

INFLUÊNCIA DO CARIÓTIPO DA SÍNDROME DE ULLRICH-TURNER NO DESENVOLVIMENTO DA TIREOIDITE DE HASHIMOTO

INFLUENCE OF THE KARYOTYPE IN ULLRICH-TURNER SYNDROME IN THE HASHIMOTO'S THYROIDITIS DEVELOPMENT

Adriane ARAÚJO¹; Ester Silveira RAMOS²; Luiz Carlos de MATTOS³

1. Departamento de Genética, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP; 2. Professora Assistente, Departamento de Genética, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP. esramos@rge.fmrp.usp.br; 3. Professor, Departamento de Biologia Molecular, Faculdade de Medicina de São Jose do Rio Preto, SP. Luiz.carlos@famerp.br

RESUMO: A Síndrome de Ullrich-Turner (SUT) é uma patologia multissistêmica com grande variabilidade fenotípica. Acredita-se que as mulheres com SUT que possuem isocromossomo X em seu cariótipo apresentam um risco mais alto de desenvolverem doença auto-imune da tireóide. No entanto, estudos avaliando a influência do cariótipo no desenvolvimento da Tireoidite de Hashimoto (TH) em adultos com SUT têm mostrado resultados conflitantes. O objetivo deste trabalho foi revisar os dados da literatura para verificar a relação real da prevalência das doenças auto-imunes da tireóide, principalmente a Tireoidite de Hashimoto (TH), em mulheres portadoras da SUT com isocromossomo X em seu cariótipo. Os resultados encontrados não foram suficientes para estabelecer uma relação de causa e efeito.

PALAVRAS-CHAVE: Síndrome de Ullrich-Turner. Tireoidite de Hashimoto. Inativação do Cromossomo X. Isocromossomo X. Auto-Imunidade.

INTRODUÇÃO

Síndrome de Ullrich-Turner (SUT)

O fenótipo feminino anormal foi descrito pela primeira vez em uma paciente de 8 anos de idade por Otto Ullrich (1930) e depois por Henry Turner (1938), mas só foi correlacionado com o cariótipo 45,X, em 1959, por Ford *et al.* A Síndrome de Ullrich-Turner (SUT) pode ser definida como sendo uma condição que envolve ausência total ou parcial de um dos cromossomos sexuais em todas ou em parte das células (GRAHVOLT *et al.*, 1998). Apresenta incidência de cerca de 1:2500 recém nascidos do sexo feminino (NISHI *et al.*, 2002).

Aproximadamente uma em cada 50 gestações apresenta embriões com cariótipo 45,X, mas, devido à elevada letalidade intra-uterina, somente 1% destes conceptos sobrevive durante toda a gestação. Isto tem conduzido a uma hipótese amplamente aceita de que a concepção de indivíduos 45,X viáveis só acontece quando existe uma outra linhagem celular (mosaicismo) em alguns órgãos fundamentais para o desenvolvimento ou não acessível para a análise ou num período decisivo durante a embriogênese, no qual a expressão da dose dupla do cromossomo X ou de um X e do Y é necessária para a sobrevivência do feto e que, posteriormente, estas linhagens se tornariam crípticas (HOOK; WARBURTON, 1983;

KALOUSEK *et al.*, 1987; HASSOLD *et al.*, 1988).

Achados citogenético em sangue periférico incluem aberrações numéricas e estruturais, sendo os cariótipos mais comuns: 45,X em 53% dos casos; 45X/46,XX em 15%; 46,X,i(Xq) em 10%; 45,X/46,X,i(Xq) em 8%; 46,X,Xq⁻ ou 46,X,Xp⁻ em 6% e outros mosaicos [45,X/46,X,r(X); 45,X/47,XXX; 45,X/46,X,psu dic(X)] em 8%. No entanto, o fenótipo é bastante variável (HOOK; WARBURTON, 1983).

Exceto pela baixa estatura, a qual parece ser uma característica comum à maioria dos casos, outras alterações como insuficiência gonadal, cúbito valgo, pescoço alado, tórax em escudo, implantação de cabelo em tridente, anormalidades cardíacas, renais, ósseas, do trato urinário, problemas auditivos e *diabetes mellitus* não-dependente de insulina são características inconstantes de pacientes portadores de linhagem 45,X (DE LA CHAPELLE, 1990; ZINN *et al.*, 1993; GRAHVOLT *et al.*, YORIFUJI *et al.*, 1997; 1998; HULTCRANZ *et al.*, 2000).

Além do mosaicismo oculto, outros fatores que ainda não foram bem esclarecidos podem estar relacionados à ocorrência do fenótipo variável da SUT, mesmo em pacientes com cariótipos idênticos. Entre eles podem estar incluídos: *imprinting* (marcação) genômico ou inativação anômala do cromossomo X, levando a dificuldades

no diagnóstico e no aconselhamento genético (CHU; CONNOR, 1995).

Em mamíferos, a inativação do cromossomo X é um fenômeno regulatório nas células somáticas das fêmeas. Um dos dois cromossomos X é inativado, resultando na compensação de dose para genes ligados ao cromossomo X (LYON, 1993).

A inativação do cromossomo X ocorre em nível transcricional, onde genes do cromossomo inativo não são transcritos. A inativação completa do cromossomo X em mulheres pode produzir abortos espontâneos ou resultar em indivíduos 45,X puros ou mosaicos (ASHWORTH et al., 1991). Segundo Kushnick et al. (1987), a inativação anômala pode levar ao aparecimento de características fenotípicas específicas, como a deficiência mental grave em pacientes com SUT.

Em humanos, o processo de inativação é mediado pelo gene *XIST*, localizado no centro de inativação de X (XIC) presente no braço longo (Xq13.2), expresso somente no X inativado. A presença de *XIST* parece não ser necessária para a manutenção do processo de inativação (BROWN et al., 1994). O cromossomo X em que a deleção de *XIST* ocorre posteriormente ao início do período de desenvolvimento permanece inativado (RACK et al., 1994). Em parte, a manutenção da inativação é mediada pela metilação das ilhas CpG da região promotora dos genes (GARTLER et al., 1992).

Para Leppig e Distche (2001), o fenótipo severo presente em alguns pacientes com cromossomo X em anel é devido à ausência do gene *XIST*, seguido por inativação mal sucedida e dissomia funcional de genes ligados ao X contidos no anel. Os fenótipos da SUT ainda podem estar relacionados ao material não balanceado de X, rearranjos envolvendo X e material autossômico em translocações X/autossomo. Muitas vezes, por perda do centro de inativação (XIC), esses cromossomos poderiam continuar ativos, produzindo assim, variações fenotípicas presentes principalmente em indivíduos mosaicos.

