



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

TÍTULO DE LA TESIS

**DESCRIPCIÓN CLÍNICA E INMUNOLÓGICA DE
LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON SÍNDROME
DE DOWN Y TIROIDITIS AUTOINMUNE**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

PRESENTA:

DRA. LORENA DANAE HERNÁNDEZ PINEDA

TUTORA DE TESIS:

DRA. SELMA CECILIA SCHEFFLER MENDOZA



ASESORES METODOLOGICOS

**DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA
FIS. MAT. FERNANDO GALVAN CASTILLO**

Ciudad de México 2023



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).

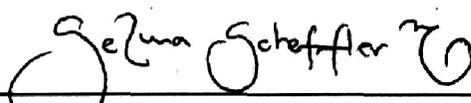
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

**DESCRIPCIÓN CLÍNICA E INMUNOLÓGICA DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON SÍNDROME DE DOWN Y TIROIDITIS AUTOINMUNE.**

**DR. LUIS XOCHIHUA DIAZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRÍA**

**DR. LUIS XOCHIHUA DIAZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

**DRA. ROSA VALENTINA VEGA RANGEL
ENCARGADA DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DRA. SELMA CECILIA SCHEFFLER MENDOZA
TUTORA DE TESIS**

**DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA
ASESOR METODOLÓGICO**

**FÍS. MAT. FERNANDO GALVÁN CASTILLO
ASESOR METODOLÓGICO**

DEDICATORIA

Esta tesis se la dedico a mis papás y hermana por siempre apoyarme e impulsarme a dar lo mejor, agradezco su amor, ayuda y comprensión en los a lo largo de los años de residencia. Agradezco especialmente a mi hermana, por apoyarme en momentos difíciles, por estar incondicionalmente.

Gracias también a mi tutora, con quien, a más de 10 000 km, encontramos la manera de comunicarnos a pesar de la distancia y los horarios, por impulsar en mí la curiosidad por la inmunología.

Título:

Descripción clínica e inmunológica de los pacientes pediátricos con síndrome de Down y tiroiditis autoinmune.

Autoras:

- Alumna: Dra. Lorena Danae Hernández Pineda. Médico residente de tercer año de Pediatría.
- Tutora: Dra. Selma Cecilia Scheffler Mendoza. Médico adscrito al servicio de Inmunología Pediátrica.

ÍNDICE

Marco teórico	5
• Síndrome de Down	5
• Tiroiditis autoinmune	5
• Síndrome de Down y trastornos de la glándula tiroides	6
• Tratamiento de la disfunción tiroidea en pacientes con síndrome de Down	9
Planteamiento del problema	9
• Pregunta de investigación	10
Justificación	10
Objetivos	10
Materiales y métodos	11
Plan de análisis estadístico	14
Consideraciones éticas	14
Resultados	15
Análisis y conclusiones	20
Bibliografía	22

MARCO TEÓRICO

Síndrome de Down

Representa la aneuploidia autosómica más común, tiene una incidencia de 1 en 650 a 1 en 1000 nacidos vivos.¹

El cromosoma 21 es el cromosoma humano más pequeño y contiene 200 a 300 genes. Las personas con síndrome de Down tienen un aumento en el número de genes en el cromosoma 21. Las alteraciones genéticas involucran la producción de cantidades aumentadas de productos de los genes del cromosoma 21, que se sobreexpresan en diversas células y tejidos, lo que ocasiona las anormalidades fenotípicas.¹

El síndrome de Down es causado por una trisomía en el cromosoma 21. Existen 3 principales formas citogenéticas, de las cuales la trisomía 21 libre es la más común, ésta consiste en un cromosoma adicional en todas las células, ocurre en 90% de los casos y es debida a una alteración en la meiosis materna; la segunda alteración más frecuente es el mosaico de trisomía 21, en la cual existen 2 linajes celulares, uno de ellos con número normal de cromosomas y el otro con un cromosoma 21 adicional, el mecanismo por el que ocurre es un error o alteración en la división después de la fertilización, durante la división celular; la tercera forma más frecuentemente encontrada es la translocación Robertsoniana, la cual ocurre en 2-4% de los casos, en la misma, el brazo largo del cromosoma 21 se une a otro cromosoma, generalmente un acrosoma, principalmente el 14, de ésta existen 2 formas, la familiar y la de novo, en el caso de la familiar, uno de los padres es portador de la translocación y esto puede transmitir al niño dicha translocación en una manera no-balanceada, mientras que en los casos de novo, los padres tienen un cariotipo normal y el cromosoma anormal ocurre como un evento espontáneo en la meiosis I materna desde una translocación de cromátide.¹

Además de las formas citogenéticas ya mencionadas, se puede encontrar un rearrreglo terminal del cromosoma 21 alrededor de una región telomérica, el cromosoma final tiene 2 centrómeros y satélites en ambos extremos; o como componente de una aneuploidía doble, por ejemplo 48, XYY, +21 o 46, X,+21¹

Tiroiditis autoinmune

La tiroiditis autoinmune constituye una de las enfermedades autoinmunes órgano-específicas más comunes, afecta alrededor de 2-5% de la población. Incluye un espectro de manifestaciones como la enfermedad de Graves y tiroiditis de Hashimoto, estas enfermedades reflejan la pérdida de la tolerancia inmunológica y comparten la presencia de respuesta inmune celular y humoral contra antígenos de la glándula tiroides con infiltrado reactivo de células T y B, generación de anticuerpos y desarrollo subsecuente de manifestaciones clínicas.^{2,3,18}

El infiltrado linfocítico provoca daño tisular y altera la función de la glándula tiroides. La lesión es causada cuando los anticuerpos y/o células T sensibilizadas reaccionan con las células tiroideas causando una reacción inflamatoria y en algunos casos lisis celular. Generalmente, la estirpe celular que infiltra a la glándula tiroides en tiroiditis de Hashimoto son linfocitos T, mientras que la respuesta por células B predomina en enfermedad de Graves.^{2,3}

Algunos genes candidatos implicados en la patogenia incluyen inmunorreguladores (antígeno leucocitario humano [HLA], antígeno citotóxico de linfocito T-4 [CTLA-4] y otros específicos a la tiroides [receptor TSH, tiroglobulina, etc.])^{2,3}

Los anticuerpos anti TPO y anti-tiroglobulina (Tg) son los más comúnmente encontrados en pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune y están asociados con citotoxicidad mediada por complemento. El no encontrarlos, excluye el diagnóstico de enfermedad tiroidea autoinmune, lo que significa que las pruebas de detección de los mismos, tienen un valor predictivo negativo elevado. El anticuerpo contra receptor de TSH se identifica en pacientes con enfermedad de Graves. Otros anticuerpos menos comunes son aquellos contra el simportador sodio/yodo (NIS) y pendrina, pero su utilidad clínica es limitada.^{2,3}

Epidemiología

La prevalencia de tiroiditis autoinmune crónica tiene un pico en la pubertad temprana y una preponderancia hacia el género femenino de 2:1.

