



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

Frecuencia de otras alteraciones autoinmunes en pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune

TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN:

ENDOCRINOLOGÍA PEDIATRICA

PRESENTA:

ANA GABRIELA GARIBAY ALDANA

TUTOR DE TESIS:

DRA. SLETZA LISSETTE ARGUINZONIZ VALENZUELA

ASESORES METODOLÓGICOS:

**DRA. PATRICIA CRAVIOTO
FIS. MAT. FERNANDO GALVÁN**

CIUDAD DE MÉXICO, 2018





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Frecuencia de otras alteraciones autoinmunes en pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune



**DR. JOSÉ NICOLÁS REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



**DR MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DR. CARLOS ROBLES VALDÉS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ENDOCRIOLOGÍA PEDIATRICA**



**DRA. SLETZA LISSETTE ARGUINZONIZ VALENZUELA
TUTOR DE TESIS**

ÍNDICE

1. Resumen.....	4
2. Antecedentes.....	5-14
3. Planteamiento del Problema.....	15-16
4. Justificación.....	17
3. Objetivo General y Específicos	18
4. Material y Métodos	19-22
5. Resultados.....	23-27
6. Discusión.....	28-29
7. Conclusión	29
8. Bibliografía	30-32
9. Anexos	33-34

FRECUENCIA DE OTRAS ALTERACIONES AUTOINMUNES EN PACIENTES CON ENFERMEDAD TIROIDEA AUTOINMUNE

Autor: Dra. Ana Gabriela Garibay Aldana

Tutor: Dra. Lissette Arguinzoniz Valenzuela

Asesores Metodológicos: Dra. Patricia Cravioto Quintana y Fis. Mat. Fernando Galván Castillo.

INTRODUCCIÓN: Las alteraciones autoinmunes tienden a coexistir en la misma persona. En niños y adolescentes con diagnóstico de Enfermedad Tiroidea Autoinmune (Enfermedad de Graves y tiroiditis de Hashimoto, ETA), existe la evidencia de un incremento de riesgo significativo de tener otra alteración autoinmune. Debido a esto se ha considerado importante realizar el tamizaje periódicamente en estos pacientes tanto clínico como bioquímico buscando la asociación con otras alteraciones autoinmunes dentro de las más comunes diabetes mellitus tipo 1, Enfermedad de Addison, vitíligo, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide.

MÉTODOS: Es un estudio transversal, retrospectivo, descriptivo, observacional, retrolectivo. En el cual se revisaron expedientes de pacientes con diagnóstico de Tiroiditis de Hashimoto de enero 1999 a octubre 2017, vistos en el servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría. Se conformó una base de datos en paquete estadístico SPSSv.21; se realizó análisis estadístico, reportando frecuencias o proporciones de las variables cualitativas, y de las cuantitativas se reportan medidas de tendencia central y dispersión.

RESULTADOS: Se revisaron 111 expedientes de pacientes con diagnóstico de tiroiditis de Hashimoto. Encontrando mayor frecuencia 84.7% en sexo femenino, y edad puberal 10-14años. Vitíligo fue la enfermedad autoinmune coexistente con mayor frecuencia del 7.2%. Solo al 12.6% de los pacientes incluidos en el estudio se solicitaron niveles séricos de ANA, 6.3% ANCA, 8.1% anti DNA nativo. De estos encontrándose ANA positivo en el 42%.

CONCLUSION: Ya que tanto en niños y adolescentes con diagnóstico de enfermedad tiroidea autoinmune, existe la evidencia de un incremento de riesgo significativo de tener otra alteración autoinmune, se ha considerado importante realizar el tamizaje periódicamente en estos pacientes tanto clínico como bioquímico.

Así mismo podría utilizarse como base este estudio para continuar buscando esta correlación en pacientes con Enfermedad de Graves y con diagnóstico inicial de otra patología autoinmune reumatológica, dermatológica o gastrointestinal. Y posteriormente se encuentre la causa de dicha susceptibilidad. Prevenir la progresión de la enfermedad diagnosticando y tratando oportunamente.

ANTECEDENTES

Autoinmunidad

Las enfermedades autoinmunes representan un espectro de alteraciones causadas por inflamación de órganos, debido a la producción de auto-anticuerpos contra estructuras propias y acción citotóxica de células T ⁽¹⁾.

La clave para mantener el sistema inmune saludable, es estableciendo y manteniendo la tolerancia a “uno mismo” (auto-tolerancia). Para esto son requeridos ciertos niveles de mecanismos de tolerancia para prevenir la emergencia de la autoinmunidad, mientras que al mismo tiempo retienen la habilidad para reaccionar con vigor en contra de organismos externos. Así las enfermedades autoinmunes representan una ruptura de los mecanismos normales de auto-tolerancia, a menudo en varios sitios, perturbando el balance de la regulación mantenida dentro del sistema inmunológico central (timo) o componentes periféricos ⁽²⁾. La aparición de autoinmunidad refleja un estado imperfecto de tolerancia generada en células T y/o repertorios antigénicos de células B.

Debido a que los trastornos autoinmunes representan una falla en la tolerancia inmune, generalmente heredada, a menudo ocurren más de dos de estos trastornos en un solo paciente y/o miembros de su familia.

Las enfermedades autoinmunes que afecta glándulas endocrinas, el grupo o la asociación de varias de estas en un solo individuo son llamados síndromes poliglandulares autoinmunes. Es típico de este que, en lugar de una pérdida global de tolerancia, hay una respuesta autoinmune selectiva dirigida principalmente contra un conjunto específico de auto-antígenos, porque estos están relacionados estructuralmente y/o están todos presentes en un órgano o tipo de tejido que está siendo atacado.

Las enfermedades o trastornos autoinmunes pueden dividirse en órgano específico (p. ej. Enfermedades autoinmunes que afecten islotes pancreáticos,

cerebro, glándula tiroidea, corteza de glándulas suprarrenales, hígado) y no órgano específico (p. ej. Artritis reumatoide, Lupus Eritematoso Sistémico)⁽²⁾.

Debe señalarse, sin embargo, que esta división es artificial, ya que las enfermedades autoinmunes sistémicas y específicas de órganos se superponen y parecen compartir muchos mecanismos patogénicos comunes. El hecho de que una enfermedad órgano específico se asocie frecuentemente con otra (p. Ej., Diabetes mellitus tipo 1, gastritis crónica / anemia perniciosa, vitíligo y tiroiditis como en el Síndrome poliglandular tipo 2), aumenta la probabilidad de que factores en común como inmunológicos, genéticos o ambientales jueguen un papel crítico en la inducción de la afectación de estos órganos.

Dentro las enfermedades autoinmunes órgano específicas más frecuentes están diabetes mellitus tipo 1, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves-Basedow, anemia perniciosa y cirrosis biliar primaria. Las relacionadas con las glándulas exocrinas son las más comunes, como las enfermedades tiroideas autoinmunes⁽³⁾.

Autoinmunidad tiroidea

Las enfermedades tiroideas autoinmunes (ETA), son las alteraciones más frecuentes que llevan a la disfunción de la glándula tiroidea. La ETA incluye varias alteraciones tiroideas inflamatorias, las formas más frecuentes son Tiroiditis de Hashimoto (TH) y Enfermedad de Graves (EG)⁽⁴⁾.

