

11253



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

Y
2es.

FRECUENCIA DE ENFERMEDAD TIROIDEA
AUTOINMUNE EN NIÑOS CON DIABETES
MELLITUS TIPO 1.

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA
P R E S E N T A :
HECTOR RAUL RIVERO ESCALANTE

ASESOR: DR. LUIS MIGUEL DORANTES ALVAREZ.



MEXICO, D. F. 1

1998.

269655 *[Signature]*

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIAS

A MIS PADRES:

Prof. Fco. Rogelio Rivero Alvarado

Profra. Gloria R. Escalante Rivero

Siempre estaré infinitamente agradecido por su amor y el apoyo incondicional en todas mis metas trazadas. Gracias por ser el ejemplo de mi vida.

EN ESPECIAL:

A MI HERMANO

LEM Anibal Rivero Escalante

Bro, Gracias por el cariño y el apoyo que sin pedirlo siempre me brindaste en estos dos años de mi sub especialidad.

A la memoria de mis abuelos:

Vicente, Anita y Jacinto

A mi abuelita Mael Alvarado

PROLOGO

Estaré siempre en deuda con el legado que el Dr. Federico Gómez nos dejó en este querido hospital, ya que el contacto continuo con nuestros pacientes y esa incesante búsqueda del conocimiento que nos permite darle la mejor atención a los niños, origina un cúmulo de innumerables ideas y experiencias que dan como resultado protocolos de investigación clínica o básica con el fin de obtener nuestros propios datos y retroalimentar con bases científicas dichas experiencias.

Fue así como se inició este trabajo, con la hospitalización de Carlos Trujillo, un paciente hipertiroideo de 7 meses de evolución, que ingresó para descartar Diabetes Mellitus tipo 1 (DMt1) por la presencia de sintomatología. La asociación entre la enfermedad tiroidea y DMt1 fue objeto de exhaustas revisiones bibliográficas y sensibilizarnos ante esta posible asociación clínica. En Noviembre de 1997 presenté en la COPAEN 97 (realizada en Cancún, Qroo.) una exposición de 7 casos detectados clínicamente en nuestro departamento; los hallazgos encontrados permitieron sustentar la realización de este proyecto de investigación.

Los resultados obtenidos en este trabajo son importantes, ya que modificaron nuestra actitud clínica en estos pacientes, donde estaremos siempre obligados a una exploración clínica y bioquímica exhaustiva sobre la enfermedad tiroidea en los pacientes diabéticos debido a la alta asociación encontrada.

No puedo dejar de agradecer a otro gran maestro que con su ejemplo y conocimientos ha iniciado mi formación en este campo de la Endocrinología Pediátrica, Dr. Luis Miguel Dorantes Alvarez. En estos dos años, siempre encontré en él gran disposición y apoyo incansable para este y otros trabajos de investigación. Mi más sincero reconocimiento.

Muchos fuimos los que trabajamos en conjunto en este proyecto, por lo que agradezco a la Dra. Leticia García Morales por su apoyo en la exploración física de los pacientes y la toma de biopsias que nos costaron esfuerzo, y cuyos resultados no serán presentados en este informe. A la Dra. Ninel Coyote Estrada por su excelente trabajo en la Clínica de Atención de Niños Diabéticos Insulinodependientes (CANDI), que me permitió el contacto cercano con los pacientes. Así mismo, reconozco la gran labor que realizaron los Químicos del Laboratorio del Departamento, ya que sin ellos no hubiera sido posible terminar este estudio. Gracias a Felipe, Mireya, Patricia y Dolores por el tiempo prestado a este protocolo y hacia mi

persona. La ayuda de Graciela y Carmen, secretarias del departamento, no puede dejar de ser reconocido por el autor.

A la Dra. Luz Ma. Ajuria Gottwald que aunque no participó directamente en el estudio, siempre recibí la luz de sus conocimientos y su gran afecto.

A la Dra. Rocio Peña Alonzo, Dra. Hilda Palafox y Dr. Carlos Martínez Duncker por su valioso tiempo que invirtieron en los estudios de gabinete realizados en los pacientes, los resultados serán objeto de otra publicación.

A las familias Rivero Coronado, Vogel Rivero, Cárdenas Escalante, González Escalante, Lugo Escalante, Escalante Solís, Escalante Vivas por ser la gran familia que siempre me ha demostrado su amor.

A Tere Sobrino, siempre estaré en deuda por todo su amor y oraciones que me ha brindado.

A Juan Carlos Jallath y a Gloria Hernández por el tiempo y afecto brindado.

El Autor

**FRECUENCIA DE ENFERMEDAD
TIROIDEA AUTOINMUNE EN NIÑOS CON DIABETES
MELLITUS TIPO 1.**

INDICE

Introducción

1. Antecedentes	1
2. Justificación	7
3. Objetivos	8
4. Hipótesis	8
5. Material y métodos	9
6. Resultados	12
7. Discusión	18
8. Conclusión	20
Anexos	21
Bibliografía	23

ANTECEDENTES

Los pacientes diabéticos, en especial aquellos con diabetes insulina dependiente, tienen mayor riesgo de desarrollar una enfermedad tiroidea autoinmune (1). La glándula tiroides constituye el órgano endocrino más frecuentemente afectado por las enfermedades autoinmunes organoespecíficas y en donde adquieren una expresividad clínica más variada dependiendo del componente de la respuesta autoinmune que predomine en cada caso (2). Las principales tiropatías autoinmunitarias (TAI) son las siguientes:

Cuadro 1.

Clasificación de las tiropatías autoinmunes

1. Hipertiroidismo primario: enfermedad de Graves-Basedow
2. Tiroiditis
A. Difusa
a) Bocio: tiroiditis de Hashimoto.
b) Sin bocio: tiroiditis crónica atrófica.
B. Multifocal
3. Algunos casos de bocio simple recurrente

Medicine 1990; 20: 1167.