Outro gene, observado em camundongos, que também está envolvido no processo de inativação do cromossomo X é o gene *Tsix*, transcrito antisense, mapeado próximo ao locus *Xist* também na região Xic, que atua principalmente para preservar a integridade e ativação do cromossomo X que escapa da inativação. O locus *Tsix* seria o principal responsável pela manutenção do X ativo por competir com o locus *Xist* por *enhancers* localizados *downstream* em relação a esses dois genes (CHAO et al. 2002).

Migeon et al. (2001) identificaram o gene correspondente ao *Tsix* em humanos (*TSIX*), localizado em XIC. Entretanto, difere de *Tsix* por não apresentar uma ilha CpG essencial para o funcionamento de *Tsix*. O transcrito antisense *TSIX* se sobrepõe ao *XIST* apenas dos éxons 5-8, sugerindo assim, que *TSIX* seja incapaz de funcionar como *Tsix*.

Alguns autores acreditam que a proteína CTCF também esteja envolvida no processo da inativação do cromossomo X. Esta proteína de ligação está envolvida no controle da expressão gênica em algumas regiões do genoma humano, como na região 11p15.5, onde estão presentes os genes *IGF2* e *H19* (CHAO et al., 2002).

Próximo à região promotora do gene *Tsix* (camundongo) foi localizada uma região, de 60 a 70 pb, que apresenta sítios de ligação para a proteína CTCF. A deleção dessa suposta região de ligação resulta em inativação desse X mutado e, portanto, a ligação da CTCF designaria o X que permaneceria ativo (CHAO et al., 2002).

Em 2002, Chao et al. propuseram a existência de um fator bloqueador em zigotos e outro protetor materno, os quais atuam através da CTCF para promover a expressão do *Tsix* no X ativo. No X inativado, a ligação da CTCF é excluída do *Tsix*, possivelmente por metilação, promovendo então a expressão do *Xist*.

A inativação do cromossomo X tem como conseqüências genética e clínica a compensação de dose, variabilidade de expressão em mulheres heterozigóticas e mosaicismo (LYON, 1993).

Vários mecanismos estão envolvidos no fenômeno da inativação do cromossomo X e o fundamental é que ela ocorra por um inibidor da transcrição de alguns genes e que esta inibição seja mantida *locus por locus* (CHAO et al., 2002).

Tireoidite de Hashimoto

A tireoidite crônica linfocítica (TCL), ou tireoidite de Hashimoto, é um distúrbio inflamatório de etiologia desconhecida, que resulta na destruição progressiva da glândula tireóide. É a principal causa de hipotireoidismo primário de aparecimento espontâneo e de bócio nos Estados Unidos da América (SLALOSKY et al., 2000).

Foi descrita, em 1912, por Haraku Hashimoto na sua forma crônica com aumento difuso, sendo posteriormente demonstrada sua forma atrófica. A associação de bócio com hipotireoidismo é sugestiva e a TCL e a forma atrófica é caracterizada pela redução do volume da glândula (SLALOSKY et al., 2000).

A incidência da TCL varia de 0,3 a 1,5 casos por 1000 indivíduos ao ano (LING et al., 1969), sendo que 95% dos casos ocorrem em mulheres, preferencialmente entre 30 e 50 anos (SLALOSKY et al., 2000; SAKIYAMA et al., 1993). Indivíduos considerados eutireoideanos, com TCL, desenvolvem hipotireoidismo em uma taxa de aproximadamente 5% ao ano (SLALOSKY et al., 2000).

As doenças tireoideanas auto-imunes (AITD) apresentam predisposição genética (SLALOSKY et al., 2000), sendo que 30 a 40% dos pacientes com TCL referem história familiar de doença tireoideana (SET et al., 1996).

À medida que a doença progride, ocorre uma diminuição da função tireoideana e ficam evidentes os primeiros sinais de hipotireoidismo. Todavia, a evolução é imprevisível, pois alguns pacientes permanecem assintomáticos durante anos, enquanto outros caminham para o quadro de hipotireoidismo em poucos meses. Ao diagnóstico, apenas 20% dos pacientes apresentam sintomas relacionados à hipofunção glandular (SLALOSKY et al., 2000).

A tireoidite crônica linfocítica tem como sintomas: pele seca, intolerância ao frio, rouquidão, ganho de peso, sonolência, diminuição do suor, parestesias, diminuição da audição e fraqueza. Os sinais de evidência são marcados pelos movimentos lentos, pele fria, seca e descamativa, cabelos opacos, unhas fracas e quebradiças, edema periorbitário, bradicardia e diminuição dos reflexos (SLALOSKY et al., 2000).

Análise Laboratorial

Quando o estudo envolve pacientes com AITD, principalmente Tireoidite de Hashimoto, avalia-se a porcentagem e sensibilidade dos anticorpos antimicrosossomais (antitireóide peroxidase) (TPO), pois eles estão presentes em 90% dos diagnósticos envolvendo Tireoidite de Hashimoto (MARIOTTI et al., 1990).

Spitzweg e Morris (2002) verificaram que o transportador de iodo (NIS) também apresenta um papel importante no diagnóstico de Tireoidite de Hashimoto, pois é ele quem realiza a primeira etapa da síntese dos hormônios tireoideanos, possibilitando o transporte do iodeto para dentro da glândula tireóide. Mas em alguns pacientes com doença de Hashimoto são produzidos anticorpos contra estes transportadores (ROBBINS, 2000).

Através de estudo envolvendo cultura de células da tireóide de cães expostas ao soro de pacientes portadores de tireoidite crônica, observou-se que a reação cruzada de anticorpos

dirigidos contra o NIS poderia ser responsável pela diminuição da atividade do acúmulo de iodeto no interior da glândula (SPITZWEG; MORRIS, 2002).

Sexo e Doenças Auto-imunes

Verifica-se também que a predisposição para o desenvolvimento da maioria das doenças auto-imunes é diferenciada em relação ao sexo. A prevalência de escleroses múltiplas em mulheres é duas vezes maior que em homens e, aproximadamente, 10:1 respectivamente para lupus eritematoso (CHITNIS et al., 2000). Essa tendência em direção à auto-imunidade para indivíduos do sexo feminino é freqüentemente atribuída as diferenças hormonais. Em modelos experimentais de doenças, verifica-se que os estrógenos aumentam a intensidade da doença enquanto os andrógenos podem inibir a atividade da mesma (COOPER et al., 1998; CUTOLO; MASI, 1998).

