

Hipotiroidismo primario en pacientes con síndrome de Down

Primary hypothyroidism in patients with Down syndrome

MSc. Dra. Marlen Rivero González, MSc. Dra. Raquel Cabrera Panizo, Dra. Alina García García, MSc. Dra. Norma Elena de León Ojeda

Hospital Pediátrico Universitario "William Soler". La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: el hipotiroidismo es el cuadro clínico resultante de una disminución de la actividad biológica de las hormonas tiroideas ocasionada por un déficit en la producción o utilización de estas. Su asociación con el síndrome de Down ha sido previamente descrita por otros autores, pero hay pocos estudios sobre la frecuencia con que se relacionan ambas entidades en Cuba, y la forma clínica en que se presenta el hipotiroidismo en estos pacientes.

Objetivo: evaluar la asociación del síndrome de Down con el hipotiroidismo en pacientes atendidos en nuestro servicio en el período comprendido de enero de 2010 a diciembre del mismo año.

Métodos: se estudiaron 24 pacientes con diagnóstico de síndrome de Down, entre 3 y 7 años de edad, en la consulta de Endocrinología del Hospital Pediátrico "William Soler".

Resultados: se encontró que en el 100 % de los pacientes estudiados (24) se presentaban cifras elevadas de hormona tirotrópica hipofisaria, retraso de la edad ósea (18 para un 75 %), y baja talla < 3 percentil (4 para un 16,6 %).

Conclusiones: el hipotiroidismo es una entidad frecuentemente asociada con el síndrome de Down, por lo que la detección y el tratamiento precoz en estos niños es de vital importancia para mejorar su desarrollo cognitivo y crecimiento integral.

Palabras clave: hipotiroidismo, síndrome de Down.

ABSTRACT

Introduction: hypothyroidism is the resulting clinical picture of a reduction in the biological activity of thyroid hormones due to their low production or little use. Its association with Down syndrome has been previously described by other authors;

however, few studies on the frequency of association of both entities in Cuba and on the clinical form of hypothyroidism in these patients have been conducted.

Objectives: to evaluate the association of Down syndrome and hypothyroidism in patients seen at our service from January to December 2011.

Methods: twenty four patients with Down syndrome, aged 3 to 7 years, were attended at the endocrinology service of "William Soler" pediatric hospital.

Results: it was found that all these patients exhibited high values of hypophysial thyrotrop hormone, 18 had osseous age retardation (75 %) and 4 showed low size of less than 3 percentiles (16.6 %).

Conclusions: hypothyroidism is a frequent disease associated with Down syndrome, so its detection and early treatment in these children is of vital importance to improve their cognitive development and integral growth.

Key words: hypothyroidism, Down syndrome.

INTRODUCCIÓN

Las alteraciones de la función tiroidea se presentan frecuentemente a lo largo de la vida de las personas con síndrome de Down, y si no son tratadas, comprometen seriamente su desarrollo y calidad de vida.¹ Es fundamental conocer los aspectos más importantes del diagnóstico, clínica y tratamiento de estos procesos.

El tiroides es la glándula responsable de la secreción de las hormonas tiroideas: tiroxina o T4, y triyodotironina o T3, que regulan aspectos importantes del crecimiento, el desarrollo y las funciones de las células y órganos a lo largo de toda la vida, incluidas las neuronas.²

Los síntomas y signos característicos del hipotiroidismo son: cansancio, intolerancia al frío, piel seca, áspera o fría, estreñimiento, somnolencia, apatía, torpeza motora, aumento de peso, cambio del tono de voz (más ronca), macroglosia, etc.³ En las personas con síndrome de Down está reportado que un 1 % desarrolla hipotiroidismo al nacimiento, pero en su seguimiento, de los 3-15 años se recomienda determinar hormona tirotrópica hipofisiaria (TSH) anualmente, por el incremento del riesgo de padecer hipotiroidismo, y los signos clínicos más comunes son la piel seca y la constipación.⁴

En nuestra experiencia, en el diagnóstico de hipotiroidismo asociado con el síndrome de Down, la historia clínica dirigida y la exploración física tienen poco valor, porque entre los hallazgos clínicos de la trisomía 21 se encuentran la hipotonía, la tendencia al aumento de peso, la piel seca y áspera y la protrusión lingual, que pueden confundir con el diagnóstico de hipotiroidismo, y además, por las tasas de prevalencia mayores de esta asociación, se recomienda la determinación de hormonas tiroideas para la detección en estadio subclínico y el tratamiento precoz.

