

MARIA TEREZA MATIAS BAPTISTA

Este exemplar corresponde à versão final da Tese de Doutorado apresentada ao Curso de Pós-Graduação Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, para obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas, Área Genética Médica da aluna Maria Tereza Matias Baptista.

Campinas, 27 de outubro de 1999

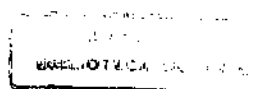
Profª. Dra. Denise Norato
Orientadora

ALTERAÇÕES TIREOIDEANAS EM PACIENTES COM
BETA-TALASSEMIA MAIOR SUBMETIDOS À
HIPERTRANSFUSÃO SANGÜÍNEA

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do título de Doutor em Medicina, área de Genética Médica

ORIENTADORA:
PROFª DRA. DENISE YVONNE JANOVITZ NORATO

CAMPINAS
1999



UNIDADE	BC
N.º CHAMADA:	770
V	Ex
T. MRC RD	39830
PRGO	278/00
C	☐
D	☒
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	08/01/00
N.º OPD	

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

CM-00134811-4

B229c Baptista, Maria Tereza Matias
Estudo das alterações tireoideanas em pacientes com beta-talassemia maior submetidos à hipertransfusão sanguínea / Maria Tereza Matias Baptista. Campinas, SP : [s.n.], 1999.

Orientador : Denise Yvonne Janovitz Norato
Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Tireoide-Doenças. 2. Hipotireoidismo. 3. Talassemia. I. Denise Yvonne Janovitz Norato. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Banca examinadora da tese de Doutorado

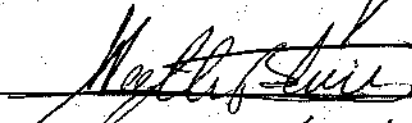
Orientador: Profa. Dra. Denise Yvonne Janovitz Norato

Membros:

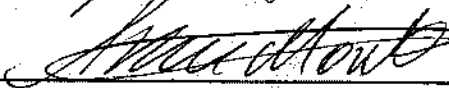
1. Profa. Dra. Denise Yvonne Janovitz Norato



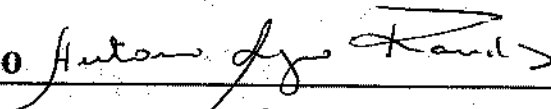
2. Prof. Dr. Walter Bloise



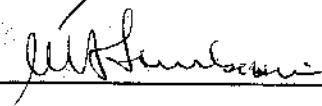
3. Prof. Dr. Osmar Monte



4. Prof. Dr. Antonio Sérgio Ramalho



5. Prof. Dr. Marcos Antonio Tambascia



Curso de pós-graduação em Ciências Médicas, área de concentração em Genética Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas

Data: 27/10/1999

DEDICATÓRIA

A minha mãe, Celeste, pela vida,
inesgotável fonte de aprendizado e progresso,
por sua luta e seu exemplo de desprendimento.
A meu pai, Manuel, que com sua nobreza de espírito
deixou tão grande legado, apesar do curto convívio.

AGRADECIMENTOS

- À Profa. Dra. Silvia Regina Brandalise, pelo apoio e empenho para a realização deste trabalho, sem os quais o mesmo não teria sido possível.
 - Ao Prof. Dr. Durval Fernando Tricta Jr. por propiciar o acesso aos pacientes.
 - Aos pacientes, pela cordialidade na sua participação.
 - Ao Prof. Dr. Antonio Sérgio Ramalho, pelas orientações iniciais e pelas preciosas sugestões e revisão finais.
 - À Profa. Dra. Denise Yvonne Janovitz Norato, orientadora e amiga, de forma especial pela paciência e pelo respeito a mim dedicados durante todo este tempo.
 - À Profa. Dra. Carmem Lúcia Bertuzzo Martins, pelo apoio e pela caracterização molecular dos pacientes.
 - À Biomédica Sandra Maria Grandin Pereira, pelas dosagens realizadas no Laboratório de Endocrinologia do HC - UNICAMP.
 - Ao amigo Prof. Dr. Gil Guerra Jr., pelo incentivo constante e cooperação no seguimento dos pacientes.
 - À amiga Profa. Dra. Andrea Trevas Maciel Guerra, pelo incentivo e apoio, pela ajuda e sugestões na revisão final.
 - À amiga Dra. Sofia Helena Valente de Lemos Marini, pelo companheirismo, pelo incentivo, pelas sugestões e ajuda na revisão deste trabalho.
 - À amiga Profa. Dra. Maria Luiza Moretti Branchini, presença constante em todas as ocasiões de apreensão e de alegria, na revisão deste trabalho e sempre.
 - Aos colegas e amigos da Disciplina de Endocrinologia, Profs. Drs. Marcos Antonio Tambascia, Denise Engelbrecht Zantut Wittmann, Elizabeth João Pavin, Ligia era Montali da Assumpção, e aos médicos Drs. Walter José Minicucci, Heraldo Mendes Garmes, Maria Candida Parisi, pela compreensão e colaboração, em especial no final da preparação deste trabalho.
 - À amiga Dra. Dillian Pereira Dancini, pelo constante apoio, sugestões e auxílio nas diversas etapas e revisões.
 - À amiga Profa. Dra. Maria José Franklin Moreira, pelas “dicas”, pelo apoio e pela leitura final.
-

Atitude

Pensar... mesmo quando é difícil.
Tomar consciência... mesmo quando isso é um desafio.
Clareza... venha ou não facilmente.
Respeito pela realidade... seja agradável ou dolorosa.
Respeito pela verdade.
Independência.
Orientação.
Assumir os riscos adequados... mesmo perante o medo.
Honestidade.

SUMÁRIO

RESUMO.....	i
INTRODUÇÃO.....	1
OBJETIVOS.....	25
CASUÍSTICA E METODOLOGIA.....	27
RESULTADOS.....	34
DISCUSSÃO.....	46
CONCLUSÕES.....	55
SUMMARY.....	57
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	60
ANEXOS.....	77

LISTA DE TABELAS

Tabela I. - Média e desvio padrão da idade dos pacientes dos grupos I e II em relação ao sexo	36
Tabela II. - Distribuição dos genótipos dos pacientes beta-talassêmicos dos grupos I e II	36
Tabela III. - Distribuição dos pacientes homozigotos e heterozigotos para o alelo β^{o39} nos grupos I e II	37
Tabela IV. - Distribuição dos pacientes portadores do alelo $\beta^{+ IVS1-110}$, em homozigose ou em combinação com o alelo β^{o39} e dos pacientes homozigotos para o alelo β^{o39} nos grupos I e II	38
Tabela V. - Médias, desvios padrão e medianas das variáveis estudadas nos grupos I e II	39
Tabela VI. - Análise de regressão considerando as variáveis: idade, idade da primeira transfusão (transf 1), número total de transfusões (nºtransf), intervalo entre as transfusões (Δ transf), idade na primeira quelação (quelação 1), tempo de quelação (t quelação), concentrações séricas médias de ferritina e idade ao diagnóstico da beta- talassemia (idade diag).....	42
Tabela VII. - Distribuição dos pacientes de acordo com a presença de tireomegalia nos grupos I e II	43

RESUMO

Entre as diversas apresentações clínicas das síndromes talassêmicas a beta-talassemia maior, ou anemia de Cooley, é uma das de maior gravidade. Seus portadores apresentam grave anemia hemolítica, desde os primeiros anos de vida, com intensa hipóxia, levando seus portadores a receber transfusões regulares para manutenção de suas vidas. O regime de transfusão crônica leva à sobrecarga de ferro, que é estocado nas células sob a forma de ferritina. Para minimizar estes efeitos, estes pacientes são submetidos à terapia quelante com desferoxamina, geralmente por via subcutânea.

Várias manifestações clínicas podem ser observadas, como hepato e esplenomegalia, alterações ósseas típicas (hiperostose porótica e defeitos corticais devido à hiperplasia medular), alterações endocrinológicas (hipotireoidismo, hipogonadismo, diabetes melito) e falência cardíaca. Pode-se observar ainda doença crônica hepática, em decorrência da sobrecarga de ferro, mas também de infecções virais secundárias às transfusões repetidas.

Avanços sucessivos no tratamento desta doença, bem como a aquisição de novas tecnologias, propiciaram maior expectativa de vida e melhora da sua qualidade. Na atualidade, as possibilidades de crescimento, desenvolvimento puberal e fertilidade são muito próximas às da população normal.

Para determinar os prováveis fatores envolvidos na manifestação das alterações tireoideanas, foi estudado um grupo de vinte pacientes com beta-talassemia maior, no qual observou-se prevalência de hipotireoidismo primário de 35%, muito superior à encontrada na grande maioria dos relatos da literatura e ausência de anticorpos anti-tireóide em todos os casos.

Uma das hipóteses aventadas para esta prevalência elevada foi a de que estivesse associada à presença de alelos específicos, que poderiam estar diretamente relacionados à determinação das manifestações clínicas do hipotireoidismo.

Entretanto, os alelos beta-talassêmicos observados neste grupo foram semelhantes aos mais freqüentemente encontrados no Estado de São Paulo, não havendo associação entre eles e a presença de hipotireoidismo.

Encontramos diferenças significativas quando comparamos o grupo com eutireoidismo e o grupo com hipotireoidismo: estes últimos eram mais velhos, apresentavam menor tempo médio de intervalo entre as transfusões, maior número total de transfusões, maior idade no início da terapia quelante, maior intervalo entre o diagnóstico da doença talassêmica e o início da terapia quelante, maior intervalo entre a primeira transfusão e o início da terapia quelante, concentrações séricas maiores de ferritina e de TSH e menores de T3.

É provável que o mecanismo de instalação do hipotireoidismo seja decorrente, inicialmente, de um dano tecidual pela deposição de ferro com conseqüente exposição de antígenos celulares e, posteriormente, com a formação de anticorpos anti-tireóide.

Uma vez que a freqüência dos anticorpos anti-tireóide elevam-se com a idade, em especial após os quarenta e cinco anos, com maior prevalência no sexo feminino, é possível que o grupo hipotireoideo ainda venha a apresentar positividade para estes anticorpos.

Por outro lado, é possível que nestes pacientes a sobrecarga inicial de ferro, até que a terapia quelante tenha sido iniciada, seja de importância fundamental na determinação do hipotireoidismo, especialmente se considerarmos os relatos de que o início da quelação pode influenciar a preservação da função gonadal e o potencial de fertilidade.

Seria interessante a observação do grupo atualmente eutireoideo, até que atinja a mesma média de idade do grupo hipotireoideo, para avaliar se o mesmo passará a apresentar freqüência semelhante de hipotireoidismo. Além disso, este acompanhamento permitirá, também, verificar a influência da demora no início da terapia quelante, assim como a possibilidade de desenvolvimento de anticorpos anti-tireóide.

INTRODUÇÃO

As síndromes talassêmicas constituem um grupo heterogêneo de anemias hereditárias, caracterizadas por diminuição ou ausência de síntese de uma das subunidades de globina da molécula de hemoglobina (NIENHUIS, ANAGNOU & LEY, 1984).

A história das talassemias recua, certamente, à época anterior ao seu reconhecimento formal como doenças. Os mais antigos indícios de sua existência são ossos osteoporóticos com intenso espessamento da diploe, que de acordo com ANGEL¹ (1966) eram de crianças pequenas com talassemias. Estes ossos foram encontrados entre restos de esqueletos da Idade do Bronze na Grécia e em Chipre, regiões onde as talassemias são endêmicas entre seus modernos descendentes. Ossos com hiperostose porótica também foram encontrados em esqueletos de agricultores de áreas pantanosas do início do período Neolítico Grego, sugerindo que as crianças seriam homozigóticas para uma das talassemias e que os adultos representavam uma gama de heterozigotos, que seriam leve a moderadamente acometidos.

Recentemente, foi identificado o caso mais antigo de talassemia, cujo diagnóstico não foi fundamentado na presença de hiperostose porótica e que reforça a hipótese “agricultura-malária-talassemia”, sugerida anteriormente (HERSHKOVITZ e cols., 1991). Dentre 26 esqueletos humanos encontrados em

diversos estados de conservação em um vilarejo com cerca de 8100 anos, próximo à baía de Haifa, em Israel, o de número 25 correspondia a um jovem, entre 16 e 17 anos, que apresentava diversas alterações ósseas, características das beta-talassemias.

Porém, o primeiro passo para o reconhecimento formal das talassemias como doenças foi a observação de haver uma anemia, que se relacionava com os glóbulos vermelhos, de natureza presumivelmente hemolítica (LEHMANN, 1982).

Embora as beta-talassemias tenham uma distribuição geográfica praticamente universal, suas maiores freqüências encontram-se nos países que circundam o Mar Mediterrâneo, podendo ser superiores a 20% em algumas regiões da Itália, da Grécia e de Chipre (SILVESTRONI & BIANCO, 1975; RAMALHO, 1976, 1979, 1986; WEATHERALL e cols., 1995)

As primeiras mutações que deram origem às síndromes beta-talassêmicas parecem ter surgido em regiões endêmicas de malária, sendo mantidas como uma forma de adaptação a esta moléstia, por seleção favorável dos heterozigotos. A malária teria sido endêmica na área mediterrânea oriental, mais de 2000 anos AC, tendo sido trazida por agricultores do Oriente Próximo,

entre 7000 e 6000 anos AC. A distribuição geográfica da beta-talassemia corresponde à da malária causada pelo *Plasmodium falciparum*, sendo as regiões de maior prevalência de talassemia, em geral, hiperendêmicas de malária no passado (WEATHERALL & CLEGG, 1996). Indivíduos com beta-talassemia que adquiriam a malária pelo *Plasmodium falciparum* apresentavam diminuição da letalidade e gravidade da doença. Os indivíduos heterozigotos estavam protegidos da forma cerebral (CARLSON e cols., 1994).