La enfermedad de Graves representa en 60-80% de los pacientes con hipertiroidismo. El hipertiroidismo es relativamente raro en niños, con una incidencia de 8 por cada 1 000 000 niños menores de 15 años y 1 por cada 1 000 000 niños menores de 4 años, pero la enfermedad de Graves representa la etiología más común. Las niñas se encuentran afectadas 4 a 5 veces más que los niños, aunque no existe una diferencia en la preponderancia en cuando al género en menores de 4 años.^{2,3}

Síndrome de Down y trastornos de la glándula tiroides

El síndrome de Down es la condición cromosómica más común, ocurre en uno de cada 600-800 nacidos vivos. Se asocia con discapacidad intelectual, y múltiples condiciones médicas, incluyendo anomalías cardíacas, pulmonares y gastrointestinales, y enfermedades endocrinas particularmente trastornos de la glándula tiroides.^{4,5}

La disfunción tiroidea ocurre en un 4-18% de los niños con síndrome de Down. El espectro de dicha patología incluye hipotiroidismo congénito, hipotiroidismo subclínico, hipotiroidismo adquirido (autoinmune y no autoinmune) e hipertiroidismo.^{4,5}

La edad representa un factor crucial en el desarrollo de disfunción tiroidea, con una prevalencia aumentada en sujetos mayores. A diferencia de la población general, no existe predominio de género para ningún tipo de disfunción tiroidea.^{4,5}

La prevalencia de hipotiroidismo congénito en niños con síndrome de Down se estima que es 28-35 veces mayor que en la población general, donde se detecta en uno en cada 2 000-3 000 nacidos vivos con el tamiz neonatal.^{4,5}

La prevalencia de hipotiroidismo congénito en población con síndrome de Down se estima que es 28-35 veces mayor que la prevalencia en la población general, con una incidencia de 1:113 a 1:141 nacidos vivos. Su presencia aumenta el riesgo de presentar otras anomalías como cardiopatías congénitas, síndrome de dificultad respiratoria, anomalías gastrointestinales. La mayoría de los casos se deben a hipoplasia tiroidea. Entre las hipótesis propuestas para explicar la prevalencia aumentada en esta población, se encuentra: respuesta exagerada a la estimulación de TRH, resistencia periférica a hormonas tiroideas, liberación inapropiada de TSH secundaria a un trastorno central o

alteración del control dopaminérgico, insensibilidad a TSH, bioactividad reducida de TSH.^{4,5}

En relación con el hipotiroidismo subclínico, tiene una prevalencia de 7-40%, la mayoría de los pacientes suelen ser asintomáticos o presentan hipotonía o ganancia ponderal. En estudios de gabinete como el ultrasonido de glándula tiroidea, se observa bocio o hipoplasia tiroidea. La evolución clínica no es consistente, de ahí que existe controversia en instaurar o no tratamiento. La conversión de hipotiroidismo subclínico hacia hipotiroidismo franco se estima que es <50%. Su tratamiento no parece impactar positivamente en el crecimiento y desarrollo, por ello es por lo que se reserva para aquellos que progresen a hipotiroidismo franco, y aquellos con TSH > 10 mUI/L en presencia de bocio o auto anticuerpos tiroideos positivos.^{4,5,17}

En cuanto al hipotiroidismo autoinmune en pacientes con síndrome de Down existen algunas características que lo diferencian de la población general como distribución de género es igual, inicio temprano, títulos de anticuerpos menores al momento del diagnóstico, menor frecuencia de antecedentes familiares, alta tasa de progresión de enfermedad subclínica a enfermedad franca, la presentación de inicio más común es hipotiroidismo subclínico, y existe mayor asociación con otros trastornos autoinmunes. Las teorías propuestas para esta patología en particular incluyen: atrofia tímica y reducción de linfocitos T y B en el periodo neonatal, mutaciones en el gen regulador *AIRE* localizado en cromosoma 21q22.3, alteraciones en citocinas pro y antiinflamatorias dadas por alteraciones en ATP y adenosina, efecto supresor de IFN alfa y su efecto tóxico en la tiroidea, asociación con alelo DQA1 0301 localizado en cromosoma 6.^{6,8, 18} El Hipertiroidismo autoinmune en pacientes con síndrome de Down tiene una prevalencia de 0.66% comparado con 0.02% en la población general. Suele tener una presentación clínica sintomática por lo que se hace diagnóstico de esta con mayor frecuencia. Comúnmente afecta la infancia tardía o adultez temprana.^{4,5}

La tiroiditis de Hashimoto ocurre en alrededor de 1.2% de la población pediátrica general; mientras que la enfermedad de Graves ocurre en el 1% de esta población. Se ha encontrado que la enfermedad de Graves se precede de antecedentes de tiroiditis de Hashimoto en 20% de los casos en población con síndrome de Turner y Down. En síndrome de Down, el patrón hormonal más común suele ser hipotiroidismo subclínico e hipotiroidismo franco.^{11, 18}

La alta prevalencia y evolución de disfunción tiroidea requiere una monitorización estrecha iniciando en los primeros meses de vida. En pacientes con síndrome de Down, existe una prevalencia alta de disfunción tiroidea autoinmune y se debe excluir fases tempranas de enfermedades autoinmunes con anticuerpos negativos como causa del inicio de hipotiroidismo subclínico. El momento óptimo de tamizaje de función tiroidea en niños con síndrome de Down sigue siendo controversia; sin embargo, se recomienda tamizaje cada 6 meses.¹²

Existen algunos mecanismos fisiopatológicos propuestos para explicar la susceptibilidad a trastornos autoinmunes en pacientes con síndrome de Down, algunas de ellas son:

1. Atrofia tímica y expansión reducida de linfocitos T y B en los primeros años de vida. La cuenta de subpoblación de linfocitos T gradualmente se normaliza, mientras que la subpoblación de linfocitopenia B persiste. Después de los 6 años, se observa una

hipergammaglobulinemia considerable a expensas de IgA e IgG, con niveles aumentados de IgG1 e IgG3 y niveles reducidos de IgG2, IgG4 e IgM. Además, existe un descenso de CD4+ con un aumento de CD8+ y del porcentaje de linfocitos NK. En general, estas alteraciones inmunológicas, pueden contribuir al aumento de riesgo de infecciones y enfermedades autoinmunes. ^{8,13,15}

2. Expresión tímica alterada del gen AIRE (autoimmune regulator). Este gen se localiza en el cromosoma 21q22.3, se expresa principalmente en el epitelio del timo y codifica para un factor de transcripción que regula genes de expresión promiscua que codifican antígenos tejido-específicos, por lo tanto, juega un papel clave en la inducción y tolerancia central al eliminar células T autorreactivas. Algunos autores sugieren que la expresión del gen AIRE puede estar regulada por mecanismos epigenéticos u otros mecanismos post-transcripcionales para sobrecompensar el exceso de dosis de ese gen. ^{8,13,16}

3. Contribución genética de los genes para MHC II: existe una asociación fuerte entre MHC II DQA 0301 y tiroiditis autoinmune hipotiroidea, lo que apunta a que existen papeles clave en genes contenidos en el cromosoma 21 que regulan la función inmune. ^{8,13}

