

Original

Hipertiroidismo en el síndrome de Down

Cristina Claret-Torrents¹, Albert Goday-Arno^{1,2,3}, Mariaina Cerdà-Esteve, Juana Flores-Le Roux¹, Juan José Chillarón-Jordan¹, Juan Francisco Cano-Pérez^{1,3}

¹ Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitari del Mar. Barcelona

² Centro Médico Down. Fundación Catalana Síndrome de Down.

³ Facultad de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona

Correspondencia: Dr. Albert Goday-Arno, Servei d' Endocrinologia i Nutrició Hospital Universitari del Mar. Passeig Marítim 25-29, 08003 Barcelona. E-mail: agoday@imas.imim.es

Artículo recibido: 05.12.09

Resumen

La patología tiroidea, sobre todo el hipotiroidismo, es frecuente en las personas con síndrome de Down (SD). El hipertiroidismo también se presenta con mayor frecuencia en los pacientes con SD, si bien hasta ahora sólo se habían publicado casos aislados o series cortas. Recientemente, hemos publicado la serie más extensa a día de hoy sobre la relación entre hipertiroidismo y SD. Se realizó una revisión sistemática de los 1.856 pacientes atendidos en la Fundació Catalana Síndrome de Down (FCSD) entre los años 1991 y 2006 y se diagnosticaron 12 casos de hipertiroidismo. La etiología fue en todos ellos la enfermedad de Graves y, tras un tratamiento inicial con fármacos antitiroideos, todos los pacientes requirieron tratamiento definitivo con Yodo 131. El diagnóstico precoz mediante cribado anual bioquímico suele ser ineficaz comparado con los resultados que da con el hipotiroidismo. El hipertiroidismo puede tener efectos sobre el crecimiento y el desarrollo de los niños y adolescentes con SD, que son reversibles con la instauración del tratamiento.

Palabras clave: Hipertiroidismo. Síndrome de Down. Enfermedad de Graves. Tiroides. Crecimiento.

Hyperthyroidism in Down syndrome

Abstract

Thyroid conditions, particularly hypothyroidism, are common in people with Down syndrome (DS). Hyperthyroidism is also found at a higher-than-average rate in patients with DS, although only isolated case reports and short series had been published up until now. We recently published the longest series so far examining the relationship between hyperthyroidism and DS. A systematic

review of the 1,856 patients seen at Fundació Catalana Síndrome de Down (FCSD) from 1991 to 2006 was undertaken, and 12 cases of hyperthyroidism were diagnosed. The etiological cause was found to be Graves disease in all cases. After initial treatment with antithyroid drugs, all patients required definitive treatment with radioactive iodine I-131. Annual biochemical screening for early diagnosis is less effective than it is for hypothyroidism. Hyperthyroidism may influence growth and development in children with DS; treatment can reverse its impact.

Keywords Hyperthyroidism. Down syndrome. Graves disease. Thyroid gland. Growth.

Introducción

Los pacientes con síndrome de Down (SD) presentan una mayor patología médica que la población general, incluyendo la patología tiroidea (1, 2). La prevalencia de la disfunción tiroidea en la población con SD varía según los distintos estudios, en función del tamaño de la muestra, de la población seleccionada y de los criterios diagnósticos, pero se estima que es superior al 15% (3, 4, 5). El hipotiroidismo, sobre todo como hipofunción tiroidea subclínica o, más raramente, clínica, es la forma más frecuente de disfunción tiroidea y el trastorno endocrinológico que más a menudo se asocia con el SD (6, 7). Su prevalencia en la población con SD se estima entre un 30 y un 40% (8, 9).

El hipertiroidismo también es más frecuente en el SD que en la población general, pero en una proporción inferior a la del hipotiroidismo (10, 11). La bibliografía existente se limita a menudo a la descripción de casos clínicos aislados (6, 11). Recientemente hemos podido estudiar y publicar la serie más extensa descrita hasta ahora sobre la relación entre hipertiroidismo y SD (12). La finalidad del estudio era investigar las características del hipertiroidismo en pacientes

atendidos en la Fundació Catalana Síndrome de Down (FCSD), un centro médico monográfico especializado en SD. Por su trayectoria, por el número de personas a las que atiende y por el equipo multidisciplinar de profesionales que la forman, la FCSD constituye una fuente muy importante para avanzar en el conocimiento de las enfermedades asociadas al SD, y mejorar así la calidad de vida de las personas con este síndrome.

El objetivo del presente artículo es profundizar en los resultados de este estudio y analizar la repercusión del hipertiroidismo sobre el desarrollo pondoestatural.