Além dos indivíduos com beta-talassemias, os hemizigotos para a deficiência de desidrogenase de glicose-6-fosfato (G6PD), também apresentam proteção contra a malária (NAGEL & ROTH, 1989). Trabalhos utilizando a distribuição geográfica das duas doenças mostram alta concomitância de ambas, e em regiões onde as beta-talassemias não estão presentes foi detectada deficiência eritrocitária de flavina (ANDERSON e cols., 1994). Outros trabalhos (NAGEL & ROTH, 1989) demonstraram que heterozigotos para as beta-talassemias apresentam comumente deficiência de flavina, que inibe o crescimento do parasita *Plasmodium falciparum*. É possível que a deficiência de flavina seja, na verdade, o principal mecanismo de proteção contra a malária (ANDERSON e cols., 1994, 1995). O aumento da frequência do *Plasmodium falciparum* na região do Mediterrâneo oriental teria propiciado um rápido

aumento da freqüência de indivíduos com hemoglobinas mutantes anormais nas populações atingidas, adaptadas à exposição à malária.

A hipótese da manutenção dos genes beta-talassêmicos como decorrente da defesa contra a morte por malária foi reforçada a partir de estudo realizado na Sardenha, onde residentes de regiões costeiras apresentavam alta freqüência das duas doenças, diferentemente da população da região montanhosa, onde ambas nunca foram prevalentes. As vantagens seletivas para os portadores de genes da beta-talassemia da região do Mediterrâneo, incluíam: deficiência intra-eritrocitária de ferro, aumento da susceptibilidade ao estresse oxidativo, associação com baixa atividade da oxidase piridoxina-fosfato e baixo conteúdo de hemoglobina (NAGEL & ROTH, 1989).

Dois aspectos, no entanto, parecem enfraquecer a hipótese da malária: em algumas regiões a malária e as hemoglobinopatias não são coincidentes e, por outro lado, esta hipótese não explica com facilidade o fato de nem sempre ser encontrada a mesma hemoglobinopatia ou a mesma associação de hemoglobinopatias nas regiões de malária. Assim, esta hipótese deve ser sempre considerada em combinação com outros fatores (FLINT e cols., 1993).

Em nosso país, a principal origem destas alterações teria sido a imigração italiana, para o sul e sudeste, a partir da segunda metade do século passado (RAMALHO, 1976). Investigações com base em dados clínicos, genéticos, hematológicos e bioquímicos realizados no Estado de São Paulo mostram que a maioria dos homozigotos e heterozigotos são descendentes de imigrantes italianos (SONATI e cols., 1991).

No Estado de São Paulo, a freqüência de heterozigotos é de 1% nos caucasóides e de 6,5% nos descendentes não miscigenados de italianos (RAMALHO, 1976).

As formas clássicas, encontradas principalmente em populações mediterrâneas centrais e orientais, apresentam envolvimento da cadeia beta da molécula da globina, por este motivo sendo denominadas beta-talassemias. Em contraste com outras hemoglobinopatias, nas síndromes talassêmicas existe uma alteração quantitativa na produção da globina e não uma alteração estrutural na cadeia da globina afetada (BANK, 1978).

As beta-talassemias são classificadas em três formas: maior, intermediária e menor ou mínima, de acordo com a gravidade de sua apresentação clínica. As formas maior e intermediária são diferenciadas pelo

quadro clínico, podendo ser genotipicamente semelhantes. Usualmente, a forma maior manifesta-se antes dos dois anos de idade, mais comumente entre os quatro e oito meses de vida, enquanto a forma intermediária manifesta-se após os dois anos (CAO e cols.,1996). Desta forma, a diferenciação clínica precoce é de real importância, para indicar o início de um programa de transfusões regulares na forma maior, e evitar transfusões desnecessárias na forma intermediária, uma vez que a sobrecarga de ferro, decorrente de repetidas transfusões, é em grande parte responsável pela morbidade da doença (RATIP e cols., 1997). As duas formas, entretanto, vão apresentar hemocromatose e alterações ósseas semelhantes, na fase adulta (SIMON e cols., 1981).

O diagnóstico da forma menor ou mínima é freqüentemente estabelecido a partir de um exame hematológico de rotina, seguido de uma eletroforese de hemoglobina, que revela hemoglobina A2 em níveis aumentados. A anemia é leve, associa-se com grau mínimo de eritropoese ineficaz, sem que se desenvolva sobrecarga de ferro (BEUTLER, 1988; BOTTOMLEY, 1998). Estes pacientes, quando anêmicos, são tratados com ácido fólico.

O ácido fólico é usado na dose de 1 mg/dia, quando o heterozigoto apresentar anemia ou, preventivamente, em situações de sobrecarga para o organismo, tais como a gravidez, a lactação e o crescimento (RAMALHO, 1986).

Não existe, porém, uma linha divisória definitiva entre as formas maior e intermediária, motivo pelo qual permaneceram as denominações de talassemia maior “leve” para uns casos e de talassemia intermediária “grave” para outros, como anteriormente referido por SAMPIETRO e cols. (1987).

As síndromes beta-talassêmicas podem ser causadas por diferentes tipos de mutações, na sua maioria oriundas de substituições isoladas de um único nucleotídeo (mutação de ponto) no gene beta da globina. As mutações originam supressão completa da síntese da cadeia beta (talassemia β^0), ou prejudicam, sem suprimir, a síntese da cadeia beta (talassemia β^+), sendo a talassemia β^0 a forma mais freqüente em nosso meio (ZAGO e cols., 1981; MARTINS, 1993).

Estas mutações vêm sendo exaustivamente estudadas, a partir de 1980, tendo sido descritas mais de 100 até 1994 (DOVER & VALLE, 1994), e mais de 600 até 1997 (WEATHERALL e cols., 1995; BALLAS e cols., 1997).

A caracterização molecular dos diversos alelos talassêmicos foi realizada em muitos grupos populacionais, mostrando elevado grau de heterogeneidade em relação às síndromes beta-talassêmicas. Na região norte da Itália encontra-se maior heterogeneidade nas alterações moleculares das beta-talasseмии do que no sul (THEIN e cols., 1985). Este fato explica-se pela variação da migração

de populações de outras partes do continente para o norte da Itália, enquanto que no sul a influência predominante seria das populações gregas, devido às sucessivas invasões da região por esses povos por volta do ano II DC (MAGGIO e cols., 1990).

No Estado de São Paulo, quatro tipos de mutações são responsáveis por 97% dos casos de beta-talassemia heterozigótica: a β^{o39} (64%), a $\beta^{+ IVS1-110}$ (20%), a $\beta^{+ IVS1-6}$ (7%) e a $\beta^{o IVS1-1}$ (6%). Dentre elas, apenas a mutação $\beta^{+ IVS1-6}$ é considerada “benigna”, ocasionando uma forma menos grave de talassemia (MARTINS, 1993).

Os heterozigotos do gene da beta-talassemia são freqüentes no sul e no sudeste do Brasil, devido à maciça imigração de origem italiana e de outros povos do Mediterrâneo para estas regiões. Estudos realizados em grandes centros urbanos constataam prevalências desta alteração em cerca de 1% dos caucasóides. No entanto, a freqüência da beta-talassemia deve atingir taxas ainda mais expressivas nas comunidades brasileiras de origem italiana que permanecem refratárias à miscigenação. Pesquisas realizadas entre paulistas descendentes não miscigenados de italianos encontraram prevalências de beta-talassemia em cerca de 6,5% (RAMALHO, 1976, 1979; ZAGO, 1981; ZAGO e

cols., 1981; FREITAS & ROCHA, 1983; RAMALHO e cols., 1983; ZAGO & COSTA, 1985).

Foram empregadas, inicialmente, técnicas de clonagem e seqüenciamento do gene beta mutante. A partir de 1985, utilizando métodos de reação em cadeia da polimerase (PCR), amplificação das regiões do gene beta da globina a partir de DNA genômico, extraído de leucócitos, e seqüenciamento dos produtos amplificados, foi possível descrever mutações responsáveis, no seu conjunto, pela maioria dos alelos do gene da globina, que dão origem à beta-talassemia com manifestação clínica significativa. O percentual restante corresponde a mutações que dão origem a alterações estruturais das hemoglobinas. As diversas mutações de ponto que originam o fenótipo das beta-talassemias são classificadas de acordo com o passo metabólico atingido e a região do gene onde ocorrem (HUISMAN, 1990). Desta forma, podem afetar a transcrição, o metabolismo, a tradução ou o transporte do RNA mensageiro do núcleo para o citoplasma, a estabilidade do RNA ou uma combinação destas alterações (MANQUAT e cols., 1981). A principal mutação encontrada no Brasil (β^{e39}), por exemplo, afeta a tradução do RNA mensageiro.

Apesar de raras, são ainda descritas deficiências gênicas parciais ou totais (ORKIN & KAZAZIAN, 1984).

A maioria dos indivíduos homozigotos são portadores, na verdade, de dois diferentes alelos, e são denominados heterozigotos compostos, enquanto os verdadeiros homozigotos possuem duas cópias do mesmo alelo (KAZAZIAN, 1990). No entanto, a precisa relação entre cada genótipo e fenótipo ainda não foi estabelecida, uma vez que cada genótipo pode resultar em uma expressão clínica e hematológica muito heterogênea (RATIP e cols., 1997; SCHILIRÒ e cols., 1995; WAYE e cols., 1995).

O estado heterozigoto β^+ , caracterizado por deficiência parcial da síntese das cadeias beta da hemoglobina, apresenta eritrócitos de morfologia alterada com microcitose, hipocromia e células em alvo, aumento da hemoglobina A2 e aumento variável da hemoglobina Fetal, sendo a β -globina detectável e estando presente a hemoglobina A. Na heterozigose β^0 , caracterizada por deficiência total da síntese das cadeias beta da hemoglobina, observam-se as mesmas alterações celulares e aumento da hemoglobina Fetal, verificadas para a heterozigose β^+ (BANK, 1978), porém não se detecta β -globina.

A incapacidade de produzir cadeias beta de globina resulta em acúmulo de cadeias alfa, que precipitam nos normoblastos da medula, tendo como resultado final intensa hemólise intramedular, havendo apenas um número muito pequeno de células que atinge a periferia. A extrema anemia periférica

estimula a eritropoese, ocorrendo enorme expansão da medula óssea na tentativa de produzir maior número de hemácias. O mesmo acontece no fígado e no baço, que adquirem tamanho extremamente grande mantendo, contudo, uma eritropoese extramedular ineficaz (PIOMELLI, 1995).

Em decorrência da intensa anemia hemolítica, várias manifestações clínicas podem ser observadas, como a hepatomegalia, a esplenomegalia, alterações ósseas típicas (hiperostose porótica, defeitos corticais devido à hiperplasia medular - principalmente nos ossos do crânio e face, fusão prematura de epífises nos ossos longos das extremidades - em especial tibia, fibula, fêmur distal e úmero proximal), especial repercussão no crescimento e no desenvolvimento puberal, além das alterações endocrinológicas (hipotireoidismo, hipogonadismo, diabetes insulino-dependente) e a falência cardíaca (GABUTTI e cols., 1989).

O desenvolvimento de hiperesplenismo leva à necessidade de transfusões em intervalos cada vez menores de tempo, ocasião em que há indicação de esplenectomia. Atualmente, a esplenectomia por via laparoscópica já pode ser realizada, desde que sejam adotados cuidados para evitar complicações hemorrágicas. A esplenomegalia extrema, contudo, deve ser considerada fator restritivo ao procedimento nestes pacientes (LAOPODIS e cols, 1998).

Indivíduos com homozigose de alelos talassêmicos severos, portadores de talassemia maior, ou anemia de Cooley, apresentam anemia hemolítica grave com alta mortalidade em idades precoces, necessitando de transfusões de sangue em intervalos de tempo regulares, para manutenção de suas vidas, com a eliminação da hipóxia e da maioria dos sintomas da doença. Pacientes não transfundidos quase invariavelmente morrem de insuficiência cardíaca congestiva nos primeiros dois anos de vida. Inicialmente, as transfusões eram administradas com pouca frequência, apenas para correção da anemia.

ORSINI¹, em Marselha, foi o primeiro a adotar regimes de transfusão mais freqüentes, mas foi só a partir do meio da década de 70 que as transfusões passaram a ser realizadas em intervalos de tempo regulares, para manter concentrações de hemoglobina entre 9,0 e 10,0 g/dL. Este regime de transfusões em intervalos regulares de tempo foi denominado de hipertransfusão. O seu objetivo era, não apenas a manutenção da vida, mas principalmente a supressão da hipóxia e suas conseqüências, entre elas evitando a expansão da medula óssea com as decorrentes deformidades ósseas (PEARSON & O'BRIEN, 1975; PIOMELLI, 1995; PEARSON e cols., 1996).

