

11253

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO "FEDERICO GÓMEZ"

**PREVALENCIA DE PATOLOGÍA TIROIDEA EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON SÍNDROME DE DOWN. EN EL HOSPITAL
INFANTIL DE MÉXICO "FEDERICO GÓMEZ"**

Tesis de postgrado para obtener el título de subespecialista en Endocrinología

Pediátrica presenta:

Dr. Oscar Flores Caloca

Tutores:

Dr. Luis Miguel Dorantes Alvarez

Dra. Leticia García Morales

Asesor:

Dr. Víctor Hugo Linares Salas



DIRECCIÓN DE
ENSEÑANZA

2003

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.

**TESIS
CON
FALLA DE
ORIGEN**

DEDICATORIAS

A Dios, por iluminarme y acompañarme en cada momento de mi vida.

A mis padres y hermanos, a quienes debo cada cosa buena de mi vida.

A mis Maestros: Dr. Dorantes, Dra. Coyote, Dra. García y Dra. Garibay por su disposición para enseñar, amistad, paciencia y por la confianza que me otorgaron.

A mi novia Cipatli por su amor, cariño y comprensión.

A Víctor Linares por sus conocimientos, tolerancia y amistad incondicional.

A mis compañeras Ceci y Marce por 2 años de hermandad.

A Liliana, Alejandra y Alma por su compañerismo y amistad.

A Mariflor, Carmen, Claudia, Lola y Helberth por su ejemplo, apoyo y disciplina.

A los niños del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" por su amor a la vida y sin los cuales no podríamos alcanzar nuestras metas e ideales.

A Miguel, Arturo, Federico, Toño, Mauricio y Armando por tolerar y compartir 2 años de mi vida.

Gracias a Todos.

INDICE

I. INTRODUCCIÓN	4-12
Síndrome de Down	5-7
Función tiroidea en síndrome de Down	8-12
II. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	13
III. JUSTIFICACIÓN	13-14
IV. OBJETIVOS	15
V. MATERIAL Y METODOS	16-21
VI. RESULTADOS	22-25
VII. DISCUSIÓN	26-30
VIII. CONCLUSIONES	31
IX. BIBLIOGRAFÍA	32-35
X. GRAFICOS	36-39
XI. ANEXOS	40-41

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Down es una enfermedad genética que se asocia con una mayor incidencia de anomalías congénitas en comparación a la población general (1,2), entre las cuales destacan alteraciones en la función de la glándula tiroides. El hipotiroidismo primario es la disfunción tiroidea más común en los niños afectados, se puede presentar en dos formas: una permanente, la cual se define en algunos estudios (3) como TSH persistentemente mayor de 10 mU/L y otra transitoria que revierte en el seguimiento subsecuente, esta última puede ser compensada o descompensada según las cifras de hormonas tiroideas y tirotropina a nivel periférico. Se describe que en los niños menores de ocho años, son frecuentes las elevaciones leves y transitorias de la hormona estimulante de tiroides (TSH), mientras que los niños mayores a ocho años manifiestan frecuentemente un hipotiroidismo adquirido secundario a tiroiditis de Hashimoto, e hipertiroidismo (Enfermedad de Graves) en proporciones menores. Es difícil realizar un diagnóstico clínico de disfunción tiroidea en especial cuando se trata de hipotiroidismo en pacientes con Síndrome de Down, pues los rasgos fenotípicos de los pacientes con trisomía 21 son muy similares a las manifestaciones clínicas características de los pacientes con hipofunción tiroidea.

El diagnóstico oportuno de hipotiroidismo es una herramienta básica en el manejo de los niños con trisomía 21, ya que por si misma esta patología condiciona un retraso en el crecimiento y desarrollo psicomotor, el cual aunado a una hipofunción tiroidea condiciona una mayor afección de dichas funciones. Por lo anterior la Asociación Americana de Pediatría, recomienda un seguimiento cerrado y estricto durante los primeros años de vida, los cuales son cruciales para el desarrollo neurológico (4,5,6,7), y en caso de presentarse anomalías clínicas o subclínicas valorar según los niveles plasmáticos de hormonas tiroideas el inicio de tratamiento con L-tiroxina (3).

Síndrome de Down

El síndrome de Down o trisomía 21, es la enfermedad cromosómica más conocida, y la causa mas frecuente de retraso mental (1,8). La incidencia a nivel mundial es de 1 en 700 recién nacidos vivos, con una prevalencia mayor en los niños que en las niñas (1.3 : 1.0), se ha reportado mayor incidencia en hijos de madres mayores de 35 años (2,9). El síndrome de Down fue descrito por primera vez por Edouard Onesimos en 1846, pero la primera descripción formal escrita la realizó John Langdon Down en 1866 quien describió claramente los estigmas físicos de este padecimiento. En 1959, Lejeune,

Gautier y Turpin describen a la trisomía 21 como la naturaleza de este padecimiento, lo cual marcó el inicio de la citogenética médica (9). Desde el punto de vista citogenético existen 3 tipos principales de trisomías 21: 1) la libre y homogénea, presente en el 92.5 % de los casos, 2) Secundaria a una traslocación Robertsoniana, frecuentemente la 14q21q, observada en el 4.8 % de los pacientes, 3) y en mosaico, en la cual están involucradas 2 líneas celulares: una normal y otra trisomía 21 la cual se presenta en el 2.7 % de los casos. Pueden encontrarse trisomías 21 (parciales o completas) por otros mecanismos, como traslocaciones recíprocas, fusiones teloméricas y otras (10). Se han implicado genes que se encuentran en las bandas 21q22.1, 21q22.2, 21q22.3, en la etiopatogenia del síndrome de Down. Los genes conocidos localizados en esta región son el gen Gart, el SOD-1, cts-2, PFKL, el de la proteína -A del cristalino y el de la proteína precursora beta-amiloide, sin embargo la forma de contribución de cada uno de estos genes todavía se encuentra en estudio (6,11).