Contudo, os estudos realizados em humanos, na tentativa de demonstrar um resultado definitivo da influência hormonal no desenvolvimento de suscetibilidade ao lupus ou a outras doenças auto-imunes têm fracassado (KERCKHOVE et al., 1988). Em adição, algumas formas auto-imunes adquiridas na infância (ex: artrite reumática) exibem predominância feminina. Mesmo assim, a explicação hormonal é ainda a mais defendida para o aumento da prevalência de doenças auto-imunes em mulheres (CHITNIS et al., 2000).

Uma característica comprovada das AITD é a perda da tolerância em relação aos auto-antígenos (antígenos próprios). Em algumas dessas doenças isso tem ficado evidente quando a tolerância a células T é perdida (CHITNIS et al., 2000).

A existência da inativação do cromossomo X em fêmeas oferece um potente mecanismo, ainda não esclarecido, no qual auto-antígenos ligados ao cromossomo X podem escapar da apresentação no timo ou em outro local periférico envolvido na indução da tolerância (KLEIN et al., 1983).

Deste modo, as mulheres são predispostas, ocasionalmente, a expressarem auto-antígenos ligados ao cromossomo X. Stewart (2001) defendeu a hipótese de que tal mecanismo pode ter um papel representativo na predisposição para desenvolver lupus sistêmico. Esta hipótese prediz que mulheres com auto-imunidade podem ser particularmente propensas para este mecanismo de tolerância inadequada, em virtude da inativação do cromossomo X ser altamente preferencial nestes casos.

Stewart (2001) realizou uma ampla análise do padrão da inativação do cromossomo X em populações de mulheres com esclerose múltipla, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatóide juvenil e *diabetes melitus* do tipo 1 (dependente de insulina) além de mulheres normais (controle). Porém os seus resultados não foram significativos para esclarecer o principal papel do mecanismo da inativação preferencial do cromossomo X em mulheres com predisposição à auto-imunidade.

O modelo proposto por Chitnis et al. (2000) prediz os timócitos sofrem seleção no parênquima tímico e, no caso de seleção negativa, os elementos selecionados parecem ser derivados da medula óssea e consistem principalmente de células dendríticas. Se a população de células dendríticas do timo exibirem inativação aleatória do X, é muito provável que os timócitos diferenciados entrem em contato com as células dendríticas que expressam antígenos próprios de ambos os cromossomos X. Porém, se existe inativação preferencial do cromossomo X na população de células dendríticas do timo, um timócito em particular poderá não ter contato com as células dendríticas que expressam o antígeno de um dos dois cromossomos X, e isso poderá levar a uma situação em que as células T possam sofrer a maturação tímica sem terem sido negativamente selecionadas por antígenos expressos no cromossomo X predominantemente inativado.

Para este mecanismo ser fisiologicamente relevante, devem ser feitas algumas considerações:

(1) A tolerância anômala produzida pela inativação preferencial do cromossomo X poderá apenas afetar antígenos polimórficos ligados ao X, para o qual o indivíduo é heterozigoto. Assim, não é esperado que este mecanismo leve à falta de tolerância, a menos que haja pelo menos muitos auto-antígenos altamente polimórficos ligados ao cromossomo X que estão envolvidos em eventos de deleção tímica;

(2) Se a inativação preferencial realmente leva à auto-imunidade, é esperado que a perda inicial de tolerância, que resulta na doença, estaria envolvida em um auto-antígeno ligado ao X que é expresso em sítios não envolvidos no processo de tolerância (CHITNIS et al., 2000).

Os mecanismos de inativação do cromossomo X, de desenvolvimento da auto-imunidade e a relação entre eles não foram até o momento totalmente compreendidos, deixando assim, diversas lacunas sem informação. Deste modo, seria importante que novos estudos neste sentido fossem realizados para o esclarecimento das reais causas da elevada predisposição ao desenvolvimento de doenças auto-imunes da tireóide em pacientes com SUT em relação à população normal.

Síndrome de Ullrich-Turner (SUT) e Auto-Imunidade

Pacientes com SUT portadoras de anormalidades estruturais diversas envolvendo o cromossomo X são ideais para avaliar a correlação genótipo/fenótipo em relação ao conteúdo do cromossomo X e o processo da inativação do mesmo (LEPPIG; DISLECHE, 2001).

Acredita-se que as mulheres com SUT que possuem isocromossomos X em seu cariótipo apresentam um risco aumentado de desenvolverem doença auto-imune da tireóide (AITD). Mas nem todos os estudos avaliando a influência do cariótipo no desenvolvimento da tireoidite auto-imune (tireoidite de Hashimoto) em adultos com SUT confirmaram isso (ELSHEIKH et al., 2001).

Chitnis et al. (2000) acreditam que o mecanismo de inativação do cromossomo X em mulheres pode constituir um fator de risco proveniente, especialmente, da perda da tolerância às células T (Figura 1).

