido remanescente (75,76). O tratamento medicamentoso dessa patologia permanece controverso. Resultados insatisfatórios são observados nos estudos clínicos que avaliaram a eficácia da terapia supressiva com L-tiroxina na redução do crescimento nodular. Uma redução clinicamente relevante (maior do que 50%) dos nódulos ocorre em apenas 10-20% dos pacientes, sendo que dentro de 1 ano após a suspensão da terapia os nódulos readquirem o tamanho inicial (77,78). Não há evidências clínicas de que o TSH sérico seja o responsável pelo estímulo do crescimento nodular, uma vez que os pacientes com bócio nodular não apresentam níveis mais elevados de TSH do que os controles (79). Do ponto de vista fisiopatológico, a terapia supressiva permanece questionável, pois outros fatores, independentes do TSH, estão implicados no crescimento nodular. Dessa forma, os riscos de hipertireoidismo, redução da massa óssea e fibrilação atrial decorrente da terapia com L-tiroxina são mais importantes do que o real benefício dessa terapia.

A heterogeneidade de função do BMN é traduzida clinicamente por diminuição na captação do Iodo 131 sendo associada a baixos níveis de TSH sérico em decorrência de áreas hiperfuncionantes. Esse padrão diminui o efeito da terapia com radioiodo (I131) determinando uma necessidade de doses mais elevadas.

Recentemente, o uso do TSH recombinante tem sido proposto como uma alternativa para aumentar a eficácia da terapia com I131 na redução do volume de bócios multinodulares atóxicos. Esse efeito seria, basicamente, o resultado do aumento na captação desse radionúclídeo pela glândula em decorrência do aumento nos níveis de TSH. Uma recente revisão sobre o uso do TSH recombinante no BMN está disponível (80).

CONCLUSÕES

Concluindo, os estudos demonstram que o BMN é uma doença heterogênea, na qual a proliferação celular ocorre através de mecanismos que operam nos tireócitos propriamente ditos. A proliferação celular pode ser completamente dissociada das características funcionais e metabólicas e estas características podem variar amplamente no BMN. Embora o TSH tenha um papel importante e complexo na proliferação das células foliculares, não é um fator exclusivo para o crescimento celular. O conceito atual é que a maioria dos componentes do BMN são tecidos neoplásicos, e não puramente hiperplásicos secundários à deficiência de iodo. Apesar do grande avanço no entendimento destes aspectos patogênicos, estudos adicionais com enfoque na proliferação e no controle do crescimento celular serão importantes na compreensão dos mecanismos etiopatogênicos do BMN com implicações terapêuticas futuras.

REFERÊNCIAS

1. Derwahl M, Studer H. Thyroid Cancer. In: Fagin, JA, editor. Pathogenesis and treatment of multinodular goiter. Boston: Norwell-Kluwer; 1998:155-86.
2. Wang C, Crapo LM. The epidemiology of thyroid disease and implications for screening. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1997;26(1):189-218.
3. WHO. Global Prevalence of Iodine Deficiency Disorders. Micronutrient Deficiency Information System Working Paper. In: Unit W-N, editor; Geneva; 1993.
4. WHO. United Nations Children's Fund & International Council for Control of Iodine Deficiency disorders. Indicators for assessing iodine deficiency disorders and their control through salt iodization. Geneva: WHO; 1994.
5. Hermus A, Huysmans, DA. Werner and Ingbar's The Thyroid A Fundamental and Clinical Text. In: Braverman, LE, Utiger, RD, editors. Pathogenesis of nontoxic diffuse and nodular goiter. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000: 861-5.
6. Krohn K, Fuhrer D, Bayer Y, Eszlinger M, Brauer V, Neumann S, et al. Molecular pathogenesis of euthyroid and toxic multinodular goiter. *Endocr Rev.* 2005;26(4):504-24.

