

Concentraciones de hormona tirotrópica y tiroxina libre en niños con síndrome de Down.

Virginia Jiménez-López¹, Angela Arias¹, Gabriela Arata-Bellabarba², Elsy Vivas¹, María Carmen Delgado¹ y Mariela Paoli³.

¹Centro de Desarrollo Infantil Mérida, Centro de Estudio y Prevención del Retardo Mental y Alteraciones en el Desarrollo (CEPREMAD),

²Laboratorio de Neuroendocrinología y Reproducción, Departamento de Fisiopatología y ³Unidad de Endocrinología. Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

E-mail: arabella@telcel.net.ve

Palabras clave: Síndrome de Down, hipotiroidismo, bocio endémico.

Resumen. En los niños con síndrome de Down la incidencia de hipotiroidismo es mayor que en los niños de la población general. Dado que la frecuencia de hipotiroidismo es mayor en áreas de bocio endémico, se planteó el siguiente trabajo, cuyo objetivo fue estudiar las concentraciones de hormona tirotrópica (TSH) y tiroxina libre (T₄-L) en niños con síndrome de Down que habitan en Mérida, región ubicada en Los Andes Venezolanos. En el Centro de Estudio y prevención del Retardo Mental y Alteraciones en el Desarrollo (CEPREMAD) se determinó la concentración de TSH y T₄ en 48 niños con síndrome de Down en edades comprendidas entre 1 mes y 6 años, y en 123 niños asintomáticos en edades similares, referidos al centro para evaluación de la función tiroidea. Dos de los 48 niños (4,2%) con síndrome de Down tenían hipotiroidismo congénito; 22 (45,8%) tenían concentraciones elevadas de TSH con valores normales de tiroxina libre (T₄-L) y 24 fueron eutiroideos. En los niños controles el 86% fueron eutiroideos y el 14% tenían niveles elevados de TSH. No se obtuvieron diferencias en relación al sexo. En conclusión la frecuencia de niños con síndrome de Down y con concentraciones elevadas de TSH fue tres veces superior a la frecuencia observada en los niños sanos. Este resultado no difiere de lo reportado en regiones sin bocio endémico.

Concentration of thyrotropic hormone and free thyroxine in children with Down syndrome

Invest Clín 2001; 42(2): 123-130

Key words: Down syndrome, hypothyroidism, endemic goiter.

Abstract. The incidence of hypothyroidism is higher among children with Down syndrome than among children in the general population. The frequency of hypothyroidism is higher in the areas of endemic goiter than in other areas. The aim of this paper was to study the concentrations of TSH and FT4 in children with Down syndrome residents of Mérida, a region of Venezuelan Andes. At the Centro de Estudio y Prevención del Retardo Mental y Alteraciones en el Desarrollo (CEPREMAD), the thyroid function was studied in 48 children (1 month to 6 years old), who had Down syndrome, and in 123 healthy children of similar ages. All the children were referred to the Center for thyroid function evaluation. Two (4.2%) of the 48 children with Down syndrome had congenital hypothyroidism and 22 (45.8%) had subclinical hypothyroidism (high concentration of thyrotropin-TSH). Among the control children, only 14% had elevated levels of TSH. There were no differences in relation to the gender. In conclusion in children with Down syndrome, the frequency of high concentrations of TSH was three times higher than the frequency among the healthy children. The frequency of hypothyroidism was similar to that found in areas without endemic goiter.

Recibido: 08-01-2001. Aceptado: 10-05-2001.