El diagnóstico puede realizarse al nacimiento en base a los signos clínicos entre los cuales destacan: hipotonía muscular generalizada, hiperlaxitud articular y dismorfia craneofacial típica caracterizada por braquicefalia, occipucio plano, fisuras palpebrales oblicuas o "mongoloides", epicanto bilateral, puente nasal deprimido, macroglosia relativa y pabellones auriculares pequeños y redondeados. Otros signos frecuentes son diástasis de

los rectos, clinodactilia del quinto dedo y pliegue palmar único, inestabilidad atlanto-occipital. Los recién nacidos afectados pueden presentar ictericia fisiológica prolongada, policitemia y reacción leucemoide transitoria. El retraso mental es constante y de un grado variable (coeficiente intelectual entre 20 y 80) y la talla baja ocurre en casi todos los casos (9), la leucemia se presenta de 12 a 20 veces más común que la población general. Todo el cuadro antes descrito es debido al material genético extra en el cromosoma 21 (12).

La asociación con otras malformaciones viscerales están representadas por las cardíacas (canal auriculoventricular la más frecuente y seguida por la comunicación interventricular, comunicación intraauricular, persistencia del conducto arterioso, etc...) que se presentan en un 40 a 50 % de los pacientes, y las intestinales (estenosis duodenal, páncreas anular, atresia anal y megacolon) en un 12 %. Otras alteraciones asociadas son enfermedad ocular (miopía 60 % y cataratas congénitas el 3 %), inestabilidad atlantoaxoidea (9 a 31 %), criptorquidia (50 %), disgenesia gonadal primaria (40 %), hipoacusia progresiva (60 a 80 %), disfunción tiroidea (20 %) y leucemia (1%), entre otras. La supervivencia de los pacientes depende de la gravedad de las malformaciones viscerales asociadas (13,14,15)

Función Tiroidea en Síndrome Down

En la década de 1930 y 1940, Benda propuso que el tejido glandular tiroideo en las personas con síndrome de Down era significativamente anormal. Mientras algunas publicaciones describían hipertiroidismo en los niños con síndrome de Down, la mayoría reportaba una disminución en la función de dicha glándula, por ejemplo, Baxter y cols.(16) encontraron evidencia bioquímica de hipotiroidismo en más del 50 % de los pacientes con síndrome de Down de su estudio. Davis y cols. examinaron 151 pacientes con síndrome de Down entre la edad de 6 y 21 años, describiendo que el 40 % y el 27 % de los pacientes masculinos y femeninos respectivamente, presentaban hipotiroidismo (1). Actualmente es bien conocido un incremento en la incidencia de disfunción tiroidea en los niños con síndrome de Down, (17) comúnmente se observa un hipotiroidismo primario, ya sea compensado o descompensado. Se ha descrito en un programa de estudio sobre hipotiroidismo congénito en pacientes neonatos con síndrome de Down, los cuales presentaron una frecuencia 28 veces superior a la esperada en la población general (18).

A pesar de que se ha descrito una prevalencia elevada de hipotiroidismo congénito en los pacientes con síndrome de Down, es más frecuente observar una elevación leve y transitoria de la hormona estimulante de tiroides (TSH) en menores de 8 años (18,19), hipotiroidismo adquirido secundario a tiroiditis de Hashimoto en los niños mayores de 8 años e hipertiroidismo en proporciones mucho menores (1 %). La enfermedad autoinmune más frecuente es la relacionada a la glándula tiroides, se ha documentado que un 13 a 34 % de pacientes con síndrome de Down presentan autoanticuerpos tiroideos y por lo tanto mayor prevalencia de hipotiroidismo e hipertiroidismo (8, 20).

La etiopatogenia de las alteraciones tiroideas en estos pacientes aún se desconoce, sin embargo se han postulado varias propuestas para explicar la causa de esta alteración. Tüysüz y Beker sugieren un retraso en la maduración del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides con una respuesta mayor de la TSH a la hormona liberadora de tirotropina (18). Selikowitz sugiere una secreción inapropiada de TSH o insensibilidad de la tiroides a la TSH (21). Koning et al, proponen un trastorno en la bioactividad de la TSH, lo cual no pudo demostrar (22). En estudios recientes Napolitano y cols. propone una deficiencia de Zinc con subsecuentes alteraciones inmunes como probable etiología, sin embargo se necesitan más estudios para demostrar tal teoría (23).

Es imperativo detectar disfunción tiroidea lo más pronto posible en los niños con síndrome de Down, ya que per se, este grupo de pacientes presentan retardo mental, retraso en el crecimiento y alteraciones para el aprendizaje, lo cual tendría una afección más severa si agregamos un grado de hipotiroidismo de diagnóstico tardío (24).

El realizar un diagnóstico clínico de disfunción tiroidea en los pacientes con síndrome de Down es una labor difícil, pues el propio síndrome enmascara las características clínicas del hipotiroidismo tales como retraso del desarrollo psicomotor y del crecimiento, poca ganancia ponderal, apariencia fenotípica etc... Contrariamente, la intolerancia al frío y la ganancia de peso en pacientes pediátricos con síndrome de Down puede ser atribuido a hipotiroidismo con un patrón típico de perfil tiroideo caracterizado por elevaciones leves de TSH y concentraciones séricas de T4 en límites normales inferiores (25).