7. Delange F. The disorders induced by iodine deficiency. *Thyroid*. 1994;4(1):107-28.
8. Delange F, de Benoist B, Pretell E, Dunn JT. Iodine deficiency in the world: where do we stand at the turn of the century? *Thyroid*, 2001;11(5):437-47.
9. Rasmussen LB, Ovesen L, Bulow I, Jorgensen T, Knudsen N, Laurberg P, et al. Relations between various measures of iodine intake and thyroid volume, thyroid nodularity, and serum thyroglobulin. *Am J Clin Nutr*. 2002;76(5):1069-76.
10. Knudsen N, Bulow I, Jorgensen T, Laurberg P, Ovesen L, Perrild H. Goitre prevalence and thyroid abnormalities at ultrasonography: a comparative epidemiological study in two regions with slightly different iodine status. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000;53(4):479-85.
11. Rossi AC, Tomimori E, Camargo R, Medeiros-Neto G. Searching for iodine deficiency disorders in schoolchildren from Brazil: the Thyromobil project. *Thyroid*. 2001;11(7):661-3.
12. Duarte GC, Tomimori EK, Boriolli RA, Ferreira JE, Catarino RM, Camargo RYA, et al. Avaliação ultrassonográfica da tireóide e determinação da iodúria em escolares de diferentes regiões do Estado de São Paulo. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2004;48:842-8.
13. Zimmermann MB, Ito Y, Hess SY, Fujieda K, Molinari L. High thyroid volume in children with excess dietary iodine intakes. *Am J Clin Nutr*. 2005;81(4):840-4.
14. Laurberg P, Pedersen KM, Hreidarsson A, Sigfusson N, Iversen E, Knudsen PR. Iodine intake and the pattern of thyroid disorders: a comparative epidemiological study of thyroid abnormalities in the elderly in Iceland and in Jutland, Denmark. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(3):765-9.
15. Laurberg P, Bülow Pedersen I, Knudsen N, Ovesen S. Environmental iodine intake affects the type of nonmalignant thyroid disease. *Thyroid*. 2001;11(5):457-69.
16. Christensen SB, Ericsson UB, Janzon L, Tibblin S, Melander A. Influence of cigarette smoking on goiter formation, thyroglobulin, and thyroid hormone levels in women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1984;58(4):615-8.
17. Knudsen N, Laurberg P, Perrild H, Bulow I, Ovesen L, Jorgensen T. Risk factors for goiter and thyroid nodules. *Thyroid*. 2002;12(10):879-88.
18. Knudsen N, Bulow I, Laurberg P, Ovesen L, Perrild H, Jorgensen T. Association of tobacco smoking with goiter in a low-iodine-intake area. *Arch Intern Med*. 2002;162(4):439-43.
19. Shibata Y, Yamashita S, Masyakin VB, Panasyuk GD, Nagataki S. 15 years after Chernobyl: new evidence of thyroid cancer. *Lancet*. 2001;358(9297):1965-6.
20. Ron E, Lubin JH, Shore RE, Mabuchi K, Modan B, Pottern LM, et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat Res*. 1995;141(3):259-77.
21. Caykoğlu A, Capoğlu I, Unuvar N, Erdem F, Cetinkaya R. Thyroid abnormalities in lithium-treated patients with bipolar affective disorder. *J Int Med Res*. 2002;30(1):80-4.
22. Medeiros-Neto G, Kim PS, Yoo SE, Vono J, Targovnik HM, Camargo R et al. Congenital hypothyroid goiter with deficient thyroglobulin. Identification of an endoplasmic reticulum storage disease with induction of molecular chaperones. *J Clin Invest*. 1996;98(12):2838-44.
23. Targovnik HM, Frechtel GD, Mendive FM, Vono J, Cochaux P, Vassart G, Medeiros-Neto G. Evidence for the segregation of three different mutated alleles of the thyroglobulin gene in a Brazilian family with congenital goiter and hypothyroidism. *Thyroid*. 1998;8:291-7.
24. Abramowicz MJ, Targovnik HM, Varela V, Cochaux P, Krawiec L, Pisarek MA et al. Identification of a mutation in the coding sequence of the human thyroid peroxidase gene causing congenital goiter. *J Clin Invest*. 1992;90:1200-4.
25. Kosugi S, Bhayana S, Dean HJ. A novel mutation in the sodium/iodide symporter gene in the largest family with iodide transport defect. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:3248-53.
26. Kopp P. Pendred's syndrome: identification of the genetic defect a century after its recognition. *Thyroid*. 1999;9:65-9.
27. Paschke R, Ludgate M. The thyrotropin receptor in thyroid diseases. *N England J Med*. 1997;337(23):1675-81.
28. Figueredo MD, Cardoso LC, Ferreira AC, Campos DV, da Cruz Domingos M, Corbo R et al. Goiter and hypothyroidism in two siblings due to impaired Ca(+2)/NAD(P)H-dependent H(2)O(2)-generating activity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(10):4843-8.
29. Moreno JC, Bikker H, Kempers MJ, van Trotsenburg AS, Baas F, de Vijlder JJ et al. Inactivating mutations in the gene for thyroid oxidase 2 (THOX2) and congenital hypothyroidism. *N England J Med*. 2002;347(2):95-102.
30. Neumann S, Bayer Y, Reske A, Tajtakova M, Langer P, Paschke R. Further indications for genetic heterogeneity of euthyroid familial goiter. *J Mol Med*. 2003;81(11):736-45.
31. Neumann S, Willgerodt H, Ackermann F, Reske A, Jung M, Reis A, et al. Linkage of familial euthyroid goiter to the multinodular goiter-1 locus and exclusion of the candidate genes thyroglobulin, thyroperoxidase, and Na⁺/I⁻ symporter. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(10):3750-6.
32. Brix TH, Kyvik KO, Hegedus L. Major role of genes in the etiology of simple goiter in females: a population-based twin study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(9):3071-5.
33. Bayer Y, Neumann S, Meyer B, Ruschendorf F, Reske A, Brix T, et al. Genome-wide linkage analysis reveals evidence for four new susceptibility loci for familial euthyroid goiter. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(8):4044-52.

