



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE".
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**

**NIVELES DE SUBPOBLACIÓN DE LINFOCITOS
EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON TIROIDITIS
AUTOINMUNE**

TESIS

Para obtener el título de:

ESPECIALISTA EN ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA

PRESENTA:

Mariano Daniel Temix Delfín

ASESORES DE TESIS:

Dra. María Eugenia Vargas Camaño

Dra. María Isabel Castrejón Vásquez



Ciudad Universitaria, Cd.Mx. 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

II. AUTORIZACIONES

DR. MAURICIO DI SILVIO LÓPEZ

Subdirector de Enseñanza e Investigación, C.M.N. "20 de Noviembre".

DRA. MARÍA EUGENIA VARGAS CAMAÑO

Profesora titular del Curso de Posgrado de Alergia e Inmunología Clínica.
Jefa del Servicio Inmunología Clínica y Alergia, CMN "20 de Noviembre".

DRA. MARÍA ISABEL CASTREJÓN VÁZQUEZ

Profesora adjunta del Curso de Posgrado de Alergia e Inmunología Clínica.
C.M.N. "20 de noviembre".

DR. MARIANO DANIEL TEMIX DELFIN

Médico Residente del Curso de Posgrado de Alergia e Inmunología Clínica.
C.M.N. "20 de Noviembre".

AGRADECIMIENTOS

A mis padres Antonio y Ana Luisa por darme la vida, guiarme, sus esfuerzos, sacrificios y consejos.

A mis hermanos Ana, Carolina, Luis y Juan por creer en mí y apoyarme en todo momento.

A mi novia Karina por su paciencia y apoyo.

A mis maestros; en especial a la dra Vargas y dra Castrejon por su paciencia y sus enseñanzas.

A todas aquellas personas que me apoyaron y creyeron en mí.

Sin ustedes nada de esto hubiera sucedido

CONTENIDO

I.PORTADA.....	1
II.AUTORIZACIONES	2
III. ABREVIATURAS.....	5
IV. RESUMEN	6
V. INTRODUCCIÓN	8
VI. MARCO TEÓRICO	9
VII. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	14
VIII. JUSTIFICACIÓN.....	15
IX. HIPOTESIS.....	15
X. OBJETIVOS	15
XI. MÉTODOLOGÍA	16
XII. CRITERIOS	18
XIII. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LA VARIABLES	19
XIV. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	21
XV. ASPECTOS ÉTICOS.....	21
XVI. CONSENTIMIENTO INFORMADO	23
XVII. CONFLICTO DE INTERESES.....	23
XVIII. CONDICIONES DE BIOSEGURIDAD	23
XIX. RECURSOS	23
XX. RESULTADOS	24
XXI. DISCUSIÓN.....	32
XXII. CONCLUSIONES	33
XXIII.ANEXOS.....	34
XXIV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	37

III. ABREVIATURAS:

ANTI TG: ANTICUERPO ANTI TIROGLOBULINA

ANTI TPO: ANTICUERPO ANTIPEROXIDASA

ANTI TSHr: ANTICUERPO ANTI RECEPTOR DE HORMONA ESTIMULANTE DE LA TIROIDES.

CD4+CD8-: LINFOCITO T COLABORADOR.

CD4-CD8+: LINFOCITO T CITOTÓXICO.

CD56+CD16+: CÉLULA NATURAL KILLER.

NK: CÉLULA NATURAL KILLER.

CD19+: LINFOCITO B.

GO: OFTALMOPATÍA DE GRAVES.

IFN- γ : INTERFERÓN GAMMA.

TNF- α : FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA.

Treg: LINFOCITO T REGULADOR.

Th1: LINFOCITO T HELPER 1.

Th17: LINFOCITO T HELPER 17.

IL1: INTERLEUCINA 1.

IL6: INTERLEUCINA 6.

TLR: RECEPTOR TIPO TOLL.

CXCL10: LIGANDO 10 DE QUIMIOCINA CON MOTIVO C-X-C.

CXCR3: RECEPTOR 3 DE QUIMIOCINAS.

VIH: VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA.

VHC: VIRUS DE LA HEPATITIS C.

HAAR: TERAPIA ANTIRRETROVIRAL.

IV. RESUMEN

INTRODUCCIÓN

La enfermedad tiroidea autoinmune es una enfermedad multifactorial en la cual hay autoinmunidad contra los antígenos de la tiroides, se desarrolla contra un fondo genético facilitado por la exposición a factores ambientales, comprenden dos presentaciones clínicas importantes: enfermedad de Graves y tiroiditis de Hashimoto, ambas se caracterizan por infiltración de linfocitos en el parénquima tiroideo.

En la edad pediátrica se afectan aproximadamente 1.4% de niños entre las edades de 1 a 16 años y el 6% de niños entre las edades de 12 y 19 años.

En su fisiopatología las células Th17 constituyen una primera ola de células que migran al sitio inflamatorio y orquestan la inflamación de los tejidos mediante la inducción de citocinas proinflamatorias (IL-6, IL-1 y TNF) y quimiocinas, permitiendo así la entrada del otro linaje, Th1.

Además las células T CD8 + disminuyen en la sangre periférica de los pacientes con Graves y tiroiditis de Hashimoto en consecuencia, la relación CD4/CD8 se incrementa.

Por otro lado, la respuesta inmunológica del niño es diferente al del adulto principalmente al nacimiento y durante los primeros años de vida, la cual es más antiinflamatoria, si bien, la madurez inmunológica se llega a los 5 o 6 años, podría haber un comportamiento diferente a nivel inmunológico en la tiroiditis autoinmune en niños.

OBJETIVO

Observar si existe alteración en la subpoblación de linfocitos en pacientes pediátricos con tiroiditis autoinmune.

MATERIAL Y MÉTODOS

se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, observacional y comparativo en un periodo de 10 años, de enero del 2009 a julio del 2019, se consultaron los expedientes electrónicos de la consulta externa del área de inmunología clínica y alergia a pacientes de 3 a 17 años que tienen diagnóstico de tiroiditis autoinmune y se tomó información sobre los niveles de subpoblación de linfocitos: CD3+, CD4+CD8-, CD4-CD8+, relación CD4/CD8, CD19+, CD16+CD56+ y se comparó con un grupo control sano, se aplicó análisis descriptivo con reporte de medidas de tendencia central, porcentajes y las variables se correlacionaron con prueba de Wilcoxon, las diferencias fueron consideradas estadísticamente significativas por: p menor a 0.05.

RESULTADOS:

Se incluyeron en total 145 pacientes: 73 pacientes tienen tiroiditis autoinmune y 72 pacientes sanos, de los pacientes con tiroiditis autoinmune el 64% fueron mujeres y el 34% hombres, la media de edad entre los 145 pacientes fue de 12 años, se observó una media de niveles de anti TPO de 1327 UI/OMS, anti TG: 327 UI/OMS y anti-TSHR: 6.1 UI/ml.

La media de subpoblación de linfocitos en los pacientes con tiroiditis fueron: CD3: 1765 cel/μl, CD4+CD8-: 956 cel/μl, CD4-CD8+: 681 cel/μl, CD19+: 428 cel/μl,

CD56+CD16+: 333 cel/ μ l, REL. CD4+/CD8+: 1.56 y en los pacientes del grupo control sano fueron: CD3: 2091 cel/ μ l, CD4+CD8-: 1123 cel/ μ l, CD4-CD8+: 810 cel/ μ l, CD19+: 681 cel/ μ l, CD56+CD16+:431 cel/ μ l, REL. CD4+/CD8+: 1.41, todas estas variables fueron correlaciónas y se observó disminución en los niveles de subpoblación de linfocitos periféricos en los pacientes con tiroiditis en comparación con los pacientes sanos, estas diferencias tuvieron una p: <0.05.

Con estos resultados observamos que el comportamiento de los pacientes con tiroiditis autoinmune en edad pediátrica fueron muy similares a la población adulta,

Es importante el diagnóstico de tiroiditis autoinmune y tratamiento temprano en la edad pediátrica por generar inmunodeficiencia celular secundaria lo que lleva a multiples comorbilidades como infecciones, cancer y/o autoinmunidad.

V. INTRODUCCIÓN

La enfermedad tiroidea autoinmune es una enfermedad multifactorial en la cual hay autoinmunidad contra los antígenos de la tiroides, se desarrolla contra un fondo genético particularmente facilitado por la exposición a factores ambientales. Comprenden dos presentaciones clínicas importantes: enfermedad de Graves y tiroiditis de Hashimoto y ambas se caracterizan por infiltración de linfocitos en el parénquima tiroideo.

En la enfermedad pediátrica se afectan aproximadamente 1.4% de niños entre las edades de 1 a 16 años y el 6% de niños entre las edades de 12 y 17 años. Los estudios de gemelos muestran una tasa de concordancia para tiroiditis autoinmune de 0.22 a 0.67 para gemelos monocigóticos, en comparación con 0.00 a 0.33 para gemelos dicigóticos.

No solo las alteraciones genéticas contribuyen a la enfermedad, también los factores ambientales contribuyen en un 20% de los casos y se han identificado varios factores como radiación, yodo, tabaquismo, infección, estrés y drogas.

Las células T CD8 + disminuyen en la sangre periférica de los pacientes con Graves y tiroiditis de Hashimoto, en consecuencia, la relación CD4/CD8 se incrementa.

En el tejido tiroideo, los infiltrados de células T CD4 + y CD8 +, están en estado activado y CD4 + puede ser predominante en las glándulas de pacientes con tiroiditis de Hashimoto.

En cuanto a las células B, estas son normales en circulación en las enfermedades tiroideas autoinmunes, sin embargo, estos están en folículos linfoides secundarios a veces con centros germinales, especialmente en tiroiditis de Hashimoto.

Los linfocitos juegan un papel importante en la tiroiditis autoinmune, sin embargo, hay pocos estudios en niños donde se observe este comportamiento ya que la prevalencia de esta patología en pediátricos es baja, por lo que se realizó un estudio analítico, descriptivo y observacional donde se describa el comportamiento de la subpoblación de linfocitos en la población pediátrica.

VI. MARCO TEÓRICO

VI.I TIROIDITIS AUTOINMUNE: DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad tiroidea autoinmune es una enfermedad multifactorial en la cual hay autoinmunidad contra los antígenos de la tiroides que se desarrolla contra un fondo genético facilitado por la exposición a factores ambientales. (1) Comprenden dos presentaciones clínicas importantes: enfermedad de Graves y tiroiditis de Hashimoto, ambas se caracterizan por infiltración de linfocitos en el parénquima tiroideo (2).

Las mujeres tienen un riesgo mayor de enfermedad tiroidea autoinmune que los hombres y la prevalencia de anticuerpos tiroideos difiere con la raza. Dentro de la enfermedad tiroidea autoinmune el hipotiroidismo de Hashimoto causa la mayoría de las enfermedades clínicas, se vuelve más común con la edad avanzada, mostrando un pico de alrededor de 45–55 años.(3)

Con respecto a la enfermedad pediátrica se afectan aproximadamente 1.4% de niños entre las edades de 1 a 16 años y el 6% de niños entre las edades de 12 y 17 años (4).

El aumento en la prevalencia en el sexo femenino (90.2%) y un aumento en la incidencia durante la pubertad (74.5%) (5).

El 17% de los pacientes afectados tienen un pariente de primer grado con enfermedad tiroidea autoinmune, de estos, 47.1% eran eutiroideos, 31.4% hipotiroidismo subclínico, 41.4% hipotiroidismo manifiesto y el 6.5% hipertiroidismo subclínico, de los eutiroideos o subclínicos el 50% desarrolló disfunción tiroidea y el 50% permaneció eutiroideo cinco años después del diagnóstico, además, se ha observado que el hipotiroidismo es más frecuente en adolescentes femeninas, con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico. (6,7).

Los estudios de gemelos muestran una tasa de concordancia para tiroiditis autoinmune de 0.22 a 0.67 para monocigóticos, en comparación con 0.00 a 0.33 para dicigóticos (8). A partir de los estudios de gemelos, se ha calculado que la heredabilidad de la enfermedad de Graves es del 79% en los estudios de gemelos, y que la presencia de anticuerpos de tiroides fue de aproximadamente el 73% (9).

VI.II CAUSAS DE TIROIDITIS AUTOINMUNE

Varios genes han sido asociados con tiroiditis autoinmune y la presencia de anticuerpos tiroideos (10,11) como son:

1. PTPN22 : participa en la transducción de señales de células T a través de la interacción con moléculas esenciales para la señalización del receptor de células T (12).
2. CTLA4: juega un papel en la inhibición de la señalización de células T (13).
- 3 IL2RA: Polimorfismos en IL2RA que codifica la cadena alfa(CD25) se asocia a enfermedad de Graves. (14).
4. FCRL3: se expresa altamente durante la maduración de células B y se cree que tanto positiva como negativamente regulan la señalización de células B (15).

5. Moléculas HLA de clase I: juegan un papel clave en la presentación de antígenos endógenos, como antígenos derivados de virus, para el reconocimiento de las células T CD8 + (16).

No solo los factores genéticos contribuyen a la enfermedad, también los factores ambientales contribuyen un 20% de los casos y se han identificado varios factores como radiación, yodo, tabaquismo, infección, estrés y drogas.

El vínculo entre los factores ambientales y la autoinmunidad se basa con el principio de que cualquier lesión como infecciosa, química o radiológica, puede contribuir a la activación de una respuesta inmune innata y en individuos susceptibles, al desarrollo de tiroiditis autoinmune (17).

El tratamiento con yodo radioactivo del bocio tóxico puede ser seguido por la aparición de la enfermedad, incluso por la GO (18).

El estrés ha sido considerado como un factor desencadenante de la de enfermedad de Graves (19).

Entre las drogas, el tratamiento con litio se asocia con un aumento prevalencia de anticuerpos tiroideos, hipotiroidismo y en menor medida enfermedad de Graves (20).

La autoinmunidad tiroidea podría ser relevante en la tirotoxicosis inducida por amiodarona (21).