Se documenta la asociación con otras anomalías congénitas en los pacientes con trisomía 21 que cursan con disfunción tiroidea. Por si mismo, el hipotiroidismo congénito o una elevación transitoria de TSH se ha asociado con malformaciones congénitas: anomalías oculares, sistema nervioso, síndromes dismórficos y anomalías cardíacas, estas últimas con mayor frecuencia (5.5 %), al parecer por involucro de algún factor genético desconocido aún (10,26,27).

En los pacientes con síndrome de Down que cursan con hipotiroidismo ya sea permanente o transitorio se ha documentado la asociación con otras anomalías congénitas, especialmente cardíacas y gastrointestinales. Jaruratanasisikul et al. refiere que los pacientes con trisomía 21 y anomalías gastrointestinales presentan 8.6 veces más predisposición de padecer hipotiroidismo congénito, pues refieren que la alteración ocurre durante la embriogenesis temprana, cuando ambos, la tiroides y el sistema gastrointestinal surgen del intestino primitivo y por consecuencia una alteración en este paso podría ocasionar alteraciones tiroideas estructurales (agenesia e hipoplasia) asociadas a anomalías gastrointestinales (malformaciones anorrectales, etc...) (24,28,29). Por tal motivo se recomienda que en los pacientes con síndrome de Down asociado a anomalías congénitas, principalmente cardíacas y gastrointestinales, se busque intencionadamente afección de la función tiroidea.

Por todo lo antes mencionado se sugiere el inicio temprano de terapia sustitutiva con hormonas tiroideas en todos los pacientes con trisomía 21 e hipotiroidismo, ya sea compensado o descompensado, para disminuir la afección del crecimiento, desarrollo y neurocognitiva. En un estudio en pacientes con hipotiroidismo subclínico, McDermott et al. reporta que los pacientes con hipotiroidismo subclínico presentan síntomas somáticos,

depresión, deterioro en la memoria y cognitivo, anormalidades neuromusculares sutiles, disfunción cardiaca diastólica y sistólica sutil y un incremento en la frecuencia para desarrollar aterosclerosis (27). Algunos autores refieren el inicio de la terapia según la afección bioquímica, P. Fort et al, recomiendan iniciarla cuando los niveles de T4 son inferiores a 8.5 mcg/dl y/o TSH superior a 10 mU/L y mantenerla durante los primeros 3 años de edad siendo este el período crítico de desarrollo cerebral, y al llegar a dicha edad suspender el tratamiento y revalorar si se trata de una forma transitoria o permanente (3).

El objetivo de realizar el presente estudio es evaluar la prevalencia de patología tiroidea en todos los pacientes pediátricos con síndrome de Down, que acudieron al Hospital infantil de México Federico Gómez durante los años 2002 y 2003, y documentar la asociación con otras anomalías congénitas.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la prevalencia de patología tiroidea en los pacientes pediátricos con síndrome de Down en el hospital Infantil de México “ Federico Gómez”.

JUSTIFICACIÓN

Es ya documentado que en los pacientes con síndrome de Down se presenta una prevalencia elevada de disfunción tiroidea. La alteración que se presenta con mayor frecuencia es el hipotiroidismo, cuyo diagnóstico es difícil de realizar, pues las características clínicas que se presentan en los pacientes con hipotiroidismo son muy similares a las que se presentan en los pacientes con síndrome de Down, por lo cual, es de suma importancia que el pediatra conozca la frecuencia de patología tiroidea en los pacientes con síndrome de Down y así realicen un diagnóstico y tratamiento lo más oportuno posible para prevenir un mayor deterioro neurológico y retraso mental. Cabe mencionar que en un estudio realizado anteriormente en nuestro hospital, se incluyeron pacientes con síndrome de Down que contaban con un perfil tiroideo previo, el cual se les había solicitado por presentar datos clínicos sugestivos de disfunción tiroidea, lo cual ocasiona un sesgo en dicho estudio; en este trabajo evitaremos tal sesgo al incluir a todos los pacientes con síndrome de Down independientemente de si presentan o no datos clínicos de distiroidismo lo que

permitirá establecer una prevalencia mas certera de dicha alteración. Con todo lo anterior consideramos de suma importancia estudiar la presencia de disfunción tiroidea en pacientes con síndrome de Down en nuestra institución, y así conocer la prevalencia real de esta alteración para poder instituir un tratamiento sustitutivo precoz con hormonas tiroideas y modificar favorablemente el crecimiento y desarrollo neurológico en dichos pacientes.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

OBJETIVO GENERAL

Determinar la prevalencia de patología tiroidea en los pacientes con síndrome de Down, que acudan a la consulta externa en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez".

OBJETIVOS PARTICULARES

- Determinar que tipo de disfunción tiroidea se presenta en nuestros pacientes con Síndrome de Down.
- Establecer la asociación de disfunción tiroidea y otras anomalías congénitas en pacientes con síndrome de Down.
- Determinar los hallazgos clínicos de hipotiroidismo que se presentan con mas frecuencia en los niños con síndrome de Down.
- Proponer recomendaciones en cuanto al diagnóstico, tratamiento, seguimiento y vigilancia de disfunción tiroidea en los pacientes pediátricos con síndrome de Down.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MATERIAL Y METODOS

Tipo de estudio: Transversal, descriptivo y observacional.

Lugar: Departamento de Endocrinología del Hospital Infantil de México "Federico Gómez".

Criterios de inclusión: Todos los pacientes pediátricos con síndrome de Down que acuden a control al Hospital Infantil de México "Federico Gómez".