34. Capon F, Tacconelli A, Giardina E, Sciacchitano S, Bruno R, Tassi V, et al. Mapping a dominant form of multinodular goiter to chromosome Xp22. *Am J Hum Genet.* 2000;67(4):1004-7.
35. Bignell GR, Canzian F, Shayeghi M, Stark M, Shugart YY, Biggs P, et al. Familial nontoxic multinodular thyroid goiter locus maps to chromosome 14q but does not account for familial nonmedullary thyroid cancer. *Am J Hum Genet.* 1997;61(5):1123-30.
36. Derwahl M, Broecker M, Kraiem Z. Clinical review 101: Thyrotropin may not be the dominant growth factor in benign and malignant thyroid tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(3):829-34.
37. Dumont JE, Lamy F, Roger P, Maenhaut C. Physiological and pathological regulation of thyroid cell proliferation and differentiation by thyrotropin and other factors. *Physiol Rev.* 1992;72(3):667-97.
38. Kraiem Z, Sadeh O, Yosef M, Aharon A. Mutual antagonistic interactions between the thyrotropin (adenosine 3',5'-monophosphate) and protein kinase C/epidermal growth factor (tyrosine kinase) pathways in cell proliferation and differentiation of cultured human thyroid follicles. *Endocrinology* 1995;136(2):585-90.
39. Heinrich R, Kraiem Z. The protein kinase A pathway inhibits c-jun and c-fos protooncogene expression induced by the protein kinase C and tyrosine kinase pathways in cultured human thyroid follicles. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(6):1839-44.
40. Eszlinger M, Krohn K, Berger K, Läuter J, Kropf S, Beck M et al. Gene expression analysis reveals evidence for increased expression of cell cycle-associated genes and Gq-protein-protein kinase C signaling in cold thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(2):1163-70.
41. Eszlinger M, Krohn K, Kukulska A, Jarzab B, Paschke R. Perspectives and limitations of microarray-based gene expression profiling of thyroid tumors. *Endocr Rev.* 2007;28(3):322-38.
42. Kimura ET, Kopp P, Zbaeren J, Asmis LM, Ruchti C, Maciel RM, et al. Expression of transforming growth factor beta1, beta2, and beta3 in multinodular goiters and differentiated thyroid carcinomas: a comparative study. *Thyroid.* 1999;9(2):119-25.
43. Lodish H, Berk, A, Matsudaira P, Baltimore, D, Zipursky, S, Darnell, J. *Cell-to-cell signaling: hormones and receptors.* 3rd ed. New York: Scientific Americans Books; 1995.
44. Fagin JA. Genetic basis of endocrine disease 3: Molecular defects in thyroid gland neoplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75(6):1398-400.
45. Lemoine NR, Mayall ES, Wyllie FS, Williams ED, Goyns M, Stringer B, et al. High frequency of ras oncogene activation in all stages of human thyroid tumorigenesis. *Oncogene.* 1989;4(2):159-64.
46. Suarez HG, du Villard JA, Severino M, Caillou B, Schlumberger M, Tubiana M, et al. Presence of mutations in all three ras genes in human thyroid tumors. *Oncogene.* 1990;5(4):565-70.