La forma más distintiva de la enfermedad de Graves relacionada con los medicamentos es la “enfermedad de Graves de reconstitución” en la cual hay reconstitución inmunológica, ya sea después de la depleción deliberada de linfocitos con un anticuerpo monoclonal contra CD52 (22) o durante la recuperación de la linfopenia CD4 inducida por la infección por VIH cuando se administra HAAR; en estos dos casos hay una rápida expansión de los clones de linfocitos durante la reconstitución y se ha denominado a este fenómeno caos inmunológico que podría conducir a la pérdida de la regulación de las células T autorreactivas (23).

Siguiendo con las infecciones; varios estudios han confirmado una asociación de la infección por VHC con la tiroiditis autoinmune tanto en adultos (24,25) como en niños (26). Estos hallazgos sugieren que la infección por VHC de los timocitos pueden desempeñar un papel en la asociación entre infección crónica por VHC y las enfermedades de la tiroides.(27).

Datos recientes han confirmado una fuerte asociación de tiroiditis autoinmune con la terapia con interferón IFN- α en pacientes con infección crónica por hepatitis C. El VHC y el IFN- α pueden actuar en sinergia para desencadenar tiroiditis autoinmune en pacientes. Aproximadamente el 40% de los pacientes que se puede manifestar como tiroiditis destructiva (o hipotiroidismo no autoinmune), ya que el IFN- α puede inducir tiroiditis a través de la estimulación inmune, como efectos tóxicos en las células tiroideas (28, 29, 30).

VI.III INMUNOFISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología de las tiroiditis autoinmune no está bien dilucidada pero se han realizado estudios en adultos donde se observa disminución significativa de Th17 con niveles normales de Tregs en sangre periférica en los pacientes con tiroiditis en comparación a los sanos esto es debido a que las células Th17 se acumulan en la tiroides y, en consecuencia, su número en la sangre periférica disminuye (31)(32).

Las células Th17 constituyen una primera ola de células que migran al sitio inflamatorio y orquestan la inflamación de los tejidos mediante la inducción de citocinas proinflamatorias (IL-6, IL-1 y TNF α) y quimiocinas, permitiendo así la entrada del otro linaje - Th1. (31), observando cambios en la proporción de Th17 / Treg células T en sangre periférica y su significativa relación con el nivel de anticuerpos anti-tiroides(33).

Se ha observado que conforme avanza la enfermedad los niveles de Th17 disminuyen en tejido tiroideo mientras que los niveles de Th1 van aumentando, debido a que las células Th17 expuestas a citocinas proinflamatorias como la IL-12 se transforman en un fenotipo Th1 y adquieren la capacidad de producir IFN- γ perdiendo su capacidad de liberar IL-17 llevando a una transición del fenotipo Th17 a Th1 (34), haciendo una estrecha relación de desarrollo entre los linfocitos Th1 y Th17 (33).

En el tejido tiroideo, los Th1 reclutados pueden ser responsables de una mayor producción de IFN- γ y TNF- α , que a su vez estimula la secreción de CXCL10 desde las células tiroideas, creando así un circuito de retroalimentación de amplificación, iniciando y perpetuando el proceso autoinmune. CXCL10 ejerce su función a través de la unión al receptor CXCR3 el cual genera reclutamiento de linfocitos T, NK, monocitos, macrófagos.

La determinación de un alto nivel de CXCL10 en fluidos periféricos es por lo tanto un marcador de una respuesta inmune orientada a Th1 (35).

Se ha demostrado altos niveles de CXCL10 circulante en pacientes con tiroiditis autoinmune y es un signo de infiltración linfo-monocítica más grave, y en aquellos con hipotiroidismo (36), se ha postulado que CXCL10 podría ser un marcador de respuesta inflamatoria más fuerte y más agresiva en la tiroides que posteriormente conduce a la destrucción de la tiroides y al hipotiroidismo.

Bajo la influencia de IFN- γ , CXCL10 es secretado por tirocitos, fibroblastos y preadipocitos (37, 38, 39).

El metimazol reduce la secreción de CXCL10 por los tirocitos aislados, disminuyendo los niveles séricos de CXCL10 y promueve una transición del dominio Th1 a Th2 en pacientes con fase activa de enfermedad de Graves (40).

Una reducción significativa en las concentraciones séricas de CXCL10 durante los tratamientos con corticosteroides y / o radioterapia, en comparación con el grupo control y en pacientes con GO, sugiere que esta quimiocina podría servir como guía en la toma de decisiones terapéuticas en pacientes con GO (41,42).

Por otro lado las células T CD8 + disminuyen en la sangre periférica de los pacientes con enfermedad de Graves y tiroiditis de Hashimoto, en consecuencia, la relación CD4/CD8 se incrementa.

En el tejido tiroideo, los infiltrados de células T CD4 + y CD8 + están en estado activado y CD4 + puede ser predominante en las glándulas de Hashimoto (43)

Los números de células B son normales en circulación en las enfermedades tiroideas autoinmunes, organizado en folículos linfoides secundarios a veces con centros germinales, especialmente en tiroiditis de Hashimoto.

Se ha demostrado que las células B intratiroides producen anticuerpos de forma espontánea lo que sugiere que la tiroides es la principal fuente de autoanticuerpos in vivo aunque la médula ósea y los nodulos linfático yuxtatiroides a la glándula tiroides también son una fuente de anticuerpos.(44). En algunos

casos, la producción sostenida de anticuerpos anti-tiroideos después del tratamiento radical de la enfermedad de Graves con tiroidectomía y/o dosis ablativas de yodo radioactivo puede representar aun producción de anticuerpos (45)

VI.IV CARACTERISTICAS HISTOPATOLOGICAS Y CUADRO CLÍNICO

Histológicamente, la tiroiditis autoinmune se caracteriza por una infiltración linfocítica compuesta principalmente de células T que pueden reemplazar progresivamente los folículos tiroideos. La mayoría de las glándulas con tiroiditis autoinmune contienen folículos linfoides secundarios típicos, grandes y estos folículos linfoides secundarios intratiroideos poseen una zona de manto y centros germinales bien formados que contienen células B con signos obvios de actividad, como linfoblastos en la mitosis, las células dendríticas están presentes en los centros germinales y las células plasmáticas están dispersas por todo el infiltrado. (46)

Los signos y síntomas de sospecha: bocio palpable difuso y simétrico (90% casos), nerviosismo, irritabilidad, insomnio, taquicardia, temblor, , intolerancia al calor, pérdida de peso, diarrea, fatiga, , alteraciones menstruales, amenorrea, debilidad muscular, , signos de oftalmopatía: retracción del párpado, inyección conjuntival, diplopía, dolor, lagrimeo, proptosis, edema periorbitario, signos de dermatopatía (rara en niños): piel edematosa y “engrosada”, edema tibial (47)

El diagnóstico se basa en la presencia de anticuerpos contra componentes de la glándula tiroidea como: anti-TG, anti TOP y anti TSHr ,los cuales están presentes hasta en 80 % de los pacientes con esas enfermedades, y en 5 a 10 % de la población general, proporción que se incrementa con la edad sin que se conozcan los motivos. (48)

VI.V CARACTERÍSTICAS DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO EN LA INFANCIA

Por otro lado el sistema inmunológico en la infancia se sabe muy poco, entre las diferencias mejor estudiadas es la regulación del sistema inmune innato entre el recién nacidos y los adultos específicamente los IRF, como son IRF3, IRF5 e IRF7.

La producción de IFN tipo 1 después de la estimulación TLR se reduce notablemente en el recién nacido en comparación con el adulto, la producción de IFN- α y β mediada por TLR7 y TLR9 se regula mediante de MyD88, IRAK1, IRAK4 TRAF3 y TRAF6, que permite el reclutamiento directo y la activación de IRF7, y IRAK1 y a su vez se inicia la transcripción de IFN- α y β . Esta translocación nuclear de IRF7 esta afectada en el recién nacido. (49).

TLR4 también está comprometida en células dendríticas neonatales, esta alteración lleva a producción deteriorada de IFN tipo 1 dependiente de interferón, la actividad de unión al ADN de IRF3 y la asociación con la proteína de unión a CREB (CBP) coactivadora parecen estar disminuidas en el neonato humano en comparación con el adulto (50).

El patrón de respuesta de citocinas innato inducido por TLR en la vida temprana se correlaciona con patrones de susceptibilidad específica a la edad a varios de las infecciones sistémicas ocasionadas por patógenos extracelulares como *E. coli*, estafilococos negativos a la coagulasa (CoNS) y *Cándida spp* (51).

Debido a que el patrón de respuesta de citoquinas del sistema inmune innato en la infancia tiene principalmente respuesta antiinflamatoria a la estimulación, se han observado respuestas dañadas a las vacunas administradas alrededor del nacimiento Sin embargo cambian durante el primer año de vida. En consecuencia, las vacunas administradas a bebés prematuros durante el primer año. (52, 53, 54).

Como vemos la respuesta inmunología del niño es diferente al del adulto principalmente al nacimiento y durante los primeros años de vida, la cual es más antiinflamatoria, si bien la madurez inmunología se llega a los 5 o 6 años de edad, el objetivo de este estudio es conocer el comportamiento de la subpoblación de linfocitos en la población pediatría y conocer más sobre la inmunofisiopatología en esta edad ya que la mayoría de los estudios son realizados en la población adultos.

VII. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son los cambios en la subpoblación de linfocitos periféricos en los pacientes pediátricos con tiroiditis autoinmune?

La tiroiditis autoinmune es una enfermedad que afecta a millones de personas a nivel mundial, con respecto a la enfermedad pediátrica se afectan aproximadamente 1.4% de niños entre las edades de 1 a 16 años y el 6% de niños entre las edades de 12 y 19 años

En la inmunofisiopatología se observan en estudios realizados en población adulta que las células T CD8 + disminuyen en la sangre periférica en los pacientes con enfermedad de Graves y tiroiditis de Hashimoto, en consecuencia la relación CD4/CD8 se incrementa, además el número de células B son normales en circulación en las enfermedades tiroideas autoinmunes, organizado en folículos linfoides secundarios a veces con centros germinales, especialmente en tiroiditis de Hashimoto.

Se ha demostrado que las células B intratiroides producen anticuerpos de forma espontánea lo que sugiere que la tiroides es la principal fuente de autoanticuerpos in vivo, sin embargo, también la médula ósea y los nodulos linfáticos yuxtatiroides a la glándula tiroides son una fuente de anticuerpos, esto genera en muchos pacientes disfunción tiroidea de difícil control o autoinmunidad en órganos a distancia a pesar de que tengan tiroidectomía, llevando a estos a una gran morbimortalidad.

Esta patología en la edad pediátrica al ser poco prevalente se sabe menos de su inmunofisiopatología lo que lleva a pensar que en esta edad no es necesario dar tratamiento específico y solo se dejan en observación, llevando a los pacientes pediátricos a desarrollar disfunción tiroidea de manera temprana así como urticaria crónica o daño a otro órgano blanco llevando a mayor morbimortalidad.

Al contrario, es más probable que en la población adulta se de tratamiento específico de manera temprana, seguramente por que se conoce más su fisiopatología en esta edad.

VIII. JUSTIFICACIÓN

La tiroiditis autoinmune es una enfermedad que causa gran morbimortalidad y se presenta con signos y síntomas como bocio palpable (90% casos), ansiedad, irritabilidad, insomnio, taquicardia, temblor, signos de oftalmopatía, etc, además se ha observado distiroidismo de difícil control o autoinmunidad en órganos distantes como urticaria crónica autoinmune.

por otro lado se ha observado que la respuesta de citocinas del sistema inmune innato en la infancia tiene principalmente respuesta antiinflamatoria a la estimulación la cual cambia hasta los 5 años de edad, podría haber un comportamiento diferente en la inmunofisiopatología autoinmune en niños.

Al comprender más sobre su fisiopatología nos dará la pauta para iniciar tratamiento específico temprano en edad pediátrica con mayor seguridad.

Es por esto la importancia de conocer el comportamiento de la subpoblación de linfocitos en la tiroiditis autoinmune de la población pediátrica, además nos ayudará a comprender más esta enfermedad y en un futuro crear nuevos tratamientos.

IX. HIPOTESIS:

H1: Todos los niños con tiroiditis autoinmune se observa disminución en los niveles periféricos de CD4+CD8-, CD4-CD8+ y una relación CD4+/CD8+ aumentada.

Todos los niños con tiroiditis autoinmune se observa disminución en los niveles periféricos de CD19+ Y CD56+CD16+.

X. OBJETIVOS:

X.I OBJETIVO GENERAL:

Observar si existe alteración en la subpoblación de linfocitos en pacientes pediátricos con tiroiditis autoinmune

X.II OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- 1.- Determinar si en todos los pacientes pediátricos con tiroiditis autoinmune tiene una disminución de los niveles periféricos de CD4+CD8+ y CD4-CD8+
- 2.- Determinar si en todos los pacientes pediátricos con tiroiditis autoinmune tienen disminución de los niveles periféricos de CD19+.
- 3.- Determinar si en todos los pacientes pediátricos con tiroiditis autoinmune tienen disminución de los niveles periféricos de CD16+CD56+

XI. METODOLOGÍA

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, observacional y comparativo en un periodo de 10 años, de enero del 2009 a julio del 2019 en pacientes con tiroiditis autoinmune de 3 a 17 años en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ciudad de México.

Se revisaron expedientes electrónicos de consulta externa del servicio de inmunología clínica y alergia, en un periodo de 10 años, se consideraron pacientes con tiroiditis autoinmune en los que se les encontró elevación de al menos uno de los anticuerpos antitiroideos: anti TPO, anti TG o anti TSHr.

(valores de referencia tomados como normales en el anexo, apéndice A).