O regime de hipertransfusão leva a uma sobrecarga de ferro, o que transforma a talassemia maior, em última análise, em uma doença de

sobrecarga crônica de ferro (PIOMELLI, 1995), que é estocado dentro da célula sob a forma de ferritina. A concentração sérica de ferritina constitui o melhor índice para a avaliação do grau de hemossiderose, por haver uma correlação entre seus valores e a concentração hepática de ferro (DA FONSECA, KIMURA & KERBAUY, 1995), havendo também forte associação entre a sobrecarga de ferro transfundido e diminuição de função tiroideana (AL-HADER e cols., 1993; JAIN e cols., 1995). Quando a capacidade de estoque de ferritina é excedida, quantidades patológicas de ferro metabolicamente ativo são liberadas intracelularmente sob a forma de hemossiderina e ferro livre (GIARDINA & GRADY, 1995).

Nos anos 60 foi iniciada terapia de quelação do ferro com desferoxamina, nestes pacientes, para minimizar os efeitos da sobrecarga de ferro secundária às sucessivas transfusões. No entanto, foi somente a partir dos anos 80 que programas de quelação efetiva, com uso diário por via subcutânea da desferoxamina, foram largamente implementados (EHLERS e cols., 1991; BRITTENHAM e cols., 1994; PEARSON e cols., 1996).

A terapia quelante com desferoxamina, quando iniciada precocemente, ajuda a proteger contra a falência cardíaca, as alterações do metabolismo glicídico e a morte prematura decorrentes da sobrecarga de ferro que costuma

ocorrer nestes pacientes (BRITTENHAM e cols., 1994; RODRÍGUEZ GALINDO e cols., 1994).

Ao lado das complicações secundárias à hemossiderose, por inadequada quelação do ferro, as infecções adquiridas em transfusões (virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, virus da imunodeficiência humana -HIV- e sobretudo virus das hepatites), continuam sendo motivo de grande preocupação no tratamento destes pacientes (LONG, 1980). A aceitação das recentes recomendações de imunizar contra hepatite B todos os pacientes com talassemia maior, à época do diagnóstico, certamente levará à diminuição da doença hepática por este agente, em pacientes politransfundidos (FOSBURG & NATHAN, 1990; KATTAMIS & KATTAMIS, 1995; RUND & RACHMILEWITZ, 1995).

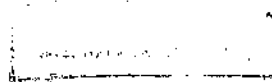
Estudos longitudinais, a longo prazo, demonstram que pacientes tratados conservadoramente (só com protocolos de transfusão e quelação), com cuidados ótimos, apresentam sobrevida prolongada e o início precoce da terapia quelante pode prevenir muitas complicações (RUND & RACHMILEWITZ, 1995).

Embora os avanços na terapêutica das síndromes beta-talassêmicas tenham melhorado a sobrevida destes pacientes, esta veio acompanhada de

diversos distúrbios, atribuídos principalmente à deposição de ferro em alguns órgãos, em especial fígado, glândulas endócrinas e miocárdio (WILLOUGHBY, 1977; HOFFBRAND & WONKE, 1989; RODRIGUEZ GALINDO e cols., 1994).

Da melhora progressiva da sobrevida, em especial nas duas últimas décadas, resultou que mais de 45% dos pacientes atualmente são adolescentes ou já atingiram a idade adulta, muitos deles com puberdade espontânea e fertilidade normais (PIOMELLI, 1989). Até aos anos 80 só havia relatos de gravidez em pacientes com beta-talassemia intermediária. Após 1982, mas em especial nos últimos seis anos, o número de relatos de gravidez em pacientes com beta-talassemia maior vem crescendo. As preocupações com crescimento, desenvolvimento puberal e fertilidade, bem como com diagnóstico pré-natal das diversas mutações, levaram à adoção de novas condutas que passaram a assegurar a estes pacientes condições semelhantes aos dos indivíduos não talassêmicos (KARAGIORGA-LAGANA, 1998; NEGRI e cols., 1998; SKORDIS e cols., 1998; STANHOPE, 1998; TUCK e cols., 1998).

A ocorrência de alterações endocrinológicas por comprometimento de outras glândulas tem sido descrita por vários autores, principalmente nas duas últimas décadas. O primeiro relato de deficiências endocrinológicas múltiplas foi feito por BANNERMAN¹ e cols., em 1967. Assim, são descritos: intolerância



à glicose, diabetes melito, hipoparatireoidismo, hipogonadismo e alterações tireoideanas, sendo a patogênese destas alterações motivo de controvérsia na literatura.

DE LUCA e cols. (1980) estudaram um grupo de 45 pacientes com beta-talassemia maior, com idades entre 1,1 e 20,4 anos, recebendo transfusões e terapia quelante com desferoxamina, clinicamente eutireoideanos. Verificaram que as concentrações séricas de T3 total e de TSH estavam normais, da mesma forma que a resposta deste ao estímulo com TRH, enquanto as concentrações de T4 total estavam diminuídas em relação ao grupo controle, embora dentro da faixa de normalidade. Esta diminuição foi atribuída a uma alteração na capacidade de ligação do T4 à proteína ligadora, secundária à doença crônica hepática. MONTEVERDE e cols. (1980) e ZAPPULLA e cols. (1982) encontraram resultados semelhantes. Entretanto, POMARÈDE e cols.(1984), estudando 10 pacientes com beta-talassemia homozigótica, com idades entre 10 e 16,5 anos, que iniciavam tratamento transfusional intensivo e terapia quelante diária com desferoxamina a partir da entrada no referido estudo, encontraram concentrações basais normais de TSH, T3 e T4 totais, com exceção de um caso que apresentava concentrações limítrofes dos últimos. As concentrações de TSH estavam pouco acima da faixa de normalidade, porém com resposta normal ao estímulo com TRH, caracterizando uma baixa reserva tireoideana.

MASALA e cols. (1984), estudando um grupo de 20 pacientes com beta-talassemia homozigótica, com idades entre 6 e 10 anos, em regime de transfusões freqüentes e sob terapia quelante com desferoxamina, encontraram apenas um paciente com quadro clínico e laboratorial de hipotireoidismo primário franco, enquanto seis outros apresentavam hipotireoidismo subclínico, caracterizado por hiperresposta do TSH ao estímulo com TRH. Outros autores, entretanto, encontraram concentrações normais de TSH e de hormônios tireoideanos (SPITZ e cols., 1984; AL-HADER e cols., 1993).

EL-HAZMI e cols. (1994) estudaram 21 pacientes com beta-talassemia maior, em regime de hipertransfusão e em terapia quelante com desferoxamina, e 23 pacientes com beta-talassemia menor e compararam seus achados com os de um grupo controle. Observaram que as concentrações de T3 livre e T4 livre eram mais elevadas no grupo com beta-talassemia maior, embora sem diferença significativa, enquanto no grupo com beta-talassemia menor as concentrações de T4 livre estavam normais e as de T3 livre estavam aumentadas. Como as alterações estavam presentes, tanto no grupo com ferritina normal quanto no grupo com ferritina aumentada, concluíram que existem outras causas, que não a sobrecarga de ferro, que predis põem à disfunção glandular.

GRUNDY e cols. (1994), estudando um grupo de dezoito pacientes com beta-talassemia maior, com idades entre 6,7 e 17,7 anos, em regime de hipertransfusão e sob terapia quelante com desferoxamina, onze deles considerados bem quelados (média das concentrações séricas de ferritina dos últimos cinco anos menor que 2500 mcg/L) e os sete restantes com quelação inadequada, observaram que dois pacientes, um de cada um dos grupos, apresentava hipotireoidismo, sem relação portanto com o grau de sobrecarga de ferro, traduzida pelas concentrações séricas de ferritina.

DE SANCTIS e cols. (1998), estudando um grupo de 50 pacientes com talassemia intermediária, com idades entre 15 e 46 anos e com concentrações séricas aumentadas de ferritina, encontraram incidência de 5,7% de hipotireoidismo primário. Entretanto, vários pacientes com concentrações séricas normais de ferritina também apresentavam complicações endocrinológicas. De acordo com estes autores, este fato sugere: - que estas complicações não estariam necessariamente relacionadas ao grau de sobrecarga de ferro, traduzida pelas concentrações séricas de ferritina e que o aparecimento destas complicações, na presença de pequenas sobrecargas de ferro pudesse ser devido à origem deste ferro: principalmente gastrointestinal nos pacientes não transfundidos (como os que apresentam talassemia

intermediária) e parenteral nos pacientes transfundidos (como os que apresentam talassemia maior), ou à hipóxia ou a ambos.

Outros autores, como SABATO e cols. (1983) e JAIN e cols. (1995) estudando, respectivamente, 114 e 25 pacientes com beta-talassemia homozigótica, em regimes de transfusão crônica e em terapia quelante com desferoxamina por ocasião dos estudos, relatam a presença de baixas concentrações de T3 em alguns de seus pacientes, atribuindo-a à síndrome de T3 baixo, que pode associar-se a doenças crônicas não tireoideanas. Laboratorialmente, são encontradas baixas concentrações de T3, com concentrações normais de T4 e concentrações de TSH normais ou discretamente aumentadas, porém com resposta normal após estímulo agudo com TRH.

Na doença crônica não tireoideana a diminuição das concentrações de T3 é muito maior do que a das de T4, o que permite a manutenção do estímulo para a secreção normal do TSH (BACCI e cols., 1982). A importância das concentrações de T3 na supressão do TSH, nesta entidade clínica, está de acordo com os achados de MAEDA e cols. (1976), que observaram a manutenção de concentrações elevadas de TSH, na presença de concentrações normais de T4 e diminuídas de T3, durante o tratamento de pacientes com

hipotireoidismo primário. Correlatamente, concentrações normais ou diminuídas de TSH foram observadas quando as concentrações de T3 retornaram à faixa de normalidade.

A causa mais freqüente de hipotireoidismo em crianças normais acima da idade de seis anos, na América do Norte, é a tireoidite crônica autoimune. É uma doença que apresenta prevalência de 1,2% entre os 11 e 18 anos de idade, com predileção pelo sexo feminino, onde é duas vezes mais comum nesta faixa etária, e em adultos cerca de 90% dos pacientes afetados são do sexo feminino (FISHER, 1991; FOLEY JR., 1996). Cerca de 50% a 75% dos pacientes evoluem para definitiva diminuição da reserva funcional (DE LUCA e cols., 1986). Um estudo epidemiológico identificou hipotireoidismo em 1,4% das mulheres adultas e em 0,5% dos homens adultos (LAFRANCHI, 1982; LARSON & METZ, 1985), sendo identificada proporção de 6 (sexo feminino) : 1 (sexo masculino) (VANDERPUMP e cols., 1995).

RALLISON e cols. (1991), num estudo populacional, examinaram 4819 indivíduos. Re-examinaram 3121 destes indivíduos após 20 anos. No início do estudo, quando os indivíduos estavam na fase escolar, entre 11 e 18 anos, a prevalência de tireomegalia encontrada foi de 0,81% e a de tireoidite crônica 0,52%. Ao final do estudo, quando os indivíduos apresentavam idade entre 31 e

38 anos, a prevalência de tireomegalia havia subido para 2,87% e a de tireoidite crônica para 5,13%.

A presença de tireomegalia na população geral é de cerca de 5%, independentemente da idade, exceto em regiões com deficiência de iodo, onde é maior (STANBURY & WANG, 1981).

A presença de anticorpos anti-tireóide caracteriza a doença tireoideana autoimune, classicamente os anticorpos anti-tireoglobulina (ACTG) e anti-tireoperoxidase (ACTPO). Estes anticorpos são freqüentes em pacientes com doença tireoideana autoimune clínica, e correlacionam-se com a infiltração linfocítica da tireóide. Em indivíduos assintomáticos, a presença destes anticorpos pode expressar uma forma subclínica da tireoidite autoimune (BRYHNI e cols., 1996).

Estudos populacionais mostraram a presença de anticorpos anti-tireóide em freqüências que variaram entre 0,9% e 7% dos indivíduos, com maior ocorrência no sexo feminino, que já havia sido documentada, e que também era consistente com a maior prevalência de tireoidite autoimune no sexo feminino (TUNBRIDGE e cols., 1977; VANDERPUMP e cols., 1995; BRYHNI e cols., 1996). Com a progressão da idade a positividade dos anticorpos torna-se mais

freqüente, tendo apresentado aumento significativo, nos dois sexos, após os 45 anos de idade, porém muito maior no sexo feminino (VANDERPUMP e cols., 1995).

EDWARDS e cols. (1983), estudando alterações tireoideanas em 49 pacientes homozigóticos para hemocromatose, verificaram que o hipotireoidismo é mais freqüente no sexo masculino e, nestes, cerca de oitenta vezes mais freqüente do que nos homens da população geral. No entanto, todos os pacientes com hipotireoidismo, nesta casuística, apresentavam ACTPO positivos e a maioria deles também apresentavam ACTG positivos. Estes autores especulam que a etiologia do hipotireoidismo teria um duplo mecanismo, primariamente com um dano tecidual pela deposição de ferro. Esta injúria tecidual exporia antígenos celulares que estimulariam, por sua vez, a produção de anticorpos, sendo esperada alta incidência de anticorpos anti-tireóide nestes pacientes. Desta forma, a tireoidite autoimune e o hipotireoidismo ocorreriam mais freqüentemente em homens com hemocromatose, em contraste com a predominância no sexo feminino, na população sem hemocromatose.

PHENEKOS e cols. (1984) e DEPAZ e cols. (1985), estudando a função tireoideana, respectivamente em 20 e 11 pacientes com beta-talassemia

homozigótica, com idades entre 8 e 30 anos e entre 8 e 14 anos, relatam que todos os pacientes apresentavam anticorpos anti-tireóide negativos.

OBJETIVOS

O presente trabalho teve por objetivo geral investigar a presença de alterações tireoideanas em um grupo de pacientes com beta-talassemia maior, submetidos a tratamento por hipertransfusão sangüínea.

