

Alteraciones endocrinológicas en el síndrome de Down

R. Alpera, J. Morata, M.J. López

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario. Universidad de Valencia.

RESUMEN

La prevalencia de alteraciones endocrinológicas, generalmente de origen autoinmune, es muy elevada en las personas con síndrome de Down. Por ello, durante toda la vida se debe vigilar la función tiroidea. Es especialmente frecuente el hipotiroidismo, especialmente en su forma subclínica. La delgada línea que separa el hipotiroidismo subclínico del verdadero hace difícil la indicación terapéutica. También la diabetes es más frecuente que en la población general, ocasionalmente asociada a hipotiroidismo.

Palabras clave: Síndrome de Down; Endocrinopatías; Enfermedades autoinmunes; Hipotiroidismo; Hipertiroidismo; Diabetes.

ABSTRACT

The prevalence of endocrine disorders, generally of autoimmune origin, is very high in persons with Down's syndrome. Therefore, the thyroid function should be monitored during the entire lifetime. Hypothyroidism, particularly the subclinical form, is especially common. The thin line separating subclinical hypothyroidism from true hypothyroidism makes the therapeutic indication difficult. Diabetes is also more frequent than in the general population, occasionally associated to hypothyroidism.

Key words: Down's syndrome; Endocrine conditions; Autoimmune Diseases; Hypothyroidism; Hyperthyroidism; Diabetes.

Correspondencia: Dra. M^a José López García. Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario. Avenida Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia
E-mail: maria.j.lopez-garcia@uv.es
Recibido: Septiembre 2012

REV ESP PEDIATR 2012; 68(6): 440-444

INTRODUCCIÓN

Los niños con síndrome de Down (SD) tienen una mayor incidencia de alteraciones endocrinológicas y autoinmunitarias que la población general. Aspectos tan característicos como el hipoprecimiento y una tendencia al sobrepeso y obesidad son por todos conocidos y aceptados como propios del síndrome. Las alteraciones endocrinológicas más frecuentes son las de la función tiroidea, en especial el hipotiroidismo. Se diagnostica en la mayoría de los casos como hipotiroidismo subclínico con base muchas veces autoinmune (tiroiditis autoinmune), especialmente en los niños de mayor edad. El hipertiroidismo, aunque infrecuente (< 3% de los SD), es más prevalente que en la población general y habitualmente su etiología también es autoinmune (enfermedad de Graves-Basedow)⁽¹⁻³⁾.

HIPOTIROIDISMO

La prevalencia en la población con síndrome de Down se estima entre un 30 y un 40%⁽¹⁾. La ausencia de manifestaciones clínicas en estos niños complica su detección a no ser que se realicen pruebas para su diagnóstico. En las etapas de crecimiento del niño, la falta de hormona tiroidea puede conducir a un daño irreparable, aumentando su discapacidad intelectual y produciendo un retraso en el crecimiento y el desarrollo psicomotor así como complicaciones cardiocirculatorias.

El hipotiroidismo puede aparecer en cualquier momento de la vida por lo que es imprescindible que el médico lo tenga presente siempre que atienda a un niño, adolescente, adulto o anciano con síndrome de Down⁽⁴⁾.

Los **síntomas** y signos característicos del hipotiroidismo son: cansancio, intolerancia al frío, piel seca áspera o fría, estreñimiento, somnolencia, apatía, torpeza motora, lentitud en movimientos y reflejos, fragilidad en uñas y cabellos, aumento de peso, cambio del tono de voz (más ronca), macroglosia, lentitud mental, retrocesión en las habilidades previamente adquiridas, aislamiento, tristeza y tendencia a

la depresión. Algunas de estas manifestaciones son ya características también en el SD aun sin alteraciones tiroideas

Aspectos poco frecuentes que pueden conducir al diagnóstico de hipotiroidismo en el SD serían la aparición de complicaciones vasculares graves como derrame pericárdico o pleural^(5,6) o el síndrome de apnea obstructiva del sueño⁽⁷⁾.

Se deben considerar dos categorías:

- Hipotiroidismo subclínico: estadio inicial de la enfermedad (frecuente en los tres primeros años de vida de los pacientes con SD) caracterizado por elevación de TSH con normalidad de T4 y T3. Por definición, sin síntomas de hipofunción tiroidea.
- Hipotiroidismo clínico: estadio avanzado de la enfermedad, con elevación de TSH y descenso de T4 y T3. Por definición, con síntomas y signos de hipofunción tiroidea.