INTRODUCCIÓN

Por razones desconocidas, los individuos con anormalidad numérica de los cromosomas están predispuestos a presentar una mayor frecuencia de enfermedades endocrinas (1). En pacientes con síndrome de Down, la disfunción tiroidea es más frecuente que en la población general (2), la prevalencia de hipotiroidismo oscila entre el 3% y el 54% (3-8). La amplitud de este rango de prevalencia ha sido atribuida a que los grupos estudiados son heterogéneos en relación a la edad ó los cri-

terios diagnósticos utilizados. En áreas de bocio endémico la deficiencia de yodo es un factor que condiciona la disfunción tiroidea (9). Venezuela y específicamente Mérida, es una región de bocio endémico, el cual fue atribuido hasta la década de los 90 a la deficiencia de yodo, sin embargo, actualmente un 30% de los niños presenta bocio, cuya etiología se desconoce (10). La frecuencia de hipotiroidismo en niños con síndrome de Down no se ha estudiado en esta zona. Por tanto, el propósito de este trabajo fue estudiar la concentración de TSH y de

T₄L en niños con síndrome de Down procedentes del estado Mérida, en Venezuela.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se estudiaron 48 niños con síndrome de Down, 26 de sexo masculino y 22 de sexo femenino, provenientes del Estado Mérida, que fueron referidos al Centro de Desarrollo Infantil para su evaluación. La edad de los pacientes estuvo comprendida entre los 15 días y 6 años. El diagnóstico clínico del síndrome fue confirmado con el estudio cromosómico, todos los niños tenían trisomía 21. Como grupo control se estudiaron 123 niños asintomáticos, 61 de sexo masculino y 58 de sexo femenino, con edades comprendidas entre un mes y 6 años, referidos de los ambulatorios para evaluación de la función tiroidea, en respuesta a las campañas de concientización llevadas a cabo en diferentes centros educativos y ambulatorios del estado Mérida.

Las determinaciones hormonales se realizaron con una muestra de sangre venosa, la cual se obtuvo en el transcurso de la mañana. Después de la centrifugación de la muestra, el suero fue almacenado a -43°C hasta su procesamiento. La concentración de hormona Tirotrópica (TSH) y de tiroxina libre (T₄L) se cuantificó por inmunofluoroanálisis a tiempo de resolución, utilizando estuches comerciales DELFIA hTSH y DELFIA Free Thyroxine, de Wallac Oy, Turku, Finland. El coeficiente de variación (CV) intra e inter-ensayo

para las determinaciones de TSH y T₄L fueron 5% y 7%; 6,5% y 8,3% respectivamente. El límite de detección para la TSH fue de 0,03 U/mL y de 0,16 ng/dL para la T₄L. El criterio para el diagnóstico de hipotiroidismo verdadero fue el siguiente: niveles de T₄L menores de 0,76 ng/dL y de TSH mayores de 3,8 U/mL. El criterio para el diagnóstico de hipotiroidismo subclínico fue: niveles de T₄L normales (0,76 - 1,31 ng/dL) con TSH mayor de 3,8 U/mL.

Los resultados se presentan en promedio \pm la desviación estándar. Para diferencias entre grupos se utilizó la prueba de chi-cuadrado (χ^2), el análisis de varianza de una entrada, ANOVA o la prueba *t* de Student no pareada según el caso. Se consideró estadísticamente significativa una $p < 0,05$.

RESULTADOS

En 24 de los 48 niños (50%) con síndrome de Down, se detectaron concentraciones de TSH por encima del límite superior normal. Dos de los niños con TSH elevada tenían concentraciones de T₄L disminuida (0,55 y 0,67 ng/dL respectivamente), sin manifestaciones clínicas evidentes de disfunción tiroidea. Los niños tenían 4 y 8 meses y se clasificaron como portadores de hipotiroidismo congénito (4,2%). Los otros 22 niños con TSH elevada tenían valores normales de T₄L y fueron catalogados como hipotiroidismo subclínico (45,8%). De los 123 niños sanos, 17 tenían concentraciones de TSH supe-

riores a 3,8 U/mL (14%) y fueron catalogados como hipotiroidismo subclínico (Tabla I). La frecuencia de hipotiroidismo subclínico obtenida en los niños con síndrome de Down fue significativamente mayor ($p < 0,0001$) que la frecuencia obtenida en el grupo control (Tabla I).