Criterios de exclusión: Pacientes en estado crítico a los cuales no es posible valorar la función tiroidea con certeza.

Metodología

Se realizó un estudio transversal donde se valoró clínica y bioquímicamente la función tiroidea de todos los pacientes con síndrome de Down que llevan su control en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" y acudieron al servicio de Endocrinología durante los años de 2002 y 2003.

Se inicio el reclutamiento de todos los pacientes que contaban con diagnóstico de síndrome de Down por el servicio de Genética y que fueran referidos al servicio de Endocrinología desde Julio del 2002 a julio del 2003 por diferentes servicios, tales pacientes se citaban a su primera consulta con pruebas de función tiroidea (perfil tiroideo) y durante la misma se capturaban datos necesarios tanto clínicos como bioquímicos para la realización del estudio. A todos los pacientes se les practicó perfil tiroideo independientemente de si presentaban clínica sugerente de patología tiroidea o no, y de esta manera, se excluyeron del estudio aquellos pacientes que no contaban con perfil tiroideo. Se capturaron antecedentes heredofamiliares de patología tiroidea, antecedentes perinatales, edad materna y estudio cromosómico, asociación de otras malformaciones congénitas, presencia de signos y síntomas sugestivos de hipotiroidismo como: hipotonía, estreñimiento, hernia umbilical, macroglosia, llanto ronco, problemas de alimentación, inactividad, piel seca, fontanela anterior amplia, facies de cretino, moteado cutáneo, ictericia, intolerancia al frío, etc... Se captaron los resultados de las pruebas de función tiroidea (niveles de T3, T4, TSH y T4 libre en plasma) las cual fueron determinantes para catalogar a los pacientes con disfunción tiroidea y posteriormente clasificar el tipo de alteración en hipotiroidismo congénito, adquirido, compensado o no compensado e hipertiroidismo.

Cada una de las variables fue registrada en el formato de captación de datos diseñado para este propósito. Toda la información fue incluida en una base de datos de Microsoft Excel 2000 y posteriormente fue analizada mediante el programa estadístico SPSS versión 10.0.

Definiciones de variables

VARIABLES

Peso: Se define como la magnitud con que un cuerpo es atraído por la fuerza de gravedad de la tierra. Se mide en Kilogramos. Es una variable de tipo numérica, continua y de razón.

Edad: Se define como la extensión de tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento de cada paciente hasta el momento actual. Se mide en meses o años. Variable numérica, continua y de razón.

Talla: Se define como la longitud medida desde el vértex (Punto más elevado del cráneo) al suelo. El paciente debe de mantener la cabeza en posición neutra., con el cuello, columna y rodillas en extensión fisiológica, y las plantas de ambos pies totalmente apoyadas sobre una superficie horizontal. Es una variable numérica, continua y de razón.

Síndrome de Down: Trastorno cromosómico causado por trisomía del cromosoma 21 humano, caracterizado por hipotonía muscular marcada, retraso mental, microcefalia, facies característica, con pliegues epicánticos y apertura palpebral sesgada hacia arriba y afuera, hipoplasia maxilar y del paladar que determina la protrusión de la lengua, manchas de Brushfield en los ojos, dedos cortos con hipoplasia de falange media del quinto dedo, dermatoglifos, surco simiesco en palmas, así como asociación con otras malformaciones congénitas. Variable normal dicotómica.

Manifestaciones clínicas de hipotiroidismo: Hernia umbilical, problemas para la alimentación, hipotonía, estreñimiento, macroglosia, inactividad, piel moteada, piel seca, fontanela posterior mayor de 5 mm, facies característica.

Función tiroidea: Capacidad de síntesis y secreción de hormonas tiroideas por la glándula tiroides, medida a través de la determinación de los niveles de triyodotironina (T3), tiroxina (T4), tiroxina libre (T4L) y triyodotironina reversa (T3-reversa).

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se realizó un muestreo de tipo no probabilístico, consecutivo y por simple disponibilidad en el cual se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de síndrome de Down, independientemente de si presentaban o no clínica sugestiva de disfunción tiroidea y que acudieron al Hospital Infantil de México "Federico Gómez" durante los años 2002 y 2003.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cualitativas se resumieron y analizaron mediante frecuencias y promedios, las variables cuantitativas se analizaron mediante medidas de tendencia central y de dispersión (media, mediana, moda, desviaciones estándar y varianzas). Para la comparación de medias se empleó una prueba de tipo paramétrico, chi cuadrada para variables discretas y t de Student para variables continuas. Para aquellas variables que se encontraban sesgadas se utilizó U Mann Whitney o suma de rangos de Wilcoxon. Para establecer fuerza de asociación entre las variables se empleó la razón de momios (O.R.). Los resultados fueron colectados en una base de datos y para el análisis se utilizó el paquete estadístico SPSS (versión 10).

CONSIDERACIONES ÉTICAS

La realización de este estudio no condicionó un aumento en la morbi-mortalidad de este tipo de pacientes. El protocolo siguió las normas de la ultima revisión de Helsinsky (1996) en materia de ética y las normas establecidas en la ley general de salud en materia de investigación.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS

Estudio transversal, en el cual se estudiaron pacientes que acudieron al Hospital Infantil de México " Federico Gómez " con diagnóstico de síndrome de Down durante el periodo antes mencionado, invariablemente si presentaban algún signo o síntoma sugestivo de distiroidismo.

La media para la edad de los pacientes fue de 2.36 años (rango de 7 días a 13 años 6 meses), de los cuales 5 eran recién nacidos (5.1 %), 55 lactantes (56.7%), 21 preescolares (21.6 %), 12 escolares (12.3 %) y 4 adolescentes (4.1%).