Una vez obtenido al grupo total, se revisaron los valores de la subpoblación de linfocitos: CD3, CD4+CD8-, CD4-CD8+, relación CD4/CD8, CD19+, CD16+CD56+ en pacientes con tiroiditis autoinmune al momento del diagnóstico y se comparó con un grupo control de pacientes pediátricos sanos que contaban con niveles de subpoblación de linfocitos, además se interpretó el perfil tiroideo tomado al momento del diagnóstico y se estratificó en eutiroideo, hipotiroideos e hipertiroideos (de acuerdo a los criterios de interpretación que se muestran en el anexo, apéndice A), obteniéndose 91 pacientes, sin embargo, se excluyeron a 17 pacientes por expediente incompleto o no cumplían criterios de tiroiditis autoinmune; completándose la muestra en 73 pacientes y se comparó con 72 pacientes sanos del grupo control, conformando la muestra con un total de 145 pacientes.

Anticuerpos en la enfermedad de Graves-Basedow

- Anticuerpos antitiroglobulina
- Anticuerpos antimicrosomales
- Inmunoglobulina estimulante del crecimiento tiroideo (TSI)
- Inmunoglobulina exoftalmógena
- Inmunoglobulina asociada a la dermatopatía

Anticuerpos en la tiroiditis de Hashimoto

- Anticuerpos antitiroglobulina
- Anticuerpos antimicrosomales

Figura 1: criterios para el diagnóstico de tipo de tiroiditis

Para el diagnóstico del tipo de enfermedad autoinmune se ocuparon los siguientes criterios:

- 1.- Enfermedad de Graves: aquellos que tenían elevación de Anti-TSHr independientemente de la elevación o no de los otros anticuerpos.
- 2.- Tiroiditis de Hashimoto: aquellos pacientes en los que se elevaron anticuerpos Anti-TPO o Anti-TG sin elevar anticuerpos Anti-TSHr (Fig 1) (47)

XI.I CALCULO DE MUESTRA:

El cálculo de la muestra se hizo con base en el total de pacientes con el diagnóstico de tiroiditis autoinmune y un grupo control de pacientes sanos en la edad pediátrica del 9 de enero del 2009 Al 22 de julio del 2019 en el Servicio de Inmunología Clínica y Alergia, lo anterior evidenció el siguiente resultado:

73 pacientes atendidos con tiroiditis autoinmune.

72 pacientes sanos.

Haciendo un total de 145 pacientes

Aplicamos la fórmula para estudio observacional descriptivo con variable principal de tipo cuantitativo con una población finita.

$$n = \frac{N Z^2 pq}{d^2 (N - 1) + Z^2 pq}$$

n= tamaño de la muestra.

N= tamaño de la población.

Z= valor de Z crítico, calculado por tablas. (Nivel de confianza del 95%)

d= nivel de precisión absoluta (95%)

p= proporción aproximada del fenómeno en estudio en la población de referencia

q= proporción de la población de referencia que no presenta el fenómeno en estudio (1-p)

se otorgara un valor p= 0.5 y de q= 0.5

% Error	Nivel de Confianza	Valor de Z calculado en tablas
1	99 %	2.58
5	95 %	1.96
10	90 %	1.645

%	Valor d
90	0.1
95	0.05
99	0.001

$$n = (145)(1.96)^2(0.5)(0.5)/(0.05)^2(145-1)+(1.96)^2(0.5)(0.5)$$

$$n = 105 + 10\% \text{ (agregado por probables pérdidas)} = \underline{115 \text{ individuos}}$$

XI.II POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes de 3 a 17 años con diagnóstico clínico y de laboratorio de tiroiditis autoinmune y que cuenten con niveles de subpoblación de linfocitos

XI.III UNIVERSO DE TRABAJO

Expedientes de los pacientes del área de consulta externa del servicio de inmunología clínica y alergia del centro médico nacional 20 de noviembre, ISSSTE.
Pacientes sanos que cuentan con niveles de tiroiditis autoinmune.

XII. CRITERIOS

XII.I CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes con edad de 3 a 17 años de cualquier género con diagnóstico clínico y de laboratorio de tiroiditis autoinmune.

Paciente que cuenten con niveles de subpoblación de linfocitos

Pacientes que cuenten con perfil tiroideo

Expediente electrónico completo

XII.II CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes mayores a 18 años

Pacientes menores de 3 años

Pacientes que iniciaron tratamiento inmunosupresor antes de la toma de subpoblación de linfocitos.

Pacientes con infección activa al momento de la toma de la subpoblación

Pacientes que tengan diagnóstico de inmunodeficiencia humoral o celular

Pacientes con patología oncológica activa o inactiva

XII.III CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

NO APLICA

XIII. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

Género

Definición conceptual: Sexo de asignación al individuo, hombre o mujer.

Definición Operativa: Género consignado en el expediente.

Tipo de variable: cualitativa, nominal dicotómica, independiente.

Unidad de medición: 1: Hombre, 2: Mujer.

2. Edad

Definición conceptual: El número de años cumplidos, referidos por el paciente desde su nacimiento a la fecha de realización del estudio.

Definición operativa: El número de años cumplidos consignado en el expediente a la fecha de realización del estudio.

Escala de medición: Cuantitativa discontinua, independiente.

Unidad de medición: Años vividos.

3. CD3+

Definición conceptual: Linfocito que expresa la molécula CD3 como marcador.

Definición operativa: Reporte de células por citometría de flujo CD3+.

Tipo de variable: Cualitativa, ordinal, dependiente.

Escala de medición: cel/ μ L.

Valores normales: 865-2463 cel/ μ L.

Linfocito CD4+CD8-

Definición conceptual: Linfocito que expresa la molécula CD4 como marcador.

Definición operativa: Reporte de células por citometría de flujo CD4+.

Tipo de variable: Cualitativa, ordinal, dependiente.

Escala de medición: cel/ μ L.

Valores normales: 457-1536 cel/ μ L.

Codificación: 0: Normal, 1: Valor Disminuido, 2: Valor Elevado

5. Linfocito CD4-CD8+

Definición conceptual: Linfocito que expresa la molécula CD8 como marcador.

Definición operativa: Reporte de células por citometría de flujo CD8+.

Tipo de variable: Cualitativa, ordinal, dependiente. Escala de medición: cel/ μ L.

Valores normales: 280-1189 cel/ μ L.

Codificación: 0: Normal, 1: Valor Disminuido, 2: Valor Elevado

6. Linfocito CD19+

Definición conceptual: Linfocito que expresa la molécula CD19 como marcador.

Definición operativa: Reporte de células por citometría de flujo CD19+.

Tipo de variable: Cualitativa, ordinal, dependiente.

Escala de medición: cel/ μ L.

Valores normales: 121-735 cel/ μ L.

Codificación: 0: Normal, 1: Valor Disminuido, 2: Valor Elevado

7. Célula CD16+/56+

Definición conceptual: Linfocito que expresa las moléculas CD16 y CD56 como marcadores.

Definición operativa: Reporte de células por citometría de flujo CD16+/CD56+.

Tipo de variable: Cualitativa, ordinal, dependiente.

Escala de medición: cel/ μ L.

Valores normales: 69-705 cel/ μ L.

Codificación: 0: Normal, 1: Valor Disminuido, 2: Valor Elevado

10.- Anti receptor de TSH (ANTI THSr)

Definición conceptual: inmunoglobulina G1 contra el receptor de TSH

Definición operativa: Reporte por método de ELISA

Tipo de variable: Cualitativa, ordinal, dependiente.

Escala de medición: UI/OMS

Valores normales: <1.0 UI/OMS

Codificación: 0: Normal, 1: Valor Disminuido, 2: Valor Elevado

9.- Anti peroxidasa (AC. ANTI-TPO)

Definición conceptual: Anticuerpos contra la enzima peroxidasa de tiroides.

Definición operativa: Reporte por método de ELISA

Tipo de variable: Cualitativa, ordinal, dependiente.

Escala de medición: UI/mL.

Valores normales: <100 ul/ml

Codificación: 0: Normal, 1: Valor Disminuido, 2: Valor Elevado

11.- Anti tiroglobulina (ANTI TG)

Definición conceptual: Anticuerpos dirigidos directamente contra la tiroglobulina

Definición operativa: Reporte por método de ELISA

Escala de medición: UI/OMS

Valores normales: < 34 UI/OMS

Codificación: 0: Normal, 1: Valor Disminuido, 2: Valor Elevado

12.- Hormona estimulante de tiroides

Definición conceptual: proteína dirigida hacia el receptor de TSH

Definición operativa: Inmunofluorometría

Tipo de variable: Cualitativa, ordinal, dependiente.

Escala de medición: mUI/L

Valores normales: 0.2-0.5 mUI/L

Codificación: 0: Normal, 1: Valor Disminuido, 2: Valor Elevado

13- Tiroxina (T4)

Definición conceptual: Medición de T4 en sangre periférica

Definición operativa: Electroquimioluminiscencia.

Tipo de variable: Cualitativa, ordinal, dependiente.

Escala de medición: 4.5-12.5 μ g/dl

Codificación: 0: Normal, 1: Valor Disminuido, 2: Valor Elevado

14.- Triyodotironina (T3)

Definición conceptual: Medición de T4 en sangre periférica

Definición operativa: Electroquimioluminiscencia.

Tipo de variable: Cualitativa, ordinal, dependiente.

Escala de medición: µg/dl.

Valores normales: 84-172 µg/dl.

Codificación: 0: Normal, 1: Valor Disminuido, 2: Valor Elevado

XIV. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para la descripción de las características generales se utilizaron medidas de tendencia central y porcentajes de ambas poblaciones.

Se realizaron análisis, se construyeron tablas de contingencia para las variables cuantitativas ordinales a estudiar (CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD16+/56) y se compararon con las mismas variables de un grupo control sano, a través de correlación con prueba de Wilcoxon, las diferencias fueron consideradas estadísticamente significativas por: $p < 0.05$, $P < 0.01$, $p < 0.001$.

Todos los datos se procesaron en el programa SPSS ver. 21.

XV. ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio fue diseñado observando los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos establecido en las normas de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, octubre 1975, la 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983, 41ª Asamblea Médica Mundial Hong Kong, Septiembre 1989, 48ª asamblea general Somerset West, Sudáfrica, Octubre 1996 y la 52ª Asamblea General Edimburgo, Escocia, octubre 2000.

También durante la realización del presente se observaron de manera cuidadosa las directivas de las Buenas Prácticas Clínicas de la conferencia internacional de Armonización y el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud de los Estados Unidos Mexicanos, en ejercicio de la facultad que confiere al Ejecutivo Federal la fracción I del Artículo 89 de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos y con fundamento en el Capítulo III, Artículo 34 donde se marcan las disposiciones generales de ética que deben cumplirse en toda investigación en seres humanos y menores de edad, además del artículo 17.

Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio.

Para efectos de este Reglamento, las investigaciones se clasifican en las siguientes categorías;

1) De acuerdo a la declaración de Helsinki, la investigación biomédica realizada en este protocolo se realizó bajo los principios aceptados universalmente y está basada en un conocimiento minucioso de la literatura científica.

2) De acuerdo a la declaración de Helsinki, la investigación Biomédica que se realizara en este protocolo se presentara a consideración, comentario y guía del comité de investigación.

3) De acuerdo a las directivas de las Buenas Prácticas Clínicas, para la realización de este protocolo los posibles riesgos e inconvenientes se sopesaron con los beneficios que se anticipa obtener para los sujetos del estudio y para la sociedad en general.

4) De acuerdo a las directivas de las Buenas Prácticas Clínicas, para la realización de este protocolo la seguridad y el bienestar de los sujetos del estudio son los más importante y prevalecerán sobre los intereses de la ciencia y la sociedad.

5) Al publicar los resultados del protocolo, se preservará la exactitud de los datos y de los resultados obtenidos.

6) La información disponible antes del estudio sobre un producto de esta investigación está justificada para apoyar la propuesta de realizar el estudio

7) Los conocimientos están fundamentados en bases científicas razonables.

8) Se inició hasta que se obtuvo la aprobación por los comités de investigación y de ética.

9) Toda la información del estudio clínico será documentada y archivada de tal manera que permita la elaboración de informes, la cual podrá ser verificada e interpretada.

10) Se mantendrá la confidencialidad de los datos que permita la identificación de los sujetos del estudio.

El estudio se considera como una investigación sin riesgo de acuerdo a lo estipulado en el artículo 17 (Fracción III) de la LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE INVESTIGACION PARA LA SALUD.

Considerando como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este protocplo, la investigación se considera sin riesgo, ya que se emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio.

Los datos clínicos y personales serán manejados exclusivamente por los investigadores de este protocolo, y serán utilizados sólo para las finalidades

necesarias en el tratamiento estadístico del estudio. No se hará un mal uso de esta información, ni será alterada, distribuida o comercializada.

XVI. CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Por el tipo de estudio (sin riesgo) no amerita obtener consentimiento informado de los participantes.

El protocolo fue sometido al Comité de Ética y Bioseguridad del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre"; obteniendo aprobación con registro número: 170.2020 comprendido el estudio en el Reglamento de la Ley General de Salud. La información recabada de los expedientes clínicos se manejará en forma confidencial y será presentada en forma anónima.

XVII CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

XVIII CONDICIONES DE BIOSEGURIDAD

El trabajo de investigación fue sometido para su aprobación por los comités hospitalarios del C.M.N. 20 de Noviembre.

Este estudio no representa ningún riesgo a los pacientes por tratarse de un estudio retrospectivo, los pacientes no serán sometidos a ninguna intervención. Por la naturaleza del estudio no se requirió de consentimiento informado.

XIX. RECURSOS:

XIX.I HUMANOS:

- Médico residente de inmunología clínica y alergia

Documentación bibliográfica, elaboración de protocolo, análisis, gráficas, y conclusiones.

- Profesor titular y profesor adjunto del curso

Evaluación de metodología, grafías y correcciones en general

XIX.II MATERIALES:

- Equipo de cómputo
- Expedientes electrónicos
- Programas de estadística
- Bolígrafos, libretas.

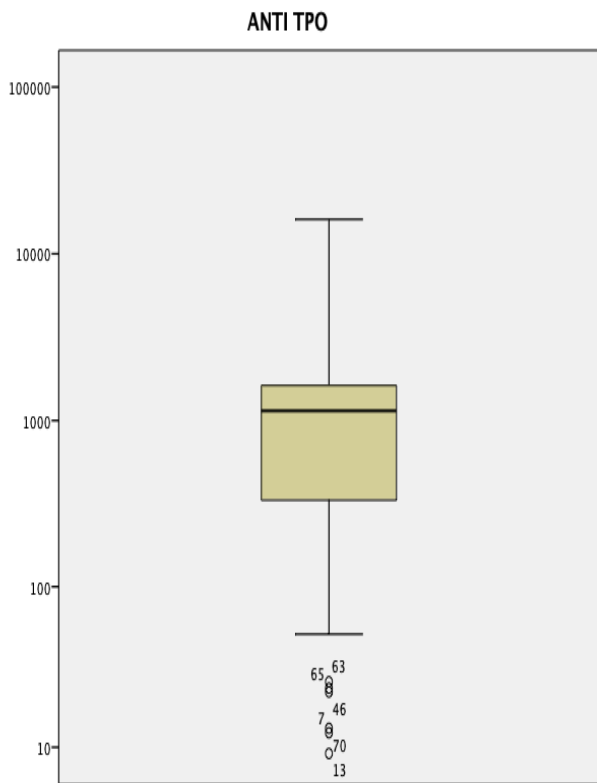
XX. RESULTADOS:

Se evaluaron 145 pacientes de los cuales 73 pacientes con tiroiditis autoinmune y 72 pacientes sanos del grupo control con las siguientes características generales como se muestra en la tabla 1

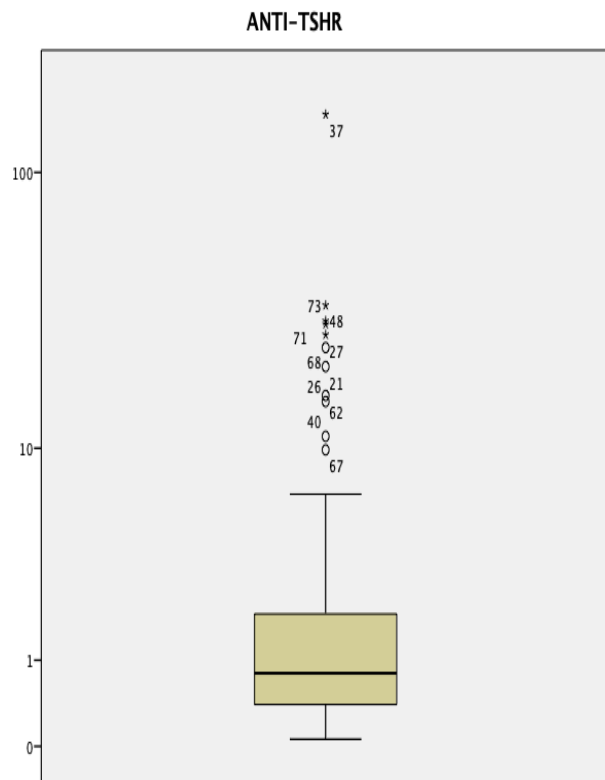
	PACIENTES CON TIROIDITIS AUTOINMUNE	GRUPO CONTROL SANO
n	73(100%)	72(100%)
EDAD	13±4	11±7
FEMENINOS	47(64%)	27(37%)
MÁSCULINOS	26(35%)	45(62%)
2-6 años	4 (5.4%)	6 (8.3%)
7-12 años	19 (26%)	25(34.7%)
13-17 años	50 (68.4%)	40 (55.5%)

Tabla 1: Características generales de la población en pacientes con tiroiditis autoinmune y grupo control

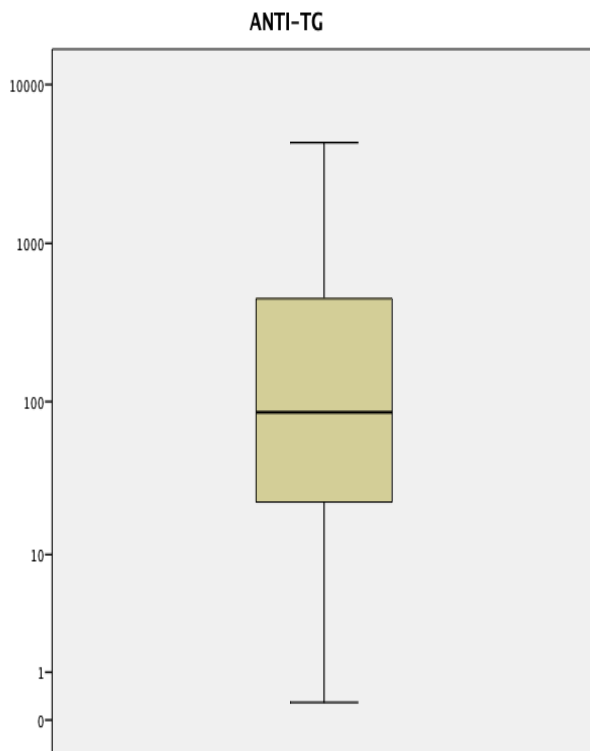
En la figura 2 se muestra a los pacientes con diagnóstico de Tiroiditis Autoinmune en donde se observa claramente la elevación en los niveles de anticuerpos anti tiroideos. La media para ANTI TPO de 1327 UI/OMS, ANTI-TSHR con media de 6.1 UI/L y ANTI-TG con una media de 327 UI/OMS.



Media: 1327 (9-16.8) UI/OMS



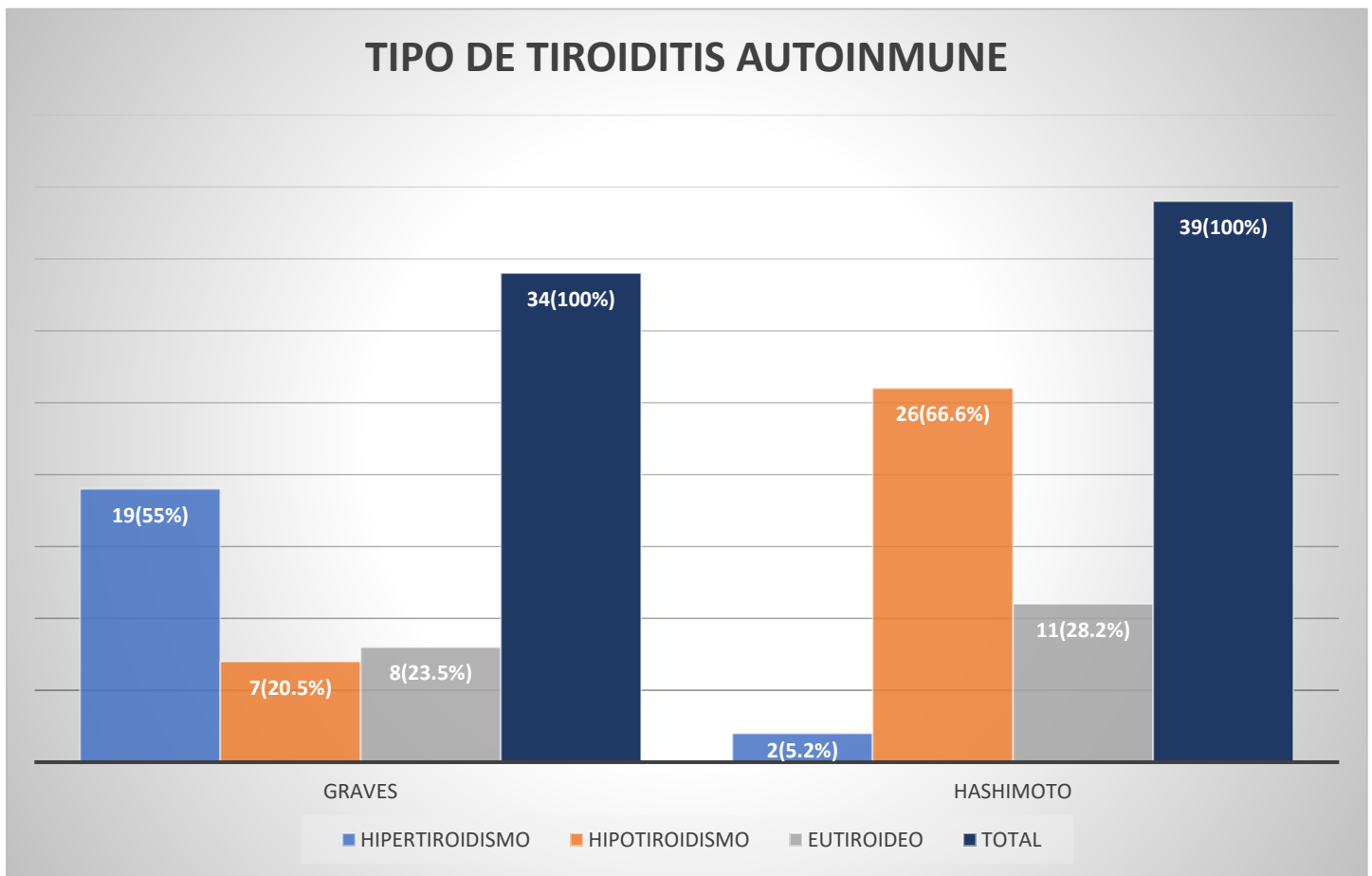
Media: 6.1 (0-160) UI/ml



Media: 327(10-) UI/OMS

Figura 2: Media de niveles de anticuerpos anti tiroideos

TIPO DE TIROIDITIS AUTOINMUNE



Grafica 1: Tipos de tiroiditis autoinmune y disfunción tiroidea

De acuerdo con la elevación de los anticuerpos relevantes se dividió en: Enfermedad de Graves que correspondió a un 46.5% y tiroiditis de Hashimoto con un 53.4% de la población total.

Y dividiéndolos por alteración tiroidea y tipo de tiroiditis se observó:

- 1.- Enfermedad de Graves: 19(55%) fueron hipertiroides, 7(20.5%) fueron hipotiroides y 8(23.5%) eutiroides al momento del diagnóstico
- 2.- Los pacientes diagnosticados como tiroiditis de Hashimoto fueron 39 (100%) del total de los pacientes, de los cuales 2(5.2%) hipertiroidismo, 26(66.6%) fueron hipotiroides y 11(28.2%) eutiroides al momento del diagnóstico. (Grafica 1)

Se compararon los resultados por correlación de Wilcoxon y se observó que existe diferencia estadísticamente significativa en los niveles de subpoblación de linfocitos entre los pacientes con tiroiditis autoinmune y el grupo control (Tabla 2).

Se dividieron en tipo de linfocitos: En los linfocitos totales (CD3+) hay una disminución de estos en sangre periférica comparados con el grupo control, presento una media en pacientes con tiroiditis autoinmune de 1765 ± 764 y el grupo control de 2091 ± 901 con diferencia estadísticamente significativa para ambos grupos con una $p= 0.03$ (fig. 3). Con respecto a los linfocitos colaboradores (CD4+CD8-) hay una disminución de estos en sangre periférica con respecto al grupo control, con una media en tiroiditis autoinmune de 956 ± 502 y el grupo control de 1123 ± 548 mostrando una diferencia estadísticamente significativa con una $p= 0.02$ (fig 4). En los linfocitos citotóxicos también hubo disminución de estos en sangre periférica con respecto al grupo control, presentando una media en tiroiditis autoinmune de 681 ± 314 y el grupo control de 810 ± 347 con una $p= 0.04$ (fig 5).

En la relación CD4+/CD8+ no se observó disminución estadística significativa entre ambos grupos con una media $1.56 \pm$ para tiroiditis autoinmune y $1.41 \pm$ para el grupo control con una $p= 0.2$, esto es generado por que en los pacientes con tiroiditis autoinmune disminuyó ambas células: CD4 y CD8 no habiendo diferencia entre su relación. (Fig 6)

Por último se hizo correlación entre los linfocitos B (CD19+) y las células NK (CD56+CD16+), en los cuales se observó disminución de estos en sangre periférica en los pacientes con tiroiditis autoinmune con una media para CD16+CD56+ Tiroiditis 333 ± 339 y Grupo control media 431 ± 307 (fig 7) y CD19+ Tiroiditis: 428 ± 28 y Grupo control Media 681 ± 87 (fig 8), ambos una p de 0,004 y 0.0001 respectivamente.

Aquellos pacientes con diagnóstico de tiroiditis autoinmune que fueron divididos en enfermedad de Graves y tiroiditis de Hashimoto se hizo correlación en los niveles de subpoblación de linfocitos entre estas dos donde no se observó diferencias significativas (tabla 2)

Se dividieron en tipo de linfocitos: linfocitos totales (CD3+) se observa una media 1727 ± 637 para enfermedad de Graves y tiroiditis de Hashimoto una Media 1799 ± 866 , no se observa diferencia significativa con una $p=0.9$ (Fig. 9) con respecto a los linfocitos CD4+CD8- se observa disminución de estos en tiroiditis de Hashimoto con respecto a enfermedad de Graves con una media en la enfermedad de Graves de 800 ± 1582 y en tiroiditis de Hashimoto de 741 ± 533 , observando diferencia significativa con una p de 0.001 (Fig. 10). Los niveles de linfocitos citotóxicos (CD4-CD8+) presentan una media 688 ± 343 en enfermedad de Graves y tiroiditis de Hashimoto de 692 ± 292 , no se observa disminución significativa con una $p= 0.5$, (Fig.11). En la relación CD4/CD8 si se observa diferencia entre estas dos con una media para enfermedad de Graves de 1.7 ± 0.58 y para Hashimoto de 1.41 ± 0.5 con una $p=0.02$, esto se relaciona con la disminución de CD4+ en esta (Fig. 12). Por último se realizó correlación entre los niveles de linfocitos NK (CD56+CD16+) y linfocitos B(CD19+), ambas con una media para CD56+CD16+ en enfermedad de Graves 354 ± 439 y Hashimoto de 307 ± 22 (Fig. 13), para CD19+, Graves de 434 ± 218 y Hashimoto 423 ± 27 (Fig 14), ambas con una p de 0.5 y 0.9 respectivamente, no habiendo diferencia significativa en esta dos.

SUBP.DE LINFOCITOS	CONTROL SANO	TIROIDITIS AUTOINMUNE TOTAL	ENF. GRAVES	TIR. HASHIMOTO
CD3+	2091 (741-6773) cel/ μ l	1765 (54-4754) cel/ μ l	1727 (3015-433) cel/ μ l	1799 (54-4754) cel/ μ l
CD4+CD8-	1123 (359-4007) cel/ μ l	956 (247-3693) cel/ μ l	800 (553-1584) cel/ μ l	741(265-3696)cel/ μ l
CD4-CD8+	810 (184-2381) cel/ μ l	681 (19-1571) cel/ μ l	668 (124-1571) cel/ μ l	692 (19-1312) cel/ μ l
CD19+	681 (87- 4111) cel/ μ l	428 (42-1744) cel/ μ l	434 (42-1089) cel/ μ l	423 (28-1074) cel/ μ l
CD56+CD16+	431 (90-1710) cel/ μ l	333 (34-2669) cel/ μ l	364 (70- 2669) cel/ μ l	307 (34- 918) cel/ μ l
RELACIÓN CD4+/CD8+	1.41 (0.73-2.70)	1.56 (0.71-3.62)	1.74 (0.77-2.90)	1.41(0.71-3.62)

Tabla 2: Niveles periféricos de subpoblación de linfocitos en pacientes con tiroiditis autoinmune, enf. Graves, tir. Hashimoto y grupo control

CORRELACIÓN DE LA SUBPOBLACIÓN DE LINFOCITOS PERIFÉRICOS EN PACIENTES CON TIROIDITIS AUTOINMUNE Y EL GRUPO CONTROL.

CD3+

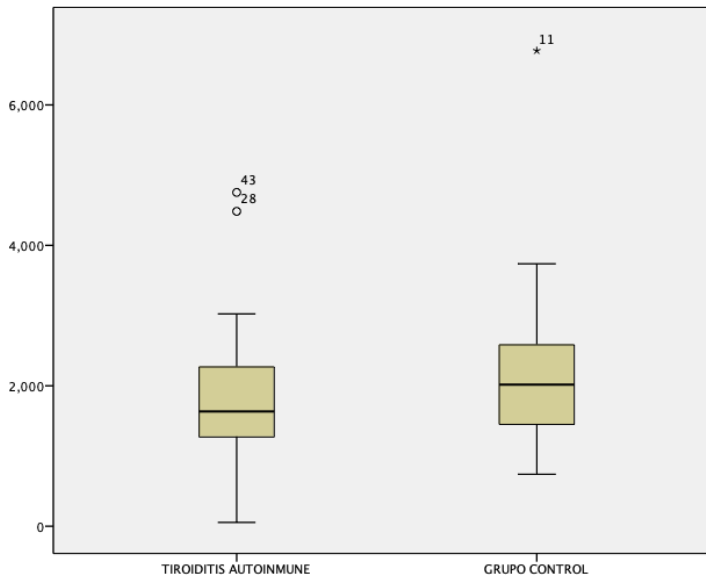


Fig 3: Correlación de linfocitos CD3+ en pacientes con tiroiditis autoinmune n=73 y grupo control n=72. Z= -2.4. **p= 0.03**

CD4+ CD8-

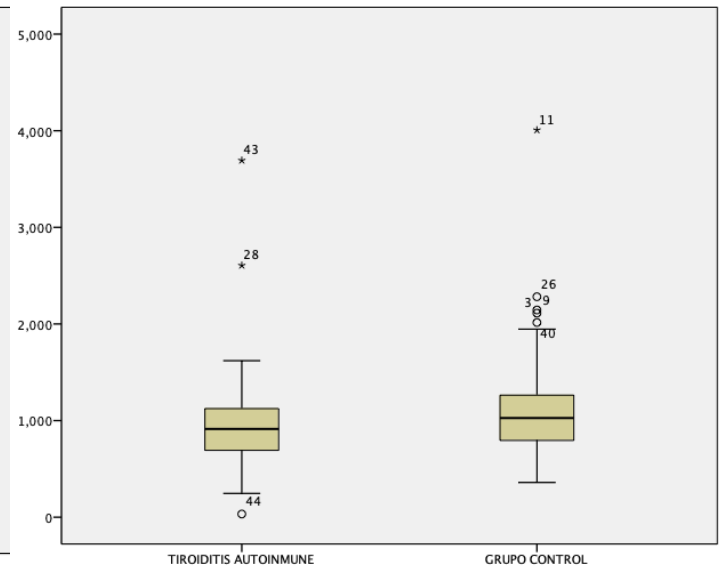


Fig 4: Correlación de linfocitos CD4+CD8- en pacientes con tiroiditis autoinmune n=73 y grupo control n=72, Z= -2.2. **p= 0.02**

CD4- CD8+

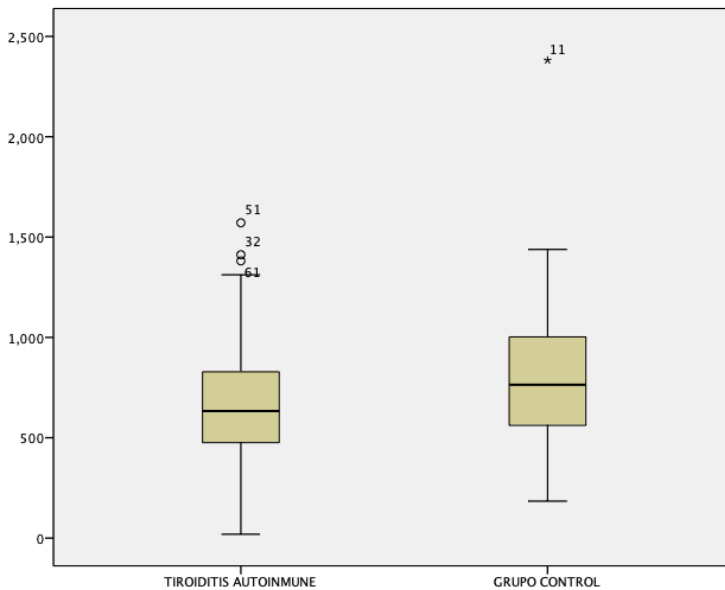


Fig 5: Correlación de linfocitos CD4-CD8+ en pacientes con tiroiditis autoinmune n=73 y grupo control n=72. Z= -2.0. **p= 0.04**

RELACIÓN CD4+/CD8+

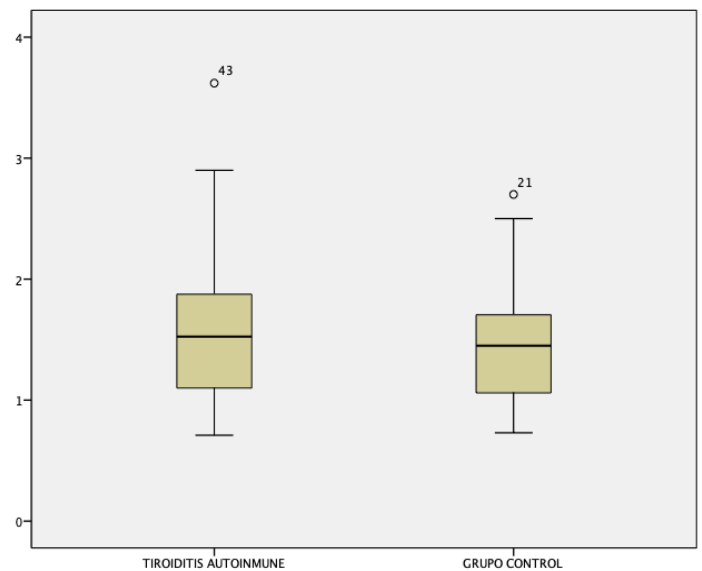


Fig 6: Correlación de la relación CD4+/CD8+ en pacientes con tiroiditis autoinmune n=73 y grupo control. n=72 Z= -1.1. **p= 0.2**

CD56+ CD16+

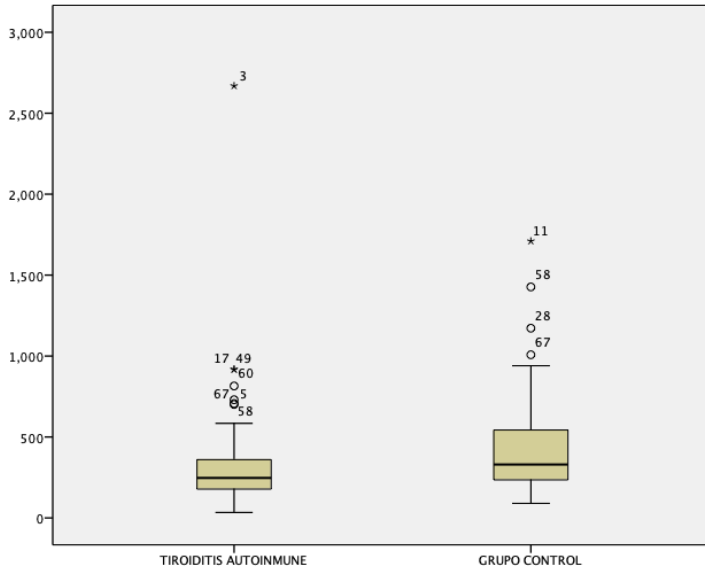


Fig 7: Correlación de CD56+CD16+ en pacientes con tiroiditis autoinmune n=73 y grupo control n=72. Z= -2.8. p= 0.004

CD19+

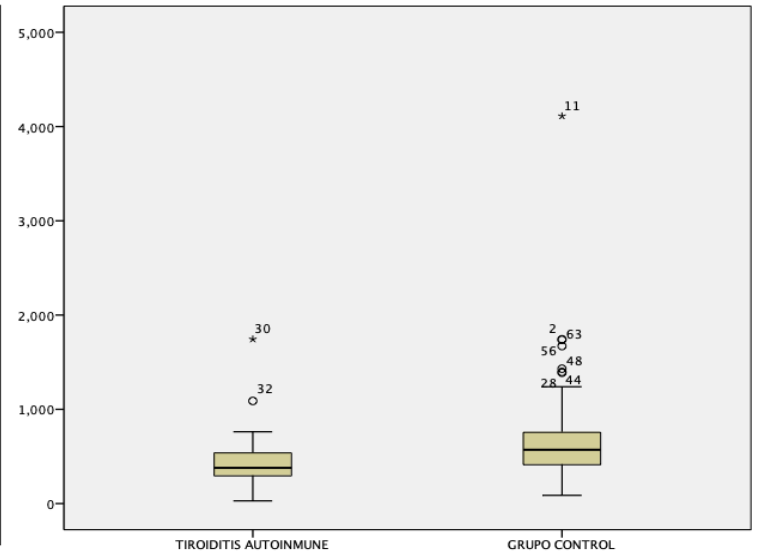


Fig 8: Correlación de CD19+ en pacientes con tiroiditis autoinmune n=73 y grupo control n=72. Z= -4.0 p= 0.0001

CORRELACIÓN DE LA SUBPOBLACIÓN DE LINFOCITOS SEGÚN EL TIPO DE TIROIDITIS AUTOINMUNE: ENFERMEDAD DE GRAVES Y TIROIDITIS DE HASHIMOTO.

CD3+

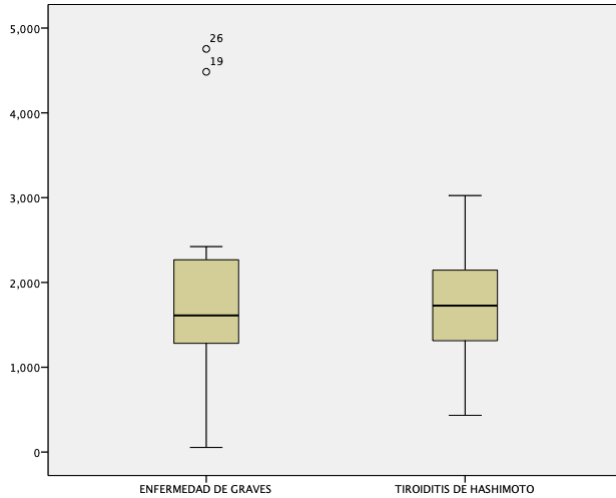


Fig 9: Correlación de CD3+ en pacientes con enfermedad de Graves n=34 y tiroiditis de Hashimoto n=39.

CD4+ CD8-

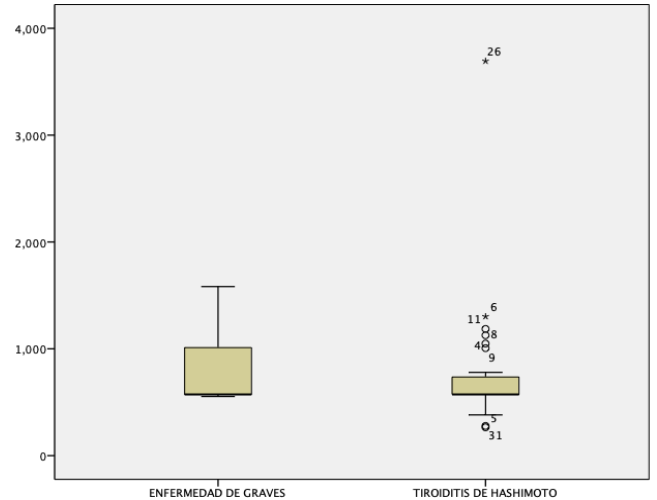


Fig 10: Correlación de niveles CD4+CD8- en pacientes con enfermedad de Graves n=34 y tiroiditis de Hashimoto n=39. $Z = -2.4$. $p = 0.01$

CD4- CD8+

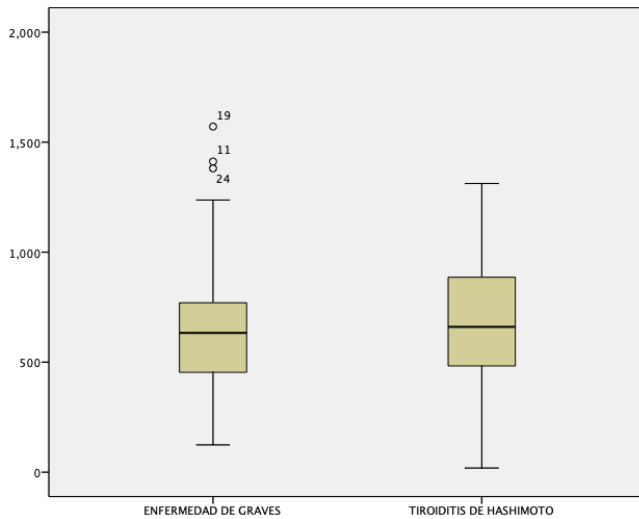


Fig 11: Correlación de niveles CD4+CD8+ en pacientes con enfermedad de Graves n=34 y tiroiditis de Hashimoto n=39. $Z = -0.5$. $p = 0.5$

RELACIÓN CD4+/CD8-

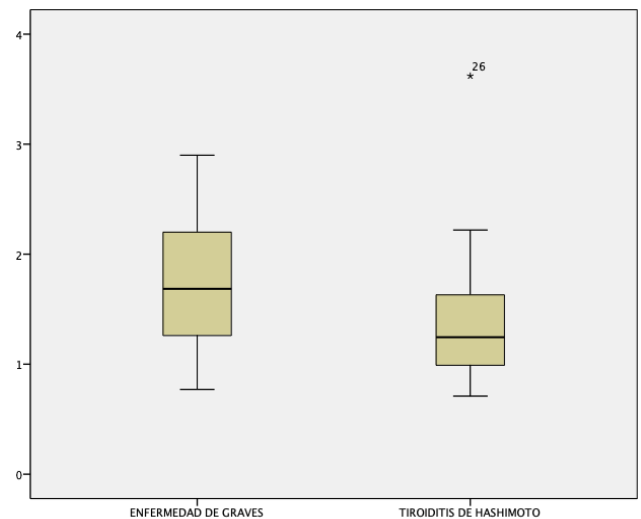


Fig 12: Correlación de niveles de relación CD4+/CD8+ en pacientes con enfermedad de Graves n=34 y tiroiditis de Hashimoto n=39. $Z = -2.3$. $p = 0.02$

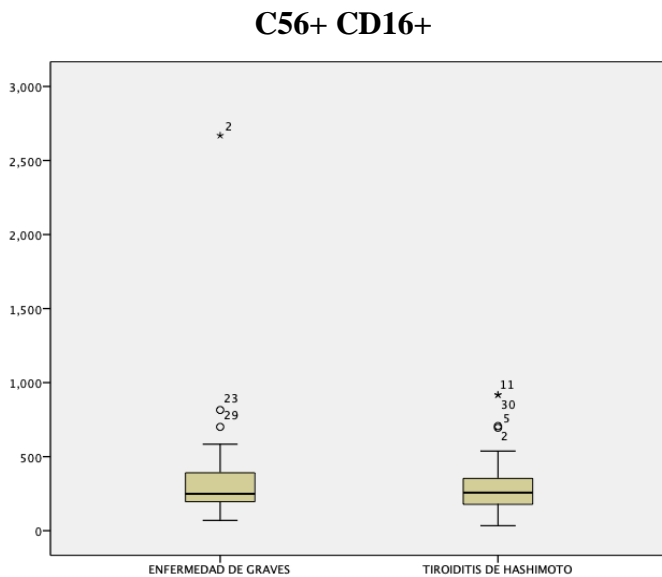


Fig 13: Correlación de niveles de relación CD56+/CD16+ en pacientes con enfermedad de Graves n=34 y tiroiditis de Hashimoto n=39, Z= -0.6.

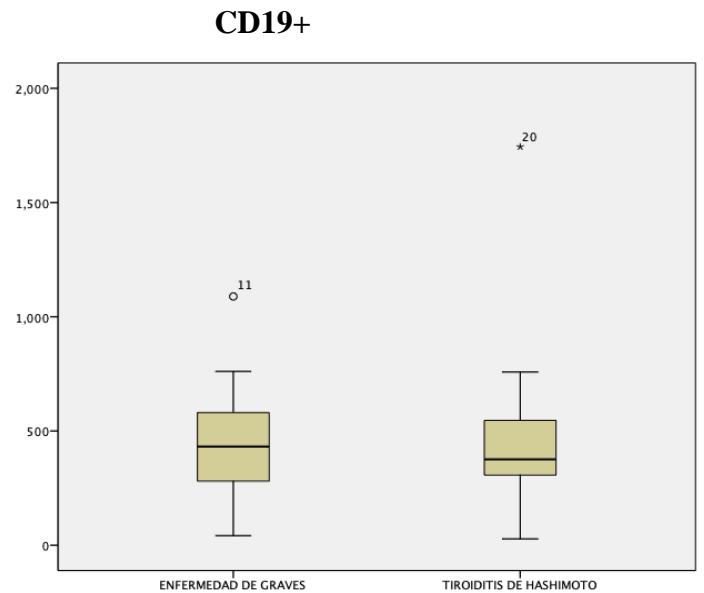


Fig 14: Correlación de niveles de relación CD19+ en pacientes con enfermedad de Graves n=34 y tiroiditis de Hashimoto n=39, Z= 0.05. **p= 0.9**

XXI. DISCUSION

Observamos en nuestro estudio que los resultados fueron muy similares a las estadísticas de pacientes con tiroiditis autoinmune de la población adulta, siendo el sexo femenino más afectado que la población masculina en relación 2:1. Con una media de edad entre los dos grupos de 12 años, además se observó que a mayor edad, mayor probabilidad de presentar tiroiditis autoinmune esto se podría explicar por que el sistema inmune del paciente pediátrico es más inmunorregulador con disminución en la producción de citocinas Th1 las cuales son responsables de los procesos autoinmunes, la madurez inmunológica puede llegar hasta los 6 años de edad siendo similar al adulto, es por esto que observamos que gran parte de los pacientes con esta enfermedad fué mayor a 6 años y conforme el fueron creciendo el porcentaje de la enfermedad fué mayor, siendo la mayoría mayor a 10 años.

También dividimos a los pacientes según el tipo de tiroiditis autoinmune en enfermedad de Graves y tiroiditis de Hashimoto observando que en nuestra población fue un poco más prevalente la tiroiditis de Hashimoto y según la disfunción tiroidea, se presento casi la misma proporción de hipotiroidismo e hipertiroidismo seguido por lo pacientes eutiroideos al momento del diagnóstico.

Por ultimo valoramos los niveles de subpoblación de linfocitos y se comparó con un grupo control de pacientes sanos.

En el estudio se observo que los pacientes pediátricos con tiroiditis autoinme presentaron disminución en los niveles de CD3, CD4+CD8-,CD4-CD8+,CD56+CD16+ con respecto al grupo control, y esto es generado por que en los pacientes con tiroiditis autoinmune hay infiltración de linfocitos a la glandula tiroides inflamandola y generando la clínica característica, esto genera disminución

de estos en sangre periférica, haciendo válida nuestra hipótesis alterna y corroborando que estas células se comportan muy parecido a los pacientes adultos, algo relevante en el estudio es que las células CD19+ también se encuentran bajas y los estudios en los adultos no se alteran.

Además se realizó correlación de la subpoblación de linfocitos según el tipo de tiroiditis en la cual se observa que no hay alteración en los niveles de CD3, CD4-CD8+, CD56+CD16+ CD19+, sin embargo, se observa mayor disminución de los niveles de CD4+CD8- en pacientes con tiroiditis de Hashimoto y por obvias razones la relación CD4+/CD8+ se ve disminuida, todos estos valores fueron estadísticamente significativos.

Estos datos se pueden explicar por que la mayoría de los pacientes en este estudio son mayores a 6 años y estos presentan una respuesta inmune similar a un paciente en edad adulta el cual tiene una respuesta más potente de tipo Th1.

La cantidad de pacientes con tiroiditis autoinmune igual o menores a 6 años en este estudio es del 5% en comparación con el 95% de aquellos mayores a 6 años por esta razón no es viable realizar comparación de estas edades en el estudio, sería relevante realizar un estudio en pacientes pediátricos menores a 6 años en comparación con los mayores a 6 años con tiroiditis autoinmune en donde esperamos ver una respuesta diferente en la subpoblación de linfocitos en menores a 6 años ya que como sabemos tiene una menor respuesta Th1 y mayor expresión de Treg.

XXII. CONCLUSIONES

- Se observa disminución en los niveles periféricos de linfocitos CD3+, CD4+CD8-, CD4-CD8+, CD56+CD16+, CD19+ en pacientes pediátricos con tiroiditis autoinmune en comparación con los pacientes que no padecen esta enfermedad.
- Se observó disminución significativa en los niveles de CD4+CD8- en la tiroiditis de Hashimoto con respecto a la enfermedad de Graves, pero no se observó diferencia en los niveles periféricos de CD3, CD4-CD8+, CD56+CD16+ CD19+ significativa entre esas dos patologías.
- Es importante el diagnóstico de tiroiditis autoinmune y tratamiento temprano en la edad pediátrica por generar inmunodeficiencia celular secundaria, lo que lleva a múltiples comorbilidades como infecciones, cáncer y/o autoinmunidad.

XXIII. ANEXO

APENDICE A

ANTICUERPOS	NIVEL DE REFERENCIA
ANTI-TPO	<100 UI/ oms
ANTI TG	<34 UI/oms
ANTI-TSHR	<1.0 UI/ml
HORMONAS TIROIDEA	
TSH	0.5 – 4.0 mUI/L
T4T	4.5-12.5 ug/dl
T4L	0.89-1.76 ng/dl
T3T	84-172 ng/dl
T3L	2.40-5.60 pg/ml
INTERPRETACIÓN	
HIPOTIROIDISMO	TSH >5.0 mUI/L , T4L: <0.89; T3L: <2.4 ng/dl
HIPERTIROIDISMO	TSH < 0.3 mUI/L , T4L: >1.76; T3L: >5.60 ng/dl

APENDICE B: BASE DE DATOS: PACIENTES CON TIROIDITIS AUTOINMUNE

SEXO	EDAD	DIAGNOSTICOS AGREGADOS	CD3	CD4	CD8	RELACION	CD56/CD4	CD19	ANTI TP	ANTI TS	ANTI	ANTI TPO UL	ANTI TS	ANTI	TSH (U/ml)	T4L (ng/dl)	T4T (ng/dl)	T3L (ng/dl)	T3T (ng/dl)	INTERPRETACION	TIPO DE	
FEMENINO	3	TIROIDITIS AUTOINMUNE	1881	1097	686	1.6	399	483	1228	1.82	23.2	1824	6.1	5.3	6.62	1.01	8.8	0	0.23	HIPOTIROIDISMO	GRAVES	
MASOLINO	17	TIROIDITIS AUTOINMUNE	1730	779	821	0.95	2669	479	116	1.88	0.54	105	4.4	2.2	0.022	2.4	5.7	3.1	154	HIPERTIROIDISMO	GRAVES	
FEMENINO	12	RINITIS ALERGICA	1788	737	933	0.79	353	551	671	0.06	49	1649	0.2	3.65	8.5	1.3	9.85	3.66	91.6	HIPOTIROIDISMO	HASHIMOTO	
MASOLINO	14	VITILIGO	1282	719	455	1.58	707	631	1230	0.7	41.4	1159	0.4	47.8	5.3	0.9	7.6	6.5	210	HIPOTIROIDISMO	HASHIMOTO	
FEMENINO	15	TIROIDITIS AUTOINMUNE	1976	1206	715	1.69	203	613	518	6.16	85	822	0.2	74.8	0.01	74.6	3.49	2.34	73.9	HIPERTIROIDISMO	GRAVES	
MASOLINO	13	DACRODADONITIS IDIOPATICA	2838	1423	1237	1.15	455	510	12.45	3	5.6	24.41	1.5	0.53	4.9	1.05	9.6	5	175	EUTIROIDEO	GRAVES	
FEMENINO	13	VERTIGO	1598	673	594	1.47	281	319	116	0	799	0.22	0	652	8.69	1.2	9	5.5	143	HIPOTIROIDISMO	HASHIMOTO	
FEMENINO	13	HEPATITIS AUTOINMUNE/BOCIO	1970	1127	753	1.5	262	301	605	0.5	12.3	222	0.8	0	2.87	1.03	7.91	3.44	137	EUTIROIDEO	HASHIMOTO	
FEMENINO	16	TIROIDITIS AUTOINMUNE	648	265	332	0.8	695	298	1169	0.06	71.3	1274	0.5	25.5	12.98	0.19	2.7	4.19	95	HIPOTIROIDISMO	HASHIMOTO	
MASOLINO	9	PESO Y TALLA BAJA	2258	1302	798	1.63	149	328	1596	0.5	43.7	1498	0.5	29.5	19	1.02	7.98	5.8	167	EUTIROIDEO	HASHIMOTO	
FEMENINO	15	NOOULO TIROIDEO	1157	620	505	1.23	442	506	2077	0.5	428	2435	0.3	45.1	6.5	1.02	5.65	4.16	104	HIPOTIROIDISMO	HASHIMOTO	
MASOLINO	9	RINITIS ALERGICA	1985	1049	886	1.18	222	404	9.1	1.3	10.6	19.6	1	0	29.5	0.7	4.01	7.29	198	HIPOTIROIDISMO	HASHIMOTO	
FEMENINO	17	DEPRESION	1581	1006	514	1.96	178	286	1974	0.2	86	1018	0.5	86	7.34	0.7	5.1	3.83	98	HIPOTIROIDISMO	HASHIMOTO	
MASOLINO	12	DIABETES MELLITUS 1	1763	1011	633	1.6	277	761	1888	1.3	292	1921	1.6	100	5.65	1.35	8.93	4.44	133	HIPOTIROIDISMO	GRAVES	
FEMENINO	17	SX TORNER	1008	381	473	0.8	86	307	1646	0.08	69.7	1437	0.07	0	13	1.1	9.3	6.8	169.2	HIPOTIROIDISMO	HASHIMOTO	
MASOLINO	11	SX DE DOWN	2423	1186	1202	0.99	917	542	8199	0.6	823	1864	0.9	744	9.59	1.2	10	5.4	218	HIPOTIROIDISMO	HASHIMOTO	
FEMENINO	16	TIROIDITIS AUTOINMUNE	1286	573	617	0.93	360	380	1157	0.2	21.8	791	0.2	5.1	1.75	1.03	8.3	4.5	122	EUTIROIDEO	HASHIMOTO	
MASOLINO	16	RINITIS MIXTA	2336	573	1312	0.71	174	322	416	0.08	470	1615	0.8	23.9	12.9	1.8	0	8.3	279	HIPOTIROIDISMO	HASHIMOTO	
FEMENINO	13	BOCIO	1517	573	526	1.79	193	300	1670	0.2	89.3	673	1.7	13	129.6	3.06	0.9	6.2	3.9	103	EUTIROIDEO	HASHIMOTO
FEMENINO	9	TIROIDITIS AUTOINMUNE	2495	1582	770	2.05	194	379	1884	20.2	398	1131	0.2	109.4	0.005	3.95	19.1	12.6	389	HIPERTIROIDISMO	GRAVES	
FEMENINO	12	RINITIS ALERGICA, ASMA	1082	736	332	2.22	141	397	2841	0.9	865	2133	0	283	21	0.53	9.7	4.47	138	HIPOTIROIDISMO	HASHIMOTO	
MASOLINO	15	SX DUBSON	1553	573	734	0.98	467	327	131	0.06	6.79	125	0.6	10.03	1.59	1.1	8.8	7	182	EUTIROIDEO	HASHIMOTO	
MASOLINO	11	DERMATITIS ATOPICA	1687	779	827	0.94	297	307	130	0.9	9.6	180	0.2	13.8	1.19	1.19	9.33	4.26	149	EUTIROIDEO	HASHIMOTO	
FEMENINO	17	BOCIO DIFUSO	2309	573	1073	1.09	322	465	1073	0.08	16.5	846	0.5	11.2	1.37	1.1	8.7	3.7	95	EUTIROIDEO	HASHIMOTO	
FEMENINO	17	BOCIO DIFUSO	1323	573	361	2.49	160	325	1001	15	4304	1385	11.7	6.82	0.01	2.14	13.3	5.6	190	HIPERTIROIDISMO	GRAVES	
FEMENINO	7	TIROIDITIS AUTOINMUNE	2300	1427	830	1.72	144	577	749	26.4	9.2	165	5.4	167	0.01	0.5	13.3	4.06	104	HIPERTIROIDISMO	GRAVES	
MASOLINO	15	TIROIDITIS AUTOINMUNE	1745	573	592	1.75	224	229	822	0.08	0.29	0	1.43	24.7	0.01	0.9	24	0	147	HIPERTIROIDISMO	GRAVES	
FEMENINO	17	TIROIDITIS AUTOINMUNE	2382	573	983	1.26	329	1744	1517	0.7	609	470	1	142	11.33	1.7	9.4	0	117	HIPOTIROIDISMO	HASHIMOTO	
FEMENINO	13	URTICARIA CRONICA	2067	573	637	2.04	272	603	198	1.4	108	0	1	27	2.81	1.1	6.8	3.3	108	EUTIROIDEO	GRAVES	
FEMENINO	11	POLIGLANDULAS, RINITIS, VITILIGO	3025	1463	1412	1.04	488	1089	1097	3.6	55.1	1354	0.7	0.7	0	0	18.2	4.3	360	HIPERTIROIDISMO	GRAVES	
MASOLINO	17	URTICARIA CRONICA, RINITIS	1367	573	544	1.2	34	594	548	0.08	34.7	1086	0.5	63.6	7.72	1.1	12.1	5.9	187	HIPOTIROIDISMO	HASHIMOTO	
MASOLINO	14	TIROIDITIS AUTOINMUNE	2394	573	1034	1.1	538	3702	1503	0.2	99.4	0	0.1	168	22.1	0.8	5.93	4.4	104	HIPOTIROIDISMO	HASHIMOTO	
FEMENINO	13	POLIGLANDULAR 1, VITILIGO, BOCIO	1222	573	478	1.44	265	617	1737	0.08	33.5	1443	0.2	41.3	1.6	1	3.8	0	129	EUTIROIDEO	HASHIMOTO	
MASOLINO	17	HIPERSENSIBILIDAD A PRINA, BOCIO	1195	573	339	2.2	224	345	1864	1.54	356	549	1.5	55.4	0.007	4.8	24	18.9	511	HIPERTIROIDISMO	GRAVES	
FEMENINO	10	SINDROME DE DOWN	1220	553	632	0.85	247	97	1058	160	537	787	6.5	1282	4.83	1.5	11.9	5.9	234	EUTIROIDEO	GRAVES	
FEMENINO	13	TIROIDITIS AUTOINMUNE	1784	573	619	1.51	188	0	1572	0.2	179	1228	0.2	169	0.03	0.5	19.8	13.5	507	HIPERTIROIDISMO	HASHIMOTO	
FEMENINO	17	TIROIDITIS AUTOINMUNE	1475	573	483	1.94	270	461	1313	0.8	727	580	0.4	23.2	47.5	0.97	6.06	4.8	162	HIPOTIROIDISMO	HASHIMOTO	
MASOLINO	17	RINITIS, ASMA	731	573	269	1.68	195	333	1400	11.1	418	1909	3.4	219	0.005	3.7	18.2	12.1	305	HIPERTIROIDISMO	GRAVES	
FEMENINO	15	BOCIO DIFUSO	1450	573	633	1.1	201	480	882	1.6	648	671	0.92	602	1.95	0.9	12.5	6.01	213	EUTIROIDEO	GRAVES	
FEMENINO	14	BOCIO DIFUSO	1145	573	513	1.1	97	251	1849	0.06	483	1067	1.8	174	0.7	1.29	0	0	0	EUTIROIDEO	GRAVES	
MASOLINO	3	RINITIS ALERGICA	4754	3693	1020	3.62	222	613	216	0.6	17.1	70.6	0.6	9.1	0.086	2.04	10.4	4.2	71.8	HIPOTIROIDISMO	HASHIMOTO	
MASOLINO	17	TIROIDITIS AUTOINMUNE	54	573	19	1.7	214	163	1794	0.4	44.9	1937	0.06	59.2	0.004	1.1	8.9	5.7	162	HIPERTIROIDISMO	HASHIMOTO	
FEMENINO	15	BOCIO MULTINODULAR	1259	573	548	1.2	78	98	265	0.9	53	133	0.6	31.8	2.51	1.39	8.5	5	170	EUTIROIDEO	HASHIMOTO	
FEMENINO	10	RINITIS ALERGICA	1832	989	691	2.43	154	682	22.6	0.8	6.66	24.9	1.5	0	21.66	0.22	9.8	3.2	159	HIPOTIROIDISMO	GRAVES	
MASOLINO	14	ERITEMA FIJO PIGMENTADO	1255	573	827	2.01	154	682	2000	0.08	211	650	0.8	45.9	24	1.2	9.4	12.2	162	HIPOTIROIDISMO	HASHIMOTO	
MASOLINO	10	TIROIDITIS AUTOINMUNE	1331	692	553	1.26	70	515	1654	33.7	20.6	18448	5.9	41.4	0.004	2.96	0	10.2	0	HIPERTIROIDISMO	GRAVES	
FEMENINO	14	PURPURA TROMBOCITOPENICA	1956	573	782	1.43	918	28	51.4	0.7	139	4.6	0	0.17	6.07	1.2	7.5	10.1	182	HIPOTIROIDISMO	HASHIMOTO	
MASOLINO	10	RINITIS ALERGICA	2267	278	293	0.95	196	213	102	0.4	42.2	156	0.7	0	6.7	1.21	9.5	4.9	146	HIPOTIROIDISMO	HASHIMOTO	
MASOLINO	13	COLITIS EOSINOFILICA	2675	573	1571	2.5	205	42	988	0.8	522	1547	2.2	614	9.2	1.3	9.1	0	143	HIPOTIROIDISMO	GRAVES	
MASOLINO	14	TIROIDITIS AUTOINMUNE	1624	573	702	1.07	252	367	187	0	5	0	0	0	7.2	1.3	9.1	4.6	161	HIPOTIROIDISMO	HASHIMOTO	
FEMENINO	12	TIROIDITIS AUTOINMUNE	2271	1397	748	2.8	489	680	489	0.6	72.4	1273	4.56	37.2	13.09	1.31	8.2	13.1	387	HIPOTIROIDISMO	GRAVES	
FEMENINO	14	RINITIS ALERGICAS	2408	573	1081	1.15	272	455	1451	0.5	21.9	1251	0.06	14.8	2.12	0.95	6.2	2.9	71.7	HIPOTIROIDISMO	HASHIMOTO	
FEMENINO	16	OVARIO POLICISTICO	1067	573	313	2.25	251	183	1130	1.3	518	944	7.42	220	10.7	1.06	7.2	4.9	109	HIPOTIROIDISMO	GRAVES	
MASOLINO	13	RINITIS ALERGICA	1489	573	478	1.81	203	336	16085	0.8	292	2471	1	44.8	13.05	1.2	7.3	3.9	103	HIPOTIROIDISMO	HASHIMOTO	
FEMENINO	14	TIROIDITIS AUTOINMUNE	915	573	210	2.9	196	290	1537	1.9	58.6	1579	9.2	106.3	0.004	2.2	15	7.9	253	HIPERTIROIDISMO	GRAVES	
FEMENINO	11	DERMATITIS ATOPICA	2333	996	1240	0.8	730	301	57.2	0.6	116	0	0.06	101	3.73	1.05	5.93	5.09	151	EUTIROIDEO	HASHIMOTO	
FEMENINO	15	TIROIDITIS AUTOINMUNE	1544	573	658	1.26	401	511	522	0.4	63.9	602	0.2	46.4	3	1.16	0	0	0	HIPOTIROIDISMO	HASHIMOTO	
FEMENINO	10	SX DE DOWN	2145	1013	1068	0.95	815	463	496	1.7	300.1	454	0.4	82.7	3.83	1	6.3	5	130	EUTIROIDEO	GRAVES	
MASOLINO	17	RINITIS VASOMOTORA	2577	573	1381	0.77	208	261	453	1	1497	18.3	1.4	4.66	0.004	6	24.2	0	273	HIPERTIROIDISMO	GRAVES	

APENDICE C: BASE DE DATOS: PACIENTES SANOS

SEXO	EDAD	DX BUSQUE	CD3	CD4	CD8	REL CD4	CD5616	CD19
MASCULINO	2	SANO	2598	1700	676	2.5	237	1743
MASCULINO	13	SANO	3415	2112	1132	1.87	697	826
MASCULINO	14	SANO	2436	1085	1130	0.89	255	468
MASCULINO	8	SANO	2179	897	1037	0.87	731	617
FEMENINO	16	SANO	1444	840	538	1.56	201	365
MASCULINO	5	SANO	2280	1081	753	1.44	235	859
MASCULINO	5	SANO	2650	1155	1267	0.91	748	753
FEMENINO	12	SANO	3338	2145	997	2.1	540	0
FEMENINO	14	SANO	2010	1301	655	1.99	0	418
FEMENINO	11	SANO	6773	4007	2381	1.68	1710	4111
MASCULINO	10	SANO	1326	741	494	1.5	159	415
MASCULINO	13	SANO	1476	852	559	1.54	363	478
FEMENINO	16	SANO	741	436	253	1.71	131	153
MASCULINO	14	SANO	1634	958	533	1.8	159	730
MASCULINO	9	SANO	2368	1006	1128	0.89	462	302
MASCULINO	14	SANO	2936	1361	1339	1.02	873	743
FEMENINO	14	SANO	2616	1430	978	1.46	588	676
MASCULINO	15	SANO	1956	1020	707	1.56	610	994
MASCULINO	17	SANO	1456	736	595	1.24	227	590
FEMENINO	12	SANO	2625	1805	664	2.7	304	620
MASCULINO	15	SANO	1252	693	564	1.02	514	525
MASCULINO	14	SANO	757	362	338	1.07	195	105
FEMENINO	16	SANO	1441	741	566	1.31	252	453
FEMENINO	16	SANO	3112	1170	947	1.9	0	0
FEMENINO	15	SANO	3738	2282	1333	1.7	262	1218
MASCULINO	14	SANO	1080	911	820	1.1	254	187
MASCULINO	14	SANO	3096	1947	1007	1.93	1172	1397
MASCULINO	14	SANO	2349	1205	976	1.2	499	571
FEMENINO	11	SANO	2478	1328	998	1.33	95	428
FEMENINO	15	SANO	2697	1219	843	1.51	639	1240
FEMENINO	15	SANO	951	359	444	0.8	219	298
FEMENINO	15	SANO	1285	709	433	1.6	90	176
FEMENINO	16	SANO	2059	1185	769	1.5	359	699
MASCULINO	12	SANO	800	443	411	1.08	271	281
MASCULINO	8	SANO	1604	1009	507	1.99	161	456
MASCULINO	10	SANO	1289	778	413	1.89	431	251
MASCULINO	14	SANO	1507	864	548	1.58	137	542
FEMENINO	9	SANO	3698	2015	1438	1.4	856	1159
FEMENINO	14	SANO	2449	1080	1193	0.9	398	1086
MASCULINO	12	SANO	1753	851	184	1.09	330	721
MASCULINO	9	SANO	939	453	425	1.06	243	256
MASCULINO	3	SANO	3105	1823	988	1.85	493	1431
MASCULINO	10	SANO	1685	811	711	1.14	308	455
MASCULINO	10	SANO	2017	855	1178	0.73	292	497
MASCULINO	11	SANO	2016	1089	1186	0.92	543	701
FEMENINO	17	SANO	2597	1365	859	1.62	721	1388
MASCULINO	14	SANO	1660	763	832	0.9	308	262
MASCULINO	8	SANO	2043	1070	890	1.2	343	614