En todas las TAI se dan con mayor o menor intensidad fenómenos de infiltración linfocitaria, respuesta autoinmune humoral y celular. En la infiltración linfocitaria su intensidad oscila entre la presencia de grupos de linfocitos en el espacio intersticial con ocasional formación de centros germinales, como se ve en la tiroiditis multifocal y la enfermedad de Graves-Basedow, y la sustitución de áreas extensas de parénquima tiroideo por linfocitos organizados como en un ganglio linfático, como puede observarse en la tiroiditis de Hashimoto. La respuesta autoinmune humoral esta constituida por anticuerpos dirigidos contra el antígeno microsomal, la tiroglobulina, diversas yodotironinas, el receptor de la TSH, el segundo antígeno del coloide y raramente contra la TSH. La respuesta autoinmune celular es evidenciada por infiltración linfocitaria que se observa en la glándula y por la positividad de distintas pruebas de hipersensibilidad celular a los antígenos tiroideos (2).

ANTICUERPOS ANTI-TIROIDEOS

Los anticuerpos que principalmente median la respuesta autoinmune humoral son los siguientes:

1. Anticuerpos antitiroglobulina. Fueron los primeros detectados en la tiroiditis de Hashimoto (3). Aunque se pueden hallar en cualquiera de las formas de TAI, alcanzan títulos máximos de 5 000 a varios millones por hemaglutinación pasiva. La respuesta contra la tiroglobulina es policlonal, pero restringida a unos pocos determinantes antigénicos de la molécula y, aunque estos varíen de un individuo a otro, en un enfermo dado permanecen constantes durante largo tiempo.
2. Anticuerpos antihormonas tiroideas. Cierta número de enfermos presentan anticuerpos contra T₃ y T₄ como extensión de la reactividad de los anticuerpos antitiroglobulina a diversas yodotironinas.
3. Anticuerpos antimicrosomales. Se detectan en todos los tipos de TAI, alcanzando títulos máximos en la tiroiditis de Hashimoto, incluso en aquellos casos en que los anticuerpos antitiroglobulina son negativos; los títulos por hemaglutinación suelen ser superiores a 400 y pueden llegar a varios millones. El antígeno microsomal es la peroxidasa tiroidea (4), una enzima que cataliza la yodación de residuos de tirosina en tiroglobulina con un peso molecular de alrededor de 105 Kd y que se halla presente tanto en el citoplasma como en el polo apical de la membrana de las células tiroideas. Son los responsables de la citotoxicidad dependiente de complemento observada en el suero de los pacientes con tiroiditis o enfermedad de Graves-Basedow.
4. Anticuerpos antisegundo antígeno del coloide. Se trata de una proteína no yodada descrita en 1960 por Doniach, Hudson y Riott en pacientes con tiroiditis de Hashimoto con hipergamaglobulinemia importante y sin ningún marcador humoral positivo.
5. Anticuerpos antirreceptor de TSH. Es una inmunoglobulina descubierta en 1956 responsable de la hiperfunción tiroidea en la enfermedad de Graves-Basedow.

Se ha postulado que una proporción importante de los anticuerpos antitiroideos son producidos por la propia glándula por los linfocitos que la infiltran (2).

DIABETES MELLITUS TIPO 1 ASOCIADA A ENFERMEDAD AUTOINMUNITARIA.

La asociación de DMID con otras enfermedades endocrinas de origen autoinmunitario ha sido establecida desde hace más de un siglo (5). Existen muchos estudios que han documentado una frecuencia incrementada de autoanticuerpos contra órganos específicos en pacientes insulino dependientes y en sus parientes de 1er grado (6,7).

Los anticuerpos contra células gástricas parietales tienen una prevalencia del 10 al 15% en niños con DMID y esto se correlaciona con anemia perniciosa, ya que el 3% de estos pacientes al año progresan hacia una deficiencia de vitamina B12. Los anticuerpos antiadrenales se demuestran en el 2% de los niños con DMID, de igual manera la enfermedad de Addison es cinco veces más frecuente en pacientes diabéticos en comparación con la población en general (5). Por lo anterior, es evidente una asociación entre diabetes mellitus insulino dependiente y enfermedades endócrinas autoinmunes.

DIABETES MELLITUS TIPO 1 Y ENFERMEDAD TIROIDEA AUTOINMUNE.

En los Estados Unidos de América se ha reportado que el 7.3% de los niños que padecen diabetes mellitus insulino-dependiente presentan enfermedad tiroidea, un 23.4% en niños italianos y un 13.4% en adultos de Inglaterra, prevalencia más alta que la encontrada en la población general que es de un 3 al 5% (8-10).

La positividad de autoanticuerpos específicos contra tiroides en pacientes insulino-dependientes en edad pediátrica se ha reportado más alta en comparación con la población general entre el 7 y 40%. Esta variabilidad puede ser explicada en base a las diferentes metodologías utilizadas, grupos étnicos, diferentes edades y géneros. La prevalencia de autoanticuerpos tiroideos (AAc-T) en América del Norte varía entre su población diabética blanca de un 20 a un 30%, su población negra entre un 4 a 5.5% y en la población caucásica europea entre un 6.3 a un 14.2%; sin embargo, en China no se han reportado presencia de AAc-T en pacientes diabéticos (11).

Los niveles de anticuerpos tienden a permanecer iguales por largo periodos cuando las muestras son obtenidas en estudios longitudinales. Los

AAC-T tienden a ser más altos en los pacientes con DMID de más de 10 años de evolución y son más frecuentes en mujeres que en hombres (11-13).

Los AAC-T son comunmente encontrados en parientes de primer grado de pacientes insulino-dependientes y la prevalencia aumenta en hermanos con HLA o haplotipo idéntico (5).

McKenna (8) encontró en 371 pacientes diabéticos en edad pediátrica un 7.5% de positividad para anticuerpos antitiroglobulina (AcTg), un 15.9% de positividad para AcMs y un 4.3% de ambos, el porcentaje de positividad incrementó significativamente en los pacientes púberes sin diferencia entre sexos. La identificación de sujetos con enfermedad tiroidea en base a pruebas de autoanticuerpos tuvo una sensibilidad del 50%, una especificidad del 84%, un valor predictivo positivo del 13% y un valor predictivo negativo del 97%.