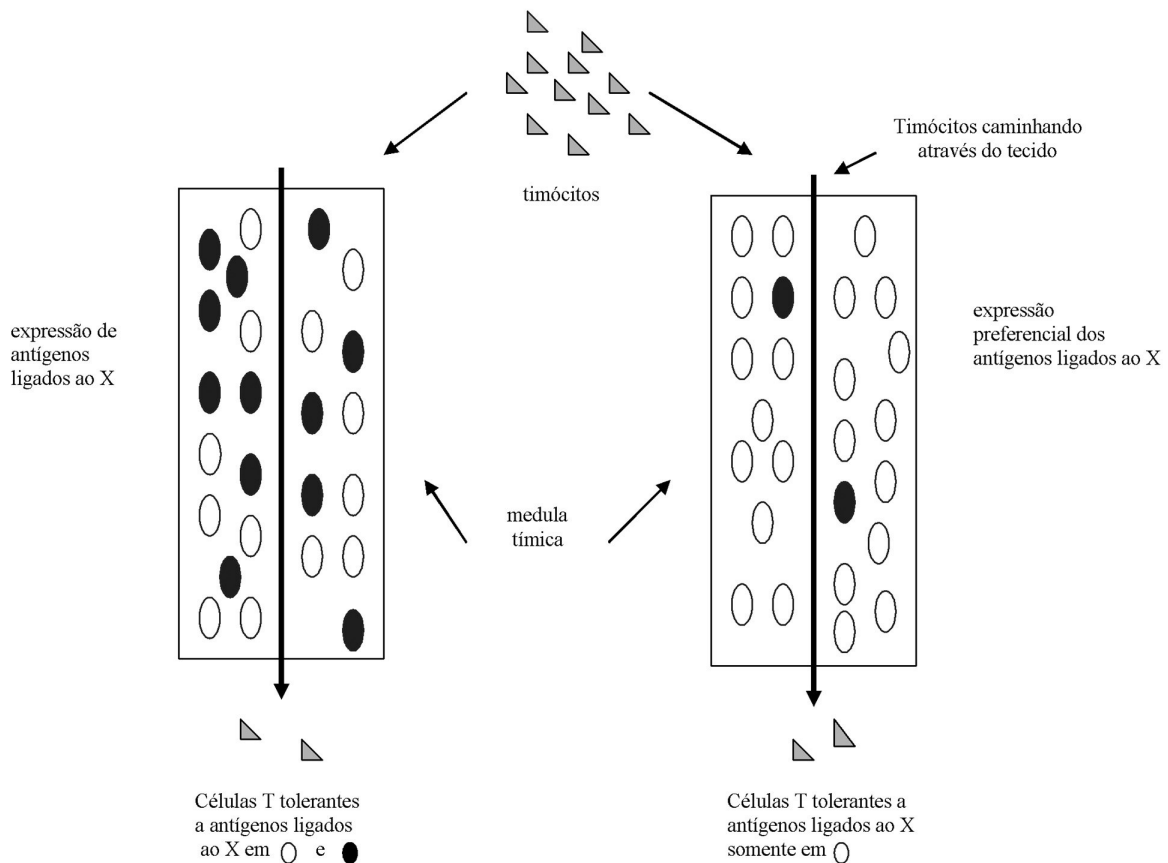


Figura 1. O modelo acima mostra a consequência da inativação preferencial do cromossomo X na indução da tolerância no timo. Os timócitos ao passarem pelo timo são expostos aos elementos expressos pelas células dendríticas, simbolizadas no esquema nas cores cinza e preta, dependendo de qual cromossomo X está ativo. As células T resultantes que saem do timo não serão sensíveis aos antígenos ligados ao X expresso (modificado de ELSHEIKH et al., 2001).

A maioria das formas graves de tolerância envolvendo células T possibilita a perda da potencialidade auto-reativa dessas células durante a seleção tímica. Sendo assim, a falta de exposição aos antígenos próprios do timo podem levar à formação de células T auto-reativas, aumentando o risco de auto-imunidade (KLEIN et al., 1983).

Nas fêmeas de mamíferos, logo no início do desenvolvimento, um dos cromossomos X de cada célula sofre um processo ordenado de inativação, com subsequente silenciamento da maioria dos genes do cromossomo X inativado. Este fenômeno ocorre num estágio inicial da embriogênese. Assim, todas as fêmeas são mosaicos e podem ocasionalmente exibir

preferência para um ou outro cromossomo X parental. Teoricamente, isso pode resultar em uma situação em que os antígenos próprios polimórficos, presentes em um cromossomo X, podem falhar em serem expressos em níveis suficientes para serem reconhecidos em um compartimento do desenvolvimento de tolerância como o timo (GARTLER; RIGGS, 1983).

Isocromossomo e Tireoidite

Alguns autores (SPARKES; MOTULSKY, 1967; GRUNEIRO et al., 1987; Kerdanet et al., 1994; IVARSSON et al. 1995) demonstraram um aumento no risco de AITD em mulheres que apresentam isocromossomo X em seu cariótipo

(Tabela 1). O isocromossomo Xq resulta da deleção do braço curto (p) de um dos cromossomos X e a duplicação do braço longo (q) no mesmo cromossomo. Neste caso temos a monossomia do braço curto do cromossomo X e a trissomia do

longo. Esta estrutura anormal do cromossomo X é associada à SUT. Mas o efeito do cariótipo sobre a tireoidite auto-imune não foi comprovado em outros estudos (RADETTI et al., 1995; CHIOVATO et al., 1996).

Tabela 1. Epidemiologia da doença auto-imune da tireóide em Syndrome de Ullrich-Turner (resumo da literatura).

Referências	Número (%) de casos com evidência de tireoidite auto-imune	Número (%) de casos com isocromossomo Xq e tireoidite auto-imune
Pai et al., 1977	11/20 (55)	5/8 (62,5)
Germain et al., 1986	30/85 (35)	4/7 (57)
Gruneiro de Papendieck et al., 1987	20/49 (41)	6/11 (54,5)
Fleming et al., 1988	25/52 (48)	7/13 (54)
De Kendanet et al., 1994	18/67 (26,9)	11/16 (68,8)
Ivarsson et al., 1995	46/89 (52)	9/12 (75)
Chiovato et al., 1996	10/75 (13)	2/10 (20)
Elsheikh et al., 2001	60/145 (41)	20/24 (83)
Total	220/582 (38)	64/101 (63)*

* $p < 0,001$.

Germain e Plotnick (1986) estudando um grupo de 100 pacientes com SUT, verificaram a presença de anormalidades na tireóide em 22% do grupo. De sete pacientes com isocromossomo X, 57% apresentou disfunção da tireóide. Um ano depois, uma frequência similar foi encontrada por Gruneiro et al. (1987) em um grupo de 11 pacientes com isocromossomo X, cinco tinham tireoidite (45,5 %).

Apesar da maior frequência de Tireoidite de Hashimoto em pacientes com SUT em relação à população normal ser bem conhecida (PAI et al. 1977), a alta frequência de AITD em pacientes com isocromossomo X é encontrada em alguns trabalhos (GERMAIN; PLOTNICK, 1986; GRUNEIRO et al. 1987) aumentando ainda mais as expectativas sobre a idéia de uma relação direta entre AITD e o cariótipo isocromossomo X em pacientes com SUT. Em (1994) de Kerdanet et al. chegaram a defender a idéia de que as pacientes com SUT com isocromossomo X, poderiam ser consideradas como um modelo de pesquisa no desenvolvimento de AITD.

Elsheikh et al. (2001) acompanharam 145 mulheres com SUT por um longo período. As pacientes tinham em média 26 anos (16-52 anos). A análise de cariótipo apresentou os seguintes resultados: 45,X em 59%; isocromossomo de Xq em 16,5%; 45,X/46,XX em 10,5%; 45,X/46,Xr(X) em 7% e 45,X/46,XY em 7%. Das pacientes com SUT estudadas, 60 (41%) foram positivas para os auto-anticorpos antitireoglobulina e/ou

antimicrosomal e 22 mulheres (15%) apresentaram hipotireoidismo. As análises estatísticas correlacionando cariótipo e AITD foram consideradas significativas e 83% das mulheres com cariótipo contendo isocromossomo X eram positivas para presença de auto-anticorpos antitireoideanos, uma proporção significativamente alta quando comparada com 41% de mulheres 45,X ($p = 0,0005$) e com 14% das mulheres com outros cariótipos ($p < 0,0001$). Todas pacientes estudadas foram positivas para presença de auto-anticorpos contra tireóide.

O grupo de estudo Elsheikh et al. (2001) foi similar aos grupos estudados anteriormente (LIPPE, 1991; SYBERT, 1995). Além disso, a diferença de idade entre as pacientes portadoras de diferentes cariótipos não foi significativa para explicar a marcada diferença na frequência da tireoidite. As mulheres com cariótipo 45,X/46,XX não mostraram evidência de AITD, e a frequência foi baixa em mulheres com mosaicos 45,X/56,XY ou 45,X/46,X,r(X) e 45,X quando comparado com as mulheres com isocromossomo X (46,Xi(Xq)), com ou sem mosaicismo.

Em 1995, Invarsson et al. mostraram que auto-anticorpos tireoidianos (Tg-ab e/ou TPO-ab), os quais podem imunologicamente constituir uma evidência de tireoidite, foram três vezes mais frequentes em pacientes com SUT (52 %) que em indivíduos controles com a mesma idade (17 %). Para Elsheikh et al. (2001), mulheres com SUT, particularmente as com isocromossomo X,

apresentam um risco 10 vezes maior de desenvolver disfunção auto-imune da tireóide e a média de idade do diagnóstico parece ser mais jovem do que na população normal.

Para explicar a associação de distúrbios da glândula tireóide e SUT Williams et al. (1964) postularam um gene recessivo no braço curto do cromossomo X. O i(Xq) encontrado em alguns pacientes com SUT indica um possível papel de alguns fatores transmitidos pelo braço longo do cromossomo X. Embora a ausência do cromossomo X também tenha sido associada com uma alta frequência de anormalidades da tireóide, o excesso de material genético envolvendo o cromossomo X (duplicação ou triplicação) favorece ainda mais a produção de distúrbios da tireóide.

Uma outra explicação para a associação entre SUT e AITD seria o efeito de um fator herdado. Wilson et al. (1996) encontraram uma incidência aumentada de auto-anticorpos positivos da tireóide em mães de mulheres com SUT, quando comparadas com a população normal, mas isso não foi verificado nas experiências de outros grupos (FLEMING et al., 1988; LARISSA et al., 1999).

A Síndrome de Ullrich-Turner (SUT) há muito tempo tem sido associada com doenças auto-imunes da tireóide (AITD). Alguns estudos sugerem que 25 a 30% dos adultos com SUT apresentam hipotireoidismo (SYLVEN et al., 1991; SYBERT et al., 1995).

A incidência de AITD em mulheres com SUT aumenta com a idade. O aumento de auto-anticorpos tireoideanos e hipotireoidismo em meninas com menos de 10 anos não foi comprovado (DE KERDANET et al., 1994). Entretanto, a incidência eleva-se nitidamente depois dos 13 anos, atingindo seu ápice aos trinta anos (CHIOVATO et al., 1996).

Existe um consenso na literatura de que a AITD é mais comum em mulheres com SUT (22-52 %) que na população normal (FLEMING et al., 1988; SYLVEN et al., 1991; HOLL et al., 1994; IVARSON et al., 1995; RADETTI et al., 1995; SYBERT, 1995). O aumento da auto-imunidade da tireóide está associada com o aumento do hipotireoidismo (SYLVEN et al., 1991; SYBERT, 1995). Para uma avaliação do risco real de hipotireoidismo em pacientes com SUT, ainda que a AITD nesses pacientes ocorra em meninas mais jovens que na população normal, é preciso o seguimento dos pacientes até uma idade mais elevada (TUNBRIDGE et al., 1977; DE KERDANET et al., 1994; SYBERT, 1995).

Estudos avaliando a influência do cariótipo na autoimunidade da tireóide na SUT têm produzido resultados conflitantes. Vários estudos (SPARKES; MOTULSKY, 1967; GRUNEIRO et al., 1987; DE KERDANET et al., 1994; IVARSSON et al., 1995; ELSHEIKH et al., 2001), mas não todos (RADETTI et al., 1995; SYBERT et al., 1995; CHIOVATO et al., 1996) têm demonstrado que a disfunção auto-imune da tireóide é particularmente comum em mulheres com SUT e o cariótipo com isocromossomo X é o principal fator de risco (tabela 1). A patogênese do isocromossomo X do braço longo não é conhecida. Contudo, sua maior frequência sugere que um gene presente no braço longo de X possa representar um importante papel patogênico no desenvolvimento de AITD (PRICE, 1979; HAYWARD et al., 1996).

Alternativamente, o desequilíbrio entre *loci*, presentes nos braços curto e longo do cromossomo X, podem aumentar o risco de disfunção imune. Apesar do crescimento significativo na frequência da imunidade humoral da tireóide nas mulheres com SUT, particularmente quando associada com isocromossomo X, estudos não têm mostrado um crescimento na frequência de outros anticorpos órgãos-específicos (GERMAIN; PLOTNICK, 1986; GLUCK et al., 1992; LARISSA et al., 1999).

Muitos autores acreditam na importância de se detectar a presença de anormalidades na tireóide em pacientes com SUT mesmo que elas não sejam clinicamente óbvias. Estes pacientes já têm geneticamente um baixo potencial de crescimento, mesmo sem hipotireoidismo (GRUNEIRO et al., 1987) e a tireoidite pode interferir no efeito da terapia com hormônio de crescimento (GH). Sendo assim, deve-se verificar sempre a função da tireóide em pacientes com SUT, principalmente as com isocromossomo X, antes de iniciar qualquer tratamento com hormônio de crescimento. Seria importante que novos estudos fossem realizados no sentido de esclarecer definitivamente as perguntas que separam a compreensão da relação entre AITD e isocromossomo X em pacientes com SUT e finalmente estabelecer um consenso.

CONCLUSÕES

1- Para fins de tratamento das pacientes com SUT é necessário um acompanhamento médico a longo prazo, com o objetivo de monitorar o possível desenvolvimento da Tireoidite de Hashimoto, o qual é mais comum na idade adulta.

2- Seria interessante o mapeamento de todos os possíveis genes envolvidos no processo de

auto-imunidade, principalmente os codificadores de receptores de células T, facilitando assim a compreensão deste mecanismo e sua interação com outros fatores necessários para desencadear o processo em estudo.