4. Actividad alterada de enzimas que modulan los procesos inflamatorios e inmunes, mediante la regulación de ATP y adenosina extracelulares y la hidrólisis de acetilcolina resultando en aumento de los niveles de citocinas proinflamatorias como IFN gamma, TNF-alfa, IL-1 β e IL-6 y niveles reducidos de citocinas anti-inflamatorias como IL-10. ^{8,13}

5. Hiperrespuesta a IFN secundario a un aumento de dosis de gen de 4 localizado en el cromosoma 21. ^{7,8,13}

Dada la baja prevalencia de enfermedad de Graves en niños y adolescentes, la misma se basa en estudios de cohortes, en una serie de 109 pacientes, el trastorno más asociado fue vitiligo (4.6%), seguido de diabetes mellitus tipo 1 (3.7%), enfermedad celiaca (2.7%), alopecia, gastritis atrófica y artritis reumatoide (0.9%, respectivamente). ^{2,11,20}

En cuanto a la susceptibilidad genética, las alteraciones más comúnmente asociadas son polimorfismos en HLA y CTLA-4 en DM1 y trastornos tiroideos autoinmunes. ^{8,13}

El cromosoma 21 contiene 4 de los 6 genes para receptores de interferon (IFN-R): IFNAR1, IFNAR2, IFNGR2 e IL10RB.

Los pacientes con SD comúnmente desarrollan infecciones mucocutáneas y enfermedades autoinmunes, esta predisposición mimetiza el cuadro presentado en pacientes con mutaciones de ganancia de función (GOF) en STAT1, el cual promueve las respuestas celulares a 3 tipos de IFN. La Candidiasis mucocutánea crónica e hipotiroidismo son comunes en pacientes heterocigotos para mutaciones de GOF en STAT1. ¹⁴

En los pacientes con SD se han encontrado niveles altos de expresión de receptores para IFN tipo I (IFN- α R1 y IFN- α R2), para IFN tipo II (IFN- γ R2) y para IFN tipo III (IL-10RB) en la superficie de los monocitos y células B transformadas por EBV, aunado a

altas concentraciones de IFNs tipo 1 en plasma. En las células B transformadas por EBV se ha encontrado respuesta favorecida hacia IFN- α e IFN- γ , pero no para IL-6 o IL-21. Por otro lado, no se ha encontrado correlación entre infección cutánea o hipotiroidismo y niveles altos de STAT1.¹⁴

Sin embargo, a diferencia de los pacientes con mutaciones de GOF STAT1, los pacientes con SD presentan cuentas normales de linfocitos Th17, lo cual se hipotetiza podría deberse a una inhibición por IFN- β en la diferenciación de Th17; adicionalmente se sugiere que una sobreactivación de LT aunado a senescencia prematura de LT CD8+ podría ser parte de un estado de propensión a auto inmunidad secundario a la regulación a la alza o hiperreactividad de IFN. Por lo que la hiperreactividad tipo I y II, al menos en los monocitos de pacientes con SD, puede contribuir a las enfermedades autoinmunes e infecciones fúngicas observadas en estos pacientes, por lo que en la actualidad se considera que los pacientes con SD podrían ser parte del grupo de interferonopatías tipo 1.^{14,15, 19}

Las interferonopatías son causadas por sobreproducción o hiperrespuesta a IFN tipo 1; el IFN actúa como biomarcador para condiciones como LES e infecciones virales crónicas, y en la identificación de pacientes que no responden a inmunosupresores.^{14,19}

Tratamiento de la disfunción tiroidea en pacientes con síndrome de Down

La presentación de disfunción tiroidea en niños con síndrome de Down puede ser la de un hipotiroidismo transitorio, particularmente en aquellos que fueron diagnosticados antes de los 3 años de edad, por lo que las recomendaciones que se encuentran publicadas hasta el día de hoy, recomiendan un manejo similar al hipotiroidismo congénito con levotiroxina y reevaluar los niveles de TSH y T4 libre en 4 semanas en aquellos pacientes que no presentaron un aumento de TSH > 10 μ U/mL ni requirieron aumentos en la dosis de levotiroxina.^{10,11}

Según la literatura, se ha visto que la mayoría de los casos con hipotiroidismo grave con bajos niveles de T4 libres y los casos de hipertirodismo son secundarios a enfermedad tiroidea autoinmune, por lo que las decisiones en cuanto a tratamiento antitiroideo o de reemplazo con levotiroxina deben normarse basados en reevaluaciones de niveles de TSH y T4 libre cada 2-3 meses.^{10,11}

Instituto Nacional de Pediatría

El Instituto Nacional de Pediatría, es un centro de referencia para la valoración y tratamiento integral de pacientes con síndrome de Down, recibe pacientes con este diagnóstico de diferentes partes de la República Mexicana; sin embargo, no existe aún una categorización que incluya a pacientes con tiroiditis autoinmune y otros datos de autoinmunidad en esta población.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La presencia de alteraciones tiroideas en pacientes con Síndrome de Down es muy común, siendo la etiología autoinmune una de las principales causas. Es importante reconocer si la alteración autoinmune a nivel tiroideo se presenta de manera aislada o está asociada a otra manifestación de autoinmunidad, aunado a susceptibilidad a infecciones micóticas, y derivado de esto requiera un tratamiento agregado a la sustitución tiroidea. Hasta el momento no existe categorización de las manifestaciones

de autoinmunidad en esta población, por lo que siendo el Instituto Nacional de Pediatría un centro de referencia para pacientes con Síndrome de Down, se podría establecer una categorización y derivado de esto nuevas alternativas al manejo actual.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las manifestaciones de autoinmunidad que se presentan en pacientes con síndrome de Down y tiroiditis autoinmune?

JUSTIFICACIÓN

En este proyecto se buscará identificar las manifestaciones de autoinmunidad que se presentan en población pediátrica con síndrome de Down, en particular definir si la tiroiditis autoinmune representa una manifestación aislada o forma parte de algún complejo de manifestaciones de autoinmunidad. Además, se buscará la asociación con infecciones de etiología micótica. El conocer el perfil clínico de los niños con síndrome de Down nos permitirá en un futuro plantear líneas de investigación prospectivas para la caracterización inmunológica como el estudio de mutaciones en el gen AIRE, así como niveles de citocinas e interferones, además buscar factores de riesgo asociados a autoinmunidad.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Describir las características clínicas e inmunológicas de los niños con síndrome de Down con tiroiditis autoinmune, atendidos en la clínica de síndrome de Down del INP de enero de 2012 a diciembre de 2021.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las características demográficas de los pacientes con síndrome de Down y tiroiditis autoinmune.
- Describir mediante porcentajes la frecuencia de las enfermedades autoinmunes presentes en pacientes con síndrome de Down y tiroiditis autoinmune.
- Comparar mediante porcentajes la frecuencia de pacientes con síndrome de Down y tiroiditis autoinmune sin enfermedades autoinmunes contra los que presentan enfermedades autoinmunes.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Describir el tratamiento empleado en las alteraciones estratificando según la función tiroidea en niños con síndrome de Down.
- Describir la frecuencia mediante porcentajes de infecciones micóticas en los pacientes con síndrome de Down y tiroiditis autoinmune.

MATERIAL Y MÉTODOS

- a) Clasificación de la investigación (tipo de estudio).
Estudio observacional, retrospectivo, transversal, descriptivo.
- b) Universo de estudio (población a estudiar): pacientes pediátricos con síndrome de Down atendidos en la clínica de Down del Instituto Nacional de Pediatría entre enero de 2012 y diciembre 2021, esta población se estima en 1 800 pacientes, de los cuales 42 pacientes cuentan con tiroiditis autoinmune como comorbilidad asociada. Se opta por un muestreo no probabilístico de tipo intencional.
 - a. Criterios de inclusión:
 - i. Expedientes de pacientes pediátricos con diagnóstico clínico o molecular de síndrome de Down
 - ii. Expedientes de pacientes con diagnóstico de tiroiditis por presencia de auto anticuerpos anti-tiroglobulina o anti-tiroperoxidasa positivos
 - b. Criterios de exclusión:
 - i. Expedientes de pacientes con más de 10% de datos faltantes
 - ii. Expedientes de pacientes que haya perdido seguimiento en el Instituto Nacional de Pediatría
- c) Explicación de selección de los sujetos que participarán en la investigación.
 - a. Se incluirán a los pacientes con síndrome de Down atendidos en la clínica de Down del Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo comprendido de enero de 2012 a diciembre de 2021, que cuenten con antecedente de tiroiditis autoinmune con presencia de auto anticuerpos contra tiroglobulina y/o anti tiroperoxidasa, TSH > 10 mIU/L sugerente de hipotiroidismo subclínico.

d) Cuadro de Variables

Variable	Definición conceptual	Tipo de variable	Medición
Sexo	Condición orgánica que distingue entre hombre y mujer	Nominal	Femenino = 1 Masculino = 2
Edad a la última consulta	Tiempo que ha vivido un ser vivo contando desde su nacimiento hasta la fecha de cita de última consulta	Cuantitativa	1 a 17 años
Citogenética en trisomía 21	Variante genética encontrada en pacientes con síndrome de Down clínico	Nominal	Trisomía 21 libre = 1 Mosaico de trisomía 21 = 2 Translocación Robertsoniana = 3 Rearreglo del cromosoma 21 = 4 Doble aneuploidia = 5

			Sin información = 6
Manifestaciones de tiroiditis autoinmune	Manifestaciones clínicas de tiroiditis autoinmune al diagnóstico: <ul style="list-style-type: none"> - Hipotiroidismo - Hipertiroidismo 	Nominal	Sí = 1 No = 2
Alteración de tiroides en ultrasonido	Alteración en ultrasonido de tiroides	Nominal	Sí = 1 No = 2
Manifestaciones clínicas de autoinmunidad	Manifestaciones de fallo en el proceso de tolerancia inmunológica: <ul style="list-style-type: none"> - Alopecia areata - Vitiligo - Enfermedad celiaca - Artritis - Vasculitis 	Nominal	Sí = 1 No = 2
Tiroiditis autoinmune: Hashimoto y Graves	Inflamación de la glándula tiroides derivada de daño linfocítico directo o por daño mediado por anticuerpos	Nominal	Auto anticuerpos anti-tiroglobulina = 1 Auto anticuerpos anti tiroperoxidasa = 2 ANAs = 3 Anticuerpos anti transglutaminasa = 4 Anticuerpos anti gliadina = 5
Serología en tiroiditis autoinmune	Marcadores bioquímicos de alteración en la tolerancia inmune a nivel de tiroides <ul style="list-style-type: none"> - Anticuerpos anti tiroglobulina basales - Anticuerpos anti tiroglobulina máximos - Anticuerpos anti tiroperoxidasa basales - Anticuerpos anti tiroperoxidasa máximos 	Cuantitativa	0 a > 3000

Serología en enfermedades autoinmunes	Marcadores bioquímicos de alteración en la tolerancia inmune en otros órganos <ul style="list-style-type: none"> - Anticuerpos antinucleares - IgA e IgG anti transglutaminasa - IgA y IgG anti gliadina - Anticuerpos anti DNA - Anticuerpos anti Jo 1 - Anticuerpos anti Scl-70 - Anticuerpos anti SSB/La - Anticuerpos anti SSa/Ro - Anticuerpos anti SM - Anticuerpos anti RNP - Anticuerpos anti músculo liso - Anticuerpos anti LKM-1 - IgA, IgM e IgG anti β2 glucoproteína - IgA, IgM e IgG anti cardiopina - Anticuerpos anti MPO - Anticuerpos anti PR3 	Cuantitativa	0.1 a 150
Linfopenia	Conteo de linfocitos por debajo del límite inferior para la edad	Nominal	Sí = 1 No = 2
Tratamiento	Tratamiento de acuerdo con manifestaciones de tiroiditis autoinmune	Nominal	Sustitutivo (levotiroxina) = 1 Antitiroideo (metimazol) = 2 Yodo 131 = 3 Inmunosupresor (esteroide, metotrexate) = 4 Inmunomodulador (hidroxicloroquina) = 5 Quirúrgico (tiroidectomía) = 6 Gammaglobulina = 7

			Dieta de exclusión de gluten = 8 Sintomático (betabloqueador) = 9
Infecciones micóticas	Manifestaciones cutáneas y sistémicas de infección por hongos	Nominal	Onicomycosis = 1 Candidiasis mucocutánea = 2 Aspergilosis = 3 Histoplasmosis = 4

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos obtenidos para la realización del protocolo de investigación provienen de expedientes del archivo clínico del Instituto Nacional de Pediatría de pacientes que tengan diagnóstico de síndrome de Down y tiroiditis autoinmune de enero de 2012 a diciembre de 2021, los mismos serán capturados en primera instancia en tablas de Excel y posteriormente se analizarán mediante la captura de los datos en el programa estadístico SPSS. Con base en los datos recabados, se hará un análisis estadístico de tipo descriptivo, para las variables cuantitativas utilizaremos medidas de distribución normal como la media, desviación estándar, mediana, cuartiles; y para la descripción de las variables cualitativas se reportarán las frecuencias y porcentajes.

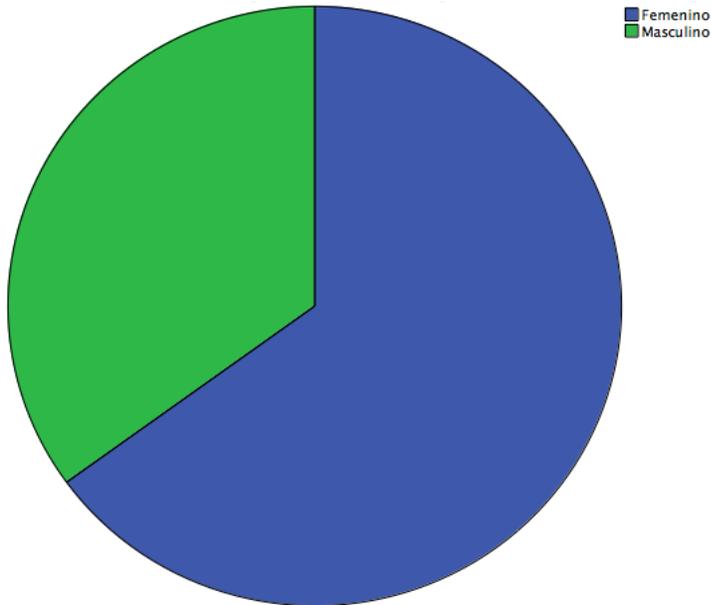
CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este protocolo de investigación se apegará a lo señalado por la Declaración de Helsinki (1964) y lo dispuesto en la Ley General de Salud en materia de investigación. Se protegerá la confidencialidad de la información de los pacientes de los expedientes recabados para este protocolo.