Lorini y cols (11) en un estudio de 212 niños diabéticos con evolución de cero a 18 años, encontró AAC-T en el 23.7% en niñas y un 10.9% en niños con una diferencia significativa en comparación con controles. En el seguimiento de 90/212 pacientes por 3 años, seis desarrollaron AAC-T.

Gruñeiro (14) en Argentina estudió a 107 niños y adolescentes con DMID encontrando AcMs en 37.3%, bocio en 52.8% y disfunción tiroidea en 24.3%, un 21.5% de hipotiroidismo y 2.8% de hipertiroidismo. El hipotiroidismo apareció posterior al comienzo de la DMID, mientras que el hipertiroidismo precedió su aparición.

Se describe una asociación relevante entre enfermedad autoinmune y dos cromosopatías, el síndrome de Down y el síndrome de Turner, en donde no solo incrementa la frecuencia de DMID, sino también de otras endocrinopatías (5,15).

Existe una interacción entre la función tiroidea y la diabetes insulino dependiente, la disfunción tiroidea tiene efectos en la homeostasis de la glucosa; sin embargo, en la práctica clínica es poco evidente ya que estos efectos se explican primariamente como un efecto de la diabetes. El hipertiroidismo aumenta la intolerancia a la glucosa y el hipotiroidismo la disminuye. La secreción de glucagón se aumenta en el hipertiroidismo y se disminuye en el hipotiroidismo, la gluconeogénesis y la glucogenólisis se incrementan en el hipertiroidismo. La respuesta glucorreguladora de las catecolaminas y la hormona del crecimiento se encuentran aumentadas en el hipertiroidismo (5).

De manera similar, existe una afección en los valores fisiológicos de TSH, T₃ y T₄ por cambios en la homeostasis de la glucosa y en cetoacidosis

(5,9,12,16). Las características principales incluyen concentraciones séricas bajas de triyodotironina (T₃), niveles elevados de triyodotironina reversa (T_{3r}) y niveles bajos, normales o altos de tiroxina total (T₄). Dichos valores regresan a los niveles normales después de la administración de insulina y corrección de la hipoglucemia (17,18).

Gilani (16) estudió 58 niños con DMID al momento del diagnóstico y encontró sólo 2 pacientes con hipotiroidismo cuyos indicadores fehacientes del diagnóstico fueron niveles elevados de tirotropina (TSH) y niveles bajos de T_{3r}; los restantes 56 pacientes presentaron alteraciones transitorias en los índices de hormonas tiroideas características del síndrome eutiroideo enfermo.

El término de síndrome eutiroideo enfermo identifica a las anomalías en las pruebas de función tiroidea observada en pacientes con enfermedades sistémicas no tiroideas o en aquellos pacientes postquirúrgicos o en ayuno. Dichas anomalías resultan de trastornos usualmente reversibles del eje hipotalámico-hipofisario-tiroideo, la unión de hormonas tiroideas a proteínas séricas, el grado de captación periférica de las hormonas tiroideas y su metabolismo. Clásicamente han sido clasificadas como 1) síndrome de T₃ baja (T₃ y TSH bajas, T_{3r} elevada), 2) síndrome de T₃ y T₄ bajos, 3) síndrome de T₄ alto y otras anomalías (19).

PRESENTACIONES CLINICAS:

Tiroiditis de Hashimoto: Los AAC-T pueden ser identificados en pacientes con pocos síntomas de esta enfermedad, sin embargo su valor predictivo aún no es determinado en pacientes pediátricos. Una pequeña prevalencia de disfunción tiroidea ha sido observada en DMID sin AAC-T. La Tiroiditis de Hashimoto diagnosticada en base a presencia de altos niveles de AAC-T y bocio ha sido reportado en aproximadamente 40% de DMID, la gran mayoría de ellos eutiroideos (11).

Bocio: Notado en un 20% de los pacientes diabéticos insulino-dependientes es más común en sujetos con antecedentes familiares de enfermedad autoinmune tiroidea (8). El bocio puede aparecer en forma insidiosa y variar en tamaño, la mayoría de los niños afectados son eutiroideos y asintomáticos, muy pocos presentan datos de presión en el cuello y dificultad para deglutir. Algunos presentan datos de hipotiroidismo clínico mientras que otros clínicamente eutiroideos presentan datos

bioquímicos de hipotiroidismo. El curso clínico es variable, con disminución paulatina del bocio, desaparición espontánea o permanencia sin cambios durante algunos años. Los pacientes que al inicio son eutiroides con el paso de los meses presentan gradualmente hipotiroidismo (11).

Hipotiroidismo: Sólo una pequeña proporción de pacientes con DMID desarrollan hipotiroidismo clínico, el cual puede ser irreversible o puede ser seguido de eutiroidismo secundario a bocio compensador. Las pruebas tiroideas con presencia de hipotiroidismo sintomático (niveles de T4 bajos y TSH elevados) se encuentran en un 1 a 3% de todos los pacientes insulino-dependientes, con o sin presencia de AAC-T; sin embargo, en pacientes con AAC-T positivos la frecuencia aumenta entre un 26 a 42.1%.

Enfermedad de Graves e hipertiroidismo: La tirotoxicosis ha sido descrita con mayor frecuencia en pacientes pediátricos en comparación con la población general, el diagnóstico generalmente se realiza posterior al diagnóstico de diabetes, pero en otros casos precede o es el factor inicial que lleva al paciente a recurrir al médico (5,11).

JUSTIFICACION

Desde la decada de los 70's han surgido reportes en la literatura mundial que informan una prevalencia de enfermedad tiroidea en pacientes con diabetes mellitus insulino-dependiente del 7.3% al 23.4% en comparación del 3 al 5% de la población general (8,9,10) y se ha identificado como factor de riesgo de enfermedad tiroidea a los anticuerpos microsomales (10) cuya especificidad antigénica ha sido identificada contra la peroxidasa tiroidea, una enzima que cataliza la yodación de residuos de tirosina en tiroglobulina, dichos anticuerpos son persistentes practicamente hasta que la glándula tiroidea llega a ser atrófica y no funcionante.