3- Diante dos resultados e hipóteses defendidas até então, ficou evidente a dificuldade de estabelecer um consenso que explique o maior desenvolvimento de doenças auto-imunes da tireóide nas pacientes com SUT, portadoras de

isocromossomo X, prejudicando o diagnóstico e o tratamento dessas pacientes.

4- Devido à escassez de dados e/ou à presença de dados inconclusivos, é vasto o campo para novos estudos que visem à investigação da relação real da prevalência das doenças auto-imunes da tireóide, principalmente a Tireoidite de Hashimoto, em mulheres portadoras da Síndrome de Ullrich-Turner (SUT) que possuam isocromossomo X em seu cariótipo.

ABSTRACT: SUT is a multisystemic pathology with a great variability of expression. It is believed that the women with SUT and isochromosomes of X in their karyotype, present an increased risk of developing autoimmune thyroid disease. Nevertheless, studies evaluating the influences of the karyotype in the development of the autoimmune thyroid disease in adults with SUT have been showed conflicting results. The objective of this study was to gather data to verify the true relationship of the prevalency of the autoimmune thyroid diseases of the thyroid, mainly Hashimoto thyroiditis, in women with SUT and isochromosomes of X in their karyotype. Unfortunately, the results and hypotheses in the literature.

KEYWORDS: Ullrich-Turner Syndrome. Hashimoto Thyroiditis. X-Chromosome Inactivation. X Isochromosome. Autoimmunity

REFERÊNCIAS

- ADAMS, H. et al. The sonographic appearances in postpartum thyroiditis. **Clin. Radiol.**, v. 45, p. 311-315, 1992.
- AMINO, N. Autoimmunity and hipothyroidism. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 2, p. 459-617, 1989.
- ARNEY, K. L. H19 and *IGF2*-enhancing the confusion? **Trends Genet.**, v. 19, n. 1, p.17-23, 2003.
- ASHWORTH, A. et al. X inactivation may explain the difference in viability of XO humans and mice. **Nature**, v. 351, p. 406-408, 1991.
- BARTOLOMEI, M. S. et al. Imprinting of parental the gene of H19. **Nature**, v. 351, p. 153-155, 1991.
- BELL, A.C.; FELSENFELD, G. Methylation of a CTCF-dependent boundary controls imprinted expression of the *IGF2* gene. **Nature**, v. 405, p. 482-485, 2000.
- BOYES, J.; BIRD. A. DNA methylation inhibits transcription indirectly a metil-CpG binding protein. **Cell**, v. 64, p. 1123-1134, 1991.
- BROWN, C. J.; WILLARD, H. F. The human X inactivation center is not required for maintenance of X chromosome inactivation. **Nature**, v. 368, p. 4-156, 1994.
- BROWN, C. J. et al. A gene from the region of the human X inactivation. **Nature**, v. 349, p. 38-44, 1991.
- CASO-PELAEZ, E. et al. A polyclonal T cell repertoire of V-alpha and V-beta T cell receptor gene families in intrathyroidal T lymphocytes of Graves' disease patients. **Scand. J. Immunol.**, v. 41, p. 141-147, 1995.
- COHEN, S. B. et al. Sequential analysis of experimental autoimmune thyroiditis induced by neonatal thymectomy in the buffalo strain rat. **Cell. Immunol.**, v. 114, p. 126-136, 1988.

- COOPER, G. S. et al. Hormonal, environmental, and infectious risk factor for developing systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum.**, v. 41, p. 1714-1724, 1998.
- CHAO, W. et al. CTCF, a candidate trans-acting factor for X-inactivation choice. **Science**, v. 295, n.11, p. 345-347, 2002.
- CHIOVATO, L. et al. Autoimmune hypotiroidism in patients with Turner's syndrome. **Eur. J. Endocrinol.**, v. 134, p. 568-575, 1996.
- CHITNIS, S. et al. The role of X-chromosome inactivation in female predisposition to autoimmunity. **Arthritis Res.**, v. 2, p. 399-406, 2000.
- CHU, C.; CONNOR, J. M. Molecular biology of Turner's syndrome. **Arch. Dis. Child.**, v. 72, p. 285-286, 1995.
- CUTODO, N.; MASI, A. T. Do androgens influence the pathophysiology of rheumatoid arthritis ? Facts and hypotheses. **J. Rheumatol.**, v. 25, p. 1041-1047, 1998.
- DE LA CHAPPELLE, A. Sex chromosome abnormalities. In EMERY, A. E. H.; RIMOIN, D. L. (eds): "**Principles and practice of medical genetics**". London, ChurchillLivingstone, p. 273-299, 1990.
- DE Kerdanet, M. et al. Turner's syndrome with X-isochromosome and Hashimoto's thyroiditis. **Clin. Endocrinol.**, v. 41, p. 673-676, 1994.
- DECHIARA, T. M. et al. Printing parental of the mouse insulin as factor of growth gene of II. **Cell**, v. 64, p. 849-859, 1991.
- ELSHEIKH M. et al. Autoimmune thyroid syndrome in women with Turner's syndrome the association with karyotype. **Clin. Endocrinol.**, v. 55, p. 223-226, 2001.
- FLEMING, S. et al. Hashimoto's disease in Turner's syndrome. **Clin. Invest. Med.**, v. 11, p. 243-6, 1988.
- FORD, C. E. et al. Sex chromossome anomaly in a case of gonadal dygenesis (Turner's syndrome). **Lancet**, v. 1 p. 711-713, 1959.
- GARTLER, S. M; RIGGS, A. D. Mammalian X-chromosome inactivation. **Ann. Rev. Genet.**, v. 17, p. 155-190, 1983.
- GERMAIN, E. L.; PLOTNICK, L. P. Age-related anti-thyroid antibodies and thyroid abnormalities in Turner Syndrome. **Acta Paediatr. Scand.**, v. 75, p. 750-755, 198.
- GRAHVOLT, C. H. et al. Morbidity in Turner Syndrome. **J. Clin. Epidemiol.**, v. 51, n. 2, p. 147-158, 1998.
- GLUCK, M. et al. Prevalence of autoantibodies to endocrine organs in girls with Ullrich-Turner Syndrome aged 5-14 years. **Horm. Res.**, v. 38, n. 3-4, p. 114-119, 1992.
- GRUNEIRO, P. L. et al. High incidence of thyroid disturbances in 49 children with Turner Syndrome. **J. Paediatrics**, v. 111, p. 258-261, 1987.
- GUTEKUNST R. et al. Ultrasonography related to clinical and laboratory findings in lymphocytic thyroiditis. **Acta Endocrinol.**, v. 121, p. 129-135, 1989.
- HASSOLD, T. et al. Cytogenetic and molecular analysis of Sex-chromosome monosomy. **Am. J. Hum. Genet.**, v. 42, p. 534-541, 1988.