MÉTODOS

Se estudiaron 24 pacientes, entre 3 y 7 años de edad, con diagnóstico de síndrome de Down e hipotiroidismo, atendidos en el servicio de Endocrinología del Hospital Pediátrico Docente "William Soler", en el período comprendido entre enero de 2010 a diciembre de 2010. Estos pacientes se agruparon de acuerdo con el sexo y la edad. A todos se les realizó:

- Valoración nutricional: se valoró peso para la talla, según edad y sexo, en relación con las tablas cubanas de crecimiento y desarrollo.⁵
- Radiografía de edad ósea: se interpretó como retrasada, 2 años por debajo de la edad biológica.⁶
- Determinaciones de TSH: (valores normales entre 0,3-3,5 mUI/L), y T4 (valores normales entre 50-150 mUI/L).⁷

Se consideran valores muy altos cuando doblan el valor máximo normal de la TSH, y altos cuando están por encima de 3,5 mUI/L y menos de 7 mUI/L. Los resultados se agruparon en figuras, y se creó una base de datos automatizada de *Microsoft Excel* para su posterior procesamiento y análisis en el paquete estadístico SPSS, versión 13,0. Se construyeron distribuciones de frecuencias absolutas y relativas, y como medidas de resumen se emplearon los porcentajes. Esta investigación no revela información confidencial acerca de los pacientes incluidos, no puso en peligro la vida de los pacientes, se informó a los padres acerca de la seguridad para la salud de los pacientes, y se elaboró un consentimiento informado que fue firmado por los padres o tutores, previamente aprobado por el Comité de Ética para la Investigación del Hospital Pediátrico "William Soler".

RESULTADOS

Se estudiaron 24 pacientes con síndrome de Down, de ellos 6 (25 %) del sexo femenino y 18 (75 %) del sexo masculino (Fig. 1). De los 24 pacientes estudiados, solo 4 de ellos (16,7 %) tenían una talla por debajo del 3er. percentil (Fig. 2).

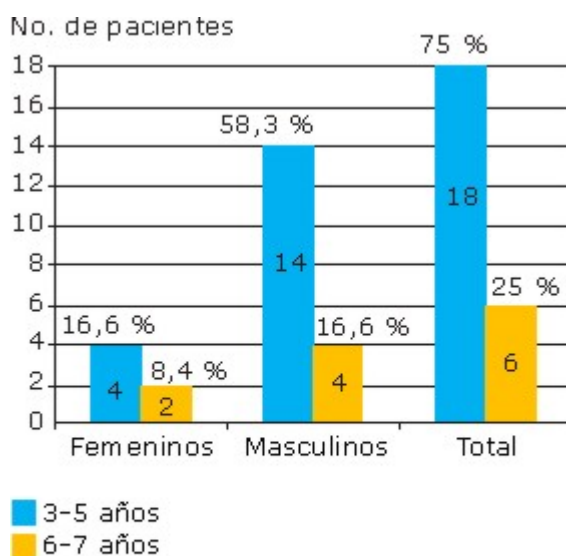


Fig. 1. Distribución de los pacientes según edad y sexo.