Los antígenos tiroideos relevantes clínicamente son la peroxidasa tiroidea (TPO), tiroglobulina (TG) y el receptor de la hormona estimulante de tiroides (TSHR). La autoinmunidad contra estos auto-antígenos da lugar a los anticuerpos tiroideos (Acs). Ac-TPO y Ac-TG son distintivos o característicos de la tiroiditis linfocítica crónica (también llamada tiroiditis autoinmune crónica o tiroiditis de Hashimoto), la cual conduce más comúnmente hacia hipotiroidismo. Los Ac-TSH con característicos de la enfermedad de graves ocasionando hipertiroidismo.

El hipotiroidismo secundario a una tiroiditis de Hashimoto y el hipertiroidismo en Enfermedad de Graves pueden ser vistos como extremos opuestos de un espectro de autoinmunidad tiroidea, pero en realidad hay una superposición sustancial entre estas dos alteraciones. La rara entidad de la Hashitoxicosis se refiere a pacientes con altas concentraciones de Ac-TPO y Ac-TG que inicialmente se presentan con hipertiroidismo, pero en quienes el hipotiroidismo reemplaza pronto el hipertiroidismo, esta secuencia de eventos es frecuentemente relacionada con un cambio de estimulación hacia el bloqueo por los Ac-TSHR ⁽⁵⁾.

Mientras que casi todos los pacientes con TH tienen Ac-TPO y Ac-TG, estos anticuerpos se encuentran también presentes en aproximadamente 70% de los pacientes con hipertiroidismo por EG.

Fisiopatogenia

La etiología de las ETA es multifactorial o denominada “compleja” e involucra factores genéticos y ambientales ^(4,6,7).

La autoinmunidad contra los antígenos tiroideos se desarrolla contra un fondo genético particular facilitado por la exposición a factores ambientales.

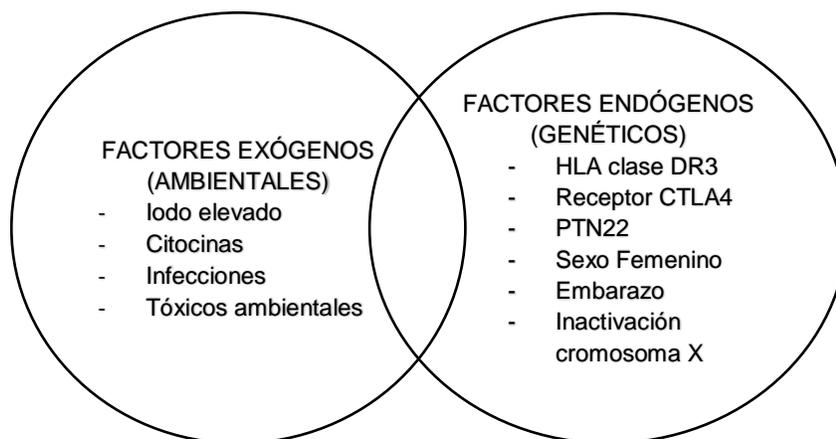


Figura 1. Factores promotores de Tiroiditis de Hashimoto y enfermedad de Grave's

Abreviaturas: CTLA1, Linfocito T asociado a proteína 4. PTN22, Proteína tirosina fosfatasa no receptor tipo 22.

Modificado de: Fröhlich E, Wahl R. Thyroid Autoimmunity: Role of Anti-thyroid Antibodies in Thyroid and Extra-Thyroidal Diseases. Front. Immunol. Front Immunol. 2017 May 9;8:521. doi: 10.3389/fimmu.2017.00521

Factores exógenos (ambientales)

Dentro de los factores protectores para el desarrollo de ETA, se encuentra la ingesta moderada de alcohol, el cual disminuye la incidencia de EG y TH ⁽⁸⁾. Suplemento con selenio disminuye los niveles de Ac-TPO, sin embargo, no hay una disminución constante, lo cual puede ser debido a los niveles de selenio y Ac-TPO ⁽⁹⁾. Suplementación con Vitamina D, aparentemente mejora la función inmunológica, sin embargo, los estudios de Vitamina D y ETA no son concluyentes ⁽¹⁰⁾.

De los factores que promueven y empeoran el riesgo para desarrollar ETA, la ingesta de altas dosis de Iodo ($\sim 400-600$ $\mu\text{g}/\text{día}$) incrementa la inmunogenicidad de Tiroglobulina (Tg), induciendo la formación de anticuerpos ⁽¹⁾. Las infecciones virales, como hepatitis C (VHC), hepatitis E, parvovirus, rubeola, herpes simple, virus Epstein-Barr, virus linfotrópico de células t humanas (VLCHT), están involucrados en la patogénesis de ETA ⁽¹¹⁾. Así mismo la microbiota intestinal puede desencadenar la TH y las enterobacterias son encontradas en tejidos tiroideos. Anticuerpos contra *Yersinia enterocolitica* tienen reacción cruzada con TSHR, se asume que inducen los síntomas de EG ⁽¹²⁾.

Citocinas específicas como el interferón gamma ($\text{INF}\gamma$), Interleucina 2 (IL-2) y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos promueven el desarrollo de ETA ⁽¹³⁾.

Factores ambientales tóxicos como hidrocarburos poliaromáticos se ha demostrado en estudios epidemiológicos que las personas expuestas a estos tienen niveles elevados de anticuerpos anti-TG y anti-TPO ⁽¹⁴⁾.

Radiación terapéutica o ambiental, inducen daño tiroideo y estimular el desarrollo de ETA liberando antígenos tiroideos ⁽¹⁵⁾.

Factores endógenos

Los efectos genéticos pueden explicar el 79% de las manifestaciones de EG, y la formación de anticuerpos antitiroideos se correlacionan positivamente a un nivel de 73% en gemelos ⁽¹⁶⁾.

Antígeno leucocitario humano clase II (HLA), contribuyen con un 20% a estos factores de riesgo genéticos. La asociación de EG con (Antígeno-4 asociado al Linfocito T Citotóxico (CTLA-4) alrededor de un 40%. CD40 puede incrementar el riesgo adquirido por HLA y CTLA-4. También está asociada la proteína tirosina fosfatasa no receptor tipo 22 (PTN22) con el desarrollo de ETA ^(16,17).

Epidemiología

La prevalencia de TH en niños y adolescentes se reportó de 1.2% en 1975 por Rallison, estudio tipo cohorte, en donde incluyeron a 5179 pacientes de una escuela en Arizona, EUA, a quienes vigilaron durante 6 años⁽¹⁸⁾. Recientemente, un estudio en Nueva York de 8,040 niños y adolescentes de 6 a 15 años, en el 2.9% se detectaron Ac-TPO ⁽¹⁹⁾. En Berlín se encontró una prevalencia del 3.4% (edad media 11 años) ⁽²⁰⁾, y en Grecia el mismo porcentaje posterior a la corrección de la deficiencia de Yodo, en este estudio se examinaron 440 niños y adolescentes entre 5 a 18 años, reportando 4.6% de Ac-TPO y 4.3% de Ac-Tg ⁽²¹⁾.

La edad más frecuente al diagnóstico es la adolescencia, pero puede ocurrir a cualquier edad, incluso en periodo de lactancia ⁽²²⁾.