En un estudio previo no publicado en una pequeña muestra de nuestra población que acude a la Clínica de Atención de Niños con Diabetes Insulinodependiente (CANDI), encontramos una frecuencia del 2.7% de enfermedad tiroidea detectada por datos clínicos en los pacientes pediátricos con diabetes tipo 1, con un 33% de positividad de anticuerpos microsomales y mayor frecuencia de bocios eutiroideos.

Debido a que desconocemos la frecuencia real de enfermedad tiroidea en nuestra población de diabéticos y ante la necesidad de una detección precoz de dichas entidades para un mejor control metabólico se realizará este estudio cuya finalidad será determinar la frecuencia de dicha asociación por medio de un perfil tiroideo y la detección de anticuerpos microsomales. Así mismo, se evaluará el valor predictivo de los anticuerpos microsomales con enfermedad tiroidea en esta población.

Lo anterior será de gran importancia para el control subsecuente de los pacientes diabéticos, ya que la disfunción tiroidea tiene efectos en la homeostasis de la glucosa y al tratar oportunamente dicha disfunción se obtendrá un mejor control metabólico que disminuirá por ende las complicaciones crónicas inherentes en la evolución natural de la enfermedad.

OBJETIVOS:

1. Determinar la frecuencia de enfermedad tiroidea en la población de pacientes diabéticos tipo 1 que acuden a la Clínica de Atención de Niño Diabético Insulinodependiente (CANDI) del Departamento de Endocrinología del Hospital Infantil de México "Federico Gómez".
 - 1.1 Relacionar y comparar entre la muestra poblacional los hallazgos clínicos y bioquímicos de afección tiroidea.
 - 1.2 Determinar si existe relación entre el tiempo de evolución de la diabetes mellitus y el tipo de enfermedad tiroidea.
2. Determinar la prevalencia de anticuerpos microsomales en dichos pacientes.
 - 2.1 Evaluar el valor predictivo de los anticuerpos microsomales con la enfermedad tiroidea.

HIPOTESIS

La población de pacientes diabéticos en edad pediátrica tienen una prevalencia mayor de enfermedad tiroidea que la observada en la población general.



MATERIAL Y METODOS

Tipo de estudio: Fué un estudio observacional, prospectivo, transversal y descriptivo.

Universo de trabajo: Se estudiaron a todos los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 que acudieron al Departamento de Endocrinología del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" en el periodo comprendido de Febrero de 1998 a Septiembre de 1998.

CRITERIOS DE LA MUESTRA

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 1.
- Pacientes con diagnóstico conocido de enfermedad tiroidea.
- Edad de recién nacidos a dieciocho años.
- De ambos sexos.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con diabetes mellitus tipo 2.
- Pacientes con enfermedad orgánica agregada
- Pacientes con desnutrición de tercer grado según la clasificación del Dr Gómez.

Criterios de eliminación:

- Pacientes que no completaron los estudios bioquímicos y de gabinete.

DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

Variable independiente

1) Diabetes mellitus insulino dependiente (tipo 1)

Definición operacional: todos los pacientes diagnosticados de acuerdo a los criterios del Comité de expertos en el diagnóstico y clasificación de la Diabetes Mellitus (20), por el Departamento de Endocrinología del Hospital Infantil de México "Federico Gómez".

Variables dependientes

1) Bocio

Definición operacional: todos los pacientes que fueron detectados con crecimiento glandular a la exploración física de acuerdo a los criterios de Pérez y cols (21).

Grado 0A: tiroides palpable pero de menor tamaño que la falange terminal del dedo pulgar del individuo explorado.

Grado 0B: tiroides palpable y no visible, ni siquiera con el cuello en extensión pero apreciable a la palpación como de tamaño mayor que la falange terminal del dedo pulgar del individuo explorado, se considera bocio.

Grado 1: tiroides palpable, pero visible con el cuello en extensión, se incluyen los nódulos, aunque el resto de la tiroides sea de tamaño normal.

Grado 2: bocio visible con el cuello en posición normal, la palpación no es precisa para el diagnóstico.

Grado 3: bocio muy grande, que se puede reconocer a distancia.

2) Alteración en la función tiroidea

Definición operacional: se definió a todos los pacientes con resultados de perfil tiroideo que incluyó determinaciones de T₃, T₄ y TSH, por fuera de los rangos de normalidad reportados por el método de radioinmunoanálisis (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles CA).

3) Anticuerpos microsomales

Definición operacional: se definió a todos los pacientes con resultado positivo por el método de ELISA para IgG, IgA, IgM (Clark Laboratories, Inc., Jamestown NY), con una sensibilidad relativa del 100%, especificidad relativa del 97.7% y reproducibilidad del 98.2%.

PROCEDIMIENTO

1. Se realizó a todos los pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1 un cuestionario con sus datos generales y antecedentes epidemiológicos (ver anexo 1).
2. Todos los pacientes se exploraron físicamente por dos autores en busca de signos y síntomas de enfermedad tiroidea.
3. A todos los pacientes se les tomó una muestra de sangre para determinar hemoglobina glucosilada (Sigma Diagnostic, St Louis Mo.) y glucemia central para determinar el grado de control metabólico. De la muestra anterior, se guardó suero para congelar a -70°C para posteriormente procesar el perfil tiroideo que incluyó determinación de T₃, T₄ y TSH (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles CA) y anticuerpos microsomales (Clark Laboratories Inc., Jamestown NY).
4. A los pacientes con bocio se les realizó gammagrama tiroideo y USG de tiroides para valorar el tamaño de la glándula y grado de captación.

ANALISIS ESTADISTICO

Los resultados se evaluaron por medio de la T de student, χ^2 de Mantel-Haenszel y los valores predictivos se calcularán con análisis Bayesiano (22).

CONSIDERACIONES ETICAS

En todos los participantes se firmó una carta de autorización por los padres o tutores, explicándoles los motivos del estudio (ver anexo 2). El protocolo fué aprobado por el Comité de Etica de nuestro hospital.

RESULTADOS

Se estudiaron 109 pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 en el periodo correspondiente a Febrero de 1998 a Septiembre de 1988 que acudieron a la Clínica de Atención del Niño Diabético Insulinodependiente (CANDI) del Departamento de Endocrinología del Hospital Infantil de México. En 4 pacientes no se realizaron anticuerpos microsomales y se eliminó a un paciente por no completar su perfil tiroideo.

De los 108 pacientes, correspondieron 41 al sexo masculino y 67 al sexo femenino (38% vs 62%), con un promedio de edad de 12.88 ± 3.22 . Las características de la población se pueden observar en la siguiente tabla:

Tabla 1
Características de la población.

Tipo	N°	Mas	Fem	Edad	t. evol	HbA _{1c}	ACM (%)
TOTAL	108	41	67	12.83 ± 3.22	2.97 ± 2.8	9.97 ± 2.9	6.73
Bocio	51	16	35	13.4 ± 2.8	3.1 ± 0.9	9.99 ± 3.01	14.28
Sin Bocio	57	25	32	12.3 ± 3.54	2.79 ± 2.83	9.96 ± 2.8	0
Distiroidismo	20	5	15	13.3 ± 3.34	2.19 ± 1.97	10.34 ± 3.37	27.7
PT normal	88	33	55	12.8 ± 3.21	3.15 ± 2.94	9.9 ± 2.79	2.32

Encontramos 47.2% de pacientes con bocio, 13.8% con disfunción tiroidea y 6.73% con anticuerpos microsomales positivos.

Predominó el bocio eutiroideo con un 72.5%, seguido de bocio hipotiroideo en un 23.5% y bocio hipertiroideo en un 3.9%. Cinco pacientes con hipotiroidismo no presentaron bocio, al igual que un paciente hipertiroideo.

El 70.6% de los bocios correspondió al grado 0A, el 19.6% al grado 0B, el 5.8% al grado 1 y el 3.9% al grado 2. De acuerdo al estadio de Tanner, encontramos bocio con Tanner 1 en el 15.7%, Tanner 2 13.7%, Tanner 3 17.6%, Tanner 4 31.4%, Tanner 5 21.6% (ver gráfica 1). El 84.3% de los pacientes con bocio presentaban desarrollo puberal.

En la siguiente tabla se reportan los hallazgos encontrados en los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1:

Tabla 2
Hallazgos en 108 pacientes con DMt1

Hallazgo	%
Anticuerpos microsomales	6.73
Bocio	47.2
Disfunción tiroidea	24.3
Hipotiroidismo	
a) Manifiesto	6.48
b) Compensado	9.26
Hipertiroidismo	2.7
Antecedentes familiares	
a) Enfermedad tiroidea	17.43
b) DMt1	2.7

En cuanto a la edad, el 50% de la población con edad comprendida entre 11 y 17 años tenían algún grado de bocio. Las características de los pacientes con bocio se presentan en la siguiente tabla:

Tabla 3
Características de los pacientes con bocio

Tipo bocio	N°	Mas	Fem	Edad	t. evol	HbA _{1c}	ACM (%)
Eutiroideo	37	13	24	13.3 ± 2.78	3.46 ± 2.99	9.73 ± 2.8	5.5
Hipotiroideo	12	2	10	13.2 ± 2.95	2.76 ± 0.9	10.51 ± 3.43	27.3
Hipertiroido	2	2	0	15.1 ± 1.24	0.42 ± 0.5	11.39 ± 5.83	100

El 18.5% de la población estudiada presentó alteración de la función tiroidea y el 81.5% restante tuvo perfiles tiroideos normales, como se observa en la siguiente tabla de resultados de perfil tiroideo:

Tabla 4
Resultados perfil tiroideo

Perfil tiroideo	N°	T ₃	T ₄	TSH	ACM (%)
Eutiroideo	88	122.7 ± 24.5	8.51 ± 4.29	2.57 ± 0.93	2.32
Hipotiroideo	17	105 ± 55.18	6.63 ± 3.3	33.5 ± 65.6	20
Hipertiroido	3	417 ± 288.2	17.3 ± 9.32	0.14 ± 0.23	66.67

De los 20 pacientes con alteración tiroidea, el 85% correspondieron a hipotiroidismo y el 15% a hipertiroidismo. De los pacientes hipotiroideos, el 58.8% correspondieron a hipotiroidismo subclínico y el restante a hipotiroidismo manifiesto. El hipotiroidismo se encontró posterior al inicio de la Dmt1 en un tiempo promedio de 2.76 ± 0.9 años y el hipertiroidismo se diagnosticó prácticamente concomitante con la diabetes a los 0.47 ± 1.18 años de evolución. Cabe mencionar que se encontró hipotiroidismo en 3 pacientes con menos de 3 meses de diagnosticada la Dmt1 y un caso de hipertiroidismo que se diagnosticó 7 meses antes de la DMt1. Las características se describen en la siguiente tabla:

Tabla 5
Características de los pacientes con alteración tiroidea.

Tipo	N°	Mas	Fem	Edad	t. evol	HbA _{1c}
Hipotiroidismo	17	5	12	12.69 ± 3.53	2.42 ± 2.04	9.98 ± 3.31
Hipertiroidismo	3	3	0	14.72 ± 1.12	0.47 ± 1.18	11.92 ± 3.91

El 50% de los pacientes con alteración tiroidea presentaban datos clínicos de distiroidismo, el restante no presentaban ningun datos de afección tiroidea (ver gráfica 2), de hecho de los 5 pacientes con talla baja encontrados en la población estudiada, sólo 2 presentaron hipotiroidismo y los 2 pacientes que se encontraron con talla mayor a percentila 97 presentaron hipotiroidismo.

No se encontró diferencia estadística en relación al antecedente de enfermedad tiroidea entre pacientes sin afección y los afectados (ver gráfica 3) ya sea con alteración tiroidea ($p=0.206$) o bocio ($p=6.63$).

No se encontró relación entre enfermedad tiroidea y grado de control metabólico reflejado por los niveles de hemoglobina glucosilada ($p=0.99$).

Siete pacientes presentaron anticuerpos microsomales positivos, de los cuales 2 de 7 pacientes tenían bocio eutiroideo, 2 de 7 bociohipotiroideo y 3 de 7 bocio hipotiroideo (ver gráfica 4). El 14.28% de los pacientes con bocio tuvieron ACM positivos y todos los paciente sin bocio presentaron ACM negativos, como se puede observar en la siguiente tabla:

Tabla 6

Frecuencia ACM positivos

ACM	Total	Bocio	Sin bocio	Distiroidismo	Sin distiroidismo
Positivos	7	7	0	5	2
Negativos	97	42	55	13	84

Los anticuerpos microsomales presentaron en los pacientes con DMt1 una sensibilidad del 27% para la predicción de alteración tiroidea, una especificidad del 97.7%, un valor predictivo positivo (VPP) del 71% y un valor predictivo negativo (VPN) del 86%. Para la predicción de bocio la sensibilidad fué del 14.28%, especificidad del 100%, un valor predictivo positivo del 100% y un valor predictivo negativo del 57%. Al considerar los pacientes con bocio y anticuerpos microsomales la especificidad fué del 94.4%, como se observa en la siguiente tabla:

Tabla 7

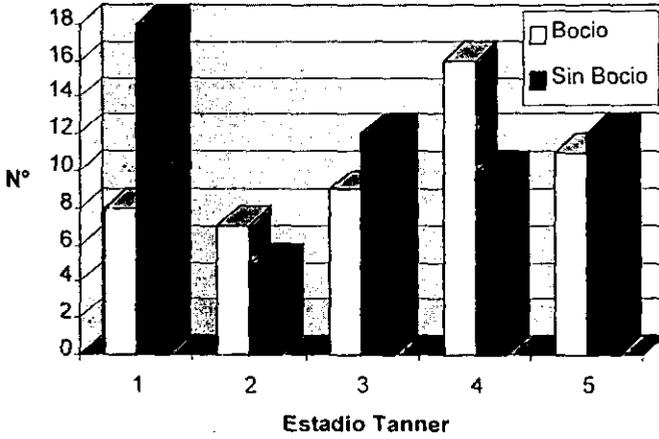
Probabilidad de disfunción tiroidea

%	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
ACM	27	97.7	71	86
Bocio	70	57.95	27	89
Bocio y ACM	38.46	94.44	50	91

GRAFICOS

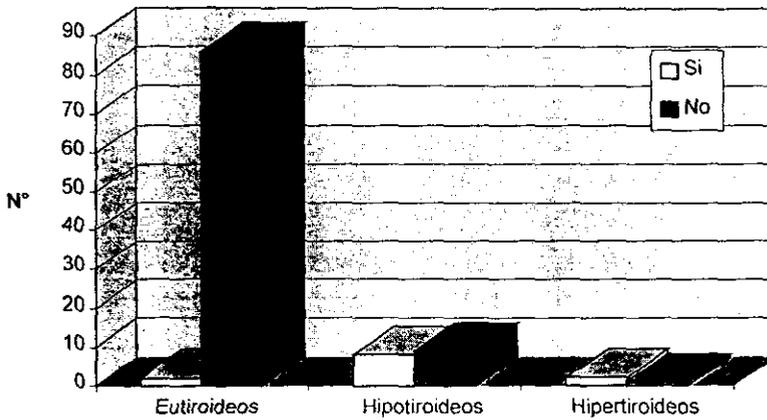
Gráfica 1

FRECUENCIA DE BOCIO SEGUN ESTADIO TANNER

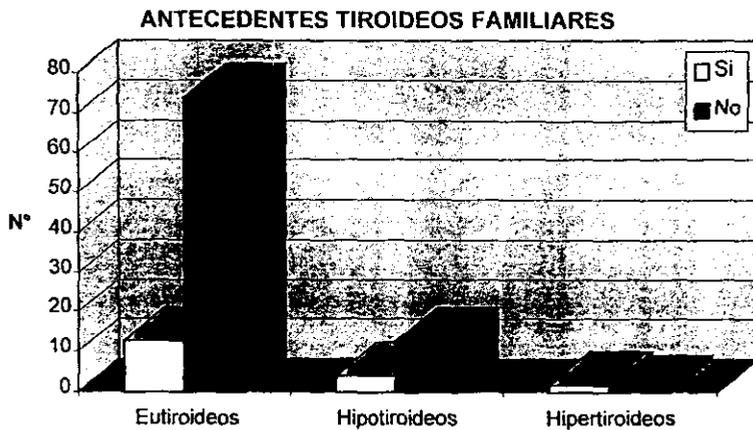


Gráfica 2

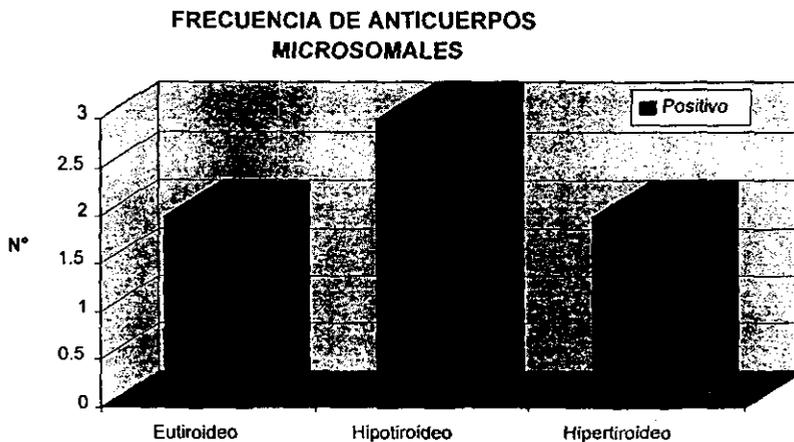
FRECUENCIA DE MANIFESTACIONES CLINICAS



Gráfica 3



Gráfica 4



DISCUSION

En nuestra población encontramos una relación varon/mujer de 0.61, más relacionado a los reportes de algunos países como Estonia, Hungría, Israel y Polonia (23), en contraposición a la relación de 1 reportada en los Estados Unidos (24).

Coincidiendo con autores latinoamericanos, nuestra frecuencia de bocio en pacientes con DMt1 fue alta (14), en comparación con frecuencias menores reportadas por autores en pacientes anglosajones (8).

En relación al bocio, este predominó en los pacientes que presentaban desarrollo puberal, y se encontró 10 veces más alto que la incidencia reportada para bocios en la adolescencia de los niños entre las edades de 11 y 17 años; ya que es factible, a esta edad, la presencia de bocio debido a un mecanismo compensatorio de hipertrofia glandular para mantener una función tiroidea adecuada.

Se encontró predominancia del sexo femenino en relación con el sexo masculino, 52% vs 39%, con una relación 1.3:1 en los pacientes con bocio; de estos la mayor frecuencia fue para el bocio simple (eutiroideo) con relación 1.6:1 con predominancia del sexo femenino. El patrón genético de esta enfermedad es sugestivo de un proceso de tipo autosómico dominante con mayor grado de penetrancia en el sexo femenino y se tiene tendencia cada vez más marcada a considerar este padecimiento dentro de las patologías autoinmunes, aunque en esta población encontramos el 5.5% de positividad de ACM. En contraposición con los resultados de los pacientes de Enfermedad de Graves que fueron todos positivos.

La frecuencia de ACM fue más baja que la reportada por autores previos, sin embargo, es del doble que la reportada para grupos controles en algunos estudios (12).

Todos los pacientes con anticuerpos microsomales se encontraban con desarrollo puberal, sin embargo no existió predominancia por algún sexo; como es el papel descrito que juega el sexo femenino y la pubertad en las enfermedades autoinmunes tiroideas (EAIT).

A diferencia de lo encontrado por Burek y Gruñeiro (18,25), no encontramos asociación de autoanticuerpos e historia familiar de EAIT, por lo que no podemos afirmar que exista predisposición heredada en esta patología. Así mismo, tampoco encontramos asociación de bocio y antecedentes familiares de bocio en los pacientes.

En todos los pacientes se buscó en forma intencionada signos y

síntomas de afección tiroidea; sin embargo, sólo el 50% de los pacientes afectados presentaban algún dato clínico, siendo el más frecuente la piel y pelo secos, seguido de estreñimiento y mal aprovechamiento escolar. Por lo tanto, si nos guiamos únicamente con datos clínicos dejaríamos de detectar al 50% de los diabéticos afectados.

Con la realización del perfil tiroideo se detectaron 15 casos nuevos de disfunción tiroidea, encontrando al igual que Riley y Gruñeiro (12,14), que el hipertiroidismo coincidió prácticamente con el inicio de la Dmt1 y el hipotiroidismo se desarrolló aproximadamente 2 años posterior al inicio de la enfermedad. Hasta el momento, la única manera de detectar adecuadamente afección tiroidea es con la realización de un perfil tiroideo, que sin embargo, para aquellos pacientes mal controlados o con presencia de cetoacidosis diabética será necesaria la realización de T_3 reversa y t_4 libres para diferenciar estados compensatorios metabólicos tiroideos, conocido como síndrome eutiroideo enfermo (16).

Una cuarta parte (27.7%) de los pacientes con alteración tiroidea tuvieron ACM positivos. La sensibilidad para predecir alteración tiroidea fue baja, del 27%, pero su especificidad alta, del 97.7%; con un valor predictivo positivo del 71% y valor predictivo negativo del 86%. El valor predictivo positivo y la especificidad de los anticuerpos microsomales para predecir bocio fue del 100%, aunque en estos casos no dejará de ser la herramienta más útil la palpación clínica de un médico entrenado.

Aunque en este estudio no se encontró mayor afección metabólica ($p=0.99$) entre los pacientes con o sin disfunción tiroidea, esto probablemente debido a que nuestra población general de diabéticos tiene un mal control, consideramos importante un diagnóstico temprano de alteración tiroidea para iniciar manejo y mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes.

Será decisivo la búsqueda de datos clínicos y presencia de factores de riesgo, como los anticuerpos microsomales, en los pacientes diabéticos que acudan a nuestra consulta, para realizar pruebas de función tiroidea y continuar su vigilancia tiroidea estrechamente. Aún en aquellos pacientes sin datos o factores de riesgo, será necesario un análisis rutinario de perfil tiroideo para descartar afección de la glándula tiroidea.

CONCLUSIONES

1. Se encontró una alta frecuencia de bocio en los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1. El bocio simple puberal fué 10 veces mayor que la frecuencia reportada en la población normal.
2. La frecuencia de alteración tiroidea fué alta en los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1, predominando el estado hipotiroideo.
3. El hipotiroidismo se encontró 2.9 años posterior al inicio de la Diabetes Mellitus tipo 1, en tanto que el hipertiroidismo fué prácticamente concomitante con la enfermedad.
4. Existe una prevalencia más alta de anticuerpos microsomales, que la reportada para la población control de otros estudios.
5. Los anticuerpos microsomales son altamente específicos, pero poco sensibles para la predicción de alteración tiroidea en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1.

RECOMENDACIONES

1. Se deberá evaluar en busca de datos clínicos de afección tiroidea a todos los pacientes diabéticos tipo 1 en cada visita médica.
2. Sugerimos la realización de determinaciones bioquímicas de función tiroidea anuales, que pudiera constar únicamente de la determinación de TSH por su alta sensibilidad y determinación de anticuerpos microsomales, en todos los pacientes con recién diagnóstico; ya que la disfunción tiroidea puede preceder a la DMt1.
3. Todos los pacientes con anticuerpos microsomales deberán de evaluarse en forma rutinaria, al menos cada año, en búsqueda de alteración tiroidea.
4. Los pacientes sin datos clínicos o factores de riesgo deberán continuar con vigilancia clínica y perfil tiroideo cada 2 a 3 años, o mas cercanamente si existe sospecha de disfunción tiroidea.

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ"
DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGIA

CARTA DE AUTORIZACIÓN

Estoy enterado de que mi hijo (a) _____ padece de diabetes mellitus tipo 1 y se me ha explicado en forma clara y verbal en que consiste dicha enfermedad.

El médico tratante me ha informado que una proporción de enfermos diabéticos también pueden tener una enfermedad tiroidea, solicitándome ingrese a un protocolo de estudio en el que se realizarán diversas pruebas de laboratorio y gabinete con el fin de detectar dicha asociación. Se me han explicado ampliamente los procedimientos que se realizarán, así como los beneficios, consecuencias y posibles riesgos; con garantía de recibir respuestas a preguntas y aclaraciones en cualquier momento.

Estoy de acuerdo en permitir la extracción de 8 ml de sangre a mi hijo (a) para realizar un perfil tiroideo y anticuerpos microsomales y de resultar con bocio llevarlo a los gabinetes de medicina nuclear y ultrasonografía para los estudios pertinentes, así como la realización de la biopsia por aspiración con aguja fina de la glándula tiroides.

Es de mi conocimiento que seré libre de retirar a mi hijo (a) de esta investigación en el momento que lo desee, sin que esto afecte o le sea negado la atención médica necesaria para su tratamiento en esta Institución.

ACEPTO (PADRE O TUTOR)

TESTIGO

Nombre y firma

Nombre y firma

TESTIGO

Nombre y firma

Anexo 2

BIBLIOGRAFIA

1. Bright GM, Blizzard RM, Kaiser DL, Clarke WL. Organ-specific autoantibodies in children with common endocrine diseases. *J Pediatr* 1982; 100: 8-14.
2. Pujol-Borrell R, Tolosa E. Fisiopatología de las tiroidopatías autoinmunitarias. *Medicine* 1990; 20: 1166-1175.
3. Roitt, Doniach D, Campbell PN, Hudson RV. Autoantibodies in Hashimoto's disease. *Lancet* 1956; 20: 820-1.
4. Khoury EL, Hammond L, Bottazo GF, Doniach D. Presence of the organspecific "microsoma autoantigen" on the surface of human thyroid cells in culture. Its involvement in complement-mediated cytotoxicity. *Clin Exp Immunol* 1981; 45: 316-28.
5. Jefferson IG. The clinical approach to thyroid disorders associated with childhood insulin dependent diabetes mellitus. *J Pediatr Endoc & Met* 1996; 9: 95-100.
6. Irvine WJ, Clarke BF, Scarfe L, Cullen DR, Duncan LP. Thyroid and gastric autoimmunity in patients with diabetes mellitus. *Lancet* 1970; ii: 163-68.
7. Nerup J, Binder Ch. Thyroid, gastric and adrenal autoimmunity in diabetes mellitus. *Acta Endoc* 1973; 72: 279-286.
8. McKenna MJ, Herskowitz R, Wolfsdorf JI. Screening of thyroid disease in children with IDDM. *Diabetes Care* 1990; 13: 801-803.
9. Perros P, McCrimmon RJ, Shaw G, Frier BM. Frequency of thyroid dysfunction in diabetic patients: value of annual screening. *Diabetic Medicine* 1995; 12: 622-7.
10. Prina LM, Webber G, Meschi F y col. Prevalence of thyroid autoantibodies and thyroid autoimmune disease in diabetic children and adolescents. *Diabetes Care* 1994; 17: 782-3.
11. Lorini R, d'Annuncio G, Vitali L, Scaramuza A. IDDM and autoimmune thyroid disease in the pediatric age group. *J Pediatr Endoc & Met* 1996; 9: 89-94.
12. Riley WJ, McLaren NK, Lezzotte DC, Spillar R, Rosenbloom AL. Thyroid autoimmunity in insulin-dependent diabetes mellitus: the case for routine screening. *J Pediatr* 1981; 98: 350-4.
13. Clarke WL, Scott J. Thyroid autoimmunity in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes in the young* 1990; 22: 13-15.

-
14. Gruñeiro L, Chiesa A, Trifone L y col. Alteraciones tiroideas en niños y adolescentes diabéticos insulino-dependientes. *Act Ped Esp* 1995; 53: 362-5.
 15. Bhowmick SK, Grubb PH. Management of multiple antibody mediated hipertiroidism in children with Down's syndrome. *Southern Med J* 1997; 90: 312-5.
 16. Gilani B, MacGillivray M, Voorhess ML y col. Thyroid hormone abnormalities at diagnosis of insulin-dependent diabetes mellitus in children. *J Pediatr* 1984; 105: 218-22.
 17. Pittman CS, Suda AK, Chamber JB y col. Abnormalities of thyroid hormone turnover in patients with diabetes mellitus before and after insulin therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 48: 854-8.
 18. Alexander CM, Kaptein EM, Lum SM y col. Pattern of recovery of thyroid hormone indices associated with treatment of diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 279-84.
 19. Chopra, IJ. Euthyroid sick syndrome: is it a misnomer? *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 329-34
 20. The expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of the expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-1195.
 21. Pérez C, Scrimshaw NS, Muñoz SA. Técnica de las encuestas sobre el bocio endémico. Monograph Series WHO 1961; 44: 399-414.
 22. Griner PF, Mayewski RJ, Mushlin AI, Greenland P. Selection and interpretation of diagnostic test and procedures. *Ann Intern Med* 1981; 94: 553-600.
 23. Tuomilehto J, Podar T, Reunanen A, Kalits Y, Lounamaa R, Tuomilehto-Wolf E y col. Comparison of incidence of IDDM in childhood between Estonia and Finland. *Diabetes Care* 1991; 14:982-8.
 24. Plotnick L. Insulin-dependent Diabetes Mellitus. *Ped Rev* 1994;15:137-48.
 25. Burek CL, Rose NR. Thyroid autoantibodies in black and inwhite children and adolecentes with tipe 1 Diabetes Mellitus and their first degree relatives. *Autoimmunity* 1990;7:157-67.