HAYWARD, P. A. et al. Inflammatory bowel disease and the X chromosome. **Q. J. M.**, v. 89, p.713-718, 1996.

HELD, K. R. Turner's syndrome and chromosome Y. **Lancet**, V. 342, P. 128-129, 1993.

HOOK, E. B.; WARBURTON, D. The distribution of chromosomal genotypes associated with Turner's syndrome: live birth prevalence rates and evidence for diminished fetal mortality and severity in genotypes associated with structural X abnormalities or mosaicism. **Hum. Genet.**, v. 64, p. 24-27, 1983.

HOOK, E. B. Exclusion of chromosomal mosaicism tables of 90%; 95% and 99% confidence limit and comments on use. **Am. J. Hum. Genet.**, v. 29, p. 94-97, 1977.

HULTCRANTZ, M. et al. Characterization of hearing in an X0 "turner mouse". **Hear. Res.**, v. 143, p. 182-188, 2000.

HUYNH, D. K.; LEE J. Imprinted X inactivation in eutherians: a model gametic execution and zygotic relaxation. **Curr. Opin. Cell Biol.**, v. 13, p. 690-697, 2001.

IVARSSON, S. A. et al. Thyroid Antibodies, Turner's syndrome and growth hormone therapy. **Acta Paediat.**, V. 84, p. 63-65, 1995.

JAENISCH, R.; BIRD A. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. **Nat. Genet.**, v. 33, p. 245-254, 2003.

JONES, B. K. et al. *IGF2* imprinting does not require its own DNA methylation or *H19* RNA. **Genes Dev.**, v. 12, p. 2200-2207, 1998.

KALOUSEK, D. K. et al. Confined chromosomal mosaicism in prenatal diagnosis. **Hum. Genet.**, v. 77, p. 163-167, 1987.

KERCKHOVE, C. V. et al. HLA and altered sex ratios in juvenile rheumatoid arthritis sibships. **Hum. Immunol.**, v. 22, p. 227-233, 1988.

KLEIN, L. et al. Shaping of the autoreactive T-cell repertoire by a splice variant of self protein expressed in thymic epithelial cells. **Nat. Med.**, v. 6, p. 56-61, 1983

KUSHNICK, T. et al. 45,X/46,Xr(X) with syndactyly and severe mental retardation. **Am. J. Med. Genet.**, v. 28, p. 567-74, 1987.

LANGER, J. E. et al. Sonographic appearance of focal thyroiditis. **A. J. R. Am. J. Roentgenol.**, v. 176, n. 3, p. 751-754, 2001.

LARIZZA, D. Parental segregation of autoimmunity in patients with Turner's Syndrome: preferential paternal transmission? **J. Autoimmun.**, v. 12, n. 1, p. 65-72, 1999.

LEPPIG, K. A.; DISTECHE, C. M. Ring X and other structural X chromosome abnormalities: X inactivation and phenotype. **Semin. Med. Reprod.**, v. 19 n. 2, p. 147-157, 2001.

LIPPE, B. Turner Syndrome. **Endocrinol. Metab. Clin. North Am.**, v. 20, n. 1, p. 121-152, 1991.

LIMA, N. et al. Prognostic value of serum thyroglobulin determinations after total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer, **J. Endocrinol. Invest.**, V. 25, p. 110-115, 2002.

LINDEBERG, S. Comparison of some different methods for analysis of thyroid autoantibodies: importance of thyroglobulin autoantibodies. **Thyroid**, v. 11, p. 265-269, 2001.

- LING, G. et al. Euthyroid goiters in children: correlation needle biopsy with other clinical and laboratory findings in chronic lymphocytic thyroiditis and simple goiter. **Pediatrics**, v. 44, p. 695-708, 1969.
- LOMBARDI, G. et al. Antigen presentation by IFN- γ treated thyroid follicular cells inhibits IL-2 and supports IL-4 production by B7-dependent human T cells. **Eur. J. Immunol.**, v. 27, p. 62-71, 1997.
- LU, C. P. et al. Serial changes in ultrasound-guided fine needle aspiration cytology in subacute thyroiditis, **Acta Cytol.**, v. 41, n. 2, p. 238-243, 1997.
- LYON, M. F. Epigenetic inheritance in mammals. **Trends Genet.**, v. 9, p. 123-128, 1993.
- MARCOCCI, C. et al. Thyroid ultrasonography helps to identify patients with diffuse lymphocytic thyroiditis who are prone to develop hypothyroidism. **J. Clin. Ultrasound**, v. 22, p. 375-379, 1994.
- MARIOTTI, S. et al. Antithyroid peroxidase autoantibodies in thyroid diseases. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 71, p. 661-669, 1990.
- MARIOTTI, S. et al. Comparison of serum thyroid microsomal and thyroid peroxidase autoantibodies in thyroid diseases. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 51, p. 167-169, 1996.
- MCCARTHY, D. J. et al. Incidence of systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum.**, v. 38, p. 1260-1270, 1995.
- MORI et al. Measurements by competitive binding radioassay of serum antimicrosomal and anti thyroglobulin antibodies in Graves disease and other disorders. **J. Clin. Endocrinol Metab.**, v. 33, p. 688-698, 1971.
- MÜLLER, H. et al. Sonografic tissue characterisation in thyroid gland diagnosis-A correlation between sonography and histology. **Klin Wochenschr**, v. 63, p. 706-710, 1985.
- NEUMANN, B. et al. Characteristics of imprinting genes. **Nat. Genet.**, v. 9, p. 12-13, 1995.
- NISHI, M. Y. et al. Detection of Y-sequences in 122 patientes with Turner Syndrome Nested PCR is not a reliable method. **Am. J. Med. Genet.**, v. 107, p. 299-305, 2002.
- OHNO, S. et al. Modification of expression of the testicular feminization (Tfm) gene of the mouse by a "controlling element" gene. **Nature**, v. 245, p. 92-93, 1973.
- PADBERG, S. et al. One-year prophylactic treatment of euthyroid Hashimoto's thyroiditis patients with levothyroxine: is there a benefit? **Thyroid**, v. 11, p. 249-255, 2001.
- PAGE, D. C. Hypothesis a Y-chromosomal gene causes gonadoblastoma in dysgenetic gonads. **Development**, (suppl.), v. 101, p. 151-155, 1987.
- PAI, G. S. et al. Thyroid abnormalities in 20 children with Turner Syndrome. **J. Pediatr.**, v. 91, n. 2, p. 267-269, 1977.
- PATRICK, C. C. Organ-specific autoimmune diseases. **Immunol. Ser.**, v. 50, p. 435, 1990.
- PAULSEN, M; SMITH-FERGUSON, A. C. DNA methylation in genomic imprinting, development, and disease. **J. Pathol.**, v. 195, p. 97-110, 2001.
- PRICE, W. P. A high incidence of chronic inflammatory disease in patients with Turner's Syndrome. **J. Med. Genet.**, v. 16, p. 263-266, 1979.