Materiales y métodos

Se procedió a una revisión sistemática de las 1.832 historias clínicas de la FCSD registradas entre enero de 1991 y febrero de 2006. Se identificó a todos los pacientes de la base de datos con hipertiroidismo y, una vez hecho el diagnóstico, se recogieron las siguientes variables: edad; medidas antropométricas; características clínicas (palpitaciones, insomnio, intolerancia al calor, sudoración profusa, nerviosismo, aumento del hábito deposicional, temblor distal, pérdida de peso); exploración física, incluyendo la glándula tiroides, la ocular y la frecuencia cardíaca; y determinaciones de laboratorio: TSH, T4 libre, T3 total, anticuerpos antiperoxidasa (anti-TPO), antitiroglobulina (anti-TG) y TSI (inmunoglobulina estimulante de la tiroides, anticuerpos antirreceptor de TSH). Se registraron los antecedentes familiares de enfermedades tiroideas y la presencia de otros trastornos autoinmunes. Se realizó una gammagrafía con tecnecio 99 a todos los

pacientes, en tanto que sólo se hizo ecografía tiroidea con ultrasonidos en los casos seleccionados por el endocrinólogo. Se realizó un seguimiento bimestral de los pacientes y, durante todo el intervalo del estudio, estos fueron siempre examinados por el mismo endocrinólogo (A.G-A).

Resultados

De los 1.832 pacientes con SD atendidos en la FCSD entre enero de 1991 y febrero de 2006, 12 (5 hombres y 7 mujeres) fueron diagnosticados de hipertiroidismo. Así, la prevalencia de hipertiroidismo en esta población con SD fue de 6,55 casos por cada 1.000 pacientes y la incidencia estimada, de 43,67/100.000 por año. La edad media era de 16,8 años (con un rango de 10,9 a 28,9 años); el peso medio, de 42,5 kg (24,5-68,8 kg) y la estatura media, de 142,6 cm (123,4-153 cm). Seis meses después de haber iniciado el tratamiento, se había producido un aumento de peso medio de 11,4 kg y un aumento de estatura medio, de 5,3 cm. La tabla I muestra el resumen de las características clínicas de los 12 pacientes con hipertiroidismo y SD. Todos los pacientes fueron diagnosticados clínicamente, y no durante el cribado anual de función tiroidea incluido en el programa de salud para pacientes con SD.

En cuanto a los síntomas de hipertiroidismo, en el momento del diagnóstico, 11 pacientes tenían intolerancia al calor y sudoración excesiva; 10 presentaban aumento de la irritabilidad; 10 habían sufrido pérdida de peso en los meses previos (pérdida media de 4,7 kg, rango de 1-10 kg); 9 tenían palpitaciones; 7, insomnio; 7, temblor distal; 4 tenían au-

Tabla I.
Características clínicas de los 12 pacientes con SD e hipertiroidismo

	Género	Edad en el diagnóstico (años)	Etiología	T4L en el diagnóstico (pmol/L*)	TSI	Anticuerpos tiroideos**	Otras patologías	Bocio	Oftalmopatía	Historia familiar	Gammagrafía
1	Mujer	10.9	Grave's	32.1	+	+	Miastenia Cardiopatía congénita	Grado 2	-	+	-
2	Mujer	11	Grave's	43.2	+	+	Vitíligo Cardiopatía congénita	Grado 2	-	+	Captación difusa
3	Mujer	11.3	Grave's	91.6	+	+	No	Grado 3	-	-	-
4	Mujer	17.5	Grave's	64.5	+	+	No	Grado 2	-	-	Captación difusa
5	Mujer	19	Grave's	37.4	+	+	No	Grado 2	-	-	Captación difusa
6	Mujer	20	Grave's	158.6	+	+	No	Grado 2	+	-	Captación difusa
7	Mujer	21.1	Grave's	60.6	+	+	No	Grado 2	-	-	Captación difusa
8	Hombre	10.3	Grave's	27.5	+	+	Alopecia areata	Grado 2	+	-	-
9	Hombre	12.2	Grave's	44.9	+	+	No	Grado 2	-	-	Captación difusa
10	Hombre	19.5	Grave's	103.2	+	+	No	Grado 2	-	-	Captación difusa
11	Hombre	20.1	Grave's	65.8	+	+	No	Grado 2	-	-	Captación difusa
12	Hombre	28.9	Grave's	51.2	+	-	No	Grado 2	+	-	-

* Rango normal: 9.0-19.4 pmol/L.

** anti-TPO o anti-Tg

mento del ritmo deposicional y 3 pacientes se quejaban de irritación ocular (Tabla II). En cuanto a la exploración física, la frecuencia cardíaca media en el diagnóstico fue de 93,9 bpm (rango 80-132), el examen de la glándula tiroidea reveló la presencia de bocio difuso en todos los pacientes (11 casos de grado 2, 1 caso de grado 3, según la clasificación semiológica/clínica de la OMS). Dos pacientes presentaron exoftalmos y no hubo ningún caso de mixedema pretibial.

La Tabla III muestra las tablas de crecimiento de los 12 casos en el diagnóstico y a los 6 primeros meses de iniciar el tratamiento del hipertiroidismo y establece una comparación con las tablas de crecimiento de la población con SD y la población normal.

En cuanto a las determinaciones de laboratorio, todos los pacientes tenían una TSH indetectable, con elevación de la tiroxina libre, con una media de 63,7 pmol/L (rango 24,5-158,6 pmol/L) (rango normal 9-19,4 pmol/L), T3 total 11,2 nmol/L (rango 2,8-22,8 nmol/L) (rango normal 1,2-2,5 nmol/L). Los niveles de TSI estaban elevados en todos los

pacientes, con un valor medio de 128,1 U/L (rango 10-620 U/L) (valores normales < 10 U/L). Los anticuerpos anti-TPO estaban presentes en el 92% de los casos (11/12 pacientes) y los anti-TG en el 33,3% (4/12 pacientes). Así, casi todos los pacientes mostraban positividad para al menos 2 marcadores de autoinmunidad tiroidea.

La gammagrafía con tecnecio 99 objetivó hipercaptación difusa en todos los pacientes, lo que sugería el diagnóstico de enfermedad de Graves-Basedow. Sólo se realizó estudio ecográfico con ultrasonidos en 2 pacientes, y mostró un bocio difuso sin nódulos.

Se inició tratamiento con carbimazol en todos los pacientes en el momento del diagnóstico, con una dosis inicial de 10 mg tres veces al día. Posteriormente se ajustó la dosis total diaria en función de determinaciones periódicas de la función tiroidea, hasta que se realizó tratamiento definitivo. Ningún paciente experimentó efectos secundarios del carbimazol, como erupción cutánea, leucopenia o agranulocitosis. Se intentó retirar el tratamiento con carbimazol en todos los casos, pero ningún paciente consiguió una remisión más larga de 6 meses.

El tratamiento con Yodo radiactivo se indicó cuando había una recidiva o después de más de 24 meses sin haber podido retirar el carbimazol. Se proporcionó información a los padres o tutores de los pacientes sobre los riesgos y beneficios del Yodo radiactivo a fin de obtener su consentimiento informado. Los pacientes también fueron informados, a pesar de no tener la capacidad mental suficiente para tomar una decisión.

Se realizó tratamiento definitivo con Yodo 131 tras un período de tratamiento médico que duró una media de 40,3 meses (rango 10-96 meses). Tan sólo 2 pacientes continuaron el tratamiento con carbimazol debido a la negativa familiar al tratamiento con Yodo. Todos los pacientes desarrollaron hipotiroidismo después de la terapia con radio yodo y necesitaron tratamiento sustitutivo con levotiroxina.

Taulla II.
Frecuencia de síntomas en los 12 pacientes con SD e hipertiroidismo

Síntoma	Frecuencia (%)
Intolerancia al calor	91.6
Sudoración excesiva	91.6
Irritabilidad	90.9
Pérdida de peso	90.9
Palpitaciones	75
Insomnio	58.3
Temblor distal	58.3
Aumento ritmo deposicional	33.3
Irritación ocular	25

Tabla III.
Peso y estatura en el diagnóstico y a los 6 meses de iniciarse el tratamiento. Comparación con las tablas de crecimiento del SD y de la población general (41)

Paciente	El diagnóstico						6 meses después del inicio del tratamiento			
	Género	Edad en el diagnóstico	Percentil estatura SD	Percentil estatura población general	Percentil peso SD	Percentil pes población general	Percentil estatura SD	Percentil estatura población general	Percentil peso SD	Percentil población general
1	Mujer	10a+9m	P25-50	<P3	<P3	P10	P50	<P3	P25	<P3
2	Mujer	11a	P50-75	P3	P10	P3	P90	<P3	P50-75	P3
3	Mujer	11a+3m	P50	P3	P3	<P3	P50	<P3	P25	<P3
4	Mujer	17a+6m	P75	<P3	>P97	P90	P75	<P3	>P97	>P97
5	Mujer	19a	P10	<P3	P3-10	<P3	P10	<P3	P25	<P3
6	Mujer	20a	P75	P3	P90-97	P50-75	P75	P3	P97	P75
7	Mujer	21a+1m	P25	<P3	<P3	<P3	P50	<P3	<P3	<P3
8	Hombre	10a+3m	P25-50	P3	P25-50	P25-50	P50-75	<P3	P90	P50
9	Hombre	12a+2m	P75	P10	P25	P50-75	P75	<P3	<P3	<P3
10	Hombre	19a+6m	P50	<P3	P50	P3	P50	<P3	P75	<P3
11	Hombre	20a+1m	P50	<P3	P25-50	<P3	P50	<P3	P75-90	P25-50
12	Hombre	28a+11m	P50	<P3	P10-25	<P3	P50-75	<P3	P97	P75-90

En cuanto a otras patologías médicas, 2 pacientes habían sido diagnosticados de cardiopatía congénita. En total, 4 pacientes tenían algún otro trastorno autoinmune asociado (33% de los casos): enfermedad celíaca (2 casos), atopía (1 caso), miastenia gravis (1 caso), vitíligo (1 caso) y alopecia areata (1 caso). No hubo casos asociados de diabetes tipo 1.