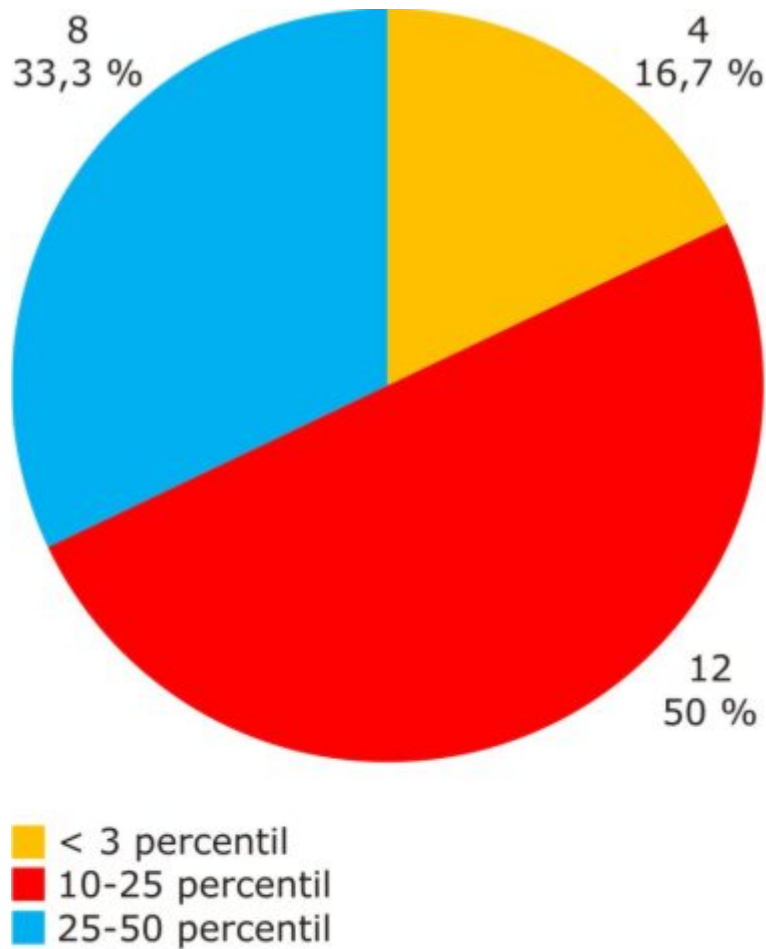


Fig. 2. Distribución de los pacientes según talla.

La figura 3 muestra que 18 pacientes (75 %) tenían edad ósea normal, y solo 6 (25 %) retrasada. Valores de TSH muy altos se encontraron sólo en 4 pacientes (17 %), y ligeramente altas en 20 (83 %) (Fig. 4).

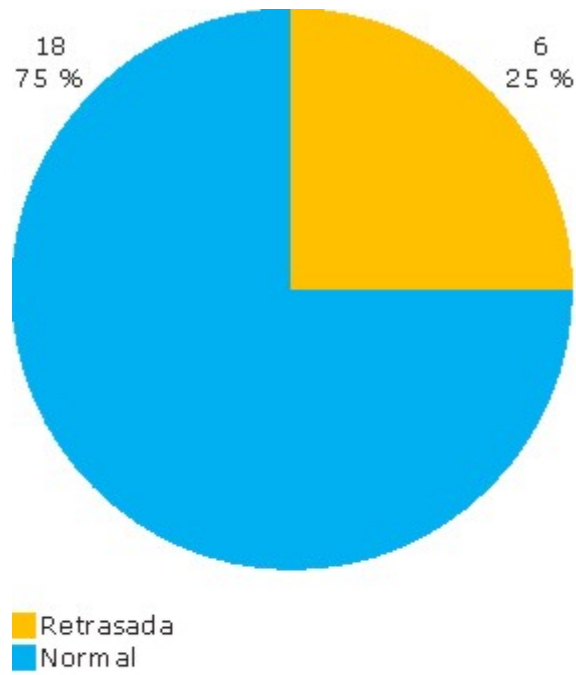


Fig. 3. Distribución de los pacientes según edad ósea.

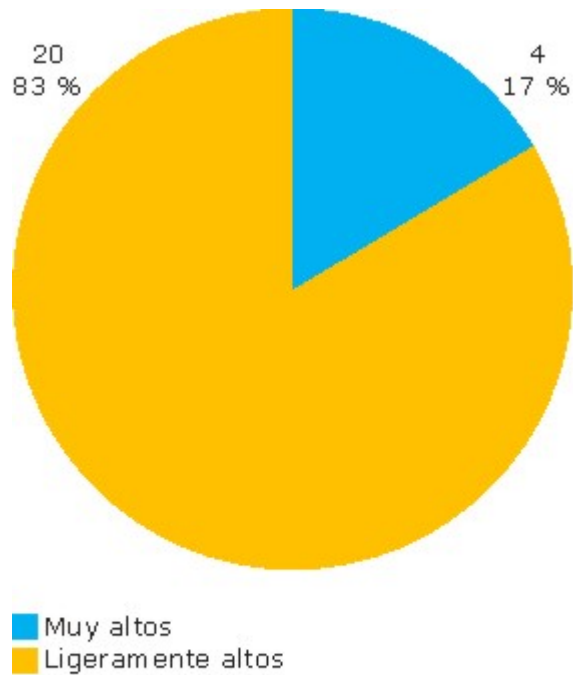


Fig. 4. Distribución de los pacientes según valores de hormona tirotrófica hipofisiaria (TSH) y tiroxina (T4).