XXIV. REFERENCIAS BIBLIOGRAFIAS

- 1.- Wiersinga, W. M. (2014b). *Thyroid Autoimmunity. Paediatric Thyroidology*, 26, 139-157.
- 2.- Alessandro Antonelli. (2014). *Autoimmune thyroid disorders. Autoimmunity Reviews*, 1568-1568.
- 3.- McLeod, D. S. A., & Cooper, D. S. (2012). *The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. Endocrine*, 42(2), 252-265.
- 4.- Pasala, P., & Francis, G. L. (2017). *Autoimmune thyroid diseases in children. Expert Review of Endocrinology & Metabolism*, 12(2), 129-142.
- 5.- Mariotti, S., Prinzis, A., Ghiani, M., Cambuli, V. M., Pilia, S., Marras, V., Carta, D., & Loche, S. (2009). *Puberty Is Associated with a Marked Increase of the Female Sex Predominance in Chronic Autoimmune Thyroiditis. Hormone Research*, 72(1), 52-56.
- 6.- De Luca, F., Santucci, S., Corica, D., Pitrolo, E., Romeo, M., & Aversa, T. (2013). *Hashimoto's thyroiditis in childhood: presentation modes and evolution over time. Italian Journal of Pediatrics*, 39(1), 8.
- 7.- Marlen Rivero González (2018) *La función tiroidea en pacientes con enfermedades Autoinmunes, Revista Cubana de Pediatría*;90(3)
- 8.- Hansen, P. S., Brix, T. H., Iachine, I., Kyvik, K. O., & Hegedüs, L. (2006). *The relative importance of genetic and environmental effects for the early stages of thyroid autoimmunity: a study of healthy Danish twins. European Journal of Endocrinology*, 154(1), 29-38.
- 9.- Brix, T. H., & Hegedüs, L. (2012). *Twin studies as a model for exploring the aetiology of autoimmune thyroid disease. Clinical Endocrinology*, 76(4), 457-464.
- 10.- Simmonds, M. J. (2013). *GWAS in autoimmune thyroid disease: redefining our understanding of pathogenesis. Nature Reviews Endocrinology*, 9(5), 277-287.
- 11.- Tomer, Y., Ban, Y., Concepcion, E., Barbesino, G., Villanueva, R., Greenberg, D. A., & Davies, T. F. (2003). *Common and Unique Susceptibility Loci in Graves and Hashimoto Diseases: Results of Whole-Genome Screening in a Data Set of 102 Multiplex Families. The American Journal of Human Genetics*, 73(4), 736-747.
- 12.- Smyth, D., Cooper, J. D., Collins, J. E., Heward, J. M., (2004). *Replication of an Association Between the Lymphoid Tyrosine Phosphatase Locus (LYP/PTPN22) With Type 1 Diabetes, and Evidence for Its Role as a General Autoimmunity Locus. Diabetes*, 53(11), 3020-3023.

13.- Ueda, H., Howson, J. M. M., Esposito, L., Heward, J. (2003). Association of the T-cell regulatory gene CTLA4 with susceptibility to autoimmune disease. Nature, 423(6939), 506-511

14.- Wang, J., Wicker, L. S., & Santamaria, P. (2009). IL-2 and its high-affinity receptor: Genetic control of immunoregulation and autoimmunity. Seminars in Immunology, 21(6), 363-371.

15.- Kochi, Y., Yamada, R., Suzuki, A., Harley, J. B.(2005). A functional variant in FCRL3, encoding Fc receptor-like 3, is associated with rheumatoid arthritis and several autoimmunities. Nature Genetics, 37(5), 478-485.

16.- Simmonds, M., & Gough, S. (2007). The HLA Region and Autoimmune Disease: Associations and Mechanisms of Action. Current Genomics, 8(7), 453-465.

17.- Kawashima, A., Taniqawa, K., Akama, T., Yoshihara, A., Ishii, N., & Suzuki, K. (2011). Innate Immune Activation and Thyroid Autoimmunity. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 96(12), 3661-3671.

18.-Dunkelmann, S., Wolf, R., Koch, A., Kittner, C., Groth, P., & Schuemichen, C. (2004). Incidence of radiation-induced Graves? disease in patients treated with radioiodine for thyroid autonomy before and after introduction of a high-sensitivity TSH receptor antibody assay. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 31(10), 1.

19 Mizokami, T., Wu Li, A., El-Kaissi, S., & Wall, J. R. (2004). Stress and Thyroid Autoimmunity. Thyroid, 14(12), 1047-1055.

20.- Lazarus, J. H. (2009). Lithium and thyroid. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 23(6), 723-733.

21.- Martino, E., macchia, E., aghini-lombardi, F., antonelli (1986). is humoral thyroid autoimmunity relevant in amiodarone iodine-induced thyrotoxicosts (AIIT)? Clinical Endocrinology, 24(6), 627-633.

22.- Weetman, A. (2009). Immune reconstitution syndrome and the thyroid. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 23(6), 693-702.

23.- R., & Hober, D. (2009). Viruses and thyroiditis: an update. Virology Journal, 6(1), 5.

24.- Antonelli, A., Ferri, C., Fallahi, P., Ferrari, S. M., Ghinoi, A., Rotondi, M., & Ferrannini, E. (2006). Thyroid Disorders in Chronic Hepatitis C Virus Infection. Thyroid, 16(6), 563-572.

25.- Giordano, T. P., Henderson, L., Landgren, O., Chiao, E. Y., Kramer, J. R., El-Serag, H., & Engels, E. A. (2007). Risk of Non-Hodgkin Lymphoma and Lymphoproliferative Precursor Diseases in US Veterans With Hepatitis C Virus. *JAMA*, 297(18), 2010.

26.- Indolfi, G., Stagi, S., Bartolini, E., Salti, R., de Martino, M., Azzari, C., & Resti, M. (2008). Thyroid function and anti-thyroid autoantibodies in untreated children with vertically acquired chronic hepatitis C virus infection. *Clinical Endocrinology*, 68(1), 117-121.

27.- Blackard, J. T., Kong, L., Huber, A. K., & Tomer, Y. (2013). Hepatitis C Virus Infection of a Thyroid Cell Line: Implications for Pathogenesis of Hepatitis C Virus and Thyroiditis. *Thyroid*, 23(7), 863-870.

28.- Menconi, F., Hasham, A., & Tomer, Y. (2011). Environmental triggers of thyroiditis: Hepatitis C and interferon- α . *Journal of Endocrinological Investigation*, 34(1), 78-84.

29.-Ferri, C., Antonelli, A., Máscia, M. T., Sebastiani, M., Fallahi, P., Ferrari, D., Pileri, S. A., & Zignego, A. L. (2007). HCV-related autoimmune and neoplastic disorders: the HCV syndrome. *Digestive and Liver Disease*, 39, S13-S21.

30.- Villa, E., Karampatou, A., Cammà, C., Di Leo, A., Luongo, M., Ferrari, A., Petta, S., Losi, L., Taliani, G., & Trande, P. (2011). Early Menopause Is Associated With Lack of Response to Antiviral Therapy in Women With Chronic Hepatitis C. *Gastroenterology*, 140(3), 818-829.e2.

31.- Dardalhon, V., Korn, T., Kuchroo, V. K., & Anderson, A. C. (2008). Role of Th1 and Th17 cells in organ-specific autoimmunity. *Journal of Autoimmunity*, 31(3), 252-256.

31.-González-Amaro, R., & Marazuela, M. (2015). T regulatory (Treg) and T helper 17 (Th17) lymphocytes in thyroid autoimmunity. *Endocrine*, 52(1), 30-38.

33.- Bossowski, A., Moniuszko, M., Idźkowska, E., Grubczak, K., Singh, P., Bossowska, A., Diana, T., & Kahaly, G. J. (2016). Decreased proportions of CD4 + IL17+/CD4 + CD25 + CD127- and CD4 + IL17+/CD4 + CD25 + CD127 - FoxP3+ T cells in children with autoimmune thyroid diseases*. *Autoimmunity*, 49(5), 320-328.

34.- Damsker, J. M., Hansen, A. M., & Caspi, R. R. (2010). Th1 and Th17 cells. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1183(1), 211-221.

35.- Antonelli, A., Rotondi, M., Fallahi, P., Ferrari, S. M., Paolicchi, A., Romagnani, P., Serio, M., & Ferrannini, E. (2006). Increase of CXC chemokine CXCL10 and CC chemokine CCL2 serum levels in normal ageing. *Cytokine*, 34(1-2), 32-38.

36.- Ruffilli, I., Ferrari, S., Colaci, M., Ferri, C., Fallahi, P., & Antonelli, A. (2014). IP-10 in Autoimmune Thyroiditis. *Hormone and Metabolic Research*, 46(09), 597-602.

37.- Antonelli, A., Rotondi, M., Ferrari, S. M., Fallahi, P., Romagnani, P., Franceschini, S. S., Serio, M., & Ferrannini, E. (2006). Interferon- γ -Inducible α -Chemokine CXCL10 Involvement in Graves' Ophthalmopathy: Modulation by Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ Agonists. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(2), 614-620

38.- Antonelli, A., Ferrari, S. M., Fallahi, P., Frascerra, S., Santini, E., Franceschini, S. S., & Ferrannini, E. (2009). Monokine Induced by Interferon γ (IFN γ) (CXCL9) and IFN γ Inducible T-Cell α -Chemoattractant (CXCL11) Involvement in Graves' Disease and Ophthalmopathy: Modulation by Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ Agonists. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 94(5), 1803-1809.

39.- Antonelli, A., Ferrari, S. M., Frascerra, S., Pupilli, C., Mancusi, C., Metelli, M. R., Orlando, C., Ferrannini, E., & Fallahi, P. (2010). CXCL9 and CXCL11 Chemokines Modulation by Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- α Agonists Secretion in Graves' and Normal Thyrocytes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(12), E413-E420.

40.- Antonelli, A., Rotondi, M., Fallahi, P., Romagnani, P., Ferrari, S. M., Barani, L., Ferrannini, E., & Serio, M. (2006). Increase of interferon-gamma-inducible CXC chemokine CXCL10 serum levels in patients with active Graves' disease, and modulation by methimazole therapy. *Clinical Endocrinology*, 64(2), 189-195.

41.- Zhu, W., Ye, L., Shen, L., Jiao, Q., Huang, F., Han, R., Zhang, X., Wang, S., Wang, W., & Ning, G. (2014). A Prospective, Randomized Trial of Intravenous Glucocorticoids Therapy With Different Protocols for Patients With Graves' Ophthalmopathy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99(6), 1999-2007.

42.- Mysliwiec, J., Palyga, I., Kosciuszko, M., Kowalska, A., & Gorska, M. (2012). Circulating CXCL9 and CXCL10 as Markers of Activity of Graves' Orbitopathy During Treatment with Corticosteroids and Teleradiotherapy. *Hormone and Metabolic Research*, 44(13), 957-961.

43.- Orgiazzi, J. (2012). Thyroid autoimmunity. *La Presse Médicale*, 41(12), e611-e625.

44.- Salvi, M., Vannucchi, G., Campi, I., Currò, N., Dazzi, D., Simonetta, S., Bonara, P., Rossi, S., Sina, C., Guastella, C., Ratiglia, R., & Beck-Peccoz, P. (2007). Treatment of Graves' disease and associated ophthalmopathy with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab: an open study. *European Journal of Endocrinology*, 156(1), 33-40.

45.- Vannucchi, G., Campi, I., Bonomi, M., Covelli, D., Dazzi, D., Currò, N., Simonetta, S., Bonara, P., Persani, L., Guastella, C., Wall, J., Beck-Peccoz, P., & Salvi, M. (2010). Rituximab treatment in patients with active Graves' orbitopathy: effects on proinflammatory and humoral immune reactions. *Clinical & Experimental Immunology*, 161(3), 436-443.

46.- Armengol, M. P., Juan, M., Lucas-Martín, A., Fernández-Figueras, M. T., Jaraquemada, D., Gallart, T., & Pujol-Borrell, R. (2001). Thyroid Autoimmune Disease. *The American Journal of Pathology*, 159(3), 861-873.

47.- Ares Segura, S., Quero Jiménez, J., & Morreale de Escobar, G. (2009). Enfermedades frecuentes del tiroides en la infancia. *Pediatría Atención Primaria*, 11, 1.

48.- Marlen Rivero González, (2018), Thyroid function in patients with autoimmune, *Revista Cubana de Pediatría*, 90(3).

49.- Danis, B., George, T. C., Goriely, S., Dutta, B., Renneson, J., Gatto, L., Fitzgerald-Bocarsly, P., Marchant, A., Goldman, M., Willems, F., & De Wit, D. (2008). Interferon regulatory factor 7-mediated responses are defective in cord blood plasmacytoid dendritic cells. *European Journal of Immunology*, 38(2), 507-517.

50.- Aksoy, E., Albarani, V., Nguyen, M., Laes, J.-F., Ruelle, J.-L., De Wit, D., Willems, F., Goldman, M., & Goriely, S. (2006). Interferon regulatory factor 3-dependent responses to lipopolysaccharide are selectively blunted in cord blood cells. *Blood*, 109(7), 2887-2893.

51.- Kenzel, S., & Henneke, P. (2006). The innate immune system and its relevance to neonatal sepsis. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 19(3), 264-270.

52.- Baxter, D. (2010). Impaired functioning of immune defenses to infection in premature and term infants and their implications for vaccination. *Human Vaccines*, 6(6), 494-505.

53.- D'Angio, C. T. (2007). Active Immunization of Premature and Low Birth-Weight Infants. *Pediatric Drugs*, 9(1), 17-32.

54.- Tsuda, K., Iwasaki, S., Horiguchi, H., Mori, M., Nishimaki, S., Seki, K., Taguri, M., Yokota, S., & Ishiwada, N. (2011). Immune response to *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine in preterm infants. *Pediatrics International*, 54(1), 64-67.