Discusión

La mayoría de estudios de la función tiroidea en la población con SD muestran una baja prevalencia de hipertiroidismo, en general por debajo del 3% (13, 14, 15, 16). Hasta el momento, nuestro estudio ha analizado la serie más larga de hipertiroidismo en el SD descrita en la literatura (12). La prevalencia observada en nuestra serie es del 6,5/1.000 y la incidencia es de 43/100.000 por año, cifras que en principio parecen superiores a las de la población general, si bien los estudios epidemiológicos de tirotoxicosis en población general son más bien escasos. En un estudio danés, la incidencia de tirotoxicosis en población juvenil fue de 0,79/100.000 personas por año, con claro predominio femenino de 6,7:1 (17). Otro estudio realizado en población japonesa sitúa la cifra de prevalencia de enfermedad de Graves y de otras causas

dismo, en general por debajo del 3% (13, 14, 15, 16). Hasta el momento, nuestro estudio ha analizado la serie más larga de hipertiroidismo en el SD descrita en la literatura (12). La prevalencia observada en nuestra serie es del 6,5/1.000 y la incidencia es de 43/100.000 por año, cifras que en principio parecen superiores a las de la población general, si bien los estudios epidemiológicos de tirotoxicosis en población general son más bien escasos. En un estudio danés, la incidencia de tirotoxicosis en población juvenil fue de 0,79/100.000 personas por año, con claro predominio femenino de 6,7:1 (17). Otro estudio realizado en población japonesa sitúa la cifra de prevalencia de enfermedad de Graves y de otras causas

Tabla IV.
Hipertiroidismo y SD. Revisión bibliográfica

Autor	Año	Casos	Población cribrada Prevalencia (%)	Población	Características clínicas	Etiología	Alteraciones asociadas	Tratamiento inicial	Tratamiento definitivo
Hollingsworth DR (18)	1974	2	60 (3,3)	Ambos	Bocio	-	-	-	No
Baxter RG (9)	1975	1	11 (9,2)	Adultos	-	-	-	Carbimazol	-
Murdoch JC (8)	1977	1	82 (1,2)	Adultos	-	-	-	-	-
Fort P (4)	1984	3	121 (2,5)	Niños	-	Grave's	-	-	-
Pueschel SM (13)	1985	0	151 (0)	Ambos	-	-	-	-	-
Loudon (12)	1985	1	116 (0,8)	Niños	-	-	-	-	-
Cutler A (7)	1986	1	49 (2)	Niños	Retraso de crecimiento	Grave's	-	PTU	No
Zori RT (11)	1990	5	61 (3,2)	Ambos	-	3 Tiroiditis 2 Grave's	Atrofia gástrica	- -	- -
Dinani (20)	1990	1	106 (0,9)	Adultos	-	-	-	-	-
Pozzan (21)	1990	2	108 (2)	Ambos	-	Grave's	-	-	-
Pueschel SM (22)	1991	1	181 (0,5)	Niños	No	-	-	-	-
Colombo ML (5)	1992	1	45 (0)	Ambos	No	-	Cardiopatía	-	-
Selikowitz M (23)	1993	0	101 (0)	Niños	-	-	-	-	-
Tambyah PA (24)	1993	2	-	Adultos	-	Grave's	-	-	-
Sridhar GR (25)	1997	1	-	Niños	-	-	-	-	-
Bhowmick (26)	1997	5	-	Niños	-	Grave's	-	PTU	No (2)
Karlsson (27)	1998	2	85 (2,3)	Niños	-	-	-	-	-
Castro Lobera A (28)	1999	2	180 (1,1)	Ambos	Bocio?	-	-	-	-
Sanz J (17)	1999	3	-	Adultos	-	Grave's	-	PTU	I131 (2)
Ali FE (29)	1999	1	58 (1,7)	Ambos	-	-	-	-	I131-
Gruneiro de Pappaandiek L (6)	2002	4	137 (2,9)	Niños	-	Grave's	-	-	-
Soriano Guillen L (16)	2003	3	-	Niños	Bocio nerviosismo Taquicardia, pérdida de peso	Grave's	Cardiopatía	Metimazol	No
Dias VM (10)	2005	1	169 (0,5)	Niños	-	-	-	-	-
Ahluwalia (30)	2005	1	-	Niños	Irritabilidad- pérdida de peso	-	Carbimazol	-	-
Chemli J (31)	2006	1	-	Niños	Diarrea. Pubertad retrasada	-	Celiaquía	-	-
Sahin M (19)	2006	1	1 cas	-	Bocio	Grave's	-	Carbimazol	Tiroidectomía subtotal

de tirotoxicosis en un 0,1% (18). Y, si lo comparamos con una población más similar a la nuestra, un estudio cifra la incidencia de la enfermedad de Graves en población española en 24,24 por 100.000 por año (19). En la segunda serie más larga estudiada hasta ahora, con 181 pacientes, la prevalencia de hipertiroidismo en pacientes con SD fue del 0,5% (20).

El SD se asocia a menudo con los trastornos autoinmunes, especialmente las enfermedades tiroideas (10, 21), que a veces pueden ser infradiagnosticadas (22). Casi el 30% de la población con SD presenta niveles elevados de anticuerpos antitiroideos, y se ha visto que su presencia está relacionada con la disfunción tiroidea. En un estudio de 61 pacientes con SD de edades comprendidas entre 5 meses y 48 años, el 88% de pacientes con anticuerpos antitiroideos positivos tenían alguna alteración tiroidea, siendo la más frecuente el hipotiroidismo subclínico (23).

En la literatura, la enfermedad de Graves es la causa más frecuente de hipertiroidismo en el SD (6, 11, 21, 23, 24, 25). Esto se constata claramente en nuestro estudio, en el que todos los casos de hipertiroidismo son por enfermedad de Graves, lo que confirma la importancia de los trastornos autoinmunes en el SD. La celiaquía y la atopia fueron los trastornos autoinmunes más frecuentemente asociados. No hubo casos de hipertiroidismo secundarios a otros trastornos autoinmunes como la hashitoxicosis, del que se ha descrito algún caso aislado (26). Es poco probable que, de haber habido alguno, se hubiera diagnosticado erróneamente como un caso de Graves, ya que la falta de remisión espontánea o de evolución hacia el hipotiroidismo lo descarta. Por otra parte, tampoco se detectaron casos de hipertiroidismo causado por exceso de tratamiento de un hipotiroidismo primario. Cabe señalar que la población de nuestro estudio procede en su mayoría de una zona no endémica de bocio, lo que podría explicar parcialmente la falta de casos de hipertiroidismo debido a un bocio multinodular tóxico.

La prevalencia de oftalmopatía fue del 16%. Esta cifra es inferior al 25% de oftalmopatía de Graves presente en la población general en el momento del diagnóstico (27), aunque el porcentaje es mucho más alto si se realiza una prueba de imagen específica como una TC o una RMN orbitaria. Esta prevalencia inferior en nuestra serie podría deberse a la edad más joven de la población o al hecho de que ninguno de los pacientes era fumador. No se hicieron pruebas de imagen específicas como la RMN orbitaria, ya que la mayoría de pacientes no tenía un exoftalmos evidente. Por lo tanto, no podemos descartar que la práctica sistemática de exploraciones oftalmológicas específicas pudiera haber detectado una proporción mayor de casos con oftalmopatía. En cualquier caso, no detectamos ningún caso con oftalmopatía de trascendencia clínica.

Según nuestra experiencia, las características clínicas del hipertiroidismo en los pacientes con SD son similares a las de la población general, salvo por la edad más joven en el diagnóstico y por una distribución más homogénea entre hombres y mujeres. El hipertiroidismo puede tener efectos en el crecimiento y el desarrollo de niños y adolescentes. La aceleración del crecimiento va acompañada de la aceleración en la maduración de las epífisis óseas. Esta aceleración del crecimiento suele ser sutil y depende de la duración del hipertiroidismo antes de hacer el diagnóstico. En la Tabla III se

observa que la mayoría de pacientes tenían al principio un percentil de estatura igual o inferior al percentil 3, comparándolo con las tablas de crecimiento de la población general, pero hay que tener en cuenta que el SD ya es una causa de talla baja por sí solo, sobre todo en la infancia y adolescencia. En la comparación con las tablas de crecimiento de la población con SD vemos que 8 de los 12 pacientes con hipertiroidismo están en el momento del diagnóstico igual o por encima del percentil 50, por lo que parece que en esta serie de pacientes la repercusión sobre la talla es mínima. Los percentiles de peso comparados con los de población con SD tampoco parecen desviarse hacia el límite inferior. La estatura y el aumento transitorio del crecimiento lineal no requieren intervención y, habitualmente, con los fármacos antitiroideos la velocidad de crecimiento y la edad ósea se aproximan a la normalidad. En un estudio italiano de 101 niños con enfermedad de Graves, la edad ósea estaba avanzada en el momento del diagnóstico. Tras el tratamiento con fármacos antitiroideos, la talla en la edad adulta fue normal (28). El efecto del hipertiroidismo en la pubertad no es tan bien conocido, pero parece que, si el período de hipertiroidismo es corto, los efectos negativos son menores (29). El desarrollo puberal puede estar retrasado, y, en los pacientes en los que ya ha comenzado, puede ralentizarse hasta que se inicia el tratamiento del hipertiroidismo.

En lo relativo al diagnóstico, la elevada prevalencia de hipotiroidismo en la población con SD se ha demostrado en diversos estudios (6, 7, 30, 31), lo cual ha impulsado los programas de cribado para detectar este trastorno de forma precoz. La «American Academy of Pediatrics» recomienda evaluar la función tiroidea a los 6 y 12 meses, y posteriormente de forma anual (3). Aunque estos programas son efectivos para detectar el hipotiroidismo, si consideramos los resultados del presente estudio, veremos que en general no sirven para la detección precoz del hipertiroidismo en el SD. En la historia natural del hipotiroidismo, la enfermedad clínica aparece de forma insidiosa, tras un largo período de alteraciones hormonales subclínicas. En cambio, en la historia natural del hipertiroidismo por enfermedad de Graves, el inicio de la clínica suele ser más brusco, y no suele ir precedido de un estadio subclínico detectable analíticamente. Así, a diferencia del hipotiroidismo, en el que la clínica tiene menos valor por su inespecificidad y por el solapamiento de muchos de sus síntomas con los del propio SD, en el caso del hipertiroidismo, el diagnóstico debe basarse en la sospecha por la presentación clínica típica (sudoración, pérdida de peso, palpitaciones, etc.) y debe ser confirmado bioquímicamente para constituir un diagnóstico precoz. Con todo, algunos autores han descrito formas asintomáticas o presentaciones atípicas de enfermedad de Graves (32), e incluso es posible que el diagnóstico causal se haga coincidiendo con una prueba de cribado de hipotiroidismo.

Una vez hecho el diagnóstico, hay que elegir la modalidad de tratamiento más apropiada en función de varias consideraciones. Las opciones terapéuticas son las mismas que las del hipertiroidismo en la población general: el tratamiento médico, el Yodo radiactivo y la cirugía. La mayoría de autores recomiendan inicialmente tratamiento médico con fármacos antitiroideos, con la disminución progresiva de la dosis del fármaco hasta llegar a retirarlo. Si se consigue la remisión

clínica, no habrá que hacer tratamiento definitivo. En nuestro estudio, el tratamiento definitivo fue necesario en el 100% de los casos. En un reciente estudio prospectivo multicéntrico realizado en Francia con 154 niños con enfermedad de Graves tratados con carbimazol, se vio que el riesgo de recaída era más grande en los pacientes de raza no caucásica y con unos niveles de anticuerpos TSI y de L-T4 más elevados en el momento del diagnóstico. En cambio, el riesgo de recaída disminuía con la edad y con una mayor duración de estado eutiroides con la primera tanda de fármacos antitiroideos (33). La elección de tratamiento con Yodo radiactivo o con cirugía dependerá de la experiencia personal del médico y de las características individuales de cada paciente. En nuestro estudio se prescribió terapia definitiva con Yodo-131 en todos los pacientes, excepto en aquellos cuyas familias rechazaron esta opción. Los pacientes tratados con Yodo-131 no presentaron efectos secundarios, y no hubo ningún caso de empeoramiento de la oftalmopatía después del yodo, si bien es cierto que la mayoría no presentaba oftalmopatía clínica en el diagnóstico. No se practicó cirugía en ningún paciente. La decisión entre Yodo-131 o cirugía es controvertida porque hay falta de consenso, aunque parece que el Yodo puede tener ciertas ventajas con respecto a la cirugía. Así, la terapia con Yodo-131 evita el ingreso hospitalario y resulta más cómoda para el paciente. En la cirugía, por su parte, los pacientes con SD presentan algunas anomalías craneofaciales que se traducen en una mayor incidencia de problemas obstructivos de las vías aéreas, como dificultades durante la inducción anestésica o durante una emergencia. Además, estos pacientes pueden presentar, por tener el cuello corto, mayor riesgo quirúrgico para la tiroidectomía. Por otra parte, la cirugía es el método terapéutico más rápido para alcanzar el eutiroidismo. En manos de un cirujano experimentado, es un método seguro y eficaz a la hora de erradicar el hipertiroidismo. Sahin *et al* describieron un caso de enfermedad de Graves Basedow en un paciente con SD en el que se realizó una tiroidectomía parcial con éxito (34). La cirugía puede ser el método de elección en aquellos pacientes demasiado jóvenes para seguir tratamiento con Yodo 131, cuando aparecen reacciones tóxicas a los fármacos antitiroideos, cuando el tamaño del bocio es demasiado grande o ante la necesidad de poner fin a un estado tirotóxico. Rivkees *et al*, en un metaanálisis, analiza las complicaciones quirúrgicas en 2.000 niños y observa una hipocalcemia transitoria en el 10%, hipoparatiroidismo en el 2%, parálisis del nervio recurrente en el 2% y muerte en < 0,1% (35). En cualquier caso, nuestra experiencia con Yodo 131 fue satisfactoria en todos los casos sin incidencias destacables.

Conclusiones

Basándonos en los resultados de nuestro estudio, podemos concluir que, dentro de la patología tiroidea del SD, el hipertiroidismo es menos frecuente que el hipotiroidismo y que la etiología en la mayoría de los casos es la enfermedad de Graves. Hay que tener en cuenta la repercusión que puede tener sobre el crecimiento y el desarrollo puberal. Es importante el diagnóstico y el tratamiento precoz, pero no es útil el cribado anual bioquímico. Por consiguiente, la sospecha clínica es

fundamental para llegar al diagnóstico de la enfermedad de forma relativamente rápida. La remisión espontánea es poco frecuente y suele ser necesario un tratamiento definitivo en la práctica totalidad de los casos.

Bibliografía

1. Carroll KN, Arbogast PG, Dudley JA, Cooper WO. Increase in Incidence of Medically Treated Thyroid Disease in Children With Down Syndrome After Rerelease of American Academy of Pediatrics Health Supervision Guidelines. *Pediatrics*. 2008;122:e493-8.
2. Murphy J, Hoey HM, Philip M, Roche EF, Macken S, et al. Guidelines for the medical management of Irish children and adolescents with Down syndrome. *Ir Med J*. 2005;98:48-52.
3. American Academy of Pediatrics, Committee on Genetics. Health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics*. 2001;107:442-9.
4. Gibson PA, Newton RW, Selby K, Price DA, Leyland K, Addison GM. Longitudinal study of thyroid function in Down's syndrome in the first two decades. *Arch Dis Child*. 2005;90:574-8.
5. Pueschel SM, Jackson IM, Giesswein P, Dean MK, Pezzullo JC. Thyroid function in Down syndrome. *Res Dev Disabil*. 1991;12:287-96.
6. Fort P, Lifshitz F, Beellisario R, Davis J, Lanes R, et al. Abnormalities of thyroid function in infants with Down Syndrome. *J Pediatr* 1984; 104: 545-9.
7. Colombo ML, Bona G, Quaglia P, Zaffaroni M, Mania D, Luotti D. La funzionalità tiroidea in bambini affetti da sindrome di Down. *Minerva Pediatr*. 1992; 44: 11-6.
8. Rooney S, Walsh E. Prevalence of abnormal thyroid function in a Down's syndrome population. *Ir J Med Sci* 1997; 166: 80-2.
9. Toledo C, Alembik Y, Dott B, Kink S, Stoll C. Anomalies of thyroid function in children with Down's syndrome. *Arch Pediatr* 1997; 4:116-20.
10. Murdoch JC, Ratcliffe WA, McLarty DG, Rodger JC, Ratcliffe JG. Thyroid function in adults with Down's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 44: 453-8.
11. Loudon MM, Day RA, Duke MC. Thyroid dysfunction in Down's syndrome. *Arch Dis Child* 1985; 60: 1149-51.
12. Goday-Arno A, Cerdà-Esteva M, Flores-Le-Roux JA, Chillarón-Jordan JJ, Corretger JM, Cano-Pérez JF. Hyperthyroidism in a population with Down syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008.
13. Unachak K, Tanpaiboon P, Pongprot Y, Sittivangkul R, Silvilairat S, Dejkharnon P, Sudasna J. Thyroid functions in children with Down's syndrome. *J Med Assoc Thai*. 2008 Jan;91:56-66.
14. Gruneiro de Pappendieck L, Chiesa A, Bastida MG, Alonso G, Finkelstein G, Heinrich JJ. Thyroid dysfunction and high thyroid stimulating hormone levels in children with Down's syndrome. *J. Pediatr Endocrinol Metab*, 2002; 15: 1543-8.
15. Dias VM, Nunes JC, Araujo SS, Goulart EM. Etiological assessment of hyperthyrotropinemia in children with Down's syndrome. *J Pediatr (Rio J)*. 2005; 81: 79-84.