47. Suarez HG. Genetic alterations in human epithelial thyroid tumours. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998;48(5):531-46.
48. Gire V, Wynford-Thomas D. RAS oncogene activation induces proliferation in normal human thyroid epithelial cells without loss of differentiation. *Oncogene.* 2000;19(6):737-44.
49. Golbert L, Kolling JHG, Leitão AH, Posser M, Lobato RDS, Maia, AL. Aumento da Expressão do Proto-oncogene ras no Bócio Multinodular: Possível Envolvimento na Patogênese. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2003; 47(6):721-7.
50. Golbert L, Kolling, JHG, Leitão, AH, Martins, L, Kimura, ET, Maia, AL. H-RAS gene expression in human multinodular goiter. *Histol Histopathol.* 2007;22(4):409-16.
51. Krohn K, Paschke R. Clinical review 133: Progress in understanding the etiology of thyroid autonomy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(7):3336-45.
52. Hicks DG, LiVolsi VA, Neidich JA, Puck JM, Kant JA. Clonal analysis of solitary follicular nodules in the thyroid. *Am J Pathol.* 1990;137(3):553-62.
53. Levy A. Monoclonality of endocrine tumours: What does it mean? *Trends Endocrinol Metab.* 2001;12(7):301-7.
54. Namba H, Matsuo K, Fagin JA. Clonal composition of benign and malignant human thyroid tumors. *J Clin Invest.* 1990;86(1):120-5.
55. Kopp P, Kimura ET, Aeschmann S, Oestreicher M, Tobler A, Fey MF, et al. Polyclonal and monoclonal thyroid nodules coexist within human multinodular goiters. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79(1):134-9.
56. Raspe E, Dumont JE. Tonic modulation of dog thyrocyte H₂O₂ generation and I⁻ uptake by thyrotropin through the cyclic adenosine 3',5'-monophosphate cascade. *Endocrinology.* 1995;136(3):965-73.
57. Wiseman H, Halliwell B. Damage to DNA by reactive oxygen and nitrogen species: role in inflammatory disease and progression to cancer. *Biochem J.* 1996;313:17-29.
58. Maier J, van Steeg H, van Oostrom C, Karger S, Paschke R, Krohn K. Deoxyribonucleic acid damage and spontaneous mutagenesis in the thyroid gland of rats and mice. *Endocrinology.* 2006;147(7):3391-7.
59. Gérard AC, Xhenseval V, Colin IM, Many MC, Deneuf JF. Evidence for co-ordinated changes between vascular endothelial growth factor and nitric oxide synthase III immunoreactivity, the functional status of the thyroid follicles, and the microvascular bed during chronic stimulation by low iodine and propylthiouracil in old mice. *Eur J Endocrinol.* 2000;142(6):651-60.
60. Gérard AC, Many MC, Daumerie C, Costagliola S, Miot F, DeVijlder JJ et al. Estructural changes in the angiofollicular units between active and hypofunctioning follicles align with differences in the epithelial expression of newly discovered proteins involved in iodine transport and organification. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(3):1291-9.