La determinación de anticuerpos antiperoxidasa y antitiroglobulina estaría indicada en ambas categorías, a fin de poder catalogar el proceso como autoinmune. Su presencia positiva predice una mayor probabilidad de progresión del hipotiroidismo subclínico al estadio ya clínico (35% de casos con anticuerpos positivos según algunas series)^(8,9). Una palpación cuidadosa del cuello y/o ecografía completan el estudio del tiroides⁽¹⁰⁾. La gammagrafía tiroidea, no aporta ninguna información ante un caso de hipotiroidismo en SD.

El tratamiento de elección 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⁽⁹⁾. La dosis requerida es variable, entre 2 y 5 µg/kg/día^(1,9). Es importante clarificar las situaciones que conforman la indicación de iniciar tratamiento con levotiroxina:

- Cuando la cifra de TSH supera el doble del límite superior de la normalidad en al menos 2 determinaciones consecutivas.
- Cuando las cifras de T3 o T4 están por debajo del límite inferior de la normalidad: 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 SD va a precisar cirugía cardíaca. Dada la importancia de las hormonas tiroideas en la fisiología cardíaca

HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

El hipotiroidismo congénito en el SD es también más frecuente que en la población general según resultados del cribado universal. Destaca una tendencia a niveles más elevados de TSH, especialmente en los niños varones, lo que podría estar indicando la existencia de hipotiroidismo leve ya en los primeros años de vida⁽¹¹⁾. Sin embargo, dichos niveles no son capaces de dilucidar sobre el desarrollo o no de enfermedad tiroidea durante la infancia^(11,12).

Independientemente incluso de estos resultados, se ha evaluado el efecto del tratamiento iniciado en el periodo neonatal con levotiroxina *vs* placebo en niños con SD, durante los primeros dos años de vida. En el grupo de niños tratados parece demostrarse, ya a los 6 meses, un menor retraso psicomotor así como una mayor talla y peso. Tras estos resultados queda la duda si sería favorable iniciar siempre tratamiento con levotiroxina en el SD. Quizás la respuesta pueda encontrarse en los resultados a más largo plazo y su significancia estadística posterior⁽¹³⁾.

HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO EN LA PRIMERA INFANCIA

El hipotiroidismo subclínico en los niños con SD durante la primera infancia suele ser transitorio, normalizándose espontáneamente a partir de los dos o tres años de edad. Por tanto, en niños menores de 36 meses, las elevaciones leves de la TSH, con T3 y T4 normales, condicionan únicamente un seguimiento analítico sin intervención terapéutica inicial⁽¹⁾.

Hipertiroidismo. El hipertiroidismo es el incremento en la actividad de la glándula tiroides que provoca un exceso de hormonas tiroideas. En este caso, el análisis rutinario no resulta imprescindible pues la enfermedad presenta manifestaciones clínicas que permiten su diagnóstico. Comparte con el hipotiroidismo el cansancio pero el resto de síntomas son opuestos: adelgazamiento, piel húmeda y caliente, sudoración, mala tolerancia al calor y al ejercicio físico, exoftalmos, pulso rápido, nerviosismo, insomnio y reflejos exaltados.

La etiología más frecuente es el bocio difuso tóxico, o enfermedad de Graves-Basedow, al igual que ocurre en la población general. Con menor frecuencia la causa puede ser una hashitoxicosis, o brote de hipertiroidismo en el contexto de una tiroiditis crónica de Hashimoto. En estos casos se obtiene la remisión relativamente precoz del hipertiroidismo, que va seguido de hipotiroidismo crónico⁽¹⁴⁾.

La determinación periódica de hormonas tiroideas cada 1 o 2 años no sirve para la detección precoz del hipertiroidismo en el SD, salvo en casos aislados, porque la clínica suele ser florida, como anteriormente se ha especificado.

La prueba diagnóstica fundamental será la determinación de TSH, T4 y T3 (TSH suprimida y elevación de T4 y T3). Los anticuerpos antitiroideos, especialmente la inmunoglobulina estimulante del tiroides (TSI), así como los anticuerpos antiperoxidasa y antitiroglobulina, en caso de ser positivos, permiten catalogar el hipertiroidismo como autoinmune. Lo más habitual será detectar cifras elevadas de TSI, ya sea en presencia o ausencia de anticuerpos antitiroideos elevados⁽¹⁾. La gammagrafía tiroidea es de cierta utilidad en el hipertiroidismo, objetivando con frecuencia un bocio difuso hipercaptante, propio del Graves-Basedow. Otros hallazgos son: adenoma tóxico, bocio multinodular tóxico, tiroiditis subaguda o tirotoxicosis facticia.

El tratamiento inicial del hipertiroidismo no difiere del de la población general: antitiroideos de síntesis (metimazol o carbimazol) y bloqueantes beta-adrenérgicos (propranolol o atenolol), inicialmente a dosis plenas para ir disminuyéndolas en función de la mejoría clínica y hormonal. Si no se consigue la remisión tras un periodo prudencial de tratamiento (de nueve meses a un máximo de dos años), o bien si existen dificultades para controlarlo médicamente, se debe plantear tratamiento resolutivo con cirugía o radioyodo según casos.

Conclusiones: la elevada frecuencia de alteraciones tiroideas, muchas de ellas poco manifiestas, en el SD aconseja efectuar un seguimiento estrecho de esta patología. Las recomendaciones actuales emitidas por la Academia Americana de Pediatría son realizar el *screening* de función tiroidea en niños con SD cada 2 meses durante los primeros 6 meses de vida, luego cada 3 meses hasta los 18 meses y posteriormente a partir de los 2 años de forma anual.

DIABETES Y SD

La asociación de diabetes con SD se conoce ya desde 1968 en que Milunsky y Neurath describen una mayor prevalencia de diabetes (DM) en estos pacientes⁽¹⁵⁾ sin especificar el tipo de diabetes que padecían. Desde entonces son múltiples los trabajos que se han publicado acerca de esta relación⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. Los resultados del Segundo estudio nacional sobre la incidencia de la diabetes tipo 1 en Alemania, demostraron que la DM en el SD tiene una incidencia de 50/100.000/año, mientras que para la población general, en el mismo periodo, la incidencia sería de 12,4/100.000/año⁽¹⁶⁾. Recientemente, en la población española se recogen datos semejantes, el 0,54% de los niños con SD tienen DM⁽²⁾. Con un enfoque diferente, en Dinamarca parten de la población de niños con diabetes y en ellos se busca la existencia de SD; así, se encuentra una prevalencia del 0,38% de SD frente al resto general de niños-adolescentes que únicamente el 0,09% tendría DM⁽¹⁸⁾. Estos datos sugieren un riesgo diabético entre 3-4,2 veces superior en el SD que en el resto de niños, según ya había sido descrito en anteriores estudios, en algunos de los cuales la población de referencia abarcaba hasta los 30 años de edad^(17,18).

Son pocas las líneas de investigación encaminadas en la búsqueda o explicación de la asociación Diabetes-Síndrome de Down. Los estudios genéticos llevados a cabo hace años, intentando implicar genes de la región del par 21 como base ampliada de procesos autoinmunes no llegaron a ninguna conclusión definitiva⁽¹⁹⁾, aunque más recientemente se ha seguido especulando al respecto⁽²¹⁾ y se mantiene la hipótesis de que el aumento de genes en el cromosoma 21 podría ser el que conferiría el riesgo⁽²¹⁾. En cuanto a la autoinmunidad de la diabetes, se ha comprobado que en los niños con SD hay un exceso de ligazón de la diabetes con genotipo de HLA clase II y, sin embargo, serían menos propensos a ser portadores de genotipos DR4-DQ8/DR-DQ2⁽²²⁾.

La **clínica** característica de la DM1 no difiere significativamente de los demás niños. Existe un predominio de síntomas como polidipsia, poliuria (enuresis), adelgazamiento, cambios de carácter y polifagia o anorexia, pero ocasionalmente serían menos expresivos por las particularidades del carácter de estos niños. Además, el adelgazamiento puede interpretarse erróneamente como un dato positivo ya que en algunos podría existir previo sobrepeso. Si los síntomas diabéticos no se detectan, hay un mayor riesgo de complicación hiperosmolar⁽¹⁶⁾. La presentación clínica suele ser más precoz en el SD que en el resto de los niños. La media de edad se situaría sobre los 6,7 años *vs* los 8 años en el resto de la población y la proporción de niños menores de 2 años que debuta con diabetes es de un 22% *vs* 7%, en el resto de niños, lo que podría sugerir un fenómeno inmune muy agresivo^(19,23).

Aunque se han publicado casos aislados de SD asociados a múltiples enfermedades autoinmunes y que debutan con cetoacidosis (CAD)⁽²⁴⁾, no se ha encontrado especial referencia a si el diagnóstico se hace más o menos frecuente en el SD en esta fase de la enfermedad salvo un estudio de 9 pacientes donde el 40% debutó ya con diabetes descompensada⁽²⁾.