En cuanto a la distribución por sexo 50 pacientes (51 %) pertenecían al sexo masculino y 47 (49 %) al sexo femenino; sin demostrar preponderancia para síndrome de Down de acuerdo al sexo (relación 1:1).

La edad materna promedio reportada al nacimiento de los pacientes fue de 31.6 años (rango 15-50 años)

70 pacientes (72 %) presentaban estudio citogenético, de los cuales el 100 % correspondió a una trisomía 21 y no se reportaron traslocaciones.

Respecto a la función tiroidea, 55 (56.7 %) pacientes presentaron función tiroidea normal y 42 (43.3 %) alterada. De los casos con disfunción tiroidea 25 (59.5 %) pacientes presentaron hipotiroidismo compensado, 9 (21.4 %) hipotiroidismo descompensado, 6 (14.2 %) hipotiroidismo congénito y solo 2 (4.9%) hipertiroidismo.

De los 55 pacientes con función tiroidea normal, 27 correspondían al sexo masculino y 28 al sexo femenino. De los 42 pacientes con función tiroidea anormal, 23 correspondieron al sexo masculino y 19 al sexo femenino. Por lo cual no hubo relación entre la función tiroidea y el sexo de los pacientes.

En el grupo de pacientes con disfunción tiroidea la mediana de T3 fue de 143 ng/dl y el promedio de $149.84 \text{ ng/dl} \pm 72.46 \text{ SD}$ (IC 95 % 132.41-162.77); la mediana de T4 de 9 ng/dl y el promedio de $9.48 \text{ ng/dl} \pm 3.51 \text{ SD}$ (IC 95% 8.72-10.19), la mediana de T4 libre de 4 ng/dl y el promedio de T4 libre de $2 \text{ ng/dl} \pm 4.41 \text{ SD}$ (IC 95 % 3.61-5.46) y la mediana de TSH fue de 4 mUI/ml y el promedio de $4.53 \text{ mUI/ml} \pm 4.41 \text{ SD}$ (IC 95 % 3.61-5.46 %). Se manejan medianas debido a que la muestra no tiene una distribución normal por la presencia de valores extremos.

En relación a los signos y síntomas que clásicamente se describen como característicos del hipotiroidismo según la escala de Letarte et al., los pacientes con disfunción tiroidea presentaron mayor incidencia de estreñimiento y los pacientes con función tiroidea normal de piel seca e hipoactividad. En ambos grupos se presentó hernia umbilical, macroglosia y llanto ronco en igual proporción. Por lo que concluimos que la clínica no es un factor predictivo de disfunción tiroidea en pacientes con síndrome de Down.

No hubo diferencia respecto a la presencia de anomalías congénitas, en los 42 pacientes con síndrome de Down y disfunción tiroidea, el 85 % se asociaban con otras anomalías congénitas versus 80 % en el grupo con función tiroidea normal ($\chi^2 = 0.215$, $p > 0.645$). Las anomalías congénitas más frecuentemente asociadas en el grupo con disfunción tiroidea fueron: cardiopatías congénitas 71 %, anomalías gastrointestinales 21 %, alteraciones oftalmológicas 17 %, anomalías otorrinolaringológicas 12 % (hipoacusia en 100 %) y criptorquidia en 9.5 %. Las cardiopatías congénitas más frecuentes en los pacientes con disfunción tiroidea son: 31 % comunicación interventricular, 24 % canal auriculoventricular, 23 % cardiopatía congénita compleja y 22 % persistencia del conducto arterioso, porcentajes que no presentan diferencia significativa en comparación a los pacientes con función tiroidea normal. Las anomalías congénitas gastrointestinales se presentaron en

21 % de los pacientes con disfunción tiroidea y de estas, la más frecuente fue páncreas anular en un 62 %. El 81 % de los pacientes que presentaron anomalías gastrointestinales también presentaron alguna cardiopatía congénita. En nuestro estudio encontramos que los pacientes con disfunción tiroidea no presentan mayor riesgo de padecer anomalías congénitas asociadas que los que presentan función tiroidea normal.

Se presentó ictericia o el antecedente de la misma en el 60 % de los pacientes con función tiroidea normal en comparación con un 40% en los pacientes con disfunción tiroidea (valor predictivo positivo 0.4 y valor predictivo negativo 0.25) por lo cual no se considera como factor predictivo de disfunción tiroidea.

De los pacientes con disfunción tiroidea que se revaloraron en el periodo del estudio (10 pacientes) obtuvimos que un 90 % presentaron hipotiroidismo transitorio y un 10 % permanente. De los que se presentaron en forma transitoria, el 66.6 % correspondía a hipotiroidismo compensado con una elevación leve y transitoria de la TSH, y el 33.3 % a hipotiroidismo descompensado.