Os objetivos específicos do trabalho foram os seguintes:

- 1 - Avaliar a função tireoideana;
- 2 - verificar se as alterações tireoideanas estão relacionadas à sobrecarga de ferro;
- 3 - verificar se a presença de alterações tireoideanas está relacionada a mutações beta-talassêmicas específicas presentes neste grupo de pacientes;
- 4 - verificar se as alterações tireoideanas encontradas estão relacionadas à presença de anticorpos anti-tireóide.

CASUÍSTICA E METODOLOGIA

Fizeram parte da presente casuística vinte pacientes com diagnóstico de beta-talassemia maior, acompanhados clínica e laboratorialmente durante seis anos e nove meses, no Centro de Investigações Onco-hematológicas da Infância (CIPOI) da Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP, no período compreendido entre fevereiro de 1989 e novembro de 1995. Nove pacientes eram do sexo feminino e onze do sexo masculino.

A idade dos pacientes variou entre 3,8 e 20,4 anos (Média= 10,9; DP = 4,3).

Cada um dos pacientes foi identificado por um número, e não pelo nome, no sentido de preservar sua privacidade, de acordo com o que prescreve a Declaração de Helsinki.

Todos os pacientes estavam sob regime de hipertransfusão com hemácias lavadas, em intervalos que variavam entre 14 e 36 dias (Média= 16,1; DP = 5,6), para manter concentrações de hemoglobina acima de 10g/dL, e em terapia quelante com desferoxamina (30-60mg/Kg, 5 a 7 vezes por semana, por via subcutânea).

Apenas quatro pacientes foram submetidos à esplenectomia, por hiperesplenismo.

Seguiu-se clinicamente todos os pacientes, em intervalos de três ou seis meses, ocasião em que foi realizado exame físico completo, com especial atenção à antropometria, ao desenvolvimento puberal e à glândula tireóide.

Realizou-se a avaliação da presença de aumento de volume da tireóide utilizando critério da Organização Mundial da Saúde, que considera o diagnóstico de tireomegalia quando o lobo lateral da tireóide excede o tamanho da falange terminal do polegar do paciente (MAHONEY, 1987).

Realizaram-se todas as coletas para a determinação das concentrações hormonais, bem como para a caracterização molecular, na manhã de um dia de atendimento normal para uma das transfusões, e antes da mesma, aproveitando-se o momento da coleta de exames de rotina pré-transfusão, mantendo assim um intervalo de pelo menos quinze dias após a transfusão anterior, no sentido de evitar possíveis medidas de hormônios exogenamente transfundidos (JAIN e cols., 1995).

Realizaram-se coletas para a determinação das concentrações séricas de ferritina, Triiodotironina (T3), Tiroxina (T4) e Hormônio Tireoestimulante (TSH) em intervalos de tempo regulares, que variaram entre três e seis meses. Todos os pacientes com concentrações séricas de TSH no limite superior da normalidade, ou discretamente aumentadas, e concentrações diminuídas de T3 e/ou T4, foram submetidos à avaliação das concentrações de TSH após estímulo com 200 mcg, por via endovenosa, de Hormônio Liberador de Tireotropina (TRH). Foi caracterizada hiperresposta ao estímulo com TRH a presença de concentrações séricas de TSH superiores a 20mUI/mL, após o mesmo (WATTS & KEFFER, 1978).

A determinação das concentrações de T3, T4 e TSH foram realizadas no Laboratório Especializado de Endocrinologia e as de ferritina no Laboratório de Patologia Clínica, ambos do Hospital das Clínicas (HC) da UNICAMP, utilizando kits comercializados da marca SEROZYME (Serono Diagnostic S/A - Suíça), rotineiramente usados, através da técnica de Radioimunoensaio (RIA) (ASHKAR, 1983; PAPPAS & GLASSMAN, 1983).

Os valores normais para os ensaios realizados são:

- T3: 79 - 173 ng/dL; concentração mínima detectável: 15 ng/dL
- T4: 5,2 - 12,7 mcg/dL; concentração mínima detectável: 0,15 mcg/dL

- TSH: 0,6 - 4,5 mcUI/mL; concentração mínima: 0,03 mcUI/mL
- Ferritina: 29 - 278 ng/mL

Realizou-se, também, a determinação da titulação dos anticorpos anti-tireoglobulina (ACTG) e anti-tireoperoxidase (ACTPO) em todos os pacientes, utilizando *kits* comercializados das marcas Sera-Tek® Thyroglobulin e Sera-Tek® Microsomal, respectivamente, da companhia Miles do Brasil, Ltda., Divisão AMES, com técnica de hemaglutinação passiva (BIGAZZI, BUREK & ROSE, 1992; GREENSPAN, 1997), pelo Laboratório Especializado de Endocrinologia do HC da UNICAMP.

Titulos positivos de ACTPO e ACTG: superiores a 1/100.

A realização do diagnóstico de hipotireoidismo primário fez-se a partir de concentrações séricas diminuídas de Triiodotironina (T3) e/ou Tiroxina (T4), associados a concentrações elevadas de TSH, ou de sua hiperresposta ao estímulo agudo com o Hormônio Liberador de Tireotropina (TRH). Embora o advento de métodos de ensaio de maior sensibilidade para o TSH (o TSH ultrassensível, TSH-US) tenha tornado dispensável a utilização do estímulo agudo com TRH, passando o diagnóstico de hipotireoidismo primário a ser estabelecido a partir da presença de concentrações séricas baixas ou normais

de T4, na sua forma livre (T4L) ou total (T4T), associados a concentrações elevadas de TSH-US (LAZARUS, 1996), no presente estudo não se utilizaram ensaios para medida das concentrações de TSH-US.

Realizou-se a avaliação da idade óssea em intervalos de 1 ano, utilizando o método TW2 (TANNER, WHITEHOUSE & CAMERON, 1983).

A caracterização molecular dos alelos beta-talassêmicos foi realizada pela Profa. Dra. Carmem Silvia Bertuzzo Martins, do Departamento de Genética Médica da FCM-UNICAMP, no Laboratório do Hemocentro-UNICAMP. Após coleta de 10 mL de sangue estéril, utilizando EDTA 10% como anticoagulante, realizou-se a extração de DNA. A caracterização molecular das mutações beta-talassêmicas foi feita através da amplificação do gene da globina beta com posterior hibridização com oligonucleotídeos alelo-específicos (ASO), sendo o fragmento amplificado imobilizado em duplicata, em filtro de náilon. Como sondas, utilizaram-se oligonucleotídeos que variavam apenas na região da mutação a ser estudada. Uma sonda era correspondente ao alelo normal e outra ao alelo mutante. Uma das amostras imobilizadas no filtro de náilon era hibridizada com a sonda normal, enquanto a outra era hibridizada com a sonda mutante. As condições de hibridização e lavagem dos filtros permitiram

a identificação de seqüências que diferiam por apenas um nucleotídeo (MARTINS, 1993).

Desta forma, foi possível a identificação de indivíduos para uma determinada mutação: mostraram reação positiva apenas para a sonda mutante, sendo a reação negativa com a sonda normal. Foi possível, assim, caracterizar as mutações β^{o39} , $\beta^{o IVSI-1}$, $\beta^{+ IVSI-110}$ e $\beta^{+ IVSI-6}$.

As variáveis foram descritas por frequência absoluta e relativa, média, desvio padrão e mediana.

A análise estatística foi utilizada, primeiramente para verificar se a frequência de hipotireoidismo primário diferia entre os pacientes, de acordo com o genótipo observado, através dos testes de χ^2 ou teste exato de Fisher. Para comparação entre os Grupos I e II, respectivamente de pacientes eutireoideos e hipotireoideos, utilizaram-se os testes t de "Student" ou Wilcoxon (quando indicado), para análise das variáveis contínuas. Utilizou-se o nível de significância de 5% ($\alpha = 0,05$) (ROHATGHI, 1984; BEIGUELMAN, 1988).

RESULTADOS

Dentre os vinte pacientes com diagnóstico de beta-talassemia maior, sete (35%) apresentavam hipotireoidismo primário.

Os dados de todos os pacientes encontram-se descritos no Anexo A.

Os pacientes foram divididos em dois grupos, de acordo com as concentrações séricas de TSH, T3 e T4. No Grupo I foram incluídos os treze pacientes eutireoídeos e no Grupo II os sete pacientes hipotireoídeos.

Dos treze pacientes do Grupo I, seis eram do sexo feminino e sete do masculino, enquanto no Grupo II três pacientes eram do sexo feminino e quatro do masculino, não havendo diferença na distribuição por sexo nos dois grupos (Probabilidade Exata de Fisher= 0,63).

Avaliando a idade dos pacientes nos dois grupos por sexo, encontramos que, tanto entre os pacientes do sexo masculino como entre as do feminino a média de idade foi significativamente maior nos pacientes com hipotireoidismo (respectivamente $t= 3,06$; $P= 0,007$ e $t= 2,31$; $P=0,03$), não havendo diferença significativa entre a média de idade dos pacientes dos sexos masculino e feminino dentro de cada grupo, como pode ser observado na Tabela I.

Tabela I. - Média e desvio padrão da idade dos pacientes dos grupos I e II em relação ao sexo

	Grupo I	Grupo II	n	t	P
masculino	9,0 ± 2,4	15,1 ± 4,4	11	3,05	0,007
feminino	8,6 ± 3,9	14,5 ± 2,7	9	2,31	0,03
total	8,8 ± 3,0	14,9 ± 3,5	20	4,02	0,0004

As mutações beta-talassêmicas observadas foram: β^{o39} , $\beta^{o IVS1-1}$, $\beta^{+ IVS1-6}$ e

$\beta^{+ IVS1-110}$

Na Tabela II apresentamos a distribuição dos genótipos dos pacientes estudados.

Tabela II. - Distribuição dos genótipos dos pacientes beta-talassêmicos dos grupos I e II

genótipo	Grupo I	Grupo II	n
$\beta^{o 39}/\beta^{o 39}$	7	3	10
$\beta^{o 39}/\beta^{o IVS1-1}$	1	1	2
$\beta^{o 39}/\beta^{+ IVS1-6}$	1	0	1
$\beta^{o 39}/\beta^{+ IVS1-110}$	4	1	5
$\beta^{+ IVS1-110}/\beta^{+ IVS1-110}$	0	2	2
total	13	7	20

Buscando verificar se os alelos presentes influenciaram a gravidade do quadro clínico, incluiu-se o genótipo na análise de regressão múltipla, não tendo sido detectada nenhuma influência (r^2 parcial= 0,001; r^2 = 0,78; r múltiplo= 0,88; t = 0,09; P = 0,92)

Considerando apenas os pacientes homozigotos e heterozigotos para o alelo β^{39} , conforme Tabela III, também não houve diferença significativa quanto à presença de hipotireoidismo (Probabilidade Exata de Fisher= 0,62).

Tabela III. - Distribuição dos pacientes homozigotos e heterozigotos para o alelo β^{39} nos grupos I e II

	Grupo I	Grupo II	n
β^{39}/β^{39}	7	3	10
$\beta^{39}/__$	6	2	8
Total	13	5	18

Agrupando os sete pacientes portadores do alelo β^+ IVS1-110, em homozigose ou em combinação com o alelo β^{39} , e comparando-os com os dez pacientes homozigotos para a mutação β^{39} , conforme consta na Tabela IV, também não houve diferença significativa quanto à presença de hipotireoidismo (Probabilidade Exata de Fisher= 0,48).

Tabela IV. - Distribuição dos pacientes portadores do alelo $\beta^{+ IVS1-110}$, em homozigose ou em combinação com o alelo β^{o39} e dos pacientes homozigotos para o alelo β^{o39} nos grupos I e II

	Grupo I	Grupo II	n
β^{o39}	7	3	10
$\beta^{+ IVS1-110}$	4	3	7
Total	11	6	17

Na Tabela V apresentamos as médias, desvios padrão e medianas das variáveis estudadas nos dois grupos.

Tabela V. - Médias, desvios padrão e medianas das variáveis estudadas nos grupos I e II

Variáveis	Grupo I (n=13)			Grupo II (n = 7)			Z**/t*	P
	média	DP	Med	média	DP	Med		
idade	8,8	3,1	9,0	14,9	3,5	14,4	4,02*	0,0004
i diagn.	0,63	0,54	0,5	1,0	0,6	0,83	1,32*	0,20
transf 1	1,6	1,3	0,9	1,4	1,3	1,0	-0,28*	0,78
Δ transf	26,9	8,8	24	18,4	3,1	2,7	-2,7**	0,006
no transf	116,2	64,8	95	270,8	99,4	271	4,22*	0,0004
quelação 1	3,4	1,4	3,3	6,6	3,2	4,3	2,21**	0,03
i d/trans1	0,93	1,1	0,4	0,75	1,1	0,0	1,51**	0,13
i d/quel1	2,79	1,39	2,2	3,79	2,56	5,1	2,26**	0,02
ltra/quel	1,86	1,30	1,7	3,04	2,84	5,1	2,1**	0,03
tquelação	4,9	3,3	5,2	8,0	4,0	6,7	1,87*	0,08
[ferritina]	3054,1	2123,4	2098	5369,5	1994,2	5704	2,32*	0,02
[TSH]	2,2	1,2	1,7	12,5	7,6	11,0	3,60**	0,0003
[T4]	9,4	2,6	9,4	10,0	3,0	9,9	0,41*	0,68
[T3]	128,1	47,2	108,0	82,1	41,2	71,0	-2,81**	0,005

DP - desvio padrão; Med - mediana; i diagn. - idade (em anos) ao diagnóstico da beta-talassemia; transf1 - idade (em anos) da primeira transfusão; Δ transf - intervalo (em dias) entre as transfusões; no transf - número total de transfusões; quelação 1 - idade (em anos) de início da terapia quelante; i d/trans1 - intervalo (em anos) entre diagnóstico de beta-talassemia e 1ª transfusão; i d/quel1 - intervalo (em anos) entre diagnóstico de beta-talassemia e 1ª quelação; ltra/quel - intervalo (em anos) entre 1ª transfusão e 1ª quelação; tquelação - tempo (em anos) de quelação; [ferritina] [TSH] [T4] [T3] - concentrações séricas médias de ferritina, TSH, T4 e T3, respectivamente **em negrito** - as variáveis que apresentaram diferença significativa entre os dois grupos

- Não houve diferença significativa quanto à média de idade ao diagnóstico da beta-talassemia, que foi 0,6 anos (0,1 a 2 anos; DP = 0,5) no Grupo I e 1,0 ano (0,2 a 2 anos; DP = 0,6) no Grupo II ($t = 1,32$; $P = 0,20$).