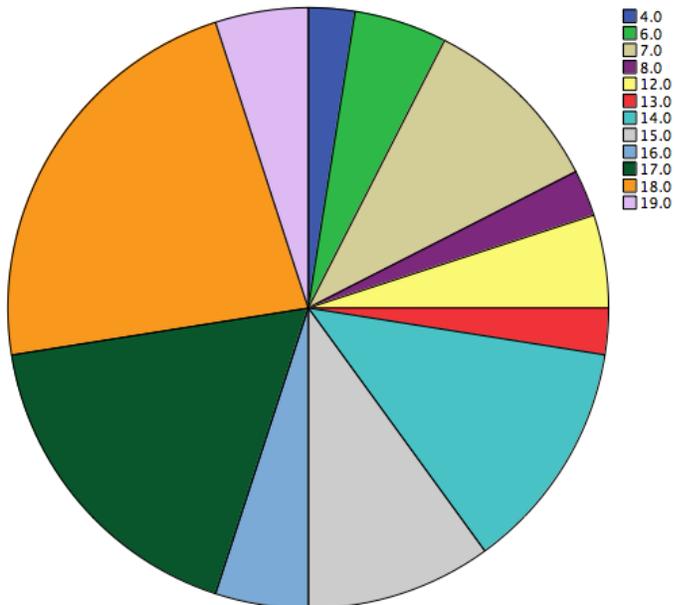
RESULTADOS

Desde enero de 2012 a diciembre de 2021 en el Instituto Nacional de Pediatría se atendieron 40 pacientes (26 mujeres y 14 hombres) con los diagnósticos de síndrome de Down y tiroiditis autoinmune, la media de edad hasta la última consulta registrada en el expediente electrónico fue de 14.25 años con una desviación estándar de 4.34 años.

Gráfica de sexo



Edad desde el nacimiento hasta la última consulta registrada en el expediente



La trisomía 21 libre fue la variante genética encontrada con mayor frecuencia en el grupo, siendo el 77.5% de éste, 2.5% reportan translocación Robertsoniana y no se cuenta con información de resultado de cariotipo de 20% de los pacientes.

En cuanto a las manifestaciones clínicas de enfermedad tiroidea durante la evolución reportada hasta la última consulta, se encontró que 36 de los pacientes presentaron datos clínicos de hipotiroidismo, 2 pacientes cursaron con manifestaciones de deficiencia y exceso de hormonas tiroideas durante el curso de la enfermedad y 2 pacientes más presentaron manifestaciones clínicas de hipertiroidismo. De estos pacientes, destaca que 24 mujeres y 14 hombres presentaron hipotiroidismo; 2 mujeres y 2 hombres presentaron hipertiroidismo; de los pacientes que mencionamos presentaron datos de hipotiroidismo e hipertiroidismo, uno de ellos es mujer y el otro paciente de sexo masculino.

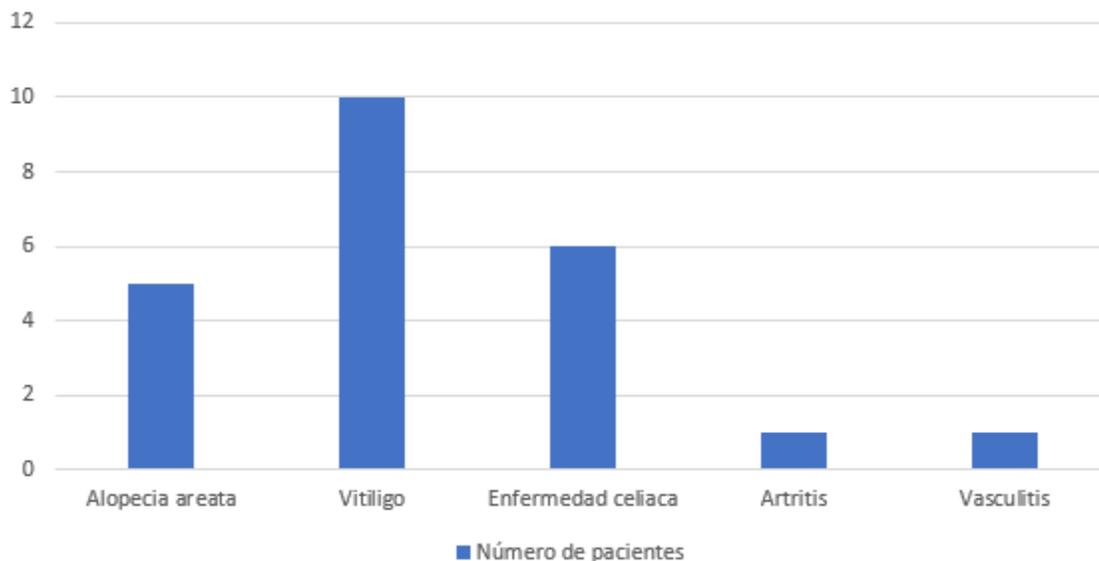
Como parte del abordaje de enfermedad tiroidea se realizó ultrasonido de glándula tiroides a 27 pacientes, reportando como alteración más común aumento en la vascularidad en 12 pacientes, nódulos ecogénicos como el segundo hallazgo más frecuente, encontrándose en 8 pacientes, 2 pacientes con reporte de quiste y 1 reporte de cambios fibróticos.

En relación con la asociación con otras enfermedades de pérdida de la tolerancia inmunológica, se encontró que 16 pacientes (40%) presentaron otra manifestación de autoinmunidad aunado a tiroiditis autoinmune, de los cuales 5 pacientes (12.5%) presentaron alopecia areata, de los cuales 4 son mujeres y un hombre; 10 pacientes (25%) cursaron con vitíligo, 3 mujeres y 7 hombres; 6 pacientes presentaron enfermedad celiaca (4 hombres y 2 mujeres), de los cuales uno presentó enfermedad celiaca latente y posteriormente se descartó el diagnóstico, siendo esta última paciente del sexo femenino; una paciente (2.5%) presentó artritis idiopática juvenil; y una paciente presentó vasculitis, esta última con sospecha de enfermedad de moyamoya por parte del servicio de Neurología del Instituto.

Asociado a la enfermedad tiroidea en 5 pacientes se presentaron episodios de onicomycosis como infección micótica subyacente.