DISCUSIÓN

En la literatura se ha descrito una prevalencia de disfunción tiroidea en los pacientes con síndrome de Down que va de 13 % hasta 54 % (30). En nuestro estudio se mostró una prevalencia elevada (56.7 %) de disfunción tiroidea, similar al estudio de Sare et al. 1978, donde se reportó un 54 % con disfunción tiroidea. Las variaciones porcentuales en la prevalencia, podrían estar relacionadas con los criterios diagnósticos utilizados para hipotiroidismo según cada estudio, y la edad de los pacientes de los grupos sometidos, pues la mayor prevalencia se presenta en neonatos y lactantes. Consideramos que los datos obtenidos en nuestro estudio representan una prevalencia real de distiroidismo en pacientes con síndrome de Down, pues se incluyeron aleatoriamente a todos los pacientes con Trisomía 21 sin importar la presencia o ausencia de características clínicas sugestivas de distiroidismo. Aparte en relación al hipotiroidismo congénito, se reporta una frecuencia 28 veces mayor en los recién nacidos con síndrome de Down y disfunción tiroidea que los que presentan función tiroidea normal (30), en nuestro estudio encontramos 6 pacientes (14.2 %) con hipotiroidismo congénito los cuales se diagnosticaron por evolución y tamiz metabólico neonatal. La variación encontrada en la incidencia de hipotiroidismo congénito entre diversos

estudios pudiera deberse a la edad de la población en estudio. La etiología del hipotiroidismo congénito en pacientes con síndrome de Down se desconoce actualmente, pero se menciona un defecto en el desarrollo embriológico de la glándula tiroides como causa principal. B Karlsson et al. (8) sugieren la existencia de genes en el cromosoma 21 que participan en el desarrollo embrionario de la glándula tiroides. Benda (12) describe en 1969 una glándula tiroides anormal (hipoplásica) con incremento en la formación de colágeno y fibrosis, y propone a esta como causa de hipotiroidismo congénito en los niños con síndrome de Down, sin embargo no pudo descartar la dishormonogenesis como la causa de esta alteración.

El hipotiroidismo compensado (elevación leve y transitoria de TSH en sujetos asintomático con hormonas tiroideas periféricas en rangos normales) (31) fue el patrón de disfunción tiroidea predominante en nuestro estudio, similar a lo observado por B Tüysüz et al. en el 2000 (18). La etiopatogenia aún se desconoce, sin embargo se proponen varias teorías: Selikowitz (21) sugiere una secreción inapropiada de TSH o insensibilidad del tiroides a la misma. Koning et al. (22) propusieron una bioavilidad alterada de la TSH como la causa, teoría que nunca fue corroborada. Jiménez-López et al. en su cita demostraron una bioavilidad normal de la TSH poniendo en duda lo propuesto por Koning et al. y sugiriendo un origen primario (tiroides) del hipotiroidismo subclínico. Napolitano y cols. (23) describe que la deficiencia de zinc pudiera

ser responsable de la alta incidencia de hipotiroidismo subclínico en los pacientes con trisomía 21, sin embargo se necesitan estudios más exhaustivos para determinar dicha teoría.

Se describe al hipotiroidismo compensado como leve al presentar cifras de TSH menores de 12 mU/L, moderado con cifras entre 12 y 20 mU/L y severo superiores a 20 mU/L. Moore y cols. describen que el hipotiroidismo moderado se asocia con una elevación de lipoproteínas de baja densidad lo cual es un factor de riesgo para aterosclerosis. El tratamiento en los pacientes con hipotiroidismo subclínico es controversial en la actualidad, algunos autores sugieren un seguimiento clínico estrecho y otros el inicio del tratamiento. Son 3 las ventajas que se describen al iniciar terapia con levotiroxina: Prevenir la progresión hacia hipotiroidismo descompensado (32), mejorar los niveles séricos de lípidos y disminuir el riesgo de muerte por causa cardiovascular y para mejorar el crecimiento, desarrollo y los síntomas de hipotiroidismo incluyendo anormalidades cognoscitivas y psiquiátricas (33), aunque en otros estudios se describe que solo el 25 % de los pacientes que reciben tratamiento con levotiroxina presentan una mejoría en los síntomas (34,35). Fort y cols. sugieren dar tratamiento durante los 3 primeros años de vida los cuales son cruciales para el desarrollo neurológico (3).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En los 42 pacientes con disfunción tiroidea no se observó preponderancia en cuanto al sexo (relación 1:1) a diferencia de la preponderancia del sexo femenino descrita en otros estudios (8).

En algunos estudios se demuestra una mayor incidencia de hipertiroidismo de tipo inmunitario en los niños y adultos con síndrome de Down en comparación a la población general. Los niveles de TSH de alta sensibilidad pueden estar muy bajos en estos casos, y se puede observar pérdida de peso, síntomas gastrointestinales e intolerancia al calor. En nuestro estudio observamos 2 casos de hipertiroidismo (4.9 %) lo cual corrobora lo descrito en la literatura (1,18,37).

En relación a los signos y síntomas que clásicamente se describen como característicos del hipotiroidismo en pacientes pediátricos, no se encontró diferencia entre los pacientes con síndrome de Down y función tiroidea normal y aquellos con hipotiroidismo.

Estos datos son relevantes ya que demostramos que independientemente de la sintomatología presentada se deben realizar pruebas de función tiroidea en todos los pacientes con Síndrome de Down pues las características clínicas no son un fundamento para establecer el diagnóstico definitivo.

La Academia Americana de Pediatría, recomienda realizar el evaluación de la función tiroidea en niños con síndrome de Down cada 2 meses durante los primeros 6 meses de vida y cada 3 meses de los 6 meses a los 18 meses de vida y en forma anual a partir de los 2 años. (6).

En cuanto a la asociación entre disfunción tiroidea en niños con síndrome de Down y malformaciones congénitas , no se encontró diferencia con los pacientes con síndrome de Down y función tiroidea normal, lo cual es discrepante conforme a los descrito en la literatura (24,36). Sin embargo no existen trabajos realizados con población mexicana que puedan servir de referencia.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONCLUSIONES

En los pacientes con Síndrome de Down estudiados en el Hospital Infantil de México encontramos un alto porcentaje de disfunción tiroidea (43.3 %) siendo la patología mas frecuente el hipotiroidismo compensado y la menos frecuente el hipertiroidismo.