La EG es rara en niños y adolescentes. Sin embargo, la incidencia de tirotoxicosis en menores de 15 años ha incrementado con los años. En Dinamarca se reportó una incidencia de 1.58/100000 en un periodo de 1998 – 2012 ⁽²³⁾.

En México en un estudio realizado en adultos, en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” publicado en 2015, la frecuencia encontrada de tiroiditis autoinmune fue de 8.4% (36/427), las mujeres fueron las más afectadas que los hombres (11.6 vs 4.3% respectivamente, $P=0.008$), cuando se sumó la tiroides atrófica, esta frecuencia se elevó al 15.7%.⁽²⁸⁾

La disparidad de sexo es alta en la mayoría de las enfermedades autoinmunes predominando al sexo femenino en mas o igual al 85%; solo en algunas de inicio en la infancia, como DM1, es igual en ambos sexos.

La relación mujer/hombre en las ETA en general es de 6:1, pero en la edad prepuberal el radio mujer/hombre es menor al reportado en adolescentes y adultos.

Relación de las ETA con otras enfermedades autoinmunes

Comúnmente las alteraciones autoinmunes tienden a coexistir en la misma persona y agruparse en una familia. Es por eso cuando se diagnostica una enfermedad autoinmune es obligatorio buscar la asociación con otras patologías autoinmunes, y en algunas de ellas se considera importante evaluar periódicamente la función tiroidea⁽²⁴⁾.

Las entidades más comúnmente asociadas con Tiroiditis de Hashimoto, son en primer lugar diabetes mellitus tipo 1, alopecia, vitíligo, enfermedad celiaca, gastritis autoinmune, enfermedad de Addison. Existen síndromes con factor de riesgo inmunológico como Síndrome de Turner y Síndrome de Down también están asociadas a TH^(25, 26).

En la Enfermedad de Graves también se ha descrito la asociación de otras enfermedades autoinmunes, endocrinas y no endocrinas. En estas se incluyen Diabetes mellitus tipo 1, Enfermedad de Addison, vitíligo, lupus eritematoso

sistémico, artritis reumatoide, miastenia gravis, parálisis periódica, purpura trombocitopenica idiopática y anemia perniciosa ⁽²⁵⁾.

Las afecciones de múltiples enfermedades autoinmunes pueden pertenecer a uno de los síndromes poliglandulares autoinmunes tipo 1 y 2.

Tipo 1: que está asociado a poliendocrinopatía, candidiasis, distrofia ectodérmica autoinmune, es el más común en la edad pediátrica y es causado por una mutación en el gen regulador autoinmune AIRE.

Tipo 2: caracterizado por enfermedad de Addison, enfermedad tiroidea autoinmune, diabetes mellitus autoinmunitaria, vitíligo, gastritis atrófica, hepatitis autoinmune, anemia perniciosa, hipogonadismo, alopecia, miastenia gravis; en contraste es de inicio más tardío (adolescencia, adultos) y se piensa que es poligénico ⁽²⁶⁾.

Es importante mencionar que la artritis reumatoide, tiene una asociación órgano específica y sistémica en pacientes con ETA. En cuanto a la evolución de la ETA esta tiene una variabilidad desde el estado subclínico, en hiper o hipotiroidismo respectivamente; teniendo en cuenta que siempre deberá de tener la presencia de autoanticuerpos.

Otras patologías asociadas con frecuencia con Lupus Eritematoso sistémico, Síndrome de Sjögren, síndrome antifosfolípido y artritis reumatoide ⁽²⁴⁾.

En un estudio realizado en adultos en Reino unido, la asociación encontrada de otra alteración autoinmune en enfermedad de graves se ha encontrado hasta 9.67% y en tiroiditis de Hashimoto en 14.3% ($p=0.005$). Dentro de los casos con EG y TH la enfermedad autoinmune más comúnmente es artritis reumatoide, seguido por enfermedad de Adison y anemia perniciosa ⁽²⁷⁾.

Existe la evidencia de un incremento de riesgo significativo en ETA de tener otra alteración autoinmune. Debido a esto se ha considerado importante realizar el tamizaje periódicamente en estos pacientes tanto clínico como bioquímico para la búsqueda de la asociación con otras alteraciones en pacientes con diagnóstico de ETA.

Diagnóstico de ETA (Tiroiditis de Hashimoto)

Primero la medición de TSH es la mejor prueba de detección inicial para la presencia de hipotiroidismo primario secundario a tiroiditis de Hashimoto (tiroiditis linfocítica crónica). Si la TSH es elevada, la evaluación de la T4 libre distinguirá si el niño tiene hipotiroidismo subclínico (T4 libre normal) o evidente (T4 libre bajo).

En forma conjunta la determinación sérica de anticuerpos contra tiroglobulina y tiroperoxidasa, son los anticuerpos tiroideos medidos en la práctica clínica habitual, estos son detectables en más del 90% de los pacientes con tiroiditis de Hashimoto. Por lo tanto, son útiles como marcadores del daño tiroideo autoinmune subyacente, siendo los anticuerpos TPO más sensibles. Los anticuerpos del receptor de TSH también se encuentran en una pequeña proporción de pacientes con tiroiditis linfocítica crónica. Cuando los anticuerpos estimuladores del receptor de TSH están presentes, pueden dar lugar a un cuadro clínico de hipertiroidismo, la coexistencia de tiroiditis linfocítica crónica y la enfermedad de Graves se conoce como Hashitoxicosis, como mencionamos anteriormente. En un estudio, se encontraron anticuerpos bloqueadores del receptor de TSH en <10% de los niños y adolescentes con tiroiditis linfocítica crónica, pacientes en general, pero en 17.8% de aquellos con hipotiroidismo severo (definido como concentración sérica de TSH > 20 mU / L) ⁽²⁹⁾.

Se puede realizar una ecografía tiroidea, si las pruebas de anticuerpos tiroideos son negativas o si un nódulo es palpable. Es útil para definir el tamaño, la anatomía y la ecogenicidad de la tiroides. Ocasionalmente, el hallazgo de ecogenicidad heterogénea en el examen por ultrasonido se ha descrito antes de la aparición de anticuerpos. La reducción difusa de la ecogenicidad (hipoecogénica) y los pseudonódulos son hallazgos frecuentes ⁽³⁰⁾. Además, el ultrasonido puede ser útil para detectar y ver las características de nódulos tiroideos sospechosos o no de cáncer. Ya que se ha reportado cáncer papilar de tiroides en pacientes con tiroiditis de Hashimoto ⁽³¹⁾.

Como se mencionó anteriormente, muchas otras afecciones autoinmunes, enfermedades orgánicas o no específicas de órganos, pueden asociarse con ETA en la infancia y la adolescencia, por lo que como parte del diagnóstico. Se ha encontrado una mayor prevalencia de tiroiditis de Hashimoto en la artritis idiopática juvenil ⁽³²⁾, el vitiligo no segmentario ⁽³³⁾ y la alopecia areata ⁽³⁴⁾. La CLT puede estar asociada con urticaria crónica ⁽³⁵⁾ y raramente con glomerulonefritis de complejo inmune ⁽³⁶⁾. Recientemente se ha informado una alta prevalencia de anticuerpos antinucleares (ANA) en una serie de 93 niños (86 con tiroiditis de Hashimoto y 8 con enfermedad de Graves) sin trastornos reumáticos manifiestos. En esta serie, se encontró positividad ANA en el 71% de los niños, positividad ENA en 4% y anticuerpos anti-DNA en 1% ⁽³⁷⁾. Se ha sugerido la deficiencia de la hormona del crecimiento en una base autoinmune en un pequeño número de niños, de los cuales el 43% tiene CLT ⁽³⁸⁻³⁹⁾. Sin embargo, esta es una asociación rara, hipotéticamente un trastorno del crecimiento en un niño con Tiroiditis de Hashimoto puede deberse a otras causas distintas de hipotiroidismo como la enfermedad celíaca o la deficiencia de GH. Es importante que los médicos conozcan estas asociaciones para mantener un alto índice de vigilancia, por lo tanto, diagnósticos oportunos.