Cabe resaltar que de los pacientes antes mencionados 5 presentaron 2 o más enfermedades autoinmunes además de tiroiditis autoinmune, uno de ellos con vitíligo y artritis idiopática juvenil poliarticular; otro con alopecia areata, vitíligo y enfermedad celiaca probable; otro con vitíligo y enfermedad celiaca; otro más con vitíligo y enfermedad celiaca probable y el último con alopecia areata y vitíligo.

Enfermedades con pérdida de tolerancia inmune



En todos los pacientes se realizó medición de auto anticuerpos anti-tiroglobulina encontrando valores desde < 20 hasta > 3000 UI/mL; y reportándose niveles de auto anticuerpos anti-peroxidasa desde < 10 hasta > 1 000 UI/mL. Encontrándose 7 pacientes por arriba de los valores normales para anticuerpos anti-tiroglobulina y 31 pacientes con valores de anticuerpos anti-tiroperoxidasa por arriba del valor de normalidad; de éstos, 7 pacientes compartieron valores elevados de ambos autoanticuerpos.

Destaca que los valores más altos de autoanticuerpos se presentaron en pacientes con clínica de hipotiroidismo (28 pacientes) y 3 pacientes con clínica de hipertiroidismo.

Anticuerpos anti- tiroglobulina basales (valor normal < 116 UI/mL)	Anticuerpos anti-tiroperoxidasa basales (valor normal < 35 UI/mL)	Clínica
	44.6	Hipotiroidismo
251	> 1000	Hipotiroidismo
	221	Hipotiroidismo
	403	Hipotiroidismo
	114	Hipotiroidismo
1323	> 1000	Hipotiroidismo
	110	Hipotiroidismo
> 3000	> 1000	Hipotiroidismo
	200	Hipertiroidismo
	57	Hipotiroidismo
	> 1000	Hipotiroidismo
	353	Hipotiroidismo
	183	Hipotiroidismo
	> 1000	Hipotiroidismo
	723	Hipotiroidismo

	> 1000	Hipotiroidismo
216	> 1000	Hipotiroidismo
2510	> 1000	Hipotiroidismo
	280	Hipertiroidismo
	489	Hipotiroidismo
	> 1000	Hipotiroidismo
	> 1000	Hipotiroidismo
	> 1000	Hipotiroidismo
	276	Hipotiroidismo
	220	Hipotiroidismo
	60.4	Hipotiroidismo
	230	Hipotiroidismo
	279	Hipotiroidismo
	182	Hipotiroidismo
309	974	Hipertiroidismo
252	> 1000	Hipotiroidismo

A 97.5% de los pacientes se les realizó biometría hemática como parte del abordaje, de los cuales 40% presentaron linfopenia al momento del diagnóstico de tiroiditis autoinmune, en este momento con valores entre 0.8 y 3.3 x 10³/mL y 57.5% encontrándose con linfocitos dentro de rangos normales para la edad.

Únicamente a 13 pacientes (32.5%) se realizaron otros marcadores bioquímicos que orientan a autoinmunidad como ANA; IgA e IgG anti transglutaminasa; IgA e IgG anti gliadina; anticuerpos anti DNA; anticuerpos anti Jo 1; anticuerpos anti Scl-70; anticuerpos anti SSB/La; anticuerpos anti SSa/Ro; anticuerpos anti SM; anticuerpos anti RNP; anticuerpos anti músculo liso; anticuerpos anti LKM-1; IgA, IgM e IgG anti β2 glucoproteína; IgA, IgM e IgG anti cardiolipina; anticuerpos anti MPO y anticuerpos anti PR3.

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6	Paciente 7	Paciente 8	Paciente 9	Paciente 10	Paciente 11	Paciente 12	Paciente 13
ANA	Negativo			Moteado								1+ granular fino	
IgA anti-transglutaminasa	Positivo	Positivo	Negativo		Negativo	Positivo débil	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo	Positivo		Positivo débil
IgG anti-transglutaminasa	Negativo		Negativo		Negativo		Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo		
IgA anti-gliadina	Positivo	Positivo	Negativo			Negativo		Negativo	Positivo		Positivo		Negativo
IgG anti-gliadina	Negativo		Negativo			Negativo	Negativo	Negativo	Positivo débil				
Anticuerpos anti DNA	Negativo			Negativo									
Anticuerpos anti-Jo 1	Negativo			Negativo									
Anticuerpos anti Scl-70	Negativo											Negativo	Negativo
Anticuerpos anti-SSB/La	Negativo			Negativo									Negativo
Anticuerpos anti SSA/Ro	Negativo			Negativo									Negativo
Anticuerpos anti-SM	Negativo			Negativo									Negativo
Anticuerpos anti RNP	Negativo			Negativo									Negativo
Anticuerpos anti-músculo liso				Negativo								Negativo	
Anticuerpos anti LKM-1				Ambiguo								Negativo	
IgA anti β2 glucoproteína				Negativo									
IgM anti β2 glucoproteína				Negativo									
IgG anti β2 glucoproteína				Negativo									
IgA anti cardiolipina				Negativo									
IgM anti cardiolipina				Negativo									
IgG anti cardiolipina				Negativo									
Anticuerpos anti MPO													Negativo
Anticuerpos anti PR3													Negativo

Existe un paciente en quien se sospechó enfermedad celiaca en quien se planeaba realizar endoscopia con toma de biopsia para corroborar el diagnóstico; sin embargo, presentaba hipertiroidismo, por lo que se decidió cancelar el procedimiento por riesgo de desencadenar tormenta tiroidea durante o posterior al mismo.

El 80% de los pacientes fueron manejados con levotiroxina como tratamiento sustitutivo de la función tiroidea, un paciente contó con manejo sustitutivo y antitiroideo; un paciente se mantuvo con manejo antitiroideo; un paciente tuvo manejo con yodo 131 y posteriormente sustitutivo; 2 pacientes requirieron manejo sustitutivo tiroideo, inmunomodulador e inmunosupresor, con hidroxicloroquina y metotrexate, respectivamente; a un paciente se le administró gammaglobulina y manejo antitiroideo, la primera de éstos como manejo de deficiencia selectiva de IgG4; otro más tuvo tratamiento sustitutivo aunado a dieta de exclusión de gluten y uno requirió manejo quirúrgico con posterior sustitución de hormona tiroidea. El paciente en quien se administró yodo 131 presentó enfermedad Graves con bocio, hipertiroidismo y TSI positivos al tiempo que presentaba neutropenia, siendo ésta una contraindicación para manejo antitiroideo, por lo que se optó por yodo 131 aunado a prednisona para reducir riesgo de oftalmopatía. Mientras que el paciente en quien se realizó tiroidectomía presentó en ultrasonido de glándula tiroides aumento en sus dimensiones en forma global y nódulos en todo el parénquima con desplazamiento de la tráquea.

Cabe destacar que 34 pacientes requirieron aumento de dosis de levotiroxina, de los cuales 28 se encontraban eutiroideos clínicos; sin embargo, con cifras elevadas de TSH, mientras que pacientes estaban eutiroideos clínicos con TSH y anticuerpos anti TPO elevados.

ANÁLISIS Y CONCLUSIONES

El síndrome de Down constituye la alteración genética más común, en estos pacientes la disfunción tiroidea ocurre en un 4-18%, siendo la etiología auto inmune hasta un 20% de esta última.^{4,5}

El Instituto Nacional de Pediatría es un centro de referencia para pacientes con síndrome de Down, cuenta con diversas subespecialidades que brindan atención multidisciplinaria a este tipo de pacientes. En este trabajo comunicamos la experiencia de 9 años en pacientes con síndrome de Down y tiroiditis autoinmune, durante el periodo de tiempo mencionado se atendieron 40 pacientes con ambos diagnósticos, la mayoría mujeres, con una media de edad de 14.25 años; sin embargo, para calcular el promedio de edad de los pacientes, se tomaron en cuenta los años cumplidos hasta la fecha de última consulta, en lo que es preciso mencionar que algunos de los pacientes asistieron a la última consulta con 17 o 18 años y fueron datos de alta del Instituto por mayoría de edad.

En cuanto a la patología tiroidea autoinmune, existe evidencia que los pacientes con síndrome de Down presentan características que los diferencian de la población general, como que la proporción de género es similar, la presentación de inicio más común es hipotiroidismo y que existe mayor asociación con otras patologías donde hay pérdida de la inmuno-tolerancia. En este estudio encontramos que hay mayor preponderancia de ambos diagnósticos en mujeres que en hombres, con una proporción 1.8:1; la presentación clínica al inicio coincide con lo reportado a nivel internacional, adicionalmente, encontramos que los pacientes con títulos de anticuerpos anti tiroglobulina y anti tiroperoxidasa elevados presentaron en mayor medida clínica de deficiencia de hormonas tiroideas.^{4,5}

Se han propuesto diversos mecanismos propuestos para explicar la susceptibilidad a trastornos autoinmunes, entre los que se encuentran la atrofia tímica, mutaciones en el gen regulador *AIRE*, alteraciones en citocinas pro y antiinflamatorias, efecto supresor de IFN alfa y su efecto tóxico en la tiroides, así como la asociación con alelo DQA1 0301. Encontramos que 40% de los pacientes presentaron otra manifestación de autoinmunidad, siendo vitiligo la más comúnmente asociada, seguido de alopecia areata y enfermedad celiaca y en menor medida artritis y vasculitis, de estas últimas patologías, los pacientes presentaron artritis idiopática juvenil poliarticular y sospecha de enfermedad de moyamoya, respectivamente. Cinco de los pacientes con tiroiditis auto inmune presentaron dos o más enfermedades autoinmunes, uno de ellos con vitiligo y artritis idiopática juvenil poliarticular; otro con alopecia areata, vitiligo y enfermedad celiaca probable; otro con vitiligo y enfermedad celiaca; otro más con vitiligo y enfermedad celiaca probable y el último con alopecia areata y vitiligo.^{7,8,13,14,15,16}

Los pacientes con síndrome de Down presentan mayor incidencia de infecciones fúngicas a nivel mucocutáneo, en nuestro estudio encontramos que únicamente 5 pacientes presentaron infección micótica, la cual correspondía a onicomicosis, a diferencia de Candidiasis mucocutánea como se reporta en la literatura internacional.¹⁴

Como parte del abordaje, se realizó en más del 95% de los pacientes, una biometría hemática, con análisis del conteo de linfocitos para la edad, encontrándose que 40% cursaron con linfopenia al momento del diagnóstico de tiroiditis autoinmune. Lo cual coincide con lo reportado en relación a la teoría de atrofia tímica y la consecuente expansión reducida de linfocitos, de la cual en la literatura se reporta es a expensas de subpoblación de linfocitos B con conteo de linfocitos T normales, pero mayor nivel de linfocitos T CD8+ y NK, con respecto a linfocitos T CD4+; sin embargo, no contamos con estudio de subpoblaciones linfocitaria en ninguno de los pacientes, por lo que esto resulta un área de oportunidad para futuras investigaciones para tipificar con mayor detalle las características de las células implicadas en respuesta inmune innata y adquirida en estos pacientes ya que esto se ha estudiado en diversas poblaciones, encontrando variabilidad en las subpoblaciones linfocitarias, tanto en número como función.^{8,13,15}

En relación a la evaluación bioquímica de marcadores que orientan a diagnóstico de autoinmunidad, únicamente 13 pacientes (32.5%) contaban con medición de ANA; IgA e IgG anti transglutaminasa; IgA e IgG anti gliadina; anticuerpos anti DNA; anticuerpos anti Jo 1; anticuerpos anti Scl-70; anticuerpos anti SSB/La; anticuerpos anti SSa/Ro; anticuerpos anti SM; anticuerpos anti RNP; anticuerpos anti músculo liso; anticuerpos anti LKM-1; IgA, IgM e IgG anti β 2 glucoproteína; IgA, IgM e IgG anti cardiolipina; anticuerpos anti MPO y anticuerpos anti PR3. Es importante mencionar que el grupo de patologías autoinmunes órgano-específicas como lo es la tiroiditis autoinmune, el daño por lo general será órgano-específico, pero al tratarse de una población con más riesgo de autoinmunidad sería importante hacer un abordaje más amplio desde su detección sobretodo en pacientes que presenten más de una manifestación de autoinmunidad.

El tratamiento usado con mayor frecuencia, hasta en un 80%, fue manejo sustitutivo de la función tiroidea, lo cual concuerda con la presentación clínica inicial más común de deficiencia de hormonas tiroideas; un paciente contó con manejo sustitutivo y antitiroideo; un paciente se mantuvo con manejo antitiroideo; un paciente tuvo manejo con yodo 131 y posteriormente sustitutivo; 2 pacientes requirieron manejo sustitutivo tiroideo, inmunomodulador e inmunosupresor, con hidroxicloroquina y metotrexate, respectivamente, ya que uno de ellos presentaba nuevas lesiones de vitíligo a pesar de manejo con inmunosupresor tóxico (tacrolimus y mantenía títulos elevados de autoanticuerpos contra glándula tiroidea a pesar de manejo con levotiroxina, y el segundo de ellos por pobre control de manifestaciones de artritis idiopática juvenil; a un paciente se le administró gammaglobulina y manejo antitiroideo, como manejo de deficiencia selectiva de IgG4 y datos clínicos de hipertiroidismo; otro más tuvo tratamiento sustitutivo aunado a dieta de exclusión de gluten y uno requirió manejo quirúrgico con posterior sustitución de hormona tiroidea. El paciente en quien se administró yodo 131 presentó enfermedad Graves con bocio, hipertiroidismo y TSI (inmunoglobulina estimulante de tiroides por sus siglas en inglés) positiva al tiempo que presentaba neutropenia, siendo

ésta una contraindicación para manejo antitiroideo, por lo que se optó por yodo 131 aunado a prednisona para reducir riesgo de oftalmopatía. Mientras que el paciente en quien se realizó tiroidectomía presentó en ultrasonido de glándula tiroides aumento en sus dimensiones en forma global y nódulos en todo el parénquima con desplazamiento de la tráquea. Destacó que 34 pacientes requirieron aumento de dosis de levotiroxina, de los cuales 28 se encontraban eutiroideos clínicos; sin embargo, con cifras elevadas de TSH, mientras que 6 pacientes estaban eutiroideos clínicos con TSH y anticuerpos anti TPO elevados.

Concluimos que la población estudiada de 2012 a 2021 en el Instituto Nacional de Pediatría, cuenta con coincidencias con la literatura mundial en relación de síndrome de Down y tiroiditis autoinmune, como que el hipotiroidismo es la presentación inicial más común y la proporción es similar entre mujeres y hombres; sin embargo, en esta cohorte difiere con lo reportado, que los títulos de anticuerpos anti tiroglobulina y tiroperoxidasa se encontraban elevados al momento del diagnóstico. Como área de oportunidad, encontramos que se podría abrir investigación acerca de la asociación entre títulos elevados de anticuerpos anti-tiroglobulina y anti-tiroperoxidasa con hallazgos anatómicos en glándula tiroides y control de enfermedad tiroidea.

Las dos patologías más frecuentemente asociadas a la coexistencia de síndrome de Down y tiroiditis autoinmune fueron alopecia areata y vitiligo, ambas con diagnóstico clínico, en caso de presentaciones atípicas o sospechosas es importante derivar a los pacientes a Dermatología para valorar la realización de algún procedimiento diagnóstico, así como iniciar un tratamiento precoz. No obstante, cerca de un tercio de la población estudiada contó también con serologías positivas para otras enfermedades autoinmunes, siendo la mayoría de ellas las correspondientes a enfermedad celíaca, no así para otras comorbilidades como Artritis Idiopática Juvenil, Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos o Hepatitis Autoinmune, por lo que su utilidad como herramienta de escrutinio en pacientes asintomáticos pudiera aportar cierto valor clínico en este nicho, o en pacientes con una o mas manifestaciones de autoinmunidad. Por otra parte, la falta de reactividad frente a otros autoanticuerpos, pareciera no modificar el pronóstico o curso clínico de los pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune, puesto que ninguno de los solicitados de forma complementaria resultó positivo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Plaiasu V. Down Syndrome – Genetics and Cardiogenetics [Internet]. *Maedica*. 2017 [citado 15 Mayo 2021]. 12(3):208-213. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5706761/>
2. Aversa, T., et al. Phenotypic expression of autoimmunity in children with autoimmune thyroid disorders. [Internet]. *Frontiers in Endocrinology*. 2019. [citado 12 mayo 2021]. 2019(10):476. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31354636/>
3. Casto, C., et al. Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease in genetic syndrome in pediatric age. [Internet]. *Genes*. 2021. [citado 15 mayo 2021]. 12(2):222. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33557156/>

4. Cappa, M., Bizzarri, C., Crea, F. Autoimmune Thyroid Diseases in Children. [Internet]. Journal of Thyroid Research. 2010. [citado 30 junio 2021]. 2011:675793. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/49732132_Autoimmune_Thyroid_Diseases_in_Children
5. Nermine, H. Thyroid disorder in subjects with Down syndrome: an update. [Internet]. Pediatric endocrinology update-up to date. 2018. [citado 12 mayo 2021]. 89(1):132-139. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6357620/>
6. Calcaterra, V., et al. Timing, prevalence, and dynamics of thyroid disorders in children and adolescents affected with Down syndrome. [Internet]. De Gruyter. 2020. [citado 30 junio 2021]. 33(7):885-891. Disponible en: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/jpem-2020-0119/html>
7. Kyritsi, E., Kanaka-Gantenbein, C. Autoimmune Disorders in Specific Genetic Syndromes in Childhood and Adolescence. [Internet]. Frontiers in Endocrinology. 2020. [citado 17 mayo 2021]. 11:543. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32973676/>
8. Gimenez-Barcons, M., et al. Autoimmune predisposition in Down syndrome may result from a partial central tolerance failure due to insufficient intrathymic expression of AIRE and peripheral antigens. [Internet]. The Journal of Immunology. 2014. [citado 9 mayo 2021]. 193(8):3872-3879. Disponible en <http://www.jimmunol.org/content/193/8/3872>
9. Aversa, T., et al. Peculiarities of presentation and evolution over time of Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents with Down's syndrome. [Internet]. Hormones. 2015. [citado 12 mayo 2021]. 14(3):410-416. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26188225/>
10. Pierce, M., LaFranchi, S., Pinter, J. Characterization of Thyroid Abnormalities in a large cohort of children with Down syndrome. [Internet]. Hormone research in pediatrics. 2017. [citado 9 mayo 2021]. 87(3):170-178. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28259872/>
11. Whooten, R., Schmitt, J., Schwartz, A. Endocrine manifestations of Down syndrome. [Internet]. Current Opinion Endocrinology Diabetes Obesity. 2019. [citado 12 mayo 2021]. 25(1):61-66. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6382276/>
12. Aversa, T., Crisafulli, G., Zirilli, G., De Luca, F., Galizzi, R., Valenzise, M. Epidemiological and clinical aspects of autoimmune thyroid diseases in children with Down syndrome. [Internet]. Italian Journal of Pediatrics. 2018. [citado 12 mayo 2021]. 44(1):39 Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29562915/>
13. Ferrari, M., Stagi, S. Autoimmunity and genetic syndromes: a focus on Down syndrome. [Internet]. Genes. 2021. [citado 15 mayo 2021]. 12(2):268. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33668420/>
14. Kong, X., et al. Three copies of four interferon receptor genes underlie a mild type I interferonopathy in Down syndrome. [Internet]. Journal of Clinical Immunology. 2020. [citado 27 septiembre 2021]. 40(6):807-818. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32572726/>
15. Schoch, J., et al. Quantitative, phenotypical, and functional characterization of cellular immunity in children and adolescents with down syndrome. [Internet]. The Journal of Infectious Diseases. 2017. [citado 9 mayo 2021]. 215(10):1619-1628. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28379413/>

16. Marcovecchio, G., et al. Thymic epithelium abnormalities in DiGeorge and Down syndrome patients contribute to dysregulation in T cell development. [Internet]. *Frontiers in Immunology*. 2019. [citado 9 mayo 2021]. 10:447. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6436073/>
17. Sang Lee, H., Soon Hwang, J. The natural course of Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents. [Internet]. *Journal of Pediatrics Endocrinology and Metabolism*. 2014. [citado 15 mayo 2021]. 27(9-10):807-812. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24756046/>
18. Aversa, T., Lombardo, F., Corrias, A., Salerno, M., De Luca, F., Wasniewska, M. In young patients with Turner and Down syndrome, Graves' disease presentation is often preceded by Hashimoto's thyroiditis. [Internet] *Thyroid*. 2014. [citado 15 mayo 2021]. 24(4):744-747. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24325626/>
19. Malle, L., Bugonovic, D. Down syndrome and type I interferon: not so simple. [Internet]. *Curr Opin Immunol*. 2021. citado 20 agosto 2021]. 72:196-205. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34174697/>
20. Ruggeri, R.M., et al. Autoimmune comorbidities in Hashimoto's thyroiditis: different patterns of association in adulthood and childhood/adolescence. [Internet]. *European Journal of Endocrinology*. 2017. [citado 17 mayo 2021]. 176(2):133-141. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27913607/>