La incidencia de malformaciones congénitas no demostró diferencias entre el grupo de pacientes con disfunción tiroidea y el grupo de pacientes con función tiroidea normal a diferencia de lo reportado en la literatura anglosajona.

Las manifestaciones clínicas de hipotiroidismo y Síndrome de Down son similares y no puede establecerse el diagnostico de disfunción tiroidea en base a las manifestaciones clínicas por lo que es necesario realizar la evaluación de la función tiroidea de manera rutinaria en todos los niños con síndrome de Down a temprana edad para prevenir de secuelas posteriores.

Deben realizarse estudios en población mexicana de pacientes con disfunción tiroidea y síndrome de Down y el impacto del tratamiento temprano en este tipo de pacientes.

Bibliografía

1. Siegfried M Pueschel et al. *Thyroid dysfunction in down syndrome*. AJDC 139,1995;636-638
2. Latini. *The joy of having a child with Down syndrome*. Acta paediatrica.91;2002:1291-1295
3. Fort et al. *Abnormalities of thyroid function in infants with down syndrome*. The journal of pediatrics:104(4);1984:545-570.
4. Velazquez et al. *Tamiz neonatal para hipotiroidismo congenito y fenilcetonuria*. Salud Publica de México.36;1994;249-255.
5. Velázquez et al. *El nuevo tamiz neonatal: Una revolucion en la pediatria preventiva*. Bol Med Hosp. Infant mex.55(6);1998:311-315
6. Comité on genetics . *Health supervision for children with down syndrome*. Pediatrics 93(5) 1994; 855-859.
7. Mitchell et al. *Hypothyroidism in patients with down syndrome*. Arch pediatri adolesc med 148:1994;441-443
8. Karlsson et al. *Thyroid dysfunction in downs syndrome relation to age and thyroid autoimmunity*. Arch Dis Child, 79;1998:242-245.
9. Ellen Roy Elias, MD, Anne Chun-Hui Tsai, MD, & David K. Manchester, MD. *Genetics & Dysmorphology en: CURRENT PEDIATRIC Diagnosis & Treatment 16 th edition.*, McGraw-Hill companies. Pp: 1031.
10. Oliveri et al. *A population based study on the frequency of additional congenital malformations in infants with congenital hypothyroidism*. J Clin endocrinol metab 87(2);2002:557-562.
11. Van et al. *Neuronal target genes of the neuron restrictive silencer factor in nuerospheres derived from fetuses with Downs syndromes: A gene expression study*. The lancet. 358:2002;312-316

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

12. Benda CE. Down's syndrome: mongolism and its management. New York: Grune & Stratton. 1969.
13. Alvarez Gómez et al. *La Salud de los niños con síndrome de Down*. Act Ped Esp ;53:1995;231-240.
14. Martich et al. Down Syndrome: Imaging of multiorgan involvement. Clinical pediatrics.1999;441-449
15. Hayes et al. *Down syndrome* Pediatrics Clinics of North America. 40(3)1993;523-535.
16. Baxter et al. *Down syndrome and thyroid function in adults*. The lancet.25;1975:794-796.
17. Griffin et al. *Down syndrome and Hypothyroidism*. Diabetes Care .20(7);1997;1202-1203.
18. B. Tüyüşüz et al. *Thyroid disfunction in children with down syndrome*. Acta Paediatrica 90:2001;1389-1393.
19. Jimenez Lopez. *Concentration of thyrotropic hormone and free thyroxin in children with downs syndrome*. Investigación Clínica 42(2) 2001;123-130.
20. Ivarsson et al. *The impact of thyroid autoimmunity and adolescents with Down syndrome*. Acta Paediatrica 86:1997;1065-1067
21. Selikowitz M. *A five-year longitudinal estudi of thyroid function in children with Down syndrome*. Development Med child Neurol1993;35:396-401
22. Koning CH, van Trotsenburg AS, Ris-Stalpers C, et al. *Plasma thyrotropin bioactivity in Down's syndrome children with subclinical hypothyroidism*. Eur J Endocrinol 2001; 144: 1-4.
23. Napolitano et al. *Is Zinc deficiency a cause of subclinical hypothyroidism in Down Syndrome*. Ann Genet;33(1) 1990;9-15

TESTS CON
FALLA DE ORIGEN

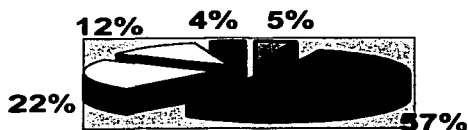
24. Jaruratanasirikul et al. *The association of congenital hypothyroidism and congenital gastrointestinal anomalies in downs syndrome infants.* Journal of ped enconrinology & Metabolism. 11:1998;241-246.
25. Noble et al. *School based screening for hypothyroidism in down sindrome by dried blood spot TSH measurement.* 82(1):2000;1-8.
26. Oakley et al. *Increased incidence of congenital malformations in childrenb with transient thyroid stimulating hormone elevation on neonatal screening.* The Journal of Pediatrics;132:1998:726-730
27. McDermott et al. *Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated.* The Journal of Clinical endocrinology 86(10) 2001;4585-4590.
28. Bereket et al. *Cardiac decompensation due to massive pericardial effusion a manifestation of hypothyroidism in children with downs syndrome.* Clinical pediatrics. Dec 1994
29. Chao et al. *Congenital hypothyroidism and concomitant anomalies.* 10(2):1997;217-221.
30. Cutler et al. *Thyroid function in young children with Down syndrome,* AJDC:140;1996;479-483.
31. Woeber et al. *Subclinical thyroid dysfunction.* Arc intern med. 157;1997:1065-1071
32. Ross et al. *Subclinical hypothyroidism.* www.medscape.com 2001.
33. Cooper et al. *Subclinical hypothyroidism.* NEJM 345;2991:260-266.
34. Moore et al. *Natural course of subclinical hypothyroidism in childhood and adolescence* Arch Pediatr adolesc med 150:1996;293-297.
35. Arem et al. *Subclinical Hypothyroidism: epidemiology, diagnosis and significance.* Advances in internal medicine .41;1996:216-234.