La **diabetes tipo 2** en el SD suele aparecer pasada la pubertad, época en que la alta prevalencia de sobrepeso y obesidad puede dispararse. Este aumento de riesgo de obesidad característico del SD podría estar en relación con los hallazgos de un estudio reciente en el que se demuestra que los niños con SD tienen mayores niveles de leptina en relación al porcentaje de grasa que sus familiares no afectados⁽²⁵⁾.

Sin embargo, en nuestro medio la aparición de DM tipo 2 dentro de las edades de la infancia no es determinante en el SD como tampoco lo es en la población general, en comparación con otras etnias o razas.

Si se acepta, como fase inicial de la tendencia a la diabetes tipo 2, la existencia de resistencia a la insulina, presente en la obesidad, podría resultar interesante estudiar esta mediante el empleo del *Homeostasis Model Assessment* (HOMA). Se han encontrado valores de HOMA progresivamente mayores de forma proporcional al índice de masa corporal y estadio de Tanner, acompañados de hiperinsulinemia y euglucemia en una cohorte de pacientes adolescentes con SD. Por otra parte, se ha descrito también en ellos una diferente distribución de la grasa corporal, con un patrón androide y en consecuencia adiposidad visceral, independiente del valor del IMC⁽²⁶⁾.

El **rastreo sistemático** de la DM tipo 1 dentro de los niños afectados de SD no estaría indicado o bien debe limitarse, como en el resto de la población, a los hermanos de niños afectados de DM que espontáneamente realizan los propios padres. Los estudios de autoanticuerpos en dichos familiares son caros y no existe tratamiento eficaz capaz de prevenir la diabetes. Es importante, sin embargo, que los profesio-

nales tengan un alto grado de sospecha diagnóstica, al igual que en algunos otros síndromes genéticos⁽²⁷⁾ y no esperar a la aparición de una clínica florida que pudiera llevar a un diagnóstico tardío de la enfermedad.

Para la DM tipo 2, por su evolución todavía más silente, podría resultar conveniente realizar glucemias tras ayuno de forma periódica en individuos con sobrepeso u otro factor de riesgo. Se recomendarán, además, medidas encaminadas sistemáticamente al control en la dieta y se potenciará la actividad física preventiva precoz adecuada a estas peculiaridades del SD.