Tratamiento Tiroiditis de Hashimoto

El tratamiento es con Levotiroxina, la dosis de reemplazo típica (derivada de hipotiroidismo congénito) en hipotiroidismo severo manifiesto es de aproximadamente 4 a 6 mcg / kg / día para niños de 1 a 5 años de edad, de 3 a 4 mcg / kg / día para estas edades de 6 a 10 años y 2-3 mcg / kg / día para estas 11 edades y más. Una dosis más baja, de 1 a 3 mcg / kg / día, puede ser suficiente en casos menos graves. La dosis debe titularse individualmente como la más baja útil para mantener la TSH en el rango normal y T4libre o T4Total en la mitad superior del rango de referencia. Debe administrarse una vez al día, preferiblemente de media a 1 hora antes de la comida. Se debe evitar la

administración de preparaciones (es decir, calcio, soja) o medicamentos que puedan interferir con la absorción. T4 y TSH deben medirse después de que el niño haya recibido la dosis recomendada durante al menos 6-8 semanas. Una vez que se ha logrado un estado eutiroideo, los pacientes deben controlarse cada 6 a 12 meses. En pacientes con bocio se usa una dosis de Levotiroxina un poco más alta para mantener la TSH en el rango normal bajo, y de ese modo minimizar su efecto bociógeno.

Se presta especial atención al crecimiento intermedio y la edad ósea, así como al mantenimiento de un estado eutiroideo. El reemplazo de la hormona tiroidea no se asocia con una pérdida de peso significativa en niños con sobrepeso, a menos que el hipotiroidismo sea severo ⁽⁴⁰⁾. Algunos niños con hipotiroidismo severo y prolongado en el momento del diagnóstico pueden no alcanzar su potencial de estatura adulta incluso con un tratamiento óptimo ⁽⁴¹⁾, lo que enfatiza la importancia del diagnóstico y tratamiento temprano. El tratamiento generalmente se continúa indefinidamente.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Tiroiditis de Hashimoto es una enfermedad tiroidea autoinmune y esta es común en la población pediátrica, si no se realiza un diagnóstico oportuno dará atrofia total de la glándula tiroidea por lo tanto hipotiroidismo permanente, con las comorbilidades que esto conlleva de no se iniciarse tratamiento de forma temprana.

Comúnmente las alteraciones autoinmunes tienden a coexistir en el mismo paciente. Por lo que no solo es de gran importancia el diagnóstico inicial de tiroiditis de Hashimoto, sino que es obligatorio buscar la asociación con otras alteraciones autoinmunes al diagnóstico y durante el seguimiento, así como también, se considera importante evaluar periódicamente la función tiroidea en pacientes con diagnóstico primario de otras enfermedades autoinmunes sistémicas u órgano específicas.

Se sabe que tanto factores inmunológicos, ambientales y genéticos juegan un papel importante en esta relación.

Desconocemos la frecuencia de tiroiditis autoinmune en la población pediátrica mexicana, ya que no existen estudios en México realizados en población pediátrica; tampoco sabemos la frecuencia de otras enfermedades autoinmunes coexistentes en los pacientes con diagnóstico de Tiroiditis de Hashimoto en nuestro INP.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la frecuencia de otras enfermedades autoinmunes en niños y adolescentes de 0 a 18 años con diagnóstico de Tiroiditis de Hashimoto vistos en el servicio de endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría de Enero de 1999 a Octubre del 2017?

JUSTIFICACIÓN

Como se ha descrito anteriormente es conocida la coexistencia de enfermedades autoinmunes en un solo paciente. Es importante conocer la frecuencia de otras enfermedades autoinmunes en nuestra población en edad pediátrica con diagnóstico de tiroiditis de Hashimoto. Documentar de forma intencionada esta relación a los pacientes de nuevo ingreso con dicho diagnóstico, así como durante el seguimiento, permitiendo conocer el comportamiento de la autoinmunidad en nuestra población pediátrica. Servirá para que en investigaciones futuras se profundice y se determine la causa de esta susceptibilidad.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Se determina en pacientes con diagnóstico de tiroiditis de Hashimoto la presencia y frecuencia de otras enfermedades autoinmunes coexistentes en niños y adolescentes atendidos en el servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría. Con la finalidad de conocer a nuestra población, realizar diagnósticos oportunos e iniciar tratamiento de forma temprana.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Se identificaron pacientes con diagnóstico de tiroiditis de Hashimoto de 0 a 18 años atendidos en el servicio de endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría.
2. Se describe la frecuencia de otras enfermedades autoinmunes coexistentes en el mismo paciente.

MATERIALES Y MÉTODOS

CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Es un estudio transversal, descriptivo, observacional, retrolectivo.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Expedientes de pacientes con diagnóstico de Tiroiditis de Hashimoto como etiología primaria.
2. Expedientes de pacientes de 0 a 18 años
3. Pacientes de ambos sexos (femenino y masculino)

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes con niveles detectables de anticuerpos antitiroideos de manera aislada sin tener datos clínicos.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

1. Expedientes de pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo o hipertiroidismo con anticuerpos anti-tiroideos indetectables o negativos.
2. Expedientes incompletos.

VARIABLES

Las variables que se incluyeron en el presente estudio se enumeran a continuación:

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	MEDICIÓN DE LA VARIABLE
Fecha de nacimiento	Tiempo especificado por el día, mes y año en que nace una persona.	Intervalo	DD / MM / AAAA
Sexo	Es el conjunto de características físicas, biológicas, anatómicas y fisiológicas de los seres humanos, que los definen como hombre o mujer. Estará acorde a los genitales externos del paciente.	Nominal	1= Masculino 2= Femenino
Fecha de diagnóstico de tiroiditis de Hashimoto	Fecha en la cual se hace diagnóstico de tiroiditis de Hashimoto por clínica, por valores elevados de Ac-TPO y Ac-Tg. Y niveles disminuidos de hormonas tiroideas (t3, t4), elevación de TSH.	Intervalo	DD / MM / AAAA
Fecha de diagnóstico otras enfermedades autoinmunes	Fecha en la cual se realiza el diagnóstico de otras enfermedades autoinmunes clínica y bioquímicamente.	Intervalo	DD / MM / AAAA
Tiempo de evolución en meses	Periodo de tiempo desde el diagnóstico de la enfermedad tiroidea autoinmune hasta el día actual	Intervalo	Meses

<p>Anticuerpos Tiroperoxidasa (Ac-TPO)</p>	<p>Anticuerpos policlonales que interfieren, bloquean e inhiben la actividad normal de la peroxidasa tiroidea. Causando la destruccion del tirocito por estrés oxidativo incrementado, fijan complemento, apoptosis.</p>	<p>Intervalo</p>	<p>UI/ml</p>
<p>Anticuerpos Tiroglobulina (Ac-Tg)</p>	<p>Anticuerpo policlonal, que actua en contra de la Tg, induciendo destruccion masiva de la glandula tiroidea.</p>	<p>Intervalo</p>	<p>UI/ml</p>
<p>Tratamiento para tiroiditis de Hashimoto</p>	<p>Pacientes con diagnostico de Enfermedad tiroidea autoinmune, y determinar el tipo de tratamiento anterior y actual con levotiroxina.</p>	<p>Nominal</p>	<p>1= si 2= no</p>

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se conformó una base de datos en Excel, posteriormente se exportó la información al paquete estadístico SPSS v. 21; para realizar un análisis estadístico, reportando frecuencias o proporciones de las variables cualitativas de estudio y de las cuantitativas se reportan medidas de tendencia central y dispersión.

RESULTADOS

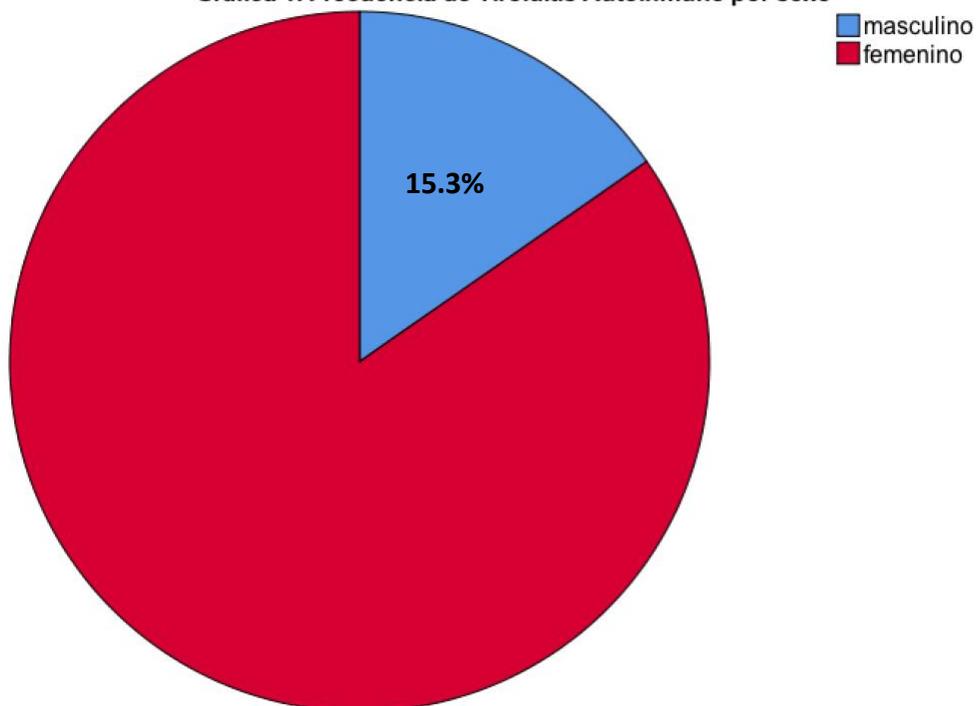
Se estudiaron 111 pacientes los cuales fueron diagnosticados como Tiroiditis de Hashimoto en el servicio de Endocrinología pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría. Considerando a todos los pacientes que cumplieran con el diagnóstico de Tiroiditis de Hashimoto con o sin bocio, clínica y bioquímicamente eutiroideos, hipotiroideos, hipertiroideos (hashitoxicosis), características que no describiremos ya que no es parte de los objetivos de este estudio; corroborando diagnóstico con anticuerpos positivos anti-peroxidasa y/o anticuerpos anti-tiroglobulina positivos.

De esta población se encontró que el 84.7% eran del sexo femenino y 15.3% del sexo masculino (tabla y grafica 1).

Tabla 1. Frecuencia de tiroiditis de Hashimoto por sexo

	Frecuencia	Porcentaje (%)
Masculino	17	15,3
Femenino	94	84,7
Total	111	100,0

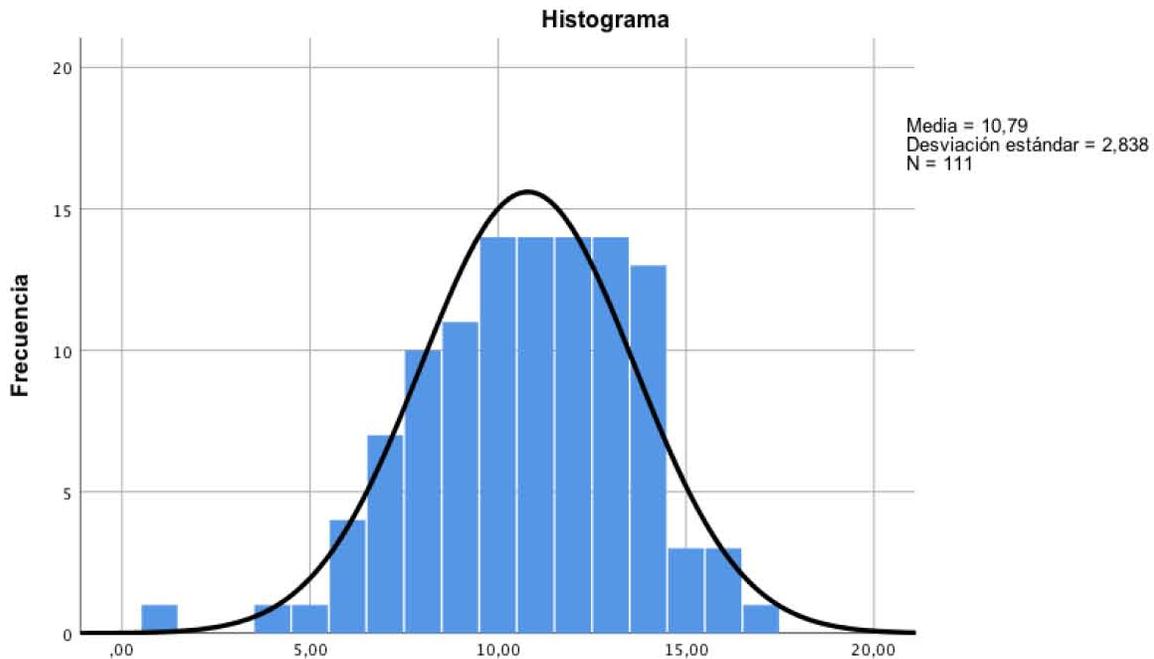
Grafica 1. Frecuencia de Tiroiditis Autoinmune por sexo



Las edades de mayor frecuencia fueron de 10 a 13 años, con un porcentaje de 12.6% de la población total (Tabla 2). Siendo la media de edad 10.79 años (+/- 2.838 desviaciones estándar).

Tabla 2. Edad al diagnóstico de Tiroiditis de Hashimoto

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	1,00	1	,9
	4,00	1	,9
	5,00	1	,9
	6,00	4	3,6
	7,00	7	6,3
	8,00	10	9,0
	9,00	11	9,9
	10,00	14	12,6
	11,00	14	12,6
	12,00	14	12,6
	13,00	14	12,6
	14,00	13	11,7
	15,00	3	2,7
	16,00	3	2,7
	17,00	1	,9
	Total	111	100,0

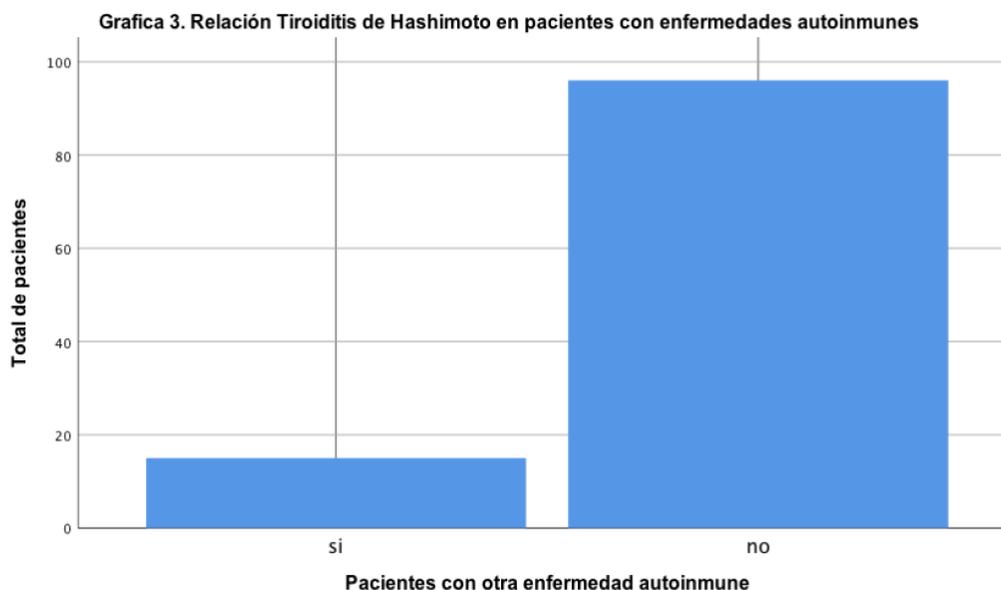


Gráfica 2. Edad al diagnóstico de Tiroiditis de Hashimoto

En nuestra población estudiada se encontraron 15 pacientes con otra enfermedad autoinmune, siendo el 13.5% (tabla 3 y grafica 3).

Tabla 3. Relación de Tiroiditis de Hashimoto y otras enfermedades autoinmunes

Recuento		Otra enfermedad autoinmune		Total
		si	no	
Tiroiditis de Hashimoto	positivos	15	96	111
Total		15	96	111



De estos 15 pacientes con diagnóstico de tiroiditis de Hashimoto se encontró coexistía con las siguientes enfermedades autoinmunes: vitíligo, síndrome poliglandular tipo 2, lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido, dermatomiositis, urticaria crónica, liquen escleroso y atrófico (tabla 4).

Tabla 4. Enfermedades autoinmunes diagnosticadas en pacientes con Tiroiditis autoinmune

	Frecuencia	Porcentaje
Válido	97	87,4
LES	1	,9
SX ANTIFOSFOLIPIDO	1	,9
SP2	1	,9
VITILIGO	8	7,2
LIQUEN ESCLEROSO Y ATROFICO	1	,9
DERMATOMIOSITIS	1	,9
URTICARIA CRONICA	1	,9
Total	111	100,0

Siendo vitíligo la enfermedad autoinmune asociada a tiroiditis de Hashimoto más frecuente, con un porcentaje de 7.2% del total de la población estudiada.

En el paciente con diagnóstico de SP2, se determinaron niveles séricos de GAD65 y anticuerpos anti-insulina, los cuales se reportaron negativos (ver anexo).

Solo al 12.6% de los pacientes incluidos en el estudio se solicitaron niveles séricos de ANA, 6.3% ANCA, 8.1% anti DNA nativo. Reportándose positivos anticuerpos ANA en 6 pacientes, de los cuales Tiroiditis autoinmune (1 paciente) sin otra enfermedad autoinmune asociada, síndrome poliglandular tipo 2, urticaria crónica (2 pacientes), Lupus eritematoso sistémico). Negativos en 5 pacientes con solo diagnóstico de base de Tiroiditis de Hashimoto, 2 pacientes con vitíligo, síndrome antifosfolípido (1 paciente), dermatomiositis (1 paciente) coexistentes a TH (Tabla 5).

Se determinaron concentraciones séricas de ANCA en 7 pacientes de los cuales se reportó positivo solo en el paciente con Lupus eritematoso sistémico, y negativos en 2 pacientes con tiroiditis de Hashimoto, y un paciente de cada una de las siguientes patologías dermatomiositis, vitíligo, urticaria crónica, síndrome antifosfolípido (Tabla 6).

Anti DNA nativo positivo en el paciente con LES, y negativo en 4 pacientes con Tiroiditis de Hashimoto, un paciente de cada una de las siguientes patologías síndrome antifosfolípido, vitíligo, urticaria crónica, dermatomiositis (Tabla 7).

Tabla 5.

Anticuerpos antinucleares (ANA)			
		Frecuencia	Porcentaje
Válido	no se tomo	97	87,4
	positivos	6	5,4
	negativos	8	7,2
	Total	111	100,0

Tabla 6.

Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA)			
		Frecuencia	Porcentaje
Válido	no se tomo	104	93,7
	positivos	1	,9
	negativos	6	5,4
	Total	111	100,0

Tabla 7.

Anticuerpos Anti DNA nativo			
		Frecuencia	Porcentaje
Válido	no se tomo	102	91,9
	positivos	1	,9
	negativos	8	7,2
	Total	111	100,0

Solo a 7 de los pacientes con tiroiditis autoinmune, se descartó enfermedad celiaca concomitante, por medio de determinaciones séricas de anticuerpos antigliadina (IgA, IgG) y anticuerpos antitransglutaminasa (IgA, IgG).

Tabla 8.

Anticuerpos Anti-Gliadina IgA			
		Frecuencia	Porcentaje
Válido	no se tomo	106	95,5
	negativos	5	4,5
	Total	111	100,0

Tabla 9.

Anticuerpos Anti-Gliadina IgG			
		Frecuencia	Porcentaje
Válido	no se tomo	106	95,5
	negativos	5	4,5
	Total	111	100,0

Tabla 10.

Anticuerpos Anti-Transglutaminasa IgG			
		Frecuencia	Porcentaje
Válido	no se tomo	104	93,7
	negativos	7	6,3
	Total	111	100,0

Tabla 11.

Anticuerpos Anti-Tranlglutaminasa IgA			
		Frecuencia	Porcentaje
Válido	no se tomo	104	93,7
	negativos	7	6,3
	Total	111	100,0

DISCUSIÓN

Encontramos lo descrito en la literatura, el sexo femenino predominante en frecuencia, así como, la edad puberal, en los 111 pacientes con diagnóstico clínico y bioquímico de tiroiditis de Hashimoto.

Se analizó la frecuencia de enfermedades autoinmunes coexistentes en 111 pacientes con diagnóstico de Tiroiditis de Hashimoto. Reportándose vitíligo como la enfermedad autoinmune coexistente más frecuente, con un porcentaje de 7.2% del total de la población estudiada. Sin embargo, es importante recalcar que nuestra población estudiada fueron pacientes que, fueron enviados a nuestro servicio con el diagnóstico de Tiroiditis de Hashimoto, no tomamos en cuenta bases de datos de pacientes con diagnóstico de base inicial de alguna patología reumática, dermatológica o gastrointestinal autoinmune que no hayan sido referidos a nuestro servicio. Los pacientes que reportamos con vitíligo, fueron enviados por parte del servicio de dermatología del INP, ya que conocen la relación que existe de enfermedad tiroidea autoinmune coexistente.

En cuanto a los anticuerpos solicitados ANA, ANCA y anti-DNA nativo, reportándose positivos ANA en 7 pacientes, de los cuales solo un paciente sin otra enfermedad autoinmune concomitante. ANCA y anti-DNA nativo en 1 solo paciente, siendo este con diagnóstico de Lupus eritematoso sistémico. Recordando lo comentado en los antecedentes en la serie de 93 niños se comenta reportaron una alta prevalencia de anticuerpos antinucleares (ANA) en 86/93 pacientes con tiroiditis de Hashimoto sin otros trastornos reumáticos manifiestos; ellos reportaron una positividad ANA en el 71% de los niños, positividad ENA en 4% y anticuerpos anti-DNA en 1% ⁽³⁷⁾. En nuestro estudio no se logró determinar la prevalencia de dichos anticuerpos, ya que no se solicitaron a todos nuestros pacientes en el transcurso del tiempo en seguimiento.

Los pacientes reportados como negativos para enfermedad celiaca, por determinación de anticuerpos, fueron solo 7, los cuales mostraban sintomatología gastrointestinal característica, y por dicho motivo se decidió descartarla. Pero al igual que lo antes comentado, de todo el volumen de pacientes estudiado no

podemos determinar prevalencia ya que no se solicitó a todos y no se describía la clínica en algunos de los pacientes.

El paciente que se ha seguido de forma más meticulosa en cuanto a determinación de autoinmunidad coexistente fue el paciente con síndrome poliglandular autoinmune tipo 2. Recomiendo que a los pacientes que tienen tiroiditis de Hashimoto más vitíligo se descarte esta misma asociación.

Considero que nuestros hallazgos hubiesen tenido mayor significancia estadística si este se extendiera a los demás servicios del INP que ven enfermedades autoinmunes.

CONCLUSIÓN

Ya que tanto en niños y adolescentes con diagnóstico de enfermedad tiroidea autoinmune, existe la evidencia de un incremento de riesgo significativo de tener otra alteración autoinmune, se ha considerado importante realizar el tamizaje periódicamente en estos pacientes tanto clínico como bioquímico.

Así mismo podría utilizarse como base este estudio para continuar buscando esta correlación en pacientes con Enfermedad de Graves y con diagnóstico inicial de otra patología autoinmune reumatológica, dermatológica o gastrointestinal. Y posteriormente se encuentre la causa de dicha susceptibilidad. Prevenir la progresión de la enfermedad diagnosticando y tratando oportunamente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fröhlich E, Wahl R. Thyroid Autoimmunity: Role of Anti-thyroid Antibodies in Thyroid and Extra-Thyroidal Diseases. *Front. Immunol.* Front Immunol. 2017 May 9;8:521. doi: 10.3389/fimmu.2017.00521
2. J. Larry Jameson and Leslie J. De Groot. Autoimmune Endocrine Disorders. *Endocrinology: Adult and Pediatric.* 7th Edition. 2016,147;2549-2565. ISBN: 978-0-323-18907-1.
3. Barragán-Garfias JA *et al.* Enfermedades tiroideas autoinmunes y del tejido conectivo. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2013;51(2):e1-5
4. Wiersinga W. Thyroid Autoimmunity. *Endocri Dev.* Basel, Karger, 2014, col 26, pp-139-157 doi: 10.1159/00036316
5. Nabhan ZM, Krejer NC, Eugster EA: Hashitoxicosis in children: clinical features and natural history. *J Pediatr* 2005;146:533-536.
6. McLeod DS, Cooper DS. The incidence and prevalence of autoimmune diseases. *Endocrine* (2012) 42:252-65.
7. Dong Y.H., Fu D.G. Autoimmune thyroid disease: mechanism, genetics and current knowledge., *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; 18:3611-3618.
8. Carle A., Pedersen IB., Knudsen N., Perrild H., Ovesen L., Rasmussen LB., et al. Moderate alcohol consumption may protect against overt autoimmune hypothyroidism: a population-based case-control study. *Eur J Endocrinol* (2012) 167:483-90. Doi:10.1530/eje-12-0356.
9. Wichman J, Winther KH, Bonnema SJ, Hegedus L. Selenium supplementation significantly reduces thyroid autoantibody levels in patients with chronic autoimmune thyroiditis: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid* (2016) 26:1681–92. doi:10.1089/thy.2016.0256
10. Weetman A, DeGroot LJ. Autoimmunity to the thyroid gland. *Thyroid Disease Manager.* (2016). Disponible en: <http://www.thyroidmanager.org/chapter/autoimmunity-to-the-thyroid-gland/>
11. Desailoud R, Hober D. Viruses and thyroiditis: an update. *Virology* (2009) 6:5. doi:10.1186/1743-422x-6-5
12. Effraimidis G, Wiersinga WM. Mechanisms in endocrinology: autoimmune thyroid disease: old and new players. *Eur J Endocrinol* (2014) 170:R241–52. doi:10.1530/EJE-14-0047 58. Desailoud R, Hober D. Viruses
13. Hoekman K, von Blomberg-van der Flier BM, Wagstaff J, Drexhage HA, Pinedo HM. Reversible thyroid dysfunction during treatment with GM-CSF. *Lancet* (1991) 338:541–2. doi:10.1016/0140-6736(91)91103-2
14. Bahn AK, Mills JL, Snyder PJ, Gann PH, Houten L, Bialik O, et al. Hypothyroidism in workers exposed to polybrominated biphenyls. *N Engl J Med* (1980) 302:31–3. doi:10.1056/nejm198001033020105
15. Hancock SL, Cox RS, McDougall IR. Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. *N Engl J Med* (1991) 325:599–605. doi:10.1056/NEJM199108293250902
16. Hansen PS, Brix TH, Iachine I, Kyvik KO, Hegedus L. The relative importance of genetic and environmental effects for the early stages of thyroid autoimmunity: a study of healthy Danish twins. *Eur J Endocrinol* (2006) 154:29–38. doi:10.1530/eje.1.02060

17. Luo L, Cai B, Liu F, Hu X, Wang L. Association of protein tyrosine phosphatase nonreceptor 22 (PTPN22) C1858T gene polymorphism with susceptibility to autoimmune thyroid diseases: a meta-analysis. *Endocr J* (2012) 59:439–45. doi:10.1507/endocrj.EJ11-0381
18. Rallison ML, Dobyns FR, Keating FR, Rall JE, Tyler FH. Occurrence and natural history of chronic lymphocytic thyroiditis in childhood. *J Pediatr.* 1975; 86: 675-82.
19. Loviselli A, Veluzzi F, Mossa P, Cambosu MA, Secci G, Atzeni F, Taberlet A, Balestrieri A, Martino E, Grasso L, Songini M, Bottazzo GF, Mariotti S. Sardinian Schoolchildren Study Group. The Sardinian Autoimmunity Study: 3. Studies on circulating antithyroid antibodies in Sardinian schoolchildren: relationship to goiter prevalence and thyroid function. *Thyroid.* 2001;1: 849-57.
20. Kabelitz M, Liesenkotter KP, Stach B, Willigerodt H, Stablen W, Singendok W, Jager-Roman E, Litztenborger H, Ehnert B, Gruters A. The prevalence of anti-thyroid peroxidase antibodies and autoimmune thyroiditis in children and adolescents in an iodine replete area. *Eur J Endocrinol.* 2003;48:301-307.
21. Kaloumenou I, Mastorakos G, Alevizaki M, Duntas LH, Mantzou E, Ladopoulos C, Antoniou A, Chiotis D, Popassotiriou I, Chousos GP, Dacou-Voutetakis C. Thyroid autoimmunity in schoolchildren in an area with long-standing iodine sufficiency: correlation with gender, pubertal stage, and maternal thyroid autoimmunity. *Thyroid.* 2008;18:747-58.
22. Foley TP, Jr., Abbassi V, Copeland KC, Draznin MB. Brief report: hypothyroidism caused by chronic autoimmune thyroiditis in very young infants. *N Engl J Med.* 1994;330:466-8.
23. Kjaer H, Andersen SM, Hansen D. Increasing incidence of juvenile thyrotoxicosis in Denmark: a nationwide study, 1998-2012. *Horm Res Paediatr.* 2015;84: 102-107.
24. Alarcon-Segovia D. Shared autoimmunity: A concept for which the time has come. *Autoimmunity*, May 2005; 38(3): 201–203. DOI: 10.1080/08916930500050285
25. Segni M, Disorders of the thyroid gland in infancy, childhood and adolescence *Thyroid Disease Manager.* (2017). Disponible en: <http://www.thyroidmanager.org/chapter/disorders-of-the-thyroid-gland-in-infancy-childhood-and-adolescence/>
26. Radetti G., Clinical Aspects of Hashimoto's Thyroiditis. *Endocr Dev.* Basel, Karger, 2014, vol 26, pp 158-170. Doi: 10.1159/000363162
27. Boelaert K, et al., Prevalence and relative risk of other autoimmune diseases in subjects with autoimmune thyroid disease. *Amjmed* 2010, 123 (2); 183e1-183e9.
28. Rebollar A, et al., Prevalence of autoimmune thyroiditis and thyroid dysfunction in healthy adult Mexicans with a slightly excessive iodine intake. *Nutr Hosp.* 2015;32(2):918-924. DOI:10.3305/nh.2015.32.2.9246.
29. Feingold SB, Smith J, Houtz J, et al. Prevalence and functional significance of thyrotropin (TSH) receptor blocking antibodies in children and adolescents with chronic lymphocytic thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94: 4742-8.

30. Pedersen OM, Aadal NP, Larssen TB, Varhuag JE, Myking O, Vik-Mo H. The value of ultrasonography in predicting autoimmune thyroid disease. *Thyroid*. 2000; 10:251-259.
31. Jeong SH, Hong HS, Lee FH, Kwak JJ. Papillary thyroid carcinoma arising in children and adolescent Hashimoto's thyroiditis: ultrasonographic and pathologic findings. *Int J Endocrinolol*. 2016, 2397690
32. Stagi S, Giani T, Simonini G, Falcini F. Thyroid function, autoimmune thyroiditis and coeliac disease in juvenile idiopathic arthritis. *Reumatology*. 2005; 44:517-20.
33. Kroon MW, Vrijman C, Chandeck C, Wind BS, Wolkerstofer A, Luiten RM, Bos JD, Geskus RB, van Trosenburg P, van der Veen JP. High prevalence of autoimmune thyroiditis in children and adolents with vitiligo. *Horm Res Paediatr*. 2013;79:137-44.
34. Noso S, Park C, Babaya N, Hiromine Y, Harada T, Ito H, Taketomo Y, Kanto K, Oiso N, Kawada A, Suzuki T, Kawabata Y, Ikegami H. Organ specificity in autoimmune diseases: thyroid and islet autoimmunity in alopecia areata. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100:1976-1983.
35. Leznoff A, Josse RG, Denburg J, Dolovich J. Association of chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity. *Arch Dermatol*. 1983;119:636-40.
36. O'Regan S, Fong JS, Kaplan BS, Chadarevian JP, Lapointe N, Drummond KN. Thyroid antigen-antibody nephritis. *Clin Immunol Immunopathol*. 1976;6:341-6.
37. Segni M, Pucarelli I, Truglia S, Turriziani I, Serafinelli C, Conti F. High prevalence of antinuclear antibodies in children with thyroid autoimmunity. *J Immunol Res* 2014, 150239.
38. Manetti L, Lupi I, Morselli L, Albertini S, Cosottini M, Grasso L, Genovesi M, Pinna G, Mariotti S, Bogazzi F, Bartalena L, Martino E. Prevalence and functional significance of antipituitary antibodies in patients with autoimmune and non-autoimmune thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007.92:2176-81.
39. De Bellis A, Bellastella G, Maiorino MI, Aitella E, Lucci E, Cozzolino D, Bellastella A, Bizzarro A, Giugliano D, Esposito K, Italian Autoimmune Hypophysitis network group. Longitudinal behavior of autoimmune GH deficiency: from childhood to transition age. *Eur J Endocrinol*. 2016;174:381-7.
40. Lomenick JP, El-Sayyid M, Smith WJ. Effect of levo-thyroxine treatment on weight and body mass index in children with acquired hypothyroidism. *J Pediatr*. 2008. 152:96-100.
41. Rivkees SA, Bode HH, Crawford JD. Long-term growth in juvenile acquired hypothyroidism: the failure to achieve normal adult stature. *N Engl J Med*. 1988;318:599-602.

ANEXO

GAD 65			
		Frecuencia	Porcentaje
Válido	no se tomo	110	99,1
	negativos	1	,9
	Total	111	100,0

Anticuerpos anti-insulina			
		Frecuencia	Porcentaje
Válido	no se tomo	110	99,1
	negativos	1	,9
	Total	111	100,0

Factor Reumatoide			
		Frecuencia	Porcentaje
Válido	no se tomo	108	97,3
	negativos	2	1,8
	Total	110	99,1
Perdidos	Sistema	1	,9
Total		111	100,0

Anticuerpos Anti-Sm			
		Frecuencia	Porcentaje
Válido	no se tomo	106	95,5
	positivos	1	,9
	negativos	4	3,6
	Total	111	100,0

Anticuerpos Anti-La			
		Frecuencia	Porcentaje
Válido	no se tomo	106	95,5
	positivos	1	,9
	negativos	4	3,6
	Total	111	100,0

Anticuerpos Anti-Ro			
		Frecuencia	Porcentaje
Válido	no se tomo	107	96,4
	negativos	3	2,7
	Total	110	99,1
Perdidos	Sistema	1	,9
Total		111	100,0

Complemento C4			
		Frecuencia	Porcentaje
Válido	no se tomo	102	91,9
	bajos	1	,9
	normales	8	7,2
	Total	111	100,0

Complemento C3			
		Frecuencia	Porcentaje
Válido	no se tomo	101	91,0
	bajos	2	1,8
	normales	8	7,2
	Total	111	100,0