- Quanto à média de idade na primeira transfusão também não houve diferença significativa entre os dois grupos: 1,6 anos (0,3 a 4,1 anos; DP = 1,3) no Grupo I e 1,4 anos (0,1 a 4,1 anos; DP = 1,3) no Grupo II. ($t = - 0,28$; $P = 0,78$).

- O intervalo médio de tempo entre as transfusões, foi significativamente maior no Grupo I: 26,9 dias (15 a 50 dias; DP = 8,8), em relação ao Grupo II: 18,4 dias (15 a 24 dias; DP = 3,1) ($Z = - 2,73$; $P = 0,006$). O intervalo médio de tempo entre as transfusões não apresentou correlação com a idade nos dois grupos estudados (Grupo I: $r = 0,40$; $P > 0,05$; r crítico = 0,55 e Grupo II: $r = 0,47$; $P > 0,05$; r crítico = 0,75).

- O número médio total de transfusões foi significativamente maior no Grupo II: 270,9 (130 a 438; DP = 99,4), em relação ao Grupo I: 116,2 (50 a 297; DP = 64,8) ($t = 4,22$; $P = 0,0004$). O número total de transfusões apresentou correlação com a idade dos pacientes, nos dois grupos (Grupo I: $r = 0,85$; $P < 0,05$; r crítico = 0,55 e Grupo II: $r = 0,97$; $P < 0,05$; r crítico = 0,75).

- A média de idade no início da terapia quelante foi significativamente maior no Grupo II: 6,6 anos (3 a 10,3 anos; DP = 3,2), em relação ao Grupo I: 3,4 anos (1,6 a 6,4 anos; DP = 1,4) ($Z = 2,22$; $P = 0,03$). A idade de início da terapia quelante não apresentou correlação com a idade ao diagnóstico da beta-talassemia nos dois grupos estudados (Grupo I: $r = 0,26$; $P > 0,05$; r crítico = 0,55 e Grupo II: $r = -0,01$; $P > 0,05$; r crítico = 0,75).

- Os intervalos médios de idade entre o diagnóstico da beta-talassemia e a primeira transfusão não foram significativamente diferentes entre os dois grupos ($Z = 1,5$; $P = 0,13$)

- O intervalo médio de idade entre o diagnóstico da beta-talassemia e o início da terapia quelante foi significativamente maior no Grupo II, quando comparado com o Grupo I ($Z = 2,3$; $P = 0,02$)

- O intervalo médio de idade entre a primeira transfusão e o início da terapia quelante foi significativamente maior no Grupo II, quando comparado com o Grupo I ($Z = 2,1$; $P = 0,03$)

- O tempo médio de terapia quelante não foi significativamente maior no Grupo II: 8,0 anos (4,9 a 16,8 anos; DP = 4,0) em relação ao Grupo I: 4,9 anos (0,1 a 12,4 anos; DP = 3,4) ($t = 1,87$; $P = 0,08$).

- As concentrações médias de ferritina sérica foram significativamente maiores nos pacientes do Grupo II: 5369,6 ng/dL (3154 a 8891 ng/dL; DP = 1994,2) em relação aos do Grupo I: 3054,1 ng/dL (978 a 8192 ng/dL; DP = 2123,4) ($t = 2,37$; $P = 0,02$). Não foi encontrada correlação entre as concentrações séricas médias de ferritina e as demais variáveis estudadas.

Tabela VI. - Análise de regressão considerando as variáveis: idade, idade da primeira transfusão (transf 1), número total de transfusões (n° transf), intervalo entre as transfusões (Δ transf), idade na primeira quelação (quelação 1), tempo de quelação (t quelação), concentrações séricas médias de ferritina e idade ao diagnóstico da beta-talassemia (idade diag)

variável dependente: TSH

variáveis	t	probabilidade	r² parcial
idade	-0,427	0,67768	0,0163
transf. 1	-0,068	0,94674	0,00042
no transf.	0,999	0,33943	0,0831
Δ transf.	0,753	0,46733	0,0490
quelação 1	-0,453	0,65959	0,0183
t quelação	-0,211	0,83644	0,0040
ferritina	2,326	0,04013	0,3297
idade diag.	-0,735	0,47784	0,468

$r^2 = 0,62$; r múltiplo = 0,79; $F = 2,285$; $P = 0,1022$

- À avaliação da tireóide:

- todos os pacientes apresentaram anticorpos anti-tireóide (ACTG e ACTPO) negativos.

- doze pacientes apresentavam tireomegalia, sendo oito do sexo masculino, dos quais cinco eram do Grupo I e três do Grupo II, e quatro do sexo feminino, sendo duas do Grupo I e duas do Grupo II, conforme apresentado na Tabela VII. No entanto, não houve diferença significativa entre os dois grupos em relação à presença de tireomegalia (Probabilidade Exata de Fisher = 0,89).

Tabela VII. - Distribuição dos pacientes de acordo com a presença de tireomegalia nos grupos I e II

	Grupo I		Grupo II		total
	masculino	feminino	masculino	feminino	
com tireomegalia	5	2	3	2	12
sem tireomegalia	2	4	1	1	8
total	7	6	4	3	20

- como esperado, considerando o critério para divisão dos pacientes nos dois grupos, encontramos diferença significativa em relação às concentrações de TSH e de T3, cujas concentrações médias foram respectivamente: 2,2 mcUI/mL (0,9 a 4,3 mcUI/mL; DP = 1,2) e 128,1 ng/dL (86 a 211; DP = 47,2) no Grupo I e 12,5 mcUI/mL (5,0 a 24,02 mcUI/mL; DP = 7,6) e 82,1 ng/dL (49 a 173 ng/dL; DP = 41,2) no Grupo II ($Z = 3,67$; $P = 0,0003$

e $Z=-2,81$; $P= 0,005$, respectivamente). Assim, verificamos que as concentrações séricas de TSH foram significativamente maiores no Grupo II em relação ao Grupo I, com concentrações séricas significativamente menores de T3 no Grupo II quando comparado ao Grupo I. Quatro pacientes do Grupo II apresentavam concentrações séricas francamente aumentadas de TSH, enquanto três apresentavam concentrações discretamente elevadas. Ainda no Grupo II, encontramos cinco pacientes com concentrações séricas de T3 diminuídas, um com concentrações no limite inferior e um no limite superior da normalidade. Destes, apenas um paciente (com concentrações de T3 diminuídas e de TSH discretamente elevadas) apresentava concentrações diminuídas de T4. Não foram encontradas correlações entre as concentrações séricas de TSH, assim como entre as de T3, e as demais variáveis estudadas, nos dois grupos de pacientes.

- contudo, não foi encontrada diferença significativa entre os dois grupos, em relação à média das concentrações séricas de T4, que foram 9,4 mcg/dL (5,0 a 14,0 mcg/dL; DP = 2,6) no Grupo I e 10,0 mcg/dL (4,2 a 14 mcg/dL; DP = 3,0) no Grupo II ($t= 0,41$; $P= 0,68$). Observou-se correlação negativa significativa entre as concentrações séricas de T4 e a idade de início da terapia quelante nos pacientes do Grupo I ($r= -0,63$; $P<0,05$; r crítico= 0,55).

Não foi observada qualquer correlação das concentrações de T4 com as variáveis estudadas nos pacientes do Grupo II ($r = -0,07$, $P > 0,05$; r crítico = $0,75$).

DISCUSSÃO

Na casuística estudada, a prevalência de hipotireoidismo primário (35%) só foi comparada à observada por SABATO e cols. (1983), MASALA e cols. (1984) e por JAIN e cols. (1995), sendo observada na literatura pertinente prevalência bem menor, (4%; 9%; 19,4%; 17,5%; 11%) - (DE SANCTIS e cols., 1989; GABUTTI e cols., 1989; AGARWAL e cols., 1992; GRUNDY e cols., 1994; KATTAMIS & KATTAMIS, 1995; JENSEN e cols., 1997).

Como esperado, dado o fato do diagnóstico depender dos achados de TSH elevado, com T3 e/ou T4 diminuídos, as concentrações séricas de TSH foram significativamente maiores no Grupo II, em relação ao Grupo I, enquanto as concentrações séricas de T3 foram significativamente menores no Grupo II, quando comparado ao Grupo I, mas as concentrações de T4 não foram significativamente diferentes entre os dois grupos. Diferentemente da síndrome de T3 baixo, encontrado em doenças crônicas não tireoideanas (BACCI e cols., 1982) e já relatada em pacientes com talassemia maior por SABATO e cols. (1983) e por JAIN e cols. (1995), nos pacientes do Grupo II as concentrações de TSH mostraram-se elevadas - no basal e/ou após estímulo agudo com TRH, apesar das concentrações de T4 serem semelhantes aos dos pacientes sem hipotireoidismo. Nossos resultados, no entanto, estão de acordo com os achados de MAEDA e cols. (1976), ao estudarem a resposta das concentrações

de TSH em relação às de T4 e de T3, durante o tratamento de pacientes com hipotireoidismo.

É possível que, à semelhança do que foi descrito por DE LUCA e cols. (1981), DEPAZ e cols. (1985) e EL-HAZMI e cols. (1994), haja uma alteração na ligação do T4 à sua proteína ligadora e por este motivo as concentrações de T4 são maiores que as esperadas para o quadro clínico dos pacientes do Grupo II.

A tireoidite crônica autoimune é a causa mais freqüente de hipotireoidismo primário adquirido (LAFRANCHI, 1982; LARSON & METZ, 1985; FISHER, 1991; FOLEY JR., 1996; LAZARUS, 1996). A presença de anticorpos anti-tireóide, que caracteriza a doença tireoideana autoimune, tem maior ocorrência no sexo feminino, o que coincide com a maior prevalência de hipotireoidismo no sexo feminino, também (TUNBRIDGE e cols., 1977; VANDERPUMP e cols., 1995; BRYHNI e cols., 1996). Em nossa casuística nenhum dos pacientes apresentou anticorpos anti-tireóide positivos, semelhante aos resultados obtidos por PHENEKOS e cols. (1984) e DEPAZ e cols. (1985).

Mesmo que considerássemos que entre os 35% de pacientes hipotireoideos estivessem incluídos possíveis pacientes que, embora portadores

de tireoidite autoimune, ainda não tenham apresentado anticorpos positivos, a frequência de hipotireoidismo é muito superior à esperada na população juvenil, onde a prevalência de hipotireoidismo primário é de 1,2% entre os 11 e 18 anos de idade (FISHER, 1991; RALLISON e cols., 1991; FOLEY JR., 1996).

Considerando os resultados obtidos por EDWARDS e cols. (1983) em um grupo de pacientes homozigotos para hemocromatose, também especulamos sobre a possibilidade da existência de mais de um mecanismo, na indução do hipotireoidismo, nestes pacientes. É provável que, à semelhança do que foi proposto por estes autores para o grupo de pacientes com hemocromatose, nossos pacientes tenham apresentado um dano tecidual importante inicial, relacionado à deposição de ferro, secundária a uma maior sobrecarga de ferro nos primeiros anos da doença, quer por transfusões com sangue total, sem a adequada quelação, quer pelo intervalo decorrido entre a primeira transfusão e o início da terapia quelante, ou ambos. O dano tecidual poderia expor antígenos celulares que, por sua vez, estimulariam a produção de anticorpos anti-tireóide. Uma vez que a frequência de anticorpos anti-tireóide aumenta com a idade, em especial após os quarenta e cinco anos e com preferência pelo sexo feminino (VANDERPUMP e cols., 1995), não é possível descartar a possibilidade de que alguns destes pacientes ainda venham a apresentar titulações positivas dos mesmos, caracterizando uma doença autoimune.

O fato de não termos encontrado maior freqüência de hipotireoidismo no sexo feminino poderia reforçar a idéia de não tratar-se de doença tireoideana autoimune, onde a freqüência esperada seria de 6 (sexo feminino) : 1 (sexo masculino) (VANDERPUMP e cols., 1995).

Em nossa casuística a tireomegalia foi encontrada em doze pacientes (60%), sete (35%) do Grupo I e cinco (25%) do Grupo II, sendo a sua freqüência, portanto, muito superior à encontrada na população juvenil, que seria de 0,81% para a faixa etária entre 11 e 18 anos (RALLISON e cols., 1991).