61. Studer H, Peter HJ, Gerber H. Natural heterogeneity of thyroid cells: the basis for understanding thyroid function and nodular goiter growth. *Endocr Rev.* 1989;10(2):125-35.
62. Aeschmann S, Gerber H, von Grunigen C, Oestreicher M, Studer H. The degree of inhibition of thyroid follicular cell proliferation by iodide is a highly individual characteristic of each cell and differs profoundly in vitro and in vivo. *Eur J Endocrinol.* 1994;130(6):595-600.
63. Asmis LM, Kaempfer J, Von Gruenigen C, Kimura ET, Wagner HE, Studer H. Acquired and naturally occurring resistance of thyroid follicular cells to the growth inhibitory action of transforming growth factor-beta 1 (TGF-beta 1). *J Endocrinol.* 1996;149(3):485-96.
64. Derwahl M, Studer H, Huber G, Gerber H, Peter HJ. Intercellular propagation of individually programmed growth bursts in FRTL-5 cells. Implications for interpreting growth factor actions. *Endocrinology.* 1990;127(5):2104-10.
65. Davies TF, Yang C, Platzer M. Cloning the Fisher rat thyroid cell line (FRTL-5): variability in clonal growth and 3',5'-cyclic adenosine monophosphate response to thyrotropin. *Endocrinology.* 1987;121(1):78-83.
66. Peter HJ, Gerber H, Studer H, Smeds S. Pathogenesis of heterogeneity in human multinodular goiter. A study on growth and function of thyroid tissue transplanted onto nude mice. *J Clin Invest.* 1985;76(5):1992-2002.
67. Berghout A, Wiersinga WM, Smits NJ, Touber JL. Interrelationships between age, thyroid volume, thyroid nodularity, and thyroid function in patients with sporadic nontoxic goiter. *Am J Med.* 1990;89(5):602-8.
68. Alexander EK, Hurwitz S, Heering JP, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, et al. Natural history of benign solid and cystic thyroid nodules. *Ann Intern Med.* 2003;138(4):315-8.
69. Elte JW, Bussemaker JK, Haak A. The natural history of euthyroid multinodular goitre. *Postgrad Med J.* 1990;66(773):186-90.
70. Edwards BK, Howe HL, Ries LA, Thun MJ, Rosenberg HM, Yancik R, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1999, featuring implications of age and aging on U.S. cancer burden. *Cancer.* 2002;15:2766-92.
71. Marqusee E, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Larsen PR, Cibas ES, et al. Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease. *Ann Intern Med.* 2000;133(9):696-700.
72. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, Kunreuther E, Contreras M, Cibas ES et al. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(9):3411-7.
73. Maia AL, Ward LS, Carvalho GA, Graf H, Maciel RMB, Maciel LMZ et al. Nódulos de tireóide e Carcinoma diferenciado de tireóide: Consenso Brasileiro Arq Bras Endocrinol Metab. 2007;51(5):867-93.
74. Graf H. Doença Nodular de Tireóide. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2004;48(1):93-104.
75. Pappalardo G, Guadalaxara A, Frattaroli FM, Illomei G, Falaschi P. Total compared with subtotal thyroidectomy in benign nodular disease: personal series and review of published reports. *Eur J Surg.* 1998;164(7):501-6.
76. Moalem J, Suh I, Duh QY. Treatment and prevention of recurrence of multinodular goiter: an evidence-based review of the literature. *World J Surg.* 2008 ;32(7):1301-12
77. Berghout A, Wiersinga WM, Drexhage HA, Smits NJ, Touber JL. Comparison of placebo with L-thyroxine alone or with carbimazole for treatment of sporadic non-toxic goitre. *Lancet.* 1990;336:193-7.
78. Koc M, Ersoz HO, Akpınar I, Gogas-Yavuz D, Deyneli O, Akalin S. Effect of low- and high-dose levothyroxine on thyroid nodule volume: a crossover placebo-controlled trial. *Clin Endocrinol.* 2002;57:621-8.
79. Toft AD, Irvine WJ, Hunter WM. A comparison of plasma TSH levels in patients with diffuse and nodular non-toxic goiter. *J Clin Endocrinol Metab.* 1976;42(5):973-6.
80. Fast S, Nielsen VE, Bonnema SJ, Hegedüs L. Time to reconsider nonsurgical therapy of benign non-toxic multinodular goitre: focus on recombinant human TSH augmented radioiodine therapy. *Eur J Endocrinol.* 2009;160:517-28.

Recebido: 24/08/09

Aceito: 09/11/09