DISCUSIÓN

El hipotiroidismo es una de las enfermedades más comunes en las personas con síndrome de Down, y es el trastorno endocrino más frecuente.⁸ La prevalencia de hipotiroidismo en la población con síndrome de Down se estima entre un 20 y un 48 %, ^{9, 11} que llega a porcentajes del 80-90 % en la primera infancia.¹⁰ En estos niños, se observa una prevalencia elevada de alteraciones tiroideas, en comparación con la población general.⁹

La secreción de las hormonas tiroideas T4 y T3, está regulada por la de la TSH, con mecanismos de retroalimentación negativa, por lo que su aumento en sangre sugiere que la función del tiroides está disminuida.¹²

El síndrome de Down, caracterizado por un cromosoma 21 extra, es la causa genética más común de malformaciones congénitas y deficiencias en el aprendizaje.¹³ La etiología del hipotiroidismo en los niños con trisomía 21 aún se desconoce, sin embargo, diversos autores han realizado varias propuestas: una posible secreción inapropiada de TSH o insensibilidad de la tiroides a la TSH, un trastorno de la bioactividad de la TSH, deficiencia de zinc y autoinmunidad; sin embargo, se necesitan estudios más exhaustivos para confirmar estas observaciones.^{9,14,15}

El diagnóstico de hipotiroidismo en las personas con síndrome de Down se debe considerar en 2 categorías:

- Hipotiroidismo subclínico: estadio inicial de la enfermedad, caracterizado por elevación de las cifras de TSH con normalidad de las cifras de T4 y T3. Por definición, sin síntomas ni signos de hipofunción tiroidea.
- Hipotiroidismo clínico: estadio avanzado de la enfermedad, caracterizado por elevación de las cifras de TSH con descenso de las cifras de T4 y T3. Por definición, con síntomas y signos de hipofunción tiroidea.

En el *Centre Medic Down* (CMD) de la Fundación Catalana Síndrome de Down (FCSD), sobre un total de aproximadamente 1 600 historias clínicas y 367 personas con síndrome de Down atendidas en la consulta endocrinológica del centro, se ha constatado hipotiroidismo tanto clínico como subclínico en un 38 % de los pacientes.¹¹ Otras investigaciones muestran valores de hipotiroidismo subclínico que oscilan entre 12,5, 43 y hasta 89 %; y clínico entre 10 y 15 %.^{4,8,9,13,14,16,17}

En un estudio de 16 pacientes con disfunción tiroidea se observó predominio del sexo masculino sobre el sexo femenino (relación 7:1), lo que coincide con lo encontrado en nuestra muestra, y contrasta con otras observaciones en las que se ha encontrado más en el sexo femenino que masculino.^{9,18}

En relación con los signos y síntomas que clásicamente se describen como característicos del hipotiroidismo en pacientes pediátricos, no se encontró diferencia entre los pacientes con síndrome de Down y función tiroidea normal, y aquellos con hipotiroidismo. Esta observación es muy relevante, debido a que resalta la importancia de realizar cribado de función tiroidea a todos los niños con síndrome de Down, aunque no tengan manifestaciones clínicas de hipotiroidismo, ya que las características fenotípicas pueden enmascarar la alteración tiroidea y retrasar el tratamiento hormonal en estos pacientes. En relación con este punto, las recomendaciones actuales emitidas por la Academia Americana de Pediatría son realizar el cribado de función tiroidea en niños con síndrome de Down a los 6 y 12 meses de vida, y luego repetir estos estudios anualmente.^{4,9,19}

En el síndrome de Down, el desarrollo físico es a menudo más lento de lo normal, y la mayoría de los niños nunca alcanzan su estatura adulta promedio.²⁰ En estos pacientes la curva de crecimiento y desarrollo son datos importantes en el seguimiento. En nuestro estudio encontramos que en solo el 25 % de ellos tenían afectación en la edad ósea, que se debe a la precocidad del diagnóstico; sin embargo, otros autores plantean que cerca de los 7 años hay retraso de la edad ósea, pero cerca de los 15 años se acelera respecto a los niños no trisómicos de su edad.²¹

El tratamiento de elección en estos niños es la terapia sustitutiva con levotiroxina sódica por vía oral. Se debe iniciar con una dosis mínima, para ir aumentándola paulatinamente en función de los controles analíticos de TSH, T4 y T3 hasta normalizar la TSH.²² La dosis requerida es variable, entre 2 y 5 microgramos/kg/día. La más alta incidencia de disfunción tiroidea tratada se reporta entre 1 y 3 años, y la más baja entre 6 y 12 años.¹⁹

Este tratamiento sustitutivo con hormonas tiroideas en niños con síndrome de Down e hipotiroidismo compensado ha sido objeto de mucha controversia. Algunos autores proponen no iniciar tratamiento con levotiroxina y dar solo seguimiento clínico estrecho, mientras que otros afirman que el tratamiento no tiene efectos adversos, pero sí un efecto positivo en cuanto a crecimiento y desarrollo. La duda fundamental en el tratamiento del hipotiroidismo en el síndrome de Down es cuándo iniciar el tratamiento, especialmente en casos de hipotiroidismo subclínico leve. Fort y otros sugieren iniciar tratamiento a estos pacientes, si en la reevaluación de las pruebas de función tiroidea (3 meses posteriores al primer estudio) estas siguen mostrando hipotiroidismo compensado a pesar de estar asintomático; el tratamiento sustitutivo, en estos casos, se debe mantener hasta la edad de 3 años, para evitar secuelas neurológicas. En otros estudios la TSH disminuyó en 2 mUI/L en 1 año de tratamiento, y en 2,8 en 2 años.^{10,23,24}

Son indicaciones unánimemente aceptadas de iniciar tratamiento con levotiroxina las situaciones siguientes:¹⁸

- Cuando la cifra de TSH alcanza el doble del límite superior de la normalidad. En esta circunstancia se considera que la alteración es suficiente para iniciar tratamiento.
- Cuando las cifras de T3 o T4 están por debajo del límite inferior de la normalidad: el estadio metabólico ya corresponde a hipotiroidismo clínico.
- Cuando junto con la elevación de TSH se detectan anticuerpos antitiroideos positivos a títulos elevados. En esta situación la evolución a hipotiroidismo clínico es más probable que ante anticuerpos antitiroideos negativos.
- Cuando el paciente con síndrome de Down va a precisar cirugía cardíaca. Se considera que, dada la importancia de las hormonas tiroideas en la fisiología cardíaca, ante esta situación, la función tiroidea debe estar estrictamente normal.

Es necesario detectar disfunción tiroidea lo más precozmente posible en los niños con síndrome de Down, ya que estos pacientes tienen compromiso de funciones neurocognitivas, así como trastornos del crecimiento, y las hormonas tiroideas tienen acciones muy bien demostradas en el proceso de maduración y mielinización del sistema nervioso central, tanto en el período fetal como posnatal, al igual que en la maduración esquelética y crecimiento longitudinal del niño.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lott IT, Dierssen M. Cognitive deficits and associated neurological complications in individuals with Down's syndrome. *Lancet Neurol.* 2010 Jun;9(6):623-33.
2. Chillarón JJ, Godoy A, Carrera MJ, Flores JA, Puig J, Cario JF. Los trastornos tiroideos en el síndrome de Down. Barcelona: Hospital Universitario del Mar; 2010. p. 4-6.
3. Mayayo E, Santisteban P, Labarta JI, Fernández A. Hipotiroidismo Congénito. En: M Pombo. Tratado de Endocrinología Pediátrica. 3ra. ed. Madrid: Edigrafos; 2002. p. 531-51.
4. Marilyn J. Bull and the Committee on Genetics. Clinical report-health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics.* 2011;128(2):383-406.
5. Güell González R, Carvajal Martínez F. Crecimiento y desarrollo del niño. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2004. p. 28-57.
6. Güell González R, Carvajal Martínez F. Hipotiroidismo. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2004. p. 56-67.
7. Tietz NW. Clinical guide to laboratory tests. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 1995. p. 596.
8. Prasher V, Ninan S, Haque S. Fifteen-year follow-up of thyroid status in adults with Down syndrome. *J Intellect Disabil Res.* 2011 Apr;55(4):392-6.
9. Regueras L, Prieto P, Muñoz-Calvo MT, Pozo J, Arguinzoniz L, Argente J. Endocrinological abnormalities in 1 105 children and adolescents with Down syndrome. *Med Clin (Barc).* 2011 Apr 9;136(9):376-81.
10. Mysek-Prucnal M, Sadowska L, Gruna-Ozarowska A. The diagnostics and developmental stimulation of small children with 21 trisomy in compliance with thyroid function. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2008;14(4):243-7.
11. Goday A, Carrera MJ, Chillarón JJ, Puig J, Cano JF. Trastornos endocrinológicos en el síndrome de Down. En: Corretger JM, Serés A, Casaldaliga J, Trias K (eds). Síndrome de Down. Aspectos médicos actuales. Barcelona: Masson; 2005. p. 174-86.
12. Murphy J, Philip M, Macken S. Thyroid dysfunction in Down's syndrome and screening for hypothyroidism in children and adolescents using capillary TSH measurement. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008;21(2):155-63.
13. Mýhç E, Akçurin G, Eren E, Kardelen F, Akçurin S, Keser I. Evaluation of congenital heart diseases and thyroid abnormalities in children with Down syndrome. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2010 Oct;10(5):440-5.
14. Gibson PA, Newton RW, Selby K. Longitudinal study of thyroid function in Down's syndrome in the first two decades. *Arch Dis Child.* 2005 Jun;90(6):574-8.
15. O'Grady MJ, Cody D. Subclinical hypothyroidism in childhood. *Arch Dis Child.* 2011 Mar;96(3):280-4.

16. Unachak K, Tanpaiboon P, Pongprot Y, Sittivangkul R, Silvilairat S, Dejkharnon P, et al. Thyroid functions in children with Down's syndrome. J Med Assoc Thai. 2008 Jan; 91(1):56-61.
17. Chen MH, Chen SJ, Su LY, Yang W. Thyroid dysfunction in patients with Down syndrome. Acta Paediatr Taiwan. 2007 Jul-Aug; 48(4): 191-5.
18. Tuysuz B, Beker DB. Thyroid dysfunction in children with Down's syndrome. Acta Paediatr. 2001; 90: 1389-93.
19. Carroll KN, Arbogast P, Dudley JA, Cooper WO. Increase in Incidence of Medically-Treated Thyroid Disease in Children with Down Syndrome Following Re-release of American Academy of Pediatrics. Health Supervision Guidelines Pediatrics. 2008 August; 122(2): e493-e8.
20. Beker DB. Thyroid dysfunction in children with Down's syndrome. Acta Paediatr. 2001; 90: 1389-93.
21. Leonelli de Moraes ME, de Moraes LC. Skeletal age of Down syndrome individuals [libro en internet]. [consultado 27 de noviembre de 2011]. Disponible en: http://www.intechopen.com/source/pdfs/20629/InTech-Skeletal_age_of_down_syndrome_individuals.pdf 2011.
22. van Trotsenburg ASP, Vulsma T, Rutgers SL, van Baar Anneloes L, Ridder JCD, Heymans HSA. The Effect of Thyroxine Treatment Started in the Neonatal Period on Development and Growth of Two- Year-Old Down Syndrome Children: A Randomized Clinical Trial. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90: 3304-11.
23. Tirosh E, Taub Y, Scher A, Jaffe M, Hochberg Z. Short-term efficacy of thyroid hormone supplementation for patients with Down syndrome and low-borderline thyroid function. Am J Ment Retard. 1989; 93: 652-6.
24. Fort P, Lifshitz F, Bellisario F. Abnormalities of thyroid function in infants with Down syndrome. J Pediatr. 1984; 104: 545-9.
25. Määttä T, Määttä J, Tervo-Määttä T, Taanila A, Kaski M, Iivanainen M. Healthcare and guidelines: a population-based survey of recorded medical problems and health surveillance for people with Down syndrome. J Intellect Dev Disabil. 2011; 36(2): 118-26.

Recibido: 21 de noviembre de 2011.

Aprobado: 23 de diciembre de 2011.

Marlen Rivero González. Hospital Pediátrico Universitario "William Soler". San Francisco # 10 112, reparto Altahabana, municipio Boyeros. La Habana, Cuba. Correo electrónico: marlenrg@infomed.sld.cu