El **tratamiento de la diabetes tipo 1** en el SD no difiere del resto de la población. *A priori* cabría suponer que el déficit intelectual característico del SD podría dificultar su realización. Sin embargo, se ha demostrado que algunos de estos niños no necesitan tanto tratamiento intensificado de insulina, incluso son capaces de alcanzar un buen nivel de control con cantidades menores⁽²³⁾. Este hecho se ha querido relacionar con un estilo de vida más estable en estos niños⁽²⁸⁾. En cuanto al empleo de nuevos tratamientos con ISCI, se siguen las pautas habituales de los demás niños⁽²⁹⁾. Quizá destacar la dificultad al seguimiento de una alimentación correcta y a las pautas de ejercicio regular. Nada hay descrito especialmente en relación a si tienen más complicaciones agudas o crónicas que el resto de los niños diabéticos pero sería muy difícil diferenciar cuánto es propio de sus peculiaridades y cuánto está en dependencia del grado de autocontrol o vigilancia familiar más estrecha de estos pacientes. Hace años se sugirió la existencia de menor retinopatía, pero la población era escasa y no se pueden extraer conclusiones validadas de esos resultados⁽³⁰⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chillarón JJ, Goday Arno A, Carrera Santaliestra MJ, et al. Trastornos tiroideos en el síndrome de Down. *Rev Med Internacional Síndrome de Down*. 2004; 9: 34-9.
2. Regueras L, Prieto P, Muñoz-Calvo MT, et al. Alteraciones endocrinológicas en 1.105 niños y adolescentes con síndrome de Down. *Med Clin (Barc)*. 2011; 136: 376-81.
3. Bhat MH, Saba S, Ahmed I, et al. Graves' disease in a Down's syndrome patient. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2010; 23: 1181-3.
4. Chen MH, Chen SJ, Su LY, et al. Thyroid dysfunction in patients with Down syndrome. *Acta Paediatr Taiwan*. 2007; 48: 191-5.
5. Martínez-Soto T, Deal C, Stephure D, et al. Pericardial effusion in severe hypothyroidism in children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2010; 23: 1165-8.
6. Said SA, Droste HT, Derks S, et al. Down syndrome associated with hypothyroidism and chronic pericardial effusion: echocardiographic follow-up. *Neth Heart J*. 2007; 15: 67-70.
7. Rosen D. Severe hypothyroidism presenting as obstructive sleep apnea. *Clin Pediatr (Phila)*. 2010; 49: 381-3.
8. Goday A, Carrera MJ, Chillarón JJ, et al. 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.
9. Gruneiro de Papendieck L, Chiesa A, Bastida M, et al. Thyroid dysfunction and high thyroid stimulating hormone levels in children with Down's syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2002; 15: 1543-8.
10. Nys P, Cordray JP, Merceron RE. Etiologic discussion and clinical relevance of thyroid ultrasonography in subclinical hypothyroidism. A retrospective study in 1845 patients. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2009; 70: 59-63.
11. Myrelid A, Jonsson B, Guthenberg C, et al. Increased neonatal thyrotropin in Down syndrome. *Acta Paediatr*. 2009; 98: 1010-3.
12. McGowan S, Jones J, Brown A, et al. Scottish Down Syndrome Thyroid Screening Group. Capillary TSH screening programme for Down's syndrome in Scotland, 1997-2009. *Arch Dis Child*. 2011; 96: 1113-7.
13. van Trotsenburg ASP, Vulsma T, Rutgers SL, 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: 3304-11.
14. Soriano Guillén L, Muñoz Calvo MT, Pozo Román J, et al. Enfermedad de Graves en pacientes con síndrome de Down. *An Pediatr (Barc)*. 2003; 58: 63-6.
15. Milunsky A, Neurath PW. Diabetes mellitus in Down's syndrome. *Arch Environ Health*. 1968 ; 17: 372-6.
16. van Goor JC, Massa GG, Hirasir R. Increased incidence and prevalence of diabetes mellitus in Down's syndrome. *Arch Dis Child*. 1997; 77: 186-9.
17. Goldacre MJ, Wotton CJ, Seagroatt V, et al. Cancers and immune related diseases associated with Down's syndrome: a record linkage study. *Arch Dis Child*. 2004; 89: 1014-7.
18. Bergholdt R, Eising S, Nerup J, et al. Increased prevalence of Down's syndrome in individuals with type 1 diabetes in Denmark: A nationwide population-based study. *Diabetologia*. 2006; 49: 1179-82.
19. Shield JP, Wadsworth EJ, Hassold TJ, et al. Is disomic homozygosity at the APECED locus the cause of increased autoimmunity in Down's syndrome? *Arch Dis Child*. 1999; 81: 147-50.
20. Söderbergh A, Gustafsson J, Ekwall O, et al. Autoantibodies linked to autoimmune polyendocrine syndrome type I are prevalent in Down syndrome. *Acta Paediatr*. 2006; 95: 1657-60.
21. Bergholdt R, Nerup J, Pociot F. Fine mapping of a region on chromosome 21q21.11-q22.3 showing linkage to type 1 diabetes. *Med Genet*. 2005; 42: 17-25.
22. Gillespie KM, Dix RJ, Williams AJ, et al. Islet autoimmunity in children with Down's syndrome. *Diabetes*. 2006; 55: 3185-8.
23. Rohrer TR, Hennes P, Thon A, Dost A, et al. DPV Initiative. Down's syndrome in diabetic patients aged <20 years: an analysis of metabolic status, glycaemic control and autoimmunity in comparison with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2010; 53: 1070-5.
24. Pirgon O, Atabek ME, Sert A. Diabetic ketoacidosis, thyroiditis and alopecia areata in a child with Down syndrome. *Indian J Pediatr*. 2009; 76: 1263-4.

25. Magge SN, O'Neill KL, Shults J, et al. Leptin levels among prepubertal children with Down syndrome compared with their siblings. *J Pediatr*. 2008; 152: 321-6.
26. Fonseca CT, Amaral DM, Ribeiro MG, et al. Insulin resistance in adolescents with Down syndrome: a cross-sectional study. *BMC Endocr Disord*. 2005; 5: 6-12.
27. Schidt F, Kapellen TM, Wiegand S, et al for the DPV-Wiss Study Group and the BMBF Competence Network Diabetes. Diabetes mellitus in children and adolescents with genetic syndromes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2012 Mar 22 (En prensa).
28. Anwar AJ, Walker JD, Frier BM. Type 1 diabetes mellitus and Down's syndrome: prevalence, management and diabetic complications. *Diabet Med*. 1998; 15: 160-3.
29. Scaramuzza AE, Giani E, Riboni S, et al. Insulin pump therapy for type 1 diabetes treatment in a girl with Down's syndrome. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009; 85: 16-8.
30. Fulcher T, Griffin M, Crowley S, et al. Diabetic retinopathy in Down's syndrome. *J Ophthalmol*. 1998; 82: 407-9.