36. Fenborn et al. *Congenital hypothyroidism and associated birth defects: Implications for investigators and clinicians.* J pediatr 132:1998,573-4

37. Cohen et al. *Pautas de los cuidados de la salud de las personas con síndrome de Down.* Revista síndrome de Down.16:111-126,1999.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA 1. PACIENTES CON SÍNDROME DE DOWN QUE ACUDIERON A LA CONSULTA EXTERNA DE JUNIO 2002 A JULIO 2003. DISTRIBUCIÓN POR EDADES.

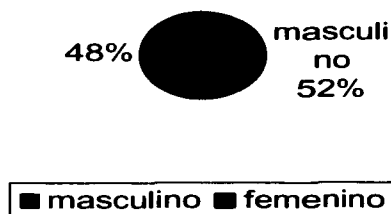


- ☒ **Recien Nacidos**
- ☒ **Lactantes**
- ☐ **Preescolares**
- ☐ **Escolares**
- ☒ **Adolescentes**

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

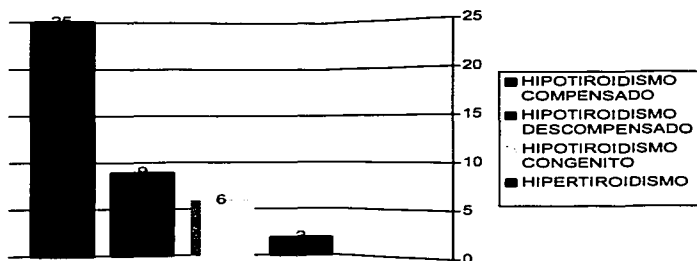
GRAFICO 2.

Distribución por sexos



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

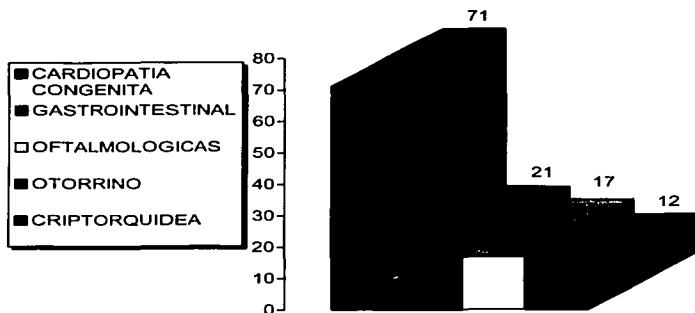
GRAFICA 3. PATOLOGÍAS TIROIDEAS



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICO 4. ANOMALIAS CONGENITAS EN PACIENTES CON SÍNDROME DE DOWN Y DISFUNCIÓN TIROIDEA

ANOMALIAS CONGENITAS ASOCIADAS



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALIÓ
DE LA FICHA DE LA BIBLIOTECA

FORMATO DE RECOLECCION DE DATOS **PROTOCOLO SX DE DOWN E HIPOTIROIDISMO**

Investigador: Dr. Oscar Flores Caloca
Identificación

Registro: _____
 Iniciales: _____
 Numero: _____
 Edad: _____ años _____ meses
 Sexo: F M
 Fecha de ingreso al estudio: / /

Diagnostico: _____

Procedencia: _____
 Fecha de Nacimiento: / /

Antecedentes:

Edad Madre _____ años

Edad Padre _____ años

Patología materna endocrinológica

No ☐

Si ☐

Medicación hormonal durante la gestación

No ☐

Si ☐

Parto ☐ Cesárea ☐ Indicación _____

Edad gestacional _____

Peso al Nacer _____ grs

Talla al nacer _____ cm

Otras patologías neonatales _____

Ictericia neonatal Si ☐ días _____ No ☐

Antecedentes familiares de enfermedad tiroidea Si ☐ No ☐

Síndrome de Down

Cariotipo _____ Otras patologías asociadas _____

Disfunción tiroidea

Fecha de diagnostico / /

Edad Dx: _____ años _____ meses

Perfil tiroideo basal T3 _____

T4 _____

TSH _____

FrT4 _____

Tipo de disfunción tiroidea

Función tiroidea normal ☐

Hipotiroidismo congénito ☐

Hipotiroidismo transitorio ☐

compensado ☐ descompensado ☐

Hipertiroidismo ☐

Hipotiroidismo adquirido ☐

Evaluación física de ingreso

Peso _____ kgs Talla _____ cms P/T _____ T/E _____ P/E _____ PC _____ FC _____

Bocio ☐

Mixedema ☐

Distensión abdominal ☐

Hernia umbilical ☐

Intolerancia al frío ☐

Piel seca ☐

Hiporreflexia aquiliana ☐

Llanto ronco ☐

Astenia ☐

Macroglosia ☐

Somnolencia ☐

Ictericia ☐

RDPM ☐

**TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN**

Laboratorio:

Anticuerpos antitiroglobulina: _____ Anticuerpos antimicrosomales _____

Edad ósea _____

USG tiroideo _____

Gammagrama _____

tiroideo: _____

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN