

# REVISTA MÉDICA INTERNACIONAL SOBRE EL SÍNDROME DE DOWN

www.elsevier.es/sd



ORIGINAL

## Hipotiroidismo y síndrome de Down

C. Claret<sup>a,b,\*</sup>, J.M. Corretger<sup>c</sup> y A. Goday<sup>a,b,c</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología, Hospital del Mar, Barcelona, España

<sup>b</sup>Departamento de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

<sup>c</sup>Centro Médico Down de la Fundació Catalana Síndrome de Down, Barcelona, España

### PALABRAS CLAVE

Hipotiroidismo;  
Síndrome de Down;  
Tiroides;  
Infancia;  
Subclínico

### Resumen

**Introducción:** el hipotiroidismo subclínico es frecuente en los primeros años de vida de los niños con síndrome de Down (SD). El objetivo del estudio fue analizar la evolución natural de esta patología identificando los factores que predicen su remisión espontánea.

**Material y métodos:** estudio observacional retrospectivo sobre pacientes con SD e hipotiroidismo diagnosticado antes de los 5 años de edad, atendidos en un centro médico de referencia para SD.

**Resultados:** se identificó a 53 pacientes con hipotiroidismo subclínico, 28 niños y 25 niñas, con una media de edad de  $2,4 \pm 1,1$  años. El hipotiroidismo se resolvió espontáneamente en 39 casos (73,6%), en un tiempo medio de  $13,2 \pm 11,1$  meses, y la tasa de resolución fue significativamente superior en los pacientes sin bocio: 94,9% (intervalo de confianza [IC] del 95%: 81,2-99,3%) frente a 28,6% (IC del 95%: 4,4-37,7%),  $p < 0,05$ , y con anticuerpos antitiroideos negativos: 89,7% (IC del 95%: 74,6-96,2%) frente a 42,9% (IC del 95%: 20,7-56%),  $p < 0,05$ . Un total de 15 pacientes (28,3%) fueron tratados con levotiroxina.

**Conclusiones:** el hipotiroidismo subclínico que aparece en la primera infancia en el SD suele ser transitorio. La ausencia de bocio y anticuerpos se asocia a una mayor tasa de resolución espontánea.

Recibido el 20 de mayo de 2013; aceptado el 28 de junio de 2013

Se ha publicado el estudio de investigación que motivó la concesión del premio<sup>27</sup>.

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: doctoraclaret@gmail.com (C. Claret).

**KEYWORDS**

Hypothyroidism;  
Down's syndrome;  
Thyroids;  
Infancy;  
Subclinical

**Hypothyroidism and Down's syndrome****Abstract**

*Introduction:* Subclinical hypothyroidism is common in the first years of life of children with Down's syndrome (DS). The aim of this study was to analyse the natural evolution of this disease and to identify the factors that predict its spontaneous remission.

*Material and methods:* A retrospective, observational study conducted on patients with DS and hypothyroidism diagnosed before 5 years of age, who were seen in a DS reference medical centre.

*Results:* A total of 53 patients, 28 boys and 25 girls, with a mean age  $2.4 \pm 1.1$  years, were identified with subclinical hypothyroidism. The hypothyroidism resolve spontaneously in 39 cases (73.6%), in a mean time of  $13.2 \pm 11.1$  months, this resolution rate being significantly higher in the patients without goitre: 94.9% (95% confidence interval [CI]: 81.2-99.3%) vs 28.6% (95% CI: 4.4-37.7%),  $p < .05$ , and with negative anti-thyroid antibodies: 89.7% (95% CI: 74.6-96.2%), vs 42.9% (95% CI: 20.7-56%),  $p < .05$ . Fifteen patients (28.3%) were treated with levothyroxine.

*Conclusions:* The subclinical hypothyroidism that appears in early infancy in DS is usually transient. The absence of goitre and antibodies is associated with a higher spontaneous resolution rate.

**Introducción**

La prevalencia de patología médica en las personas con síndrome de Down (SD) es mayor que en la población general, lo que repercute negativamente en su calidad y esperanza de vida. De entre estos problemas médicos, la patología tiroidea ocupa un lugar destacado. Tanto el hipertiroidismo como el hipotiroidismo, fundamentalmente de origen autoinmunitario, ocurren más a menudo en el SD<sup>1-3</sup>, siendo el segundo trastorno seis veces más frecuente que el primero<sup>4,5</sup>.

Además del aumento del riesgo de desarrollar hipotiroidismo autoinmunitario con la edad<sup>2,6</sup>, los niños con SD tienen una mayor probabilidad de presentar en sus primeros meses de vida otros dos problemas tiroideos: el hipotiroidismo congénito<sup>7</sup>, que puede detectarse de forma sencilla mediante el cribado neonatal, y, más frecuentemente, la elevación leve aislada de tirotrópina (TSH) o hipotiroidismo subclínico<sup>8,9</sup>. Este segundo trastorno, parece que habitualmente es transitorio y que raramente progresa a estadios clínicos, con lo que suele autolimitarse sin necesidad de tratamiento<sup>10,11</sup>. Pero hay pocos estudios sistemáticos al respecto y no quedan claros los factores que estarían relacionados con dicha resolución. Por otra parte, existen dudas sobre el posible beneficio del tratamiento hormonal sobre el desarrollo de estos pacientes, a pesar de ser un trastorno subclínico e incluso transitorio. En este sentido, los resultados de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, con 196 niños con SD, son innovadores respecto a estudios previos. Basándose en la teoría de que todos los sujetos con SD son levemente hipotiroideos al nacer<sup>12,13</sup>, este estudio evaluó el efecto del tratamiento sistemático con levotiroxina iniciado en el período neonatal y durante los primeros 2 años de vida, comparado con placebo. El tratamiento con levotiroxina se tradujo en una mejoría sutil en el desarrollo psicomotor y el crecimiento somático a los 24 meses, y concluye, por tanto, que el tratamiento hormonal debería considerarse en los neonatos con SD para obtener un desarrollo y crecimiento óptimos<sup>14</sup>.

El objetivo principal del estudio actual es caracterizar y analizar la evolución del hipotiroidismo diagnosticado en una población de niños con SD menores de 5 años, determinando los principales factores que predicen la resolución espontánea del trastorno.

**Material y métodos****Pacientes**

Se trata de un estudio retrospectivo sobre una serie clínica de pacientes con SD e hipotiroidismo. Los datos se recogieron mediante una revisión de las historias clínicas de pacientes con SD de la Fundació Catalana Síndrome de Down (FCSD), registradas entre 1993 y 2008. La FCSD, establecida en 1984, es una organización sin ánimo de lucro que tiene como objetivo promover el completo desarrollo de las personas con SD en Cataluña. Proporciona un apoyo a los pacientes desde el diagnóstico prenatal hasta la edad adulta, pero no incluye un registro poblacional completo de todos los pacientes con SD. El programa médico de la fundación incluye el cribado sistemático anual de las enfermedades tiroideas con la determinación anual de TSH. Se analizó la base de datos de la FCSD y se identificaron todos los pacientes con hipotiroidismo, ya fuera clínico (TSH elevada con niveles descendidos de triyodotironina total [T3T] y/o tiroxina libre [T4L]), o subclínico (TSH elevada con T3T y T4L normales). Todos los pacientes tenían menos de 5 años en el momento del diagnóstico y habían sido evaluados por el mismo endocrinólogo.

**Datos clínicos**

Entre las variables recogidas a partir de la historia clínica se incluyeron: la edad en el momento del diagnóstico de hipotiroidismo, el sexo, la presencia de antecedentes familiares de enfermedad tiroidea, el tipo de alteración genética asociada al SD y la patología médica asociada. Se recogieron de

forma sistemática los síntomas y signos de hipotiroidismo al diagnóstico y en la evolución, mediante la escala de puntuación validada por Billewicz<sup>15</sup>. Esta escala suma o resta puntos en función de la presencia o ausencia de diversos síntomas y signos. Normalmente, los individuos hipotiroideos puntúan por encima de +29 y los eutiroideos por debajo de -4. Las puntuaciones entre -4 y +29 se consideran indeterminadas. Determinamos la presencia y el grado de bocio al diagnóstico y durante la evolución. El registro de síntomas y signos se realizó a la vista de los resultados de laboratorio, con lo que su interpretación no fue ciega.

### Medidas antropométricas

Se obtuvo el peso y la longitud/talla en el momento del diagnóstico, mediante medición directa en ropa ligera y sin calzado, junto con los percentiles correspondientes a la población española con SD<sup>16</sup>, y la evolución de estos parámetros en los 2 años siguientes al diagnóstico. Se calculó el índice de masa corporal (IMC) para los pacientes mayores de 2 años.

### Datos de laboratorio

Los datos de laboratorio incluyeron la determinación de TSH, T4L y T3T, y los anticuerpos antiperoxidasa (anti-TPO) y antitiroglobulina (anti-Tg). El intervalo de referencia de la TSH era diferente según la edad del paciente: 0,01-5,5  $\mu\text{U/ml}$  (6 meses-4 años) y 0,57-4,13  $\mu\text{U/ml}$  (4-7 años). Registramos si la T3L y la T4L eran normales, elevadas o disminuidas, según el intervalo de normalidad acorde con la edad. El intervalo normal para T4L era: 0,89-1,87 ng/dl (6 meses-4 años) y 0,96-1,86 ng/dl (4-7 años). El intervalo normal para T3T era: 0,75-2,05 ng/dl (6 meses-4 años) y 1-1,78 ng/dl (4-7 años).

De forma similar, se determinó la positividad o negatividad de los anticuerpos como variable categórica.

### Resolución y dosis de tratamiento

La resolución del hipotiroidismo se definió como la normalización de las cifras de TSH sin necesidad de iniciar tratamiento hormonal o tras haberlo suspendido al menos durante 12 meses. Se determinó el tiempo transcurrido hasta la resolución y los factores asociados.

Los criterios que había utilizado el endocrinólogo para iniciar el tratamiento hormonal sustitutivo habían sido tener una TSH  $\geq 10 \mu\text{U/ml}$ , un descenso en las hormonas periféricas T3 y/o T4, o ante la indicación de cirugía cardíaca, dada la importancia de alcanzar una función tiroidea estrictamente normal en esta situación.

Para los casos en tratamiento con levotiroxina, se recogió la dosis media inicial y durante el seguimiento según la edad y el sexo (total y por kilogramo de peso) y los cambios anuales en estas dosis.

### Análisis estadístico

Las diferencias entre grupos se analizaron mediante la prueba de la  $\chi^2$  para las variables categóricas, la prueba *t* de muestras independientes para las variables continuas

normales, y la prueba U de Mann-Whitney para las variables que no seguían una distribución normal (TSH, T4L y T3T). Los resultados se presentan como medias  $\pm$  DE y porcentajes con IC. Consideramos el nivel de significación como  $p < 0,05$ . Los análisis se realizaron mediante *Statistical Package for Social Sciences* versión 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

El estudio fue aprobado por el Comité Ético y de Investigación Clínica de la FCSD.

## Resultados

### Características basales

Sobre un total de 1903 historias clínicas de la FCSD, se identificaron 149 con pacientes con alteración de la función tiroidea, lo que significa una prevalencia del 7,8% (IC del 95%: 6,6-9%), 12 de ellos con hipertiroidismo<sup>3</sup> y 137 con hipotiroidismo (fig. 1). De estos 137 pacientes con hipotiroidismo, 54 (28 niños y 25 niñas) fueron diagnosticados antes de los 5 años de edad; uno de ellos tenía hipotiroidismo clínico con T4L baja, mientras que los 53 restantes cumplían criterios de hipotiroidismo subclínico y fueron incluidos en el estudio. La duración del seguimiento fue de  $54 \pm 19$  meses. La media de edad fue de  $2,4 \pm 1,1$  años. La tabla 1 muestra las características basales en el momento del diagnóstico.

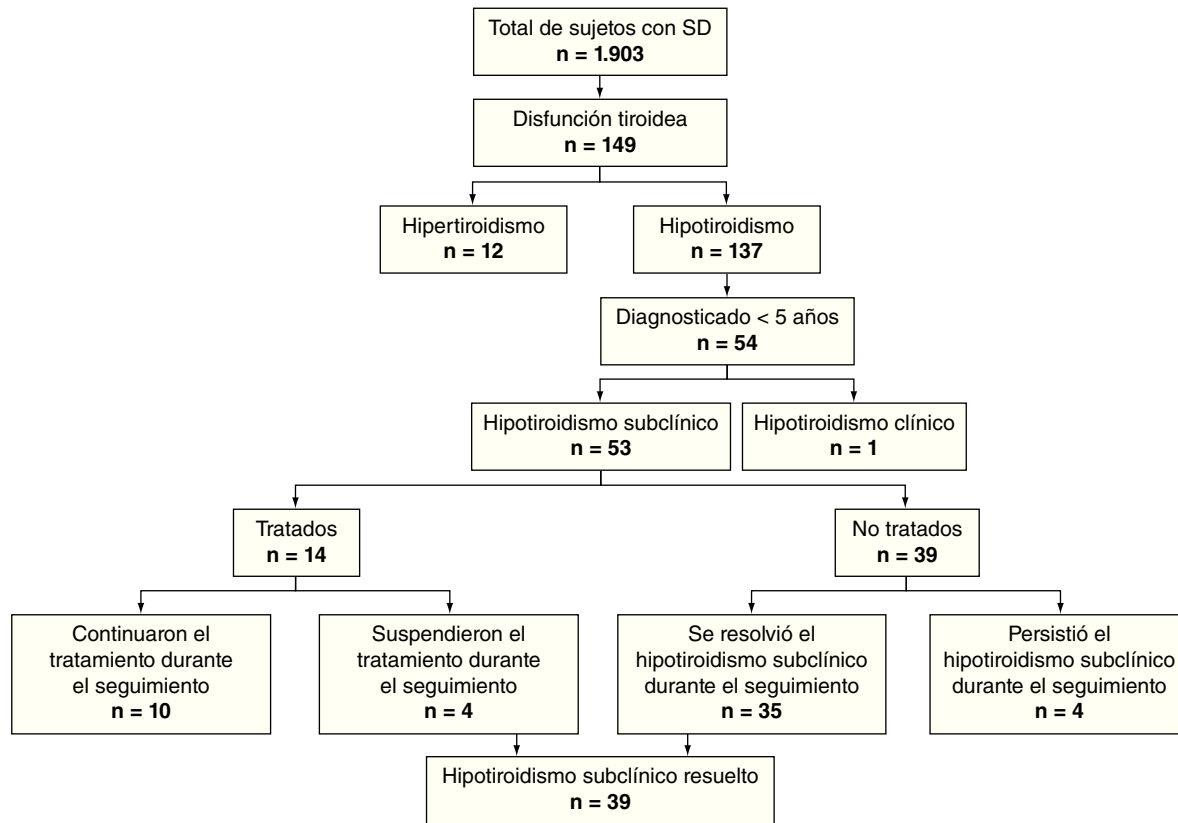
Trece pacientes tenían antecedentes familiares de patología tiroidea (24,5% [IC del 95%: 12,3-37,7%]), en la mayor parte de los casos bocio multinodular e hipotiroidismo, con un predominio de la línea materna. Se disponía del análisis del cariotipo en todos los casos, que confirmó la trisomía del cromosoma 21 como la alteración genética más común ( $n = 48$ , 90,5% [IC del 95%: 80,5-97,3%]), seguida con menos frecuencia por el mosaicismo ( $n = 4$ , 7,5% [IC del 95%: 0,4-14,4%]) y la translocación 14/21 ( $n = 2$ , 3,7% [IC del 95%: -1,3-8,7%]). La patología médica concomitante tuvo una alta prevalencia, especialmente las cardiopatías congénitas, que afectaron a 23 casos (43,4% [IC del 95%: 29-56,2%]).

### Síntomas y signos

Un total de 19 pacientes (35,8% [IC del 95%: 22,4-47,9%]) presentaban algún síntoma o signo sugestivo de hipotiroidismo en el momento del diagnóstico. Los síntomas más frecuentemente descritos fueron el estreñimiento (23,6%), la piel áspera, seca o fría (22,1%) y el aumento de peso (11,1%). Otros síntomas menos frecuentes fueron: intolerancia al frío, disminución de la sudoración, astenia, hipoacusia o somnolencia. La puntuación media en la escala de Billewicz fue de  $-13,9 \pm 11,9$  (inespecífica). No hubo diferencias en los valores medios de TSH entre los pacientes con síntomas y sin ellos (media  $8,2 \pm 2,9 \mu\text{U/ml}$  frente a  $8 \pm 2,8 \mu\text{U/ml}$ , respectivamente;  $p = 0,5$ ). La exploración del cuello revelaba la presencia de bocio en 12 casos (22,6%, [IC del 95%: 15,2-65%]). En la mayoría de los casos (91,7%) se trataba de un bocio de bajo grado (grado I).

### Datos antropométricos

El percentil de peso medio respecto a la población española con SD fue de  $55 \pm 24,2$  en el momento del diagnóstico, y el



**Figura 1** Diagrama de flujo de todos los pacientes con síndrome de Down e hipotiroidismo de la base de datos de la Fundación Catalana Síndrome de Down.

**Tabla 1** Características basales de los pacientes con síndrome de Down e hipotiroidismo subclínico diagnosticado antes de los 5 años de edad

<i>n</i>	53
Edad (años)	2,4 ± 1,1
Sexo (M/F) <i>n</i>	28/25
Historia familiar de enfermedad tiroidea <i>n</i> (%)	13 (24,5%)
Cariotipo: trisomía 21 <i>n</i> (%)	48 (90,5%)
Cardiopatía congénita <i>n</i> (%)	23 (43,4%)
Síntomas/signos de hipotiroidismo <i>n</i> (%)	19 (35,8%)
Peso (percentil según población española con SD)	55 ± 24,2
Longitud/talla (percentil según población española con SD)	45,7 ± 26,6
TSH (μU/ml)	8 ± 2,8
Anticuerpos TPO y Tg positivos <i>n</i> (%)	12 (22,6%)

SD: síndrome de Down; Tg: antitiroglobulina; TPO: antiperoxidasa.

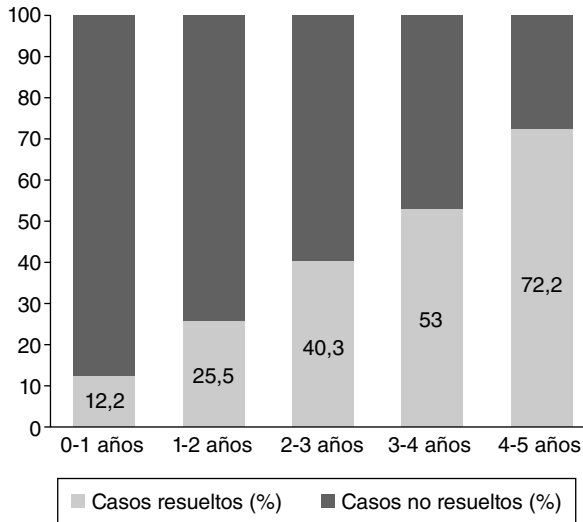
percentil longitud/talla medio, de  $45,7 \pm 26,6$ . El IMC al diagnóstico, excluyendo a los pacientes menores de 2 años, fue de  $16,5 \pm 1,3$ , con un percentil de IMC medio respecto a la población general de  $59,3 \pm 31,2$ . El porcentaje de pacientes con sobrepeso en el momento del diagnóstico fue del 22,9% (IC del 95%: 9,1-37%) y la obesidad se constató en el 11,4% (IC del 95%: 0,6-21,4%).

No hubo diferencias significativas entre los dos grupos en los percentiles peso y longitud/talla iniciales ni tampoco al año y a los 2 años de evolución.

#### Datos de laboratorio y tasa de resolución

La TSH en el momento del diagnóstico fue de  $8 \pm 2,8$  μU/ml. El hipotiroidismo subclínico se resolvió en 39 de los 53 casos (73,6% [IC del 95%: 61,7-85,4%]), de forma espontánea en 35 pacientes, y tras retirar la medicación con levotiroxina en 4 casos. El tiempo medio necesario para la resolución fue de  $13,2 \pm 11,1$  meses desde el diagnóstico. La mayoría de estos casos se resolvieron entre los 4 y los 5 años (fig. 2). Ningún paciente evolucionó hacia un hipotiroidismo clínico durante el período de observación. En el grupo en el que se resolvió el hipotiroidismo, la TSH media en la última visita registrada fue de  $3,6 \pm 1,9$  μU/ml, y la edad, de  $6,8 \pm 1,4$  años.

Un total de 12 casos (22,6% [IC del 95%: 11,4-33,9%]) presentaron anticuerpos anti-TPO y/o anti-Tg positivos al diagnóstico o a lo largo del seguimiento.



**Figura 2** Resolución del hipotiroidismo según el intervalo de edad.

Los factores asociados de forma significativa con la resolución del hipotiroidismo fueron la ausencia de bocio y de anticuerpos antitiroideos en el momento del diagnóstico o durante la evolución. Otros factores analizados, pero sin asociación, fueron la edad, el sexo, los antecedentes familiares, la ausencia de síntomas y la TSH media al diagnóstico (tabla 2). Cuando el bocio estaba ausente, la tasa de resolución fue del 94,9% (IC del 95%: 81,2-99,3%), mientras que en presencia de éste, en un 28,6% de los pacientes el hipotiroidismo se resolvió (IC del 95%: 4,4-37,7%) ( $p < 0,05$ ). En el grupo de pacientes con anticuerpos antitiroideos negativos, la tasa de resolución fue del 89,7% (IC del 95%: 74,6-96,2%), mientras que en el grupo con autoanticuerpos tiroideos positivos fue del 42,9% (IC del 95%: 20,7-56%) ( $p < 0,05$ ).

## Tratamiento

En total, 15 pacientes (28,3%) recibieron tratamiento con levotiroxina. En la mayoría de los casos, el motivo que indicó el tratamiento fue una TSH superior a 10  $\mu\text{U}/\text{ml}$  (en un caso había descenso de hormonas periféricas, y otro caso requirió cirugía cardíaca por cardiopatía congénita). La media de edad al inicio del tratamiento fue de  $4,4 \pm 3$  años, y la TSH media de  $10,9 \pm 1,3$   $\mu\text{U}/\text{ml}$ . La dosis media inicial de levotiroxina por kilogramo fue de  $1 \pm 0,4$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  ( $1,1 \pm 0,3$   $\mu\text{g}/\text{kg}$  en niños y  $0,9 \pm 0,5$   $\mu\text{g}/\text{kg}$  en niñas).

## Discusión

En el presente estudio hemos observado que el hipotiroidismo característico de la primera infancia en el SD suele presentarse como una alteración subclínica. La distribución del trastorno en esta etapa inicial es equilibrada entre ambos sexos, lo que contrasta con lo que sucede en la población sin SD, en la que el hipotiroidismo predomina claramente en el sexo femenino<sup>17-20</sup>. La mayoría de los casos se resuelven sin tratamiento y la persistencia o progresión hacia estadios clínicos parece ligada a la presencia de factores autoinmunitarios.

La causa del hipotiroidismo subclínico en los primeros años de vida en el SD no queda clara. Entre las diferentes hipótesis se incluye un defecto periférico local en la generación o acción de la T3<sup>9</sup>, una insensibilidad tiroidea a la TSH<sup>10,11</sup>, o una secreción inadecuada o menos activa de TSH a nivel central, aunque en algunos estudios la bioactividad de la molécula de TSH parece ser normal en estos pacientes<sup>21,22</sup>. Los hallazgos de Karlsson señalan que la autoinmunidad no parece desempeñar un papel esencial en este trastorno, sino que ésta normalmente aparece más adelante, ya en la etapa escolar<sup>17</sup>. Van Trotsenburg sugiere que virtualmente todos los individuos con SD tienen una alteración congénita en la regulación a nivel de la propia glándula ti-

**Tabla 2** Factores asociados con la remisión del hipotiroidismo subclínico

	Remisión del hipotiroidismo	Persistencia del hipotiroidismo	<i>p</i>
<i>n</i> (%)	39 (73,6%)	14 (26,4%)	-
Media de edad al diagnóstico (años)	$2,5 \pm 1,1$	$2,3 \pm 1,2$	0,95
Media de edad en la última visita registrada (años)	$6,8 \pm 1,4$	$6,6 \pm 1,4$	0,67
Sexo (% niñas)	47,4%	50%	0,29
Antecedentes familiares de enfermedad tiroidea <i>n</i> (%)	8 (20,5%)	5 (35,7%)	0,33
Síntomas/signos de hipotiroidismo <i>n</i> (%)	11 (28,2%)	8 (28,6%)	0,72
TSH media al diagnóstico ( $\mu\text{U}/\text{ml}$ )	$3,6 \pm 1,9$	$9,1 \pm 3,5$	0,13
Ausencia de bocio <i>n</i> (%)	37 (94,9%)	4 (28,6%)	< 0,05
Anticuerpos TPO y Tg negativos <i>n</i> (%)	35 (89,7%)	6 (42,9%)	< 0,05

Tg: antitiroglobulina; TPO: antiperoxidasa; TSH: tirotrópina.

roidea, que estaría en relación directa con el estado trisómico del cromosoma 21. Este planteamiento es el resultado de un estudio longitudinal sobre 97 neonatos con SD, en el que se hizo un seguimiento hasta los 26 meses de vida. Los resultados muestran que la distribución de los valores de TSH y T4L es normal, "gausiana", pero desplazada hacia la derecha y hacia la izquierda, respectivamente<sup>12</sup>. En este sentido, otro estudio publicado recientemente muestra también que los valores de TSH en neonatos con SD son más altos que los del grupo control, particularmente en los varones<sup>23</sup>.

En estos casos de hipotiroidismo subclínico detectado en estas etapas iniciales, la conducta más generalizada consiste en realizar un seguimiento analítico sin intervención terapéutica inicial, dada su frecuente remisión<sup>24</sup>. El estudio longitudinal de Gibson muestra que sólo en 1 de los 20 casos de niños con SD y elevación aislada de la TSH se desarrolló hipotiroidismo clínico en una segunda determinación hormonal realizada 4-6 años más tarde. Además, la mayoría de los pacientes normalizaron su TSH en un breve espacio de tiempo<sup>10</sup>. De forma similar, en nuestro estudio sólo 1 paciente tenía T3 y T4 descendidas, y la alteración se autolimitó espontáneamente en la mayor parte de los casos.

La presencia de bocio o de anticuerpos sugiere el desarrollo de un proceso de tiroiditis autoinmunitaria, de naturaleza, por tanto, distinta al hipotiroidismo observado en la mayoría de estos niños<sup>17</sup>. Rubello muestra que en los pacientes con hipotiroidismo subclínico y anticuerpos positivos, las posibilidades de desarrollar hipotiroidismo franco en el seguimiento son mucho mayores que en aquéllos con anticuerpos negativos<sup>6</sup>. La ausencia de bocio y anticuerpos son los factores que predicen con mayor probabilidad la resolución del hipotiroidismo en nuestro estudio.

Se ha postulado que el hipotiroidismo subclínico puede ser un factor añadido que contribuya al retraso de crecimiento de estos pacientes o que tenga alguna repercusión sobre el desarrollo intelectual, agravando el retraso mental propio del SD. Los resultados de los estudios previos sobre este aspecto son dispares. Papendieck no pudo demostrar que los pacientes con SD y TSH elevada tuvieran un crecimiento anormal ni que mejorara bajo tratamiento con hormona tiroidea<sup>1</sup>. En otro estudio tampoco se hallaron diferencias al comparar el crecimiento y el desarrollo intelectual de los niños con hipotiroidismo compensado (subclínico) con un grupo control con función tiroidea normal<sup>11</sup>. Por el contrario, en el estudio longitudinal de Karlsson, los niños con hipotiroidismo tenían, el año anterior al inicio del tratamiento con LT4, una velocidad de crecimiento menor comparado con los niños eutiroides con SD de la misma edad y sexo (controles), y dicha velocidad mejoró durante el primer año de tratamiento<sup>17</sup>. Y los resultados del ensayo de van Trotsenburg alentan el tratamiento precoz ya en la etapa neonatal, considerando que todos los individuos con SD son ligeramente hipotiroideos al nacer<sup>14</sup>. Pero aunque en el grupo de neonatos tratados hubo una mejoría del desarrollo a los 2 años comparado con el grupo tratado con placebo, hay que decir que estas diferencias fueron sutiles y probablemente con escasa relevancia clínica, sobre todo las referentes al crecimiento somático. En nuestro trabajo no observamos diferencias en cuanto a las curvas de crecimiento entre los niños tratados y no tratados, aunque hay

que tener en cuenta que los percentiles de peso y talla no son un buen indicador de la posible eficacia terapéutica sobre el crecimiento, y que el análisis de estas variables se limitó sólo a un período de 2 años.

Intentamos aplicar a los pacientes una escala de puntuación sistematizada de síntomas y signos<sup>15</sup>; este método de correlación resultó ser poco útil en la práctica, dado que la puntuación media en la escala fue negativa, es decir, indeterminada. Hay que tener en cuenta que casi la totalidad de estos casos se diagnostican en estadios precoces de hipofunción tiroidea, en teoría antes de que aparezcan los síntomas. Esto hace que la clínica no tenga demasiado valor para el diagnóstico, incluso en casos con TSH muy elevadas y T4 por debajo del límite normal<sup>25</sup>. En efecto, nuestro único paciente con descenso de T3 y T4 no presentaba síntomas indicativos de hipotiroidismo. Además, los síntomas del hipotiroidismo son muy inespecíficos debido a su solapamiento con los del propio SD<sup>26</sup>.

Las limitaciones del presente estudio se deben, principalmente, a su diseño retrospectivo observacional y a la ausencia de un grupo control. El número de casos es relativamente bajo y no disponemos de datos acerca del desarrollo psicomotor de los pacientes estudiados.

En conclusión, el hipotiroidismo en los primeros años de vida de las personas con SD se muestra como una alteración subclínica y mayoritariamente transitoria, con dos factores predictivos principales de remisión espontánea: la ausencia de bocio y la ausencia de anticuerpos antitiroideos.

## Agradecimientos

Agradecemos a Reyes Alcoverro, secretaria de la FCSD, el habernos facilitado la tarea de recogida de datos para el estudio.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Gruñeiro de Papendieck 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(9):1543-8.
2. Pueschel SM, Jackson IM, Giesswein P, Dean MK, Pezzullo JC. Thyroid dysfunction in Down syndrome. *Res Dev Disabil.* 1991; 12(3):287-96.
3. Goday A, Cerdà M, Flores JA, Chillarón JJ, Corretger JM, Cano JF. Hyperthyroidism in a population with Down syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;71(1):110-4.
4. Prasher V. Prevalence of thyroid dysfunction and autoimmunity in adults with Down syndrome. *Downs Syndr Res Pract.* 1994; 2(2):67-70.
5. Kinnell HG, Gibbs N, Teale JD, Smith J. Thyroid dysfunction in institutionalised Down's syndrome adults. *Psychol Med.* 1987; 17(2):387-92.
6. Rubello D, Pozzan GB, Casara D, Girelli ME, Boccato S, Rigon F, et al. Natural course of subclinical hypothyroidism in Down's

- syndrome: prospective study results and therapeutic considerations. *J Endocrinol Invest*. 1995;18(1):35-40.
7. Fort P, Lifshitz F, Bellisario R, Davis J, Lanes R, Pugliese M, et al. Abnormalities of thyroid function in infants with Down syndrome. *J Pediatr*. 1984;104(4):545-9.
  8. Cutler AT, Benezra-Obeiter R, Brink SJ. Thyroid function in young children with Down syndrome. *Am J Dis Child*. 1986;140(5):479-83.
  9. Sharav T, Collins RM Jr, Baab PJ. Growth studies in infants and children with Down's syndrome and elevated levels of thyrotropin. *Am J Dis Child*. 1988;142:1302-6.
  10. 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(6):574-8.
  11. Selikowitz M. A five-year longitudinal study of thyroid function in children with Down Syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 1993;35(5):396-401.
  12. van Trotsenburg AS, Kempers MJ, Endert E, Tijssen JG, de Vijlder JJ, Vulsma T. Trisomy 21 causes persistent congenital hypothyroidism presumably of thyroidal origin. *Thyroid*. 2006;16(7):671-80.
  13. Van Trotsenburg AS, Vulsma T, van Santen HM, Cheung W, de Vijlder JJ. Lower neonatal screening thyroxine concentrations in Down syndrome newborns. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(4):1512-5.
  14. Van Trotsenburg AS, Vulsma T, van Rozenburg-Marres SL, van Baar AL, Ridder JC, Heymans HS, et al. 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(6):3304-11.
  15. Billewicz WZ, Chapman RS, Crooks J, Day ME, Gossage J, Wayne E, et al. Statistical methods applied to the diagnosis of hypothyroidism. *Q J Med*. 1969;38(150):255-66.
  16. Pastor X, Quintó L, Corretger JM, Gassió R, Hernández M, Serés A. Tablas de crecimiento actualizadas de los niños españoles con síndrome de Down. *Rev Med Int Síndr Down*. 2004;8(3):34-46.
  17. Karlsson B, Gustafsson J, Hedov G, Ivarsson S, Anneren G. Thyroid dysfunction in Down's syndrome: relation to age and thyroid autoimmunity. *Arch Dis Child*. 1998;79(3):242-5.
  18. Zori RT, Schatz DA, Ostrer H, Williams CA, Spillar R, Riley WJ. Relationship of autoimmunity to thyroid dysfunction in children and adults with Down syndrome. *Am J Med Genet*. 1990(Supl);7:238-41.
  19. Popova G, Paterson WF, Brown A, Donaldson MD. Hashimoto's thyroiditis in Down's syndrome: Clinical presentation and evolution. *Horm Res*. 2008;70:278-84.
  20. Jiménez-López V, Arias A, Arata-Bellabarba G, Vivas E, Delgado MC, Paoli M. Concentraciones de hormona tirotrópica y tiroxina libre en niños con síndrome de Down. *Invest Clin*. 2001;42(2):123-30.
  21. Tonacchera M, Perri A, De Marco G, Agretti P, Montanelli L, Banco ME, et al. TSH receptor and Gs(alpha) genetic analysis in children with Down's syndrome and subclinical hypothyroidism. *J Endocrinol Invest*. 2003;26(10):997-1000.
  22. Konings CH, van Trotsenburg AS, Ris-Stalpers C, Vulsma T, Wiedijk BM, de Vijlder JJ. Plasma thyrotropin bioactivity in Down's syndrome children with subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2001;144(1):1-4.
  23. Myrelid A, Jonsson B, Guthenberg C, von Döbeln U, Annerén G, Gustafsson J. Increased neonatal thyrotropin in Down syndrome. *Acta Paediatr*. 2009;98(6):1010-3.
  24. Tüysüz B, Beker DB. Thyroid dysfunction in children with Down's syndrome. *Acta Paediatr*. 2001;90(12):1389-93.
  25. Noble SE, Leyland K, Findlay CA, Clark CE, Redfern J, Mackenzie JM, et al. School based screening for hypothyroidism in Down's syndrome by dried blood spot TSH measurement. *Arch Dis Child*. 2000;82:27-31.
  26. Dinani S, Carpenter S. Down's syndrome and thyroid disorder. *J Ment Defic Res*. 1990;34(Pt 2):187-93.
  27. Claret C, Goday A, Benaiges D, Chillarón JJ, Flores JA, Hernandez E, et al. Subclinical hypothyroidism in the first years of life in patients with Down syndrome. *Pediatr Res*. 2013 May;73(5):674-8. Epub 2013 Feb 12.