Uma das hipóteses aventadas para a maior prevalência de hipotireoidismo, na nossa casuística, foi a da possível influência do genótipo como fator determinante. Os alelos beta-talassêmicas do grupo estudado são concordantes com os mais freqüentemente encontrados no Estado de São Paulo (MARTINS, 1993; FONSECA e cols., 1998), bem como nas regiões mediterrâneas (ADEKILE e cols., 1994). JENSEN e cols. (1997), como nós, concluíram que o quadro clínico de hipotireoidismo, nestes pacientes, não depende dos alelos beta-talassêmicos presentes na amostra estudada, embora tenham encontrado associação com outras alterações endocrinológicas, como hipogonadismo hipogonadotrófico, diabetes melito insulino dependente e tolerância à glicose diminuída.

O grupo de pacientes com hipotireoidismo apresentava média de idade significativamente superior à do grupo sem hipotireoidismo, assim como maior número médio de transfusões e tempo de quelação: portanto, pacientes com maior tempo de exposição às variações das concentrações séricas de ferritina. Para comprovação desta hipótese, faz-se necessária a avaliação prospectiva dos pacientes do Grupo I, até atingirem idades semelhantes às do Grupo II.

Embora não tenha sido observada diferença quanto à média das idades ao diagnóstico da beta-talassemia e da primeira transfusão, chama-nos a atenção o fato de os pacientes do grupo com hipotireoidismo apresentarem média de idade de início da terapia quelante significativamente maior, sendo os intervalos médios entre as idades ao diagnóstico da beta-talassemia e da primeira quelação e entre as idades da primeira transfusão e da primeira quelação significativamente superiores aos do grupo eutireoideo.

Estes dados sugerem que possa ter havido um maior insulto à tireóide nos pacientes hipotireoideos. Estiveram submetidos a sobrecarga de ferro por lapso maior de tempo, com maiores probabilidades de apresentar concentrações séricas elevadas de ferritina e complicações sistêmicas. Pelo acúmulo de ferro, estes pacientes também teriam potencialmente maior possibilidade de desenvolver hipotireoidismo primário (LONG, 1980; AL-HADER e cols., 1993;

DA FONSECA, KIMURA & KERBAUY, 1995; JAIN e cols., 1995). Entretanto, como o grupo eutireoideo é muito mais jovem, necessitaríamos acompanhá-los para verificar se realmente não virão a apresentar hipotireoidismo, quando atingirem faixa média de idade semelhante à dos pacientes do grupo hipotireoideo.

Alguns autores (AL-HADER e cols.,1993; JAIN e cols., 1995; JENSEN e cols.,1997) encontraram forte associação entre a sobrecarga de ferro transfundido e diminuição de função tiroideana, enquanto outros (SABATO e cols., 1983; DE SANCTIS e cols., 1998), como nós, não observaram esta correlação. Convém salientar que as concentrações de ferritina foram determinadas nos momentos das coletas, não refletindo necessariamente a evolução de suas concentrações séricas ao longo do tempo.

Encontramos concentrações séricas de ferritina significativamente maiores no Grupo II em relação ao Grupo I, o que pode ser explicado por vários fatores:

- os pacientes do Grupo II apresentam média de idade maior que os do Grupo I, bem como apresentam maior número de transfusões e maior tempo de terapia quelante, decorrentes de maior tempo de evolução da doença talassêmica.

- os pacientes do Grupo II iniciaram terapia quelante mais tarde do que os do Grupo I, apresentam menor tempo médio de intervalo entre as transfusões, demoraram mais tempo entre o diagnóstico da beta-talassemia e o início da terapia quelante, assim como entre a primeira transfusão e o início da terapia quelante.

No nosso estudo, o fato da idade de início da quelação ter sido significativamente maior nos pacientes do grupo II não foi decorrente de um diagnóstico mais tardio, e também não parece decorrente de uma doença talassêmica mais “benigna”, com graus de anemia menos graves, o que permitiria espaçamento das transfusões e, portanto, retardar o início da terapia quelante. Estes pacientes, pelo contrário, apresentavam tempo de intervalo entre as transfusões significativamente menor, quando comparados com os pacientes do Grupo I. Outra possibilidade refere-se ao tipo de transfusão que estes pacientes com hipotireoidismo tenham recebido. Por tratar-se de indivíduos com idades significativamente maiores, quando comparados aos eutireoideos, é provável que, à época do diagnóstico da beta-talassemia, e talvez por um período mais ou menos prolongado, estes pacientes tenham recebido sangue total e não hemácias lavadas, como na atualidade. A outra possibilidade é que estes pacientes não tenham iniciado precocemente efetiva terapia quelante, pelo mesmo motivo.

É possível, ainda, que outros fatores como a sensibilidade individual à sobrecarga de ferro, a aderência à terapia quelante, assim como a presença de outras complicações associadas resultem em diversidade na prevalência e nas alterações endócrinas, nestes pacientes (DE SANCTIS e cols., 1992). Entretanto, considerando os nossos dados, o início precoce da terapia quelante parece ser de fundamental importância na preservação da integridade tireoideana, semelhante ao que já foi referido em relação à proteção contra complicações tardias, bem como preservação da função gonadal e do potencial de fertilidade (KATZ e cols., 1989; WANG e cols., 1989; BRONSPIEGEL-WEINTROB e cols., 1990; BRITTENHAM e cols., 1994).

CONCLUSÕES

1. Encontrou-se prevalência de hipotireoidismo primário superior à da maioria dos relatos da literatura pertinente;
2. Encontrou-se maior prevalência de tireomegalia do que a referida para indivíduos de faixa etária similar;
3. Apesar da diferença significativa das concentrações séricas de ferritina entre o grupo eutireoideo e o hipotireoideo, não foi observada associação entre estas concentrações e a presença de hipotireoidismo;
4. Os alelos beta-talassêmicos encontrados na população estudada não se associaram com a presença de hipotireoidismo;
5. Não foram encontrados anticorpos anti-tireóide em nenhum indivíduo estudado.

SUMMARY

Among several clinical presentations of thalassemia syndromes, beta-thalassemia major (Cooley's disease) is one of the great severity. The clinical features consist of chronic hemolytic anemia, from the early years of life, and severe hypoxia, requiring a regimen of chronic blood transfusions to survive. Treatment with chronic regular transfusions leads to iron overload, which is stored in the cells as ferritin. Chelation with desferrioxamine, generally subcutaneous, is used to minimize the effects of iron overload.

Secondary to severe hemolytic anemia, hypoxia and iron overload, several clinical features, as hepatomegaly, splenomegaly, typical skeletal manifestations (porotic hyperostosis and cortical defects due to bone marrow hyperplasia), endocrine dysfunctions (hypothyroidism, hypogonadism, insulin dependent diabetes mellitus) and cardiac failure are present. Chronic hepatic disease can be associated, due to iron overload and acquired viral infections that result from repeated transfusions.

Sucessive improvement in the management of this disease and the new technologies increase quality and life expectancy. In our days these patients attain growth, pubertal development and fertility similar to the general population.

In order to determine the probable factors involved in thyroid dysfunction we studied a group of patients with beta-thalassemia major, in which the prevalence of hypothyroidism is 35%, greater than that reported in the literature.

Our first hypothesis postulated the existence of specific beta-thalassemic alleles directly related to the clinical manifestations of primary hypothyroidism.

However, the beta-thalassemic alleles present in our sample are similar to those described as the more frequent in São Paulo State, and no association was found with hypothyroidism.

Significant differences between the groups of euthyroid and hypothyroid patients were observed: the latter were older, had smaller interval among

transfusions, had great amount of transfusions, were older at the beginning of chelation therapy, had greater interval between the first transfusion and the beginning of the chelation therapy and had greater seric levels of ferritin and TSH and lower seric levels of T3.

Tissue damage could be the initial mechanism to induce hypothyroidism, due to iron deposition secondary to iron overload, then exposing cell antigens with late anti-thyroid antibodies formation.

Since anti-thyroid antibodies are more frequent after forty five years of age, and more prevalent in females, we can not rule out the autoimmune aetiology as a possibility.

On the other hand, the initial iron overload, before chelation therapy was initiated, could play a fundamental role in determining hypothyroidism, if we consider that the age at the beginning of chelation therapy can influence gonadal function and potencial fertility.

It will be very interesting to observe the patients of the euthyroid group, as it attains the same mean age of the hypothyroid group, in order to evaluate if they will develop hypothyroidism in a similar frequency. It will be also possible to verify the influence of the delayed onset of chelating therapy.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADEKILE, A. D.; GU, L. H.; BAYSAL, E.; HAIDER, M. Z.; AL-FUZAE, L.; ABOOBACKER, K. C.; AL-RASHIED, A.; HUISMAN, T. H. - Molecular characterization of alpha-thalassemia determinants, beta-thalassemia alleles and beta S haplotypes among Kuwaiti Arabs. Acta Haematol. 92(4): 176-181, 1994
- AGARWAL, M. B.; SHAH, S.; VISHWANATHAN, C.; BHAVE, A. A.; DUBE, S. R.; BILLA, V.; MALKAN, G.; BAJAN, K. - Thyroid dysfunction in multitransfused iron loaded thalassemia patients. Ind. Pediatr. 29: 997-1002, 1992.
- AL-HADER, A.; BASHIR, N.; HASAN, Z.; KHATIB, S. - Thyroid function in children with beta-thalassemia major in North Jordan. J. Trop. Pediatr. 39: 107-110, 1993.
- ANDERSON, B. B.; CORDA, L.; PERRY, G. M.; PILATO, D.; GIUBERTI, M.; VULLO, C. - Deficiency of two red-cell flavin enzymes in a population in Sardinia: was glutathione reductase deficiency specifically selected for by malaria?. Am. J. Hum. Genet. 57(3): 674-681, 1995.
- ANDERSON, B. B.; SCATTONI, M.; PERRY, G. M.; GALVAN, P.; GIUBERTI, M.; BUONOCORE, G.; VULLO, C. - Is the flavin-deficient red blood cell common in Maremma, Italy, an important defense against malaria in this area?. Am. J. Hum. Genet. 55: 975-980, 1994.
- ANGEL, J. L. - Porotic hyperostosis, anemias, malarias, and marshes in the prehistoric eastern Mediterranean. Science 153: 760-763, 1966.

ASHKAR, F. S. - Thyroid evaluation with radioassay. In: _____. Radiobioassays, CRC Press, Inc., 1st ed, 97-110, 1983.

BACCI, V.; SCHUSSLER, G. C.; KAPLAN, T. B. - The relationship between serum triiodothyronine and thyrotropin during systemic illness. J. Clin. Endocrinol. Metab. 54(6): 1229-1235, 1982.

BALLAS, S. K.; CAI, S. P.; GABUZDA, T.; CHEHAB, F. F. - Molecular basis of asymptomatic beta-thalassemia major in an African American individual. Am. J. Hum. Genet. 69: 196-199, 1997.

BANK, A. - The thalassemia syndromes. Blood 51: 369-384, 1978.

BEIGUELMAN, B. - O teste do qui-quadrado. In: _____. - Curso Prático de Bioestatística - Revista Brasileira de Genética, 1988 - p. 59-93.

BEUTLER, E. - The common anemias. J. Am. Med. Ass. 259(16):2433-2437, 1988.

BIGAZZI, P. E.; BUREK, C. L.; ROSE, N. R. - Antibodies to tissue-specific endocrine, gastrointestinal and surface-receptor antigens. In: _____. Manual of Clinical Laboratory Immunology, 4th ed, 765-774, 1992.

BOTTOMLEY, S. S. - Secondary iron overload disorders. Semin. Hematol. 35(1): 77-86, 1998.

- BRITTENHAM, G. M.; GRIFFITH, P. M.; NIENHUIS, A. W.; MCLAREN, C. E.; YOUNG, N. S.; TUCKER, E. E.; ALLEN, C. J.; FARRELL, D. E.; HARRIS, J. W. - Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia major. N. Engl. J. Med. 331(9): 567-573, 1994.
- BRONSPIEGEL-WEINTROB, N.; OLIVIERI, N.; TYLER, B.; ANDREWS, D. F.; FREEDMAN, M. H.; HOLLAND, F. J. - Effect of age at the start of iron chelation therapy on gonadal function in β -thalassemia major. N. Engl. J. Med 323(11): 713-719, 1990.
- BRYHNI, B.; AANDERUD, S.; SUNDSFJORD, J.; REKVIG, O.P.; JORDE, R. - Thyroid antibodies in northern Norway: prevalence, persistence and relevance. J. Int. Med. 239: 517-523, 1996.
- CAO, A.; GALANELLO, R.; ROSATELLI, C.; ARGIOLO, F.; DE VERGILIIS, S. - Clinical experience of management of thalassemia: the Sardinian experience. Semin. Hematol. 33(1): 66-75, 1996.
- CARLSON, J.; NASH, G. B.; GABUTTI, V.; AL-YAMAN, F.; WAHLGREN, M. - Natural protection against severe *Plasmodium falciparum* malaria due to impaired rosette formation. Blood 84(11): 3909-3914, 1994.
- DA FONSECA, S. F.; KIMURA, E. Y.; KERBAUY, J. - Assessment of iron status in individuals with heterozygotic beta-thalassemia. Rev. Assoc. Med. Bras. 41: 203-206, 1995.
- DE LUCA, F.; MELLUSO, R.; SOBBRIO, G.; CANFORA, G.; TRIMARCHI, F. - Thyroid function in thalassaemia major. Arch. Dis. Child. 55: 389-392, 1980.

DE LUCA, F.; DE LUCA F. R.; TRIMARCHI, F. - L'assetto endocrino nel morbo di Cooley. Min. Ped. 33(24):1163-1174, 1981.