En la Tabla II se presentan los valores promedio de TSH y de T_4L obtenidos en ambos grupos. En los niños con síndrome de Down e hipotiroidismo, la concentración media de TSH fue significativamente mayor ($p < 0,0001$) que la obtenida en los eutiroides, mientras que la concentración promedio de T_4L no fue diferente entre los eutiroides y los hipotiroides. En los niños control hipotiroides la concentración promedio de TSH fue significativamente

($p < 0,0001$) mayor que la obtenida en los eutiroides. La concentración de TSH obtenida en los niños hipotiroides con síndrome de Down no fue diferente de la concentración promedio obtenida en los controles hipotiroides (Tabla II).

Tomando en consideración el sexo observamos que en los niños con síndrome de Down, el hipotiroidismo se presentó en el 54,2% de los varones y en el 45,8% de las hembras, estas frecuencias no fueron diferentes estadísticamente; en el grupo de los niños controles, el hipotiroidismo se presentó en ambos sexos con una frecuencia similar: 52,9% en los varones y 47,1% en las hembras (Tabla III).

La Tabla IV muestra la edad a la cual se realizó la pesquisa de hi-

TABLA I
FRECUENCIA DE NIÑOS CON ALTERACIONES EN LA FUNCIÓN TIROIDEA

Niños	TSH normal	TSH >3,8U/ML	Hipotiroidismo Congénito	Hipotiroidismo Subclínico
S. Down (n=48)	50%* (n=24)	50%* (n=24)	4,2% (n=2)	45,8%* (n=22)
Controles (n=123)	86,2% (n=106)	13,8% (n=17)	0%	13,8% (n=17)

* $p < 0,0001$ vs grupo control.

TABLA II
CONCENTRACIÓN DE TSH Y T_4 LIBRE EN LOS NIÑOS CON SÍNDROME DE DOWN Y EN LOS NIÑOS CONTROLES

Niños	Condición	TSH (μ U/mL)	T_4L (ng/dL)
S. Down	Eutiroides	2,34 \pm 1,15	1,08 \pm 0,24
	Hipotiroides	6,53 \pm 2,66*	1,12 \pm 0,20
Controles	Eutiroides	2,34 \pm 0,99	1,11 \pm 0,12
	Hipotiroides	5,12 \pm 1,98*	1,04 \pm 0,19

* $p < 0,0001$ con respecto al control eutiroides.

TABLA III
FRECUENCIA DE HIPOTIROIDISMO EN NIÑOS CON SÍNDROME DE DOWN
Y EN NIÑOS CONTROLES EN RELACIÓN AL SEXO

Niños	Hipotiroidismo	Masculino	Femenino
S. Down (n=48)	50% (n=24)	54,2 % (n=13)	45,8% (n=11)
Controles (n=123)	13,8% (n=17)	52,9% (n=9)	47,1% (n=8)

TABLA IV
EDAD EN LA CUAL SE REALIZÓ LA PESQUISA DE HIPOTIROIDISMO

Edad	Síndrome Down		Controles	
	Eutiroides	Hipotiroides	Eutiroides	Hipotiroides
1 - 4 m	11	9	63	11
4 - 8 m	5	8	16	2
8 -12 m	0	1	7	2
1 - 6 a	8	6	20	2

potiroidismo. En la mayor parte de los niños el descarte se realizó antes del año de edad, sin embargo en el 29% de los niños con síndrome de Down la pesquisa se realizó después del primer año de vida.