- RACK, K. et al. Absence of the *XIST* gene from late-replicating isodicentric X chromosome in leukaemia. **Hum. Mol. Genet.**, v. 3, p. 1053-1059, 1994.
- RADETTI, G. et al. Frequency, clinical and laboratory feature of thyroiditis in girls with Turner's syndrome. The Italian Study Group for Turner's Syndrome. **Acta Paediatr.**, v. 84, n. 8, p. 909-912, 1995.
- RALISON, M. L. et al. Occurrence and natural history of chronic lymphocytic thyroiditis in childhood. **J. Pediatrics**, v. 86, p. 675-682, 1975.
- REIK, W.; WALTER, J. Evolution of imprinting mechanisms: the battle of the sexes begins in the zygote. **Nat. Genet.**, v. 27, n. 3, p. 255-256, 2001.
- REIK, W.; WALTER, J. Genomic imprinting determines methylation of parental alleles in transgenic mice. **Nature**, v. 328, p. 248-251, 1987.
- REIK, W. et al. Imprinting mutations in the Bechwith-Wiedmann syndrome suggested by altered imprinting pattern in the IGF-2-H19 domain. **Human Mol. Genet.**, v. 4, p. 2379-2385, 1995.
- ROBBINS, S. et al. Robbins pathologic basis of disease. Editora: Guanabara Koogan, **4ª Edição**, p. 1004-1012, 1989.
- SAKIYAMA, R. Thyroiditis: a clinical review. **Am. Fam. Physician**, v. 48, p. 615-621, 1993.
- SCULLY, R. E. Gonadoblastoma. **Cancer**, v. 25, p. 1340-1356, 1970.
- SET, P. A. et al. Sonografic features of Hashimoto thyroiditis in childhood. **Clin. Radiol.**, v. 51, p. 167-169, 1996.
- SINCLAIR, A. H. et al. A gene from the human Sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif. **Nature**, v. 346, p. 240-244, 1990.
- SLATOSKY, J. et al. Thyroiditis: diferencial diagnosis and management. **Am. Fam. Physician**, v. 61, n. 4, p. 1047-1052, 2000.
- SPARKES, R.; MOTULSKY, A. G. The Turner Syndrome with isochromosome X and Hashimoto's thyroiditis. **Ann. Internal Med.**, v. 67, p. 132-144, 1967.
- SPITZWEG, C.; MORRIS J. C. The sodium iodide symporter: its pathophysiological and therapeutic implications. **Clin. Endocrinol.**, v. 57, p. 559-74, 2002.
- STASSI, G.; DE MARIA, R. Auto immune thyroid disease: new models of cell death in autoimmunity. **Nat. Reviews. Immun.**, v. 2, p. 195-204, 2002.
- STEWART, J. The female X-inactivation mosaic in systemic lupus erythematosus. **Immunol. Today**, v. 50, p. 742-748, 1992.
- STITES, A. J. et al. Imunologia Médica. Editora: Guanabara Koogan. **4ª Edição**. p. 371-380, 2000.
- SYBERT, V. P. The adult patient with Turner syndrome. In Turner syndrome with isochromosome X and Hashimoto's thyroiditis. **Ann. Internal Med.**, p. 205-218, 1995.
- SYLVEN, L. et al. Middle aged women with turner's syndrome. Medical status, hormonal treatment and social life. **Acta Endocrinol.**, v. 125, p. 359-365, 1991.

THIERRY, C. et al. The human anti-thyroid peroxidase autoantibody repertoire in Graves' and Hashimoto's autoimmune thyroid diseases. **Immunogenetics**, v. 54, p. 141-157, 2002.

TODD, I. et al. Interferon- γ induces HLA-DR expression by thyroid epithelium. **Clin. Exp. Immunol.**, v. 61, p. 265-273, 1985.

TOMIMORI, E. et al. Combined ultrasonography and cytological studies in the diagnosis of thyroid nodules. **Biochimie**, v. 81, p. 447-452, 1999.

TSUCHIYA, K. et al. Gonadoblastoma; molecular definition of susceptibility region on the Y chromosome. **Am. J. Hum. Genet.**, v. 57, p. 1400-1407, 1995.

TUNDRIDGE, W. M. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. **Clin. Endocrinol.** v. 7, n. 6, p. 481-493, 1977.

TURNER, H. H. A syndrome of infantilism; congenital webbed neck; and cubitus valgus. **Endocrinology**, v. 23, p. 466-475, 1938.

ULLRICH, O. Turner's Syndrome and statue Bonnevie-Ullrich. **Am. J. Hum. Genet.**, v. 1, p.179-202, 1949.

URNOV, F. D.; WOLFFE, A. P. Above and within the genome: epigenetics past and present. **J. Mammary Gland Biol. Neoplasia**, v. 6, p. 153-167, 2001.

VITTI, P. et al. Diagnostic usefulness of thyroid ultrasonography in atrophic thyroiditis. **J. Clin. Ultrasound**, v. 22, p. 375-379, 1994.

WALTER, J.; PAULSEN, M. Imprinting and disease. **Semin. Cell Dev Biol.**, v. 14, n. 1, p. 101-110, 2003.

WEETMAN, A. P. Autoimmune thyroid disease: propagation and progression. **Eur. J. Endocrinol.**, v. 148, p. 1-9, 2003.

WOLFFE, A. P.; MATZKE, M. A. Epigenetics regulation through repression. **Science**, v. 293, p. 226-232, 1999.

YORIFUJI, T. et al. PCR-based detection of mosaicism in Turner Syndrome patients. **Hum. Genet.**, v. 99, p. 62-65, 1997.

ZINN, A. R.; FISHER, E. M. C. Turner syndrome: The case of the missing Sex chromosome. **Trends Genet.**, v. 9, p. 3, 1993.