DE LUCA, F.; MURITANO, M.; PANDULLO, E.; SCAFFIDI, M.; MAIOLINO, M. G.; ARRIGO, T. - L'ipotiroidismo giovanile. Min. Ped. 38:11-18, 1986.

DE SANCTIS, V.; VULLO, C.; KATZ, M.; WONKE, B.; HOFFBRAND, V. A.; DI PALMA, A.; BAGNI, B. - Endocrine complications in thalassaemia major. Prog. Clin. Biol. Res. 309: 77-83, 1989.

DE SANCTIS, V.; PINTOR, C.; ALIQUÒ, M. C.; ANASTASI, S.; BORGA-PIGNATTI, C.; BRANCATI, C.; CIACCIO, C.; CIANCIULLI, C.; CICCHELLA, E.; COLAROSSO, M.; D'ASCOLA, G.; DI GREGORIO, F.; GALATI, M. C.; GALLISAI, D.; GAUDIANO, C.; GERARDI, C.; GRIMALDI, S.; LANZONE, B.; MELEVENDI, C.; MEO, A.; NALDINI, R.; PASQUINO, A. M.; PONZI, G.; RAMONDIA, A.; ROTONDO, A.; LUGGIERO, L.; SACCO, M.; SAVIANO, A.; STEFANO, I. - Prevalence of endocrine complications in patients with β -thalassemia major: an italian multicenter study. In: PINTOR, C.; MÜLLER, E. E.; LOCHE S.; NEW, M. I.(Eds.) - Advances in Pediatric Endocrinology, Milano & Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 1992. p. 127-133.

DE SANCTIS, V.; TANGERINI, A.; TESTA, M. R.; LAURIOLA, A. L.; GAMBERINI, M. R.; CAVALLINI, A. R.; RIGOLIN, F. - Final height and endocrine function in thalassaemia intermedia. J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 11: 945-951, 1998.

DEPAZ, G.; DEVILLE, A.; COUSSEMENT, N.; MANASSERO, J.; MARIANI, R. - La fonction thyroïdienne dans la thalassémie majeure. Ann. Pédiatr. 32(9): 809-811, 1985.

DOVER, G. J.; VALLE, D. - Therapy for β -thalassemia: a paradigm for the treatment of genetic disorders. N. Engl. J. Med. 331(9): 609-610, 1994.

EDWARDS, C. Q.; KELLY, T. M.; ELLWEIN, G.; KUSHNER, J. P. - Thyroid disease in hemochromatosis. Increased incidence in homozygous men. Arch. Intern. Med. 143: 1890-1893, 1983.

EHLERS, K. H.; GIARDINA, P. J.; LESSER, M. L.; ENGLE, M. A.; HILGARTNER, M. W. - Prolonged survival in patients with thalassemia major treated with deferoxamine. J. Pediatr. 118: 540-545, 1991.

EL-HAZMI, M. A. F.; WARSI, A. S.; AL-FAWAZ, I. - Iron-endocrine pattern in patients with β -thalassaemia. J. Trop. Pediatr. 40: 219-244, 1994.

FISHER, D. A. - The thyroid. In: RUDOLPH, A. M. - Pediatrics Norwalk. 19th ed., C. T: Appleton and Lange, 1991.

FISHER, D. A.; ODDIE, T. H.; JOHNSON, D. E.; NELSON, J. C. - The diagnosis of Hashimoto's thyroiditis. J. Clin. Endocrinol. Metab. 40: 795-799, 1975.

FLINT, J.; HARDING, R. M.; BOYCE, A. J.; CLEGG, J. B. - The population genetics of the haemoglobinopathies. Baillieres Clin. Hematol. 6: 215-262, 1993.

FOLEY JR., T. P. - Disorders of the thyroid in children. In: SPERLING, M. A.: Pediatric Endocrinology, 1st ed., Philadelphia, W. B. Saunders, 1996. p. 171-194.

- FONSECA, S. F.; KERBAUY, J.; ESCRIVAO, C.; FIGUEIREDO, M. S.;
CANCADO, R.; ARRUDA, V. R.; SAAD, S. T.; COSTA, F. F. - Genetics
analysis of beta-thalassemia major and beta-thalassemia intermedia in
Brazil. Hemoglobin 22: 197-207, 1998.
- FOSBURG, M. T.; NATHAN, D. G. - Treatment of Cooley's anemia. Blood 76(3):
435-444, 1990.
- FREITAS, E. M.; ROCHA, F. J. - Detection of beta-thalassemia heterozygotes
among Caucasians from Porto Alegre, RS, Brazil. Rev. Bras. Genet. 6:
185-188, 1983.
- GABUTTI, V.; PIGA, A.; SACCHETTI, L.; SANDRI, A.; BIGINELLI, M.; SARACCO,
P.; FERRI, M. - Quality of life and life expectancy in thalassemic patients
with complications. Prog. Clin. Biol. Res. 309: 35-41, 1989
- GIARDINA, P. J.; GRADY, R. W. - Chelation therapy in β -thalassemia: the
benefits and limitations of desferrioxamine. Sem. Hematol. 32(4):304-312,
1995.
- GRUNDY, R. G.; WOODS, K. A.; SAVAGE, M. O.; EVANS, J. P. M. - Relationship
of endocrinopathy to iron chelation status in young patients with
thalassaemia major. Arch. Dis. Child. 71: 128-132, 1994.
- GREENSPAN, F. S. - The thyroid gland. In: _____ - Basic and Clinical
Endocrinology. 5ª ed. U.S.A., Appleton & Lange, 1997. p. 192-262.

- HERSHKOVITZ, I.; RING, B.; SPEIRS, M.; GALILI, E.; KISLEV, M.; EDELSON, G.; HERSHKOVITZ, A. - Possible congenital hemolytic anemia in prehistoric coastal inhabitants of Israel. Am. J. Phys. Anthropol. 85(1): 7-13, 1991.
- HOFFBRAND, A. V.; WONKE, B. - Results of a long-term subcutaneous desferrioxamine therapy. Clin. Haematol. 2: 345-349, 1989.
- HUISMAN, T. H. J. - Frequencies of common β -thalassaemia alleles among different populations: variability in clinical severity. Brit. J. Haematol. 75: 454-457, 1990.
- JAIN, M.; SINHA, R. S.; CHELLANI, H.; ANAND, N. K. - Assessment of thyroid functions and its role in body growth in thalassemia major. Indian Pediatr 32: 213-219, 1995.
- JENSEN, C. E.; TUCK, S.M.; OLD, J.; MORRIS, R. W.; YARDUMIAN, A.; DE SANCTIS, V.; HOFFBRAND, A. V.; WONKE, B. - Incidence of endocrine complications and clinical disease severity related to genotype analysis and iron overload in patients with β -thalassaemia. Eur. J. Haematol. 59:76-81, 1997.
- KARAGIORGA-LAGANA, M. - Fertility in thalassemia: the greek experience. J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 11: 945-951, 1998.
- KATTAMIS, C. A.; KATTAMIS, A. C. - Management of thalassemias: growth and development, hormone substitution, vitamin supplementation, and vaccination. Sem. Hematol. 32(4):269-279, 1995.

- KATZ, M.; DE SANCTIS, V.; WONKE, B.; VULLO, C.; BAGNI, B.; ZUCCHI, F.;
HOFFBRAND, A. V. - Sexual performance and fertility potential in patients
with beta thalassemia major. Prog. Clin. Biol. Res. 309: 57-66, 1989.
- KAZAZIAN, H. H. Jr. - The thalassemia syndromes: molecular basis and
prenatal diagnosis in 1990. Sem. Hematol. 27: 209-228, 1990.
- LAFRANCHI, S. - Hypothyroidism, congenital and acquired. In: KAPLAN, S. A. -
Clinical Pediatric and Adolescent Endocrinology. Philadelphia, W. B.
Saunders, 1982. p. 82-130.
- LAPODIS, V.; KRITIKOS, E.; RIZZOTI, L.; STEFANIDIS, P.; KLONARIS, P.;
TZARDIS, P. - Laparoscopic splenectomy in beta-thalassemia patients.
Advantages and disadvantages. Surg. Endosc. 12: 944-947, 1998.
- LARSON, E. B.; METZ, R. - Distúrbios na produção do hormônio tireoideano. In:
_____ - Blue Book of Endocrinology, 1ª ed., Philadelphia, W. B. Saunders,
1985. p. 10-35.
- LAZARUS, J. H. - Investigation and treatment of hypothyroidism. Clin.
Endocrinol. 44: 129-131, 1996.
- LEHMANN, H. - The history of thalassemia. Birth Defects 18(7): 1-11, 1982.
- LONG, R. G. - Endocrine aspects of liver disease. Br. Med. J. i: 225-228, 1980.

MAEDA, M.; KUZUYA, N.; MASUYAMA, Y.; YAASUO, I.; IKEDA, H.; UCHIMURA, H.; MATSUZAKI, F.; KUMAGAI, L. S.; NAGATAKIS, S. - Changes in serum triiodothyronine, thyroxine and thyrotropin during treatment with thyroxine in severe primary hypothyroidism. J. Clin. Endocrinol. Metab. 43: 10-14, 1976.

MAGGIO, A.; DI MARZO, R.; GIAMBONA, A.; ACUTO, S.; LO GIOCO, P.; D'ALCAMO, E.; DI TRAPANI, F.; MARINO, M.; ABATE, I.; SAMMARCO, P.; KAZAZIAN, H. H. Jr. - β -thalassemia mutations in Sicily. Ann. New York Acad. Sc. 612: 67-72, 1990.

MAGRO, S.; PUZZONIA, P.; CONSARINO, C.; GALATI, M. C.; MORGIONE, S.; PORCELLI, D.; GRIMALDI, S.; TANCRÈ, D.; ARCURI, V.; DE SANTIS, V.; ALBERTI, A. - Hypothyroidism in patients with thalassemia syndromes. Acta Haematol. 84: 72-76, 1990.

MAHONEY, C. P. - Diagnóstico diferencial de bócio. Clin. Pediatr. Am. Norte. 4: 937-952, 1987.

MANQUAT, L. E.; KINNIBURGH, A. J.; RACHMILEWITZ, E. A.; ROSS, J. - Unstable β -globin mRNA deficient β -thalassemia. Cell 22: 543-553, 1981.

MARTINS, C. L. B. - Caracterização molecular de heterozigotos da talassemia beta. Tese de Doutorado apresentada no Curso de Ciências Biológicas - Genética, FCM - UNICAMP, 1993

- MASALA, A.; MELONI, T.; GALLISAI, D.; ALAGNA, S.; ROVASIO, P. P.; RASSU, S.; MILIA, A. F. - Endocrine functioning in multitransfused prepubertal patients with homozygous β -thalassemia. J. Clin. Endocrin. Metabol. 58(4):667-670, 1984.
- MONTEVERDE, R.; ROSSI, G.; LATTERE, M. - Studio endocrinologico della β -talassemia maior. Min. Ped. 32(23): 1335-1342, 1980.
- NAGEL, R. L.; ROTH, JR E. F. - Malaria and red cell genetic defects. Blood 74(4): 1213-1221, 1989.
- NEGRI, P.; DE SANTIS V.; GRECHI, E.; GAMBERINI, M. R.; URSO, L. - Preliminary observations about assisted reproduction in thalassemia. J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 11: 929-933, 1998.
- NIENHUIS, A. W.; ANAGNOU, N. P.; LEY, T. J. - Advances in thalassemia research. Blood 63(4): 738-758, 1984.
- ORKIN, S. H.; KAZAZIAN, H. H. Jr. - The mutation and polymorphism of the human β -globin gene and its surrounding DNA. Ann. Rev. Genet. 18: 131-171, 1984.
- PAPPAS, A. A.; GLASSMAN, A. B. - RIA:Principles and Applications. In: ASHKAR, F. S. - Radiobioassays, CRC Press, Inc., 1st ed., 1983. p. 1-20.
- PEARSON, H. A.; O'BRIEN, R. T. - The management of thalassemia major. Semin. Hematol. 12: 255-265, 1975.

- PEARSON, H. A.; COHEN, A. R.; GIARDINA, P. V.; KAZAZIAN, H. H. - The changing profile of homozygous β -thalassemia: demography, ethnicity and age distribution of current North American patients and changes in two decades. Pediatr. 97(3): 352-356, 1996.
- PHENEKOS, C.; KARAMEROU, A.; PIPIS, P.; CONSTANTOULAKIS, M.; LASARIDIS, J.; DETSI, S.; POLITOU, K. - Thyroid function in patients with homozygous β -thalassaemia. Clin. Endocrinol. 20: 445-450, 1984.
- PIOMELLI, S. - Cooley's anemia management: 25 years of progress. Progr. Clin. Biol. Res. 309: 23-26, 1989.
- PIOMELLI, S. - The management of patients with Cooley's anemia: transfusions and splenectomy. Sem. Hematol. 32(4):262-268, 1995.
- POMARÈDE, R.; GIROT, R.; CONSTANT, S.; RAPPAPORT, R. - Effet du traitement hématologique sur la croissance et le développement pubertaire des enfants atteints de thalassémie majeure. Arch. Fr. Pediatr. 41(4): 255-259, 1984.
- RALLISON, M. L.; DOBYNS, B. M.; MEIKLE, A. W.; BISHOP, M.; LYON, J. L.; STEVENS, W. - Natural history of thyroid abnormalities: prevalence, incidence and regression of thyroid diseases in adolescents and young adults. Am. J. Med. 91: 363-370, 1991.
- RAMALHO, A. S. - Investigação genético epidemiológica das talassemias beta e delta no Estado de São Paulo. Rev. Paul. Med. 88: 68-72, 1976.