DISCUSIÓN

En la población general la incidencia de hipotiroidismo congénito es de 1 por cada 6000 nacidos vivos cuando se utiliza el criterio clínico y de 1 por cada 4.000 cuando se acompaña de las pruebas de laboratorio (11). En Caracas, Venezuela, un estudio realizado en 24.848 neonatos detectó 9 casos de hipotiroidismo congénito lo cual representa el 0,0036% y en una muestra selectiva de 4.443 niños mayores de 1 mes, sanos o con patología no bien precisada, se detectaron 18 casos de

hipotiroidismo primario, lo cual representa una frecuencia del 0,4% (12). En nuestro estudio, realizado en Mérida y en una muestra selectiva de niños con síndrome de Down se detectó una frecuencia de hipotiroidismo congénito del 4,16%. Al comparar esta frecuencia con la reportada en la literatura podemos observar que esta cifra es menor que el 6% obtenido por Cuttler y col.(7), en niños con síndrome de Down en edades muy similares a los nuestros pero, es mas alta que el 0,7% obtenido en infantes del estado de New York (6).

La disfunción tiroidea que con mayor frecuencia se presentó en los niños con síndrome de Down fue el hipotiroidismo subclínico ó hipotiroidismo compensado, su frecuencia fue del 45,6% lo cual fue significativamente mayor que la obtenida en

los niños controles. En estudios de tipo transversal, realizados en regiones no endémicas la frecuencia reportada para esta patología oscila entre el 2% y el 50% (2,6,7, 13,14). Estudios de tipo longitudinal (15,16) han observado que el 10% de los pacientes se hacen clínica y bioquímicamente hipotiroideos mientras que en el resto los valores de TSH se normalizan. La causa del aumento de TSH no está bien definida. Algunos autores (17,18,19), sugieren que en los niños con síndrome de Down el aumento de TSH es un signo temprano de hipotiroidismo primario de origen autoinmune; otros en cambio (13) sugieren que el aumento transitorio de TSH puede ser debido a una alteración central en la secreción de TSH, a la producción de una TSH biológicamente menos activa o a una resistencia a la acción de TSH. Si consideramos que las regiones en las cuales se han realizado los estudios de función tiroidea no son áreas de bocio endémico, podríamos inferir que en nuestra región, la frecuencia de hipotiroidismo en niños con síndrome de Down fue alta, pero no fue diferente o por lo menos no fue mayor a la obtenida en niños que habitan en regiones sin bocio endémico.

Al igual que lo observado por Karlsson y col. (17), en nuestro estudio no se observaron diferencias en relación al sexo, lo cual parecería contrastar con observaciones previas realizadas en niños y en adultos en las cuales la frecuencia de hipotiroidismo es más frecuente en el sexo femenino (20).

Es bien conocido que la disfunción tiroidea va asociada con alteraciones metabólicas, motoras, defectos en el desarrollo psicomotor (21) y que hay una relación directa entre el hipotiroidismo y el coeficiente intelectual (21,22). Si en los niños con síndrome de Down se agrega alguna disfunción tiroidea ésta puede significar una peor evolución del síndrome. En los niños con síndrome de Down los síntomas de la disfunción tiroidea generalmente pasan desapercibidos bien sea, porque el paciente es incapaz de comunicar lo que siente ó por lo difícil que resulta discernir las manifestaciones clínicas de la hipofunción tiroidea de las propias del síndrome. Dado que los pacientes con síndrome de Down frecuentemente no reciben una atención médica adecuada y habiéndose obtenido una alta incidencia de hipotiroidismo se sugiere que estos pacientes sean controlados anualmente con pruebas de función tiroidea.

AGRADECIMIENTO

Este trabajo fue financiado por el CONICIT, proyecto F-218 y por el Consejo de Desarrollo Científico Humanístico y Tecnológico de la Universidad de Los Andes, proyectos M-630-99-07 y ADG-M-10.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WILKINS T. Genetic aspects of endocrine disease en: Kappy M et al., Eds. The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adoles-

- cence. New York: Academic Press., 1994. p. 109.
2. PUESCHEL SM, PEZZULLO JC. Thyroid dysfunction in Down syndrome. *Am J Dis Child* 1985; 139:636-639.
 3. BAXTER RG, LARKINS RG, MARTIN FI, HEYMA P, MYLES K, RYAN L. Down syndrome and thyroid function in adults. *Lancet* 1975; 17: 35-40.
 4. MURDOCH J, RATCLIFFE D, MC LARTY D, RODGER J, RATCLIFFE J. Thyroid function in adults with Down syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 44: 453-458.
 5. KORSAGER S, CHATAM E, OSTERGAARD KRISTENSEN HP. Thyroid function test in adults with Down's syndrome. *Acta Endocrinol* 1978; 88: 48-54.
 6. FORT P, LIFSHITZ F, BELLISARIO R, DAVIS J, LANES R, PUGLIESE M, RICHMAN R, POST E, DAVID R. Abnormalities of the thyroid function in infants with Down syndrome. *J Pediatr* 1984; 104:545-549.
 7. CUTLER A, BENEZRA-OBEITER R, BRINK S. Thyroid function in young children with down syndrome. *Am J Dis Child* 1986; 140:479-483.
 8. TAKAHASHI H, BORDY M, SHARMA V. Hypertiroidism in patients with Down syndrome. *Clin Pediatr* 1979; 18:273-275.
 9. SMYTH PA, DARKE C, PARKES AB, SMITH D.F, JOHN R, HETHERTON AM, LAZARUS JH. Assessment of Goiter in an Area of Endemic Iodine Deficiency. *Thyroid* 1999; 9:895-901.
 10. INFORME DE LA COMISION DE EXPERTOS DE LA OMS/OPS, UNICEF, ICCIDD. Evaluación externa del Programa Nacional de Control y Eliminación de los Desórdenes por Deficiencia de Yodo en Venezuela. Instituto Nacional de Nutrición, Noviembre 1999.
 11. LEVY HL, MITCHELL ML. The current status of newborn screening. *Hosp Pract* 1982; 7: 89-97.
 12. MERZON RM, VIDAL L, DE LUCCA M, UTRETA R, NORIS KJ, ANGULO DE DIAZ L, GARCIA DE BLANCO R, VILLEGAS POLANCO J. Programa local para el estudio neonatal de hipotiroidismo primario congénito e hiperfenilalaninemias en: Quisber L. Eds. Neonatología. Interamericana Mc Graw-Hill 1992. p. 370.
 13. SELIKOWITZ M. A five-year longitudinal studyof thyroid function in children with down syndrome. *Develop Med Child Neurol* 1993; 35: 396-401.
 14. NAPOLITANO G, PALKA G, LIO S, BUCCI I, DE REMIGIS P, STUPPIA L, MONACO F. Is Zinc deficiency a cause of hypothyroidism in down syndrome? *Ann Genet* 1990; 33: 9-15.
 15. SAMUELS AM, KRISHNAMURTHY DS, KADIVAL GV. Thyroid function studies in young Down syndrome. *Indian J Med Res* 1981; 3: 223-227.
 16. PUESCHEL SM, PEZZULLO JC. Thyroid dysfunction in mongol-

- ism. *Am J Dis Child* 1985; 139: 636-639.
17. KARLSSON B, GUSTAFSSON J, HEDOV G, IVARSSON S-A, ANNEREN G. Thyroid dysfunction in Down's syndrome: relation to age and thyroid autoimmunity. *Arch Dis Child* 1998; 79:242-245.
18. AARSKOG D. Autoimmune thyroid disease in children with mongolism. *Arch Dis Child* 1969; 44:454-460.
19. KENNEDY RL, JONES TH, CUCKLER HS. Down's syndrome and the thyroid. *Clin Endocrinol* 1992; 7:471-476.
20. RALISON ML, DOBYNS BM, KEATING FR, RALL JE, TYLER FH. Occurrence and natural history of chronic lymphocytic thyroiditis in childhood. *J Pediatr* 1975; 86:675-682.
21. LAZARUS JH. Thyroid hormone and intellectual development: a clinician's view. *Thyroid* 1999; 9:659-660.
22. VAN VLIET G. Neonatal hypothyroidism: treatment and outcome. *Thyroid* 1999; 9:79-84.