16. Castro Lobera A, Linares Garcia-Valdecasas R. Estudio de la función tiroidea en personas con síndrome de Down. *Aten Primaria* 1999; 23: 87-90.
17. Lavard L, Ranlov I, Perrild H, Andersen O, Jacobsen BB. Incidence of juvenile thyrotoxicosis in Denmark, 1982-1988. A nationwide study. *Eur J Endocrinol* 1994; 130: 565-8.
18. Ashizawa K. Epidemiology of Basedow disease and other thyroid diseases. *Nippon Rinsho*. 2006 Dec;64:2194-200.
19. Galofré JC, Garcia-Mayor RV, Fluiters E, Fernández-Calvet L, Rego A, Paramo C et al. Incidence of different forms of thyroid dysfunction and its degrees in an iodine sufficient area. *Thyroidology* 1994;6:49-54.
20. Pueschel SM, Jackson I, Giesswein P, Dean MK, Pezzullo JC. Thyroid function in Down syndrome. *Res Dev Disabil* 1991; 12, 287-96.
21. Cutler AT, Benezra-Obeiter, Brink SJ. Thyroid function in young children with Down syndrome. *AJDC*. May 1986. 140: 479-83.
22. Selikowitz M. A five-year longitudinal study of thyroid function in children with Down syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 1993; 35: 396-401. 23.
23. Zori RT, Schatz DA, Ostrer H, Williams CA, Spillar R, Rilell WJ. Relationship of autoimmunity to thyroid dysfunction in children and adults with Down syndrome. *Am J Med Genet* 1990; 7: 238-41.
24. Soriano Guillen L, Munoz Calvo MT, Pozo Roman J, Martinez Pérez J, Bano Rodrigo A, Argente Oliver J. Graves' disease in patients with Down syndrome. *An Pediatr (Barc)* 2003; 58: 63-6.
25. Chemli J, Braham N, Boughattas S, Harbi A. Basedow's disease and celiac disease in an adolescent with Down syndrome. *Rev Med Interne*. 2006; 27: 791-3.
26. Sanz J. Down syndrome and hyperthyroidism. Report of three cases. *Rev Med Chil*. 1999; 127: 967-9.
27. Burch, HB, Wartofsky, L. Graves. Ophthalmopathy: current concepts regarding pathogenesis and management. *Endocr Rev* 1993; 14:747.
28. Cassio, A, Corrias, A, Gualandi, S, et al. Influence of gender and pubertal stage at diagnosis on growth outcome in childhood thyrotoxicosis: results of a collaborative study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64:53.
29. Weber G, Vigone MC, Stroppa L, Chiumello G. Thyroid function and puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2003 Mar;16 Suppl 2:253-7.
30. Pueschel SM, Pezzullo JC. Thyroid dysfunction in Down syndrome. *Am J Dis Child* 1985; 139: 636-9.
31. Pozzan GB, Rigon F, Girelli ME, Rubello D, Busnardo B, Baccichetti C. Thyroid function in patients with Down syndrome: Preliminary results from non-institutionalized patients in veneto region. *Am J Med Genet* 1990; Supplement 7: 57-8.
32. Hollingsworth DR, McKean HE, Roeckel I. Goiter, immunological observations, and thyroid function tests in Down Syndrome. *Am J Dis Child*. 1974; 127:524-7.
33. Kaguelidou F, Alberti C, Castanet M, Guitteny MA, Czernichow P, Leger J for the French Childhood Graves' Disease Study Group. Predictors of autoimmune hyperthyroidism relapse in children after discontinuation of antithyroid drug treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3817-26.
34. Sahin M, Tutuncu NB, Kanbay M, Guvener ND. Surgery for hyperthyroidism in Down syndrome: Case report. *Mt Sinai J Med* 2006; 73: 784-6.
35. Sherman J, Thompson GB, Lteif A, Schwenk WF 2nd, Van Heerden J, Farley DR, et al. Surgical management of Graves' disease in childhood and adolescence: an institutional experience. *Surgery* 2006; 140:1056-61.

FUNDACIÓ CATALANA SÍNDROME DE DOWN

C/ Comte Borrell, 201 - 08029 BARCELONA

Deseo recibir cuatrimestralmente y de forma gratuita la revista **SD-DS. REVISTA MÉDICA INTERNACIONAL SOBRE EL SÍNDROME DE DOWN**. Remítanla, por favor, a la siguiente dirección:

☐ CATALÁN ☐ ESPAÑOL

Nombre:

Domicilio:

C. Postal: Población:

☐ Deseo, para colaborar con la FCSD, a partir del próximo número, recibir la revista por correo electrónico.

E-mail:

Profesión:

Firma:

Especialidad:

Fecha:

Nota: Fotocopiar esta parte y enviarla por fax (932 157 699) o por correo ordinario a la FCSD. Gracias.

«**Política de confidencialidad:** En cumplimiento de aquello que dispone la Ley Orgánica de Protección de Datos 15/1999, de 13 de diciembre, le informamos que sus datos están incluidos en un fichero automatizado titularidad de la Fundació Catalana Síndrome de Down. Sus datos serán tratados, garantizando siempre la confidencialidad de los mismos con la única y exclusiva finalidad de enviarle información sobre las actividades que realiza la Fundación, con finalidad divulgativa e informativa, y le garantizamos que en ningún caso se produce una cesión a terceros de los mismos. Usted puede ejercer los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición de sus datos, enviándonos comunicación por escrito a la Fundació Catalana Síndrome de Down, C/ Comte Borrell, 201-203, Entl. 08029 Barcelona.»