RAMALHO, A. S. - Estudo médico de polimorfismos genéticos de importância clínica no Brasil. Tese de Livre-Docência apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, 1979.

RAMALHO, A. S. - As hemoglobinopatias hereditárias. Um problema de saúde pública no Brasil. Ribeirão Preto, Editora da Sociedade Brasileira de Genética / CNPq, 1986. p. 160.

RAMALHO, A. S.; MAGNA, L. A.; COSTA, F. F.; GROTO, H. Z. - Talassemia menor um problema de saúde pública no Brasil ?. Rev. Bras. Genet VIII 4: 747-754, 1985.

RAMALHO, A. S.; PINTO JR., W.; MAGNA, L. A.; BEIGUELMAN, B. - Talassemia e hanseníase. Hansenol. Internat. 8: 61-65, 1983.

RATIP, S.; PETROU, M.; OLD, J. M.; WONKE, B.; PORTER, J. B.; MODELL, B. - Relationship between the severity of β -thalassaemia syndromes and the number of alleviating mutations. Eur. J. Haematol. 58: 14-21, 1997.

RODRÍGUEZ GALINDO, C.; ORTEGA ARAMBURU, J. J.; ALONSO, J. L.; ALBISU, M.; CASALDÁLIGA, J.; DÍAZ DE HEREDIA, C.; OLIVÉ, T.; BASTIDA, P. - Evaluation of the efficacy of chelation therapy with deferoxamine in patients with thalassemia major. Med. Clin. (Barc) 102: 721-724, 1994.

ROHATGHI, V. K. - Testing hypotheses. In: _____ - Statistical inference. 1st ed. John Wiley & Sons, Inc, 1984. p. 708-779.

- RUND, D.; RACHMILEWITZ, E. - Thalassemia major 1995: older patients, new therapies. Blood Reviews 9: 25-32, 1995.
- SABATO, A. R.; DE SANCTIS, V.; ATTI, G.; BAGNI, B.; VULLO, C. - Primary hypothyroidism and the low T3 syndrome in thalassaemia major. Arch. Dis. Child. 58: 120-127, 1983.
- SAMPIETRO, M.; CAPPELLINI, M. D.; FIORELLI, G.; WAINSCOAT, J. S.; THEIN, S. L.; WEATHERALL, D. J. - Genotypes of thalassemia major and intermedia in Italy. Birth Defects 23(5A): 117-123, 1987.
- SCHILIRÒ, G.; DI GREGORIO, F.; SAMPERI, P.; MIRABILE, E.; LIANG, R.; CÛRÛK, M. A.; YE, Z.; HUISMAN, T. H. J. - Genetic heterogeneity of β -thalassemia in Southeast Sicily. Am. J. Hematol. 48: 5-11, 1995.
- SILVESTRONI, E.; BIANCO, I. - Screening for microcytemia in Italy: analysis of data collected in the past 30 years. Ann. J. Hum. Genet. 27: 198-207, 1975.
- SIMON, M.; HESPEL, J. P.; BRISSOT, P.; FAUCHET, R.; EDAN, G.; LE REUN, M.; LE MIGNON, L.; GENETET, B.; BOUREL, M. - Les hémochromatoses. Ann. Méd. Int. 132(6):413-433, 1981.
- SKORDIS, N.; CHRISTOU, S.; KOLIOU, M.; PAVLIDES, N.; ANGASTINIOTIS, M. - Fertility in female patients with thalassemia. J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 11: 945-951, 1998.
- SONATI, M. F.; KIMURA, E. M.; GROTO, H. Z.; COSTA, F. F. - Hemoglobinopatias hereditárias em uma população hospitalar. Anais do XIII Congresso Nacional do Colégio Brasileiro de Hematologia: 111P, 1991.

- SPITZ, I. M.; HIRSCH, H. J.; LANDAU, H.; ZYLBER-HARAN, E.; GROSS, V.;
RACHMILEWITZ, E. A. - TSH secretion in thalassemia. J. Endocrinol. Invest.
7: 495-499, 1984.
- STANBURY, J. B.; WANG, C. - Nontoxic goiter. Thyroid Today 4: 1-5, 1981.
- STANHOPE, R. - An endocrinologist's commentary. J. Pediatr. Endocrinol.
Metab. 11: 1001-1002, 1998.
- TANNER, J. M.; WHITEHOUSE, R. H.; CAMERON, N. MARSHALL, W. A.; HEALY,
M. J. R.; GOLDSTEIN, H. - The rating system. In: _____ - Assessment of
skeletal maturity and prediction of adult height (TW2 Method). 2nd ed, San
Diego, CA, Academic Press, Inc., 1983. p. 51-103.
- THEIN, S. L.; OLD, J. M.; FIORELLI, G.; WEATHERALL, D. J. - Feasibility of
prenatal diagnosis of β -thalassemia with synthetic DNA probes in two
Mediterranean populations. The Lancet ii: 345-347, 1985.
- TUCK, S. M.; JENSEN, C. E.; WONKE, B.; YARDUMIAN, A. - Pregnancy
management and outcomes in women with thalassemia major. J.
Pediatr. Endocrinol. Metab. 11: 923-928, 1998.
- TUNBRIDGE, W. M G.; EVERED, D. C.; HALL, R.; APPLETON, D.; BREWIS, M.;
CLARK, F.; GRIMLEY EVANS, J.; YOUNG, E., BIRD, T.; SMITH, P. A. - The
spectrum of thyroid disease in a community: The Whickham Survey. Clin.
Endocrinol. 7: 481-493, 1977.

- VANDERPUMP, M. P. J.; TUNBRIDGE, W. M G.; FRENCH, J. M.; APPLETON, D.; BATES, D.; CLARK, F.; GRIMLEY EVANS, J.; HASAN, D. M.; RODGERS, H.; TUNBRIDGE, F.; YOUNG, E. T. - The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. Clin. Endocrinol. 43: 55-68, 1995.
- WANG, C.; TSO, S. C.; TODD, D. - Hypogonadotropic hypogonadism in severe β -thalassemia: effect of chelation and pulsatile gonadotropin-releasing hormone therapy. J. Clin. Endocrinol. Metab. 68(3): 511-516, 1989.
- WATTS, N. B.; KEFFER, J. H. - The rating system. In: _____ - Practical Endocrine Diagnosis. 2nd ed, Henry Kimpton Publishers, London, 1978. p. 63-81.
- WAYE, J. S.; ENG, B.; PATTERSON, M.; WASI, P.; CHUI, D. H. K.; FRANCOMBE, W. H.; SHER, G. D.; OLIVIERI, N. F. - Severity of β -thalassemia due to genotypes involving the IVS-I-6 (T $\rightarrow$ C) mutation. Am. J. Hematol. 50: 15-19, 1995.
- WEATHERALL, D. J.; CLEGG, J. B. - Thalassemia: a global public health problem. Nature Med. 2(8): 847-849, 1996.
- WEATHERALL, D. J.; CLEGG, J. B.; HIGGS, D. R.; WOOD, W. G. - The hemoglobinopathies. In: SCRIVER, C. R.; BEAUDET, A. L.; SLY, W. S. & VALLE, D. (Eds). The metabolic and molecular bases of inherited disease. Vol III, N. York, McGraw-Hill, 1995. p. 3417-4484.

WILLOUGHBY, M. L. N. - Abnormalities of haemoglobin synthesis.

In: _____ - Pediatric Haematology, Churchill Livingstone, Great Britain, 1977. p. 111-143.

ZAGO, M. A. - Síntese de globinas nas talassemias e aspectos da função esplênica na anemia falciforme e na heterozigose dupla para a β -talassemia e a hemoglobinopatia S. Tese de Livre-Docência apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, 1981.

ZAGO, M. A.; COSTA, F. F. - Hereditary haemoglobin disorders in Brazil. Trans. Royal Soc. Trop. Med. Hyg 79.: 385-388, 1985.

ZAGO, M. A.; COSTA, F. F.; BOTURA, C. - Beta-thalassemia in Brazil. Rev. Pesq. Med. Biol. 14: 383-386, 1981.

ZAPPULLA, F.; CASSIO, A.; MAZZANTI, L.; COLAIUDA, B.; FREJAVILLE, E.; BERGAMASCHI, R.; MARTELLI, E.; GIORGI, A. - Studio della funzione tiroidea in bambini con talassemia major. Min. Ped. 34(19): 801-804, 1982.

ANEXOS

ANEXO A - Dados dos pacientes estudados

PAC	IC	SEXO	GENÓTIPO	ID.	T1	Q1	IT	$\Delta ID - T1$	$\Delta ID - Q1$	$\Delta T1 - Q1$
1	12,68	F	110/110	1,6	4,1	4,3	16	2,52	2,72	0,20
2	13,26	F	110/110	1,0	1,0	6,1	19	0,00	5,10	5,10
3	17,61	F	39/110	0,7	0,7	10,2	19	-0,05	9,45	9,50
4	9,73	M	39/39	0,5	1,2	3,0	24	0,70	2,50	1,80
5	14,4	M	39/39	2,0	2,0	9,1	15	0,00	7,10	7,10
6	16,14	M	39/39	0,2	0,7	10,3	20	0,40	10,05	9,60
7	20,36	M	39/IVSI-1	0,8	0,1	3,5	16	-0,75	2,67	3,42
8	3,81	F	39/39	0,1	0,5	1,6	23	0,42	1,50	1,08
9	5,41	F	39/39	0,5	0,3	2,1	22	-0,20	1,58	1,78
10	14,54	F	39/39	0,7	0,7	2,1	15	0,03	1,43	1,40
11	7,05	F	39/39	0,7	1,7	4,8	50	1,03	4,13	3,10
12	10,66	F	39/IVSI-6	1,5	1,6	3,3	31	0,10	1,80	1,70
13	10,11	F	39/IVSI-1	2,0	3,4	4,0	25	1,40	2,00	0,60
14	6,59	M	39/110	0,5	0,9	6,4	33	0,40	5,90	5,50
15	9,04	M	39/39	0,2	0,3	2,7	21	0,13	2,53	2,40
16	6,55	M	39/110	0,2	0,8	1,9	34	0,55	1,65	1,10
17	11,25	M	39/110	0,2	3,1	4,0	24	2,85	3,75	0,90
18	7,39	M	39/39	0,4	0,8	2,6	24	0,38	2,16	1,78
19	9,52	M	39/110	0,5	2,2	4,3	26	1,70	3,80	2,10
20	12,81	M	39/39	0,7	4,1	4,8	20	3,35	4,05	0,70

PAC - paciente; IC - idade cronológica (em anos); M - masculino; F - feminino; 110 - mutação β^+ ISVI-110; 39 - mutação β^0 39; IVSI-1 - mutação β^0 ISVI-1; IVSI-6 - mutação β^+ ISVI-6; ID - idade (em anos) ao diagnóstico de beta-talassemia; T1 - idade (em anos) da primeira transfusão; Q1 - idade (em anos) na 1ª quelação; IT - intervalo (em dias) entre as transfusões; $\Delta ID - T1$ - intervalo (em anos) entre a idade ao diagnóstico e a 1ª transfusão; $\Delta ID - Q1$ - intervalo (em anos) entre a idade ao diagnóstico e a 1ª quelação; $\Delta T1 - Q1$ - intervalo (em anos) entre a idade da 1ª transfusão e a idade da 1ª quelação

ANEXO A - Dados dos pacientes estudados (continuação)

PAC	NT	TQ	FERRIT	TSH	T3	T4	TIREOM	TRH 0	TRH 15	TRH 30	HIPO
1	194	8,4	5704	5,7	49	9,9	S	5,4	25,3	22,5	S
2	234	7,2	8891	24,0	71	9,7	N				S
3	330	6,6	6329	18,0	66	14,0	S	20,3	84,8	79,6	S
4	130	6,7	3418	11,0	64	9,5	N	13,2	33,4	31,1	S
5	299	4,9	3154	5,5	173	11,5	S	4,4	25,6	20,6	S
6	271	5,7	5912	5,0	72	4,2	S	4,2	29,1	27,2	S
7	438	16,8	4179	18,0	80	11,0	S	18,6	54,3	51,0	S
8	51	2,2	2943	4,2	161	14,0	N				N
9	82	4,0	1915	1,5	211	12,0	N				N
10	297	12,4	2949	1,7	138	9,6	S				N
11	50	2,2	978	0,9	185	8,0	N				N
12	122	7,4	3860	1,8	104	11,0	S				N
13	95	6,1	8192	1,6	89	8,2	N				N
14	72	0,1	5525	1,2	110	7,3	S				N
15	154	5,3	1691	1,2	86	5,0	S	1,3	10,4	8,4	N
16	79	5,6	2098	4,2	207	13,0	N				N
17	130	0,2	1799	1,2	108	9,1	S				N
18	95	4,8	1324	2,6	91	9,7	S				N
19	124	5,2	1224	2,3	90	9,4	S				N
20	160	8,0	5206	4,3	86	6,5	N	4,1	12,8	9,1	N

PAC - paciente; NT - nº total de transfusões; TQ - tempo (em anos) de queilação; FERRIT, TSH, T3 e T4 - concentrações séricas médias de ferritina, TSH, T3 e T4, respectivamente; TIREOM - tireomegalia; TRH 0, 15, 30 - concentrações de TSH ao estímulo com TRH (respectivamente basais e após 15 e 30 minutos); HIPO - hipotireoidismo.