

CASOS CLINICOS

PRESENTACIÓN TEMPRANA DE HIPERTIROIDISMO Y DIABETES MELLITUS TIPO I EN UN PACIENTE CON SÍNDROME DE DOWN: REPORTE DE UN CASO

Early onset of hyperthyroidism and diabetes mellitus type I in a Down Syndrome patient: a case report

Claudia Del Águila Otárola¹, Ricardo Durand Torres², Miguel De los Santos La Torre³, Paola Pinto Ibarcena³ Karen Ramos Rodríguez³ Carlos Del Águila Villar³

Resumen

El síndrome de Down es una alteración cromosómica que se asocia con un aumento de la incidencia de una serie de enfermedades autoinmunes. Dentro de estas destacan las de origen endocrino como la patología tiroidea, siendo el hipotiroidismo el más común. Los casos de hipertiroidismo son raros y más aún asociados a diabetes mellitus, siendo la edad de presentación tardía. Reportamos el caso de un niño de 2 años de edad con antecedente de síndrome de Down que es diagnosticado de diabetes mellitus tipo I e hipertiroidismo subclínico.

Palabras claves: Hipertiroidismo, Diabetes Mellitus, Síndrome de Down

ABSTRACT

Down syndrome is a chromosomal abnormality associated with an increased incidence of different autoimmune pathologies. Within these diseases, the endocrine ones stand out, being hypothyroidism the most common. Cases of hyperthyroidism are rare and more so associated with diabetes mellitus. We report the case of a 2-years-old male with a history of Down syndrome, in which both type I diabetes mellitus and subclinical hyperthyroidism were diagnosed.

Key Words: Hyperthyroidism, Diabetes Mellitus, Down Syndrome

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Down o trisomía 21 es la alteración cromosómica más frecuente, con una prevalencia de 1/660 recién nacido vivos⁽¹⁾. Además de generar discapacidad intelectual, alteraciones físicas y orgánicas, los pacientes con síndrome de Down poseen un mayor riesgo de presentar enfermedades autoinmunes que la población general^(2,3).

Dentro de estas enfermedades, la patología tiroidea es la más común⁽⁴⁾. Se estima que entre 13% y 34% de los pacientes con síndrome de Down poseen anticuerpos antitiroideos, los cuales

se relacionan, en su mayoría, con hipotiroidismo primario subclínico⁽⁵⁾.

El hipertiroidismo como patología asociada a pacientes con síndrome de Down es menos frecuente, con una prevalencia menor al 3%⁽⁶⁾ reportando en algunas series clínicas una prevalencia del 0.45%⁽⁷⁾ sin embargo es un porcentaje elevado en comparación con el resto de la población pediátrica, donde la enfermedad de Graves representa una patología rara (0,1-3 casos/100.000 niños/año)⁽⁸⁾, En la literatura sólo se han descrito un pequeño número de casos de hipertiroidismo asociado a niños con síndrome de Down, siendo la edad promedio de diagnóstico entre 8-14 años^(7,9,10).

Otra patología asociada a los pacientes con síndrome de Down, pero en menor frecuencia respecto a la patología tiroidea, es la diabetes mellitus tipo I (DM tipo I)⁽¹¹⁾. Aunque no se manejan cifras a nivel mundial de incidencia de DM-1 en pacientes con síndrome de Down, en países como España es del 0.45% y en Holanda la incidencia es de 50 casos /100 000 niños al año^(7,12).

Dada la infrecuencia de las enfermedades mencionadas anteriormente, y con muy escasa bibliografía que presenta la asociación de estas tres

¹ Egresada de la Escuela de medicina, Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas. cc.delaguila@Qmail.com

² Egresado de la Escuela de medicina, Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas. E-mail: riduto87@gmail.com

³ Servicio de Endocrinología y Metabolismo del Instituto Nacional de Salud del Niño. (Receptor de notificaciones), paolapinto2003@yahoo.es, cagutlav@hotmaili.com,

entidades, a continuación, presentamos el caso clínico de un niño preescolar de 2 años de edad con síndrome de Down, DM-1 e hipertiroidismo subclínico.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente de sexo masculino de 2 años y 9 meses de edad con diagnóstico de síndrome de Down, antecedente de comunicación interventricular (CIV) cerrada sin intervención quirúrgica presenta cuadro clínico caracterizado por polidipsia, poliuria, hiporexia, somnolencia e hipoactividad que incrementa a lo largo de dos semanas.

Dos semanas antes del ingreso a emergencia paciente presentaba poliuria, polidipsia y marcada disminución del apetito. Diez días de iniciado los síntomas, el paciente es llevado por familiares a clínica privada donde se le diagnostica de infección urinaria, indicándole tratamiento antibiótico. Los síntomas persisten asociándose vómitos alimentarios dos días antes del ingreso y episodios de fiebre cuantificada de 38.5°C, aumentando el estado de somnolencia e hipoactividad, razón por la cual es llevado al Centro de Salud de su localidad y luego referido al servicio de emergencia

del Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN) en Lima-Perú.

Dentro de los antecedentes es producto de 3era gestación con infección del tracto urinario del III trimestre tratada. Parto vaginal institucional. PN: 3800 y LN: 51 cm. Alta conjunta a las 24 horas. Recibió lactancia materna exclusiva por 6 meses. Inicio de alimentación complementaria a los 6 meses. Se sienta solo pero no camina. A los 6 días de vida es hospitalizado por hiperbilirrubinemia indirecta recibiendo fototerapia y siendo diagnosticado de CIV que cierra posteriormente sin cirugía. Hospitalizado en 3 oportunidades por síndrome obstructivo bronquial. Padre de 60 años de edad, madre de 44 años y hermanos de 19 y 9 años de edad aparentemente sanos. No patología de tiroides o diabetes en familiares de primer o segundo grado.

Al examen físico preferencial:

CURVAS DOWN

Peso: 11.7 (25-50p) Talla: 87 cm (50-75p) IMC: 15.6 (25p) SC: 0.52 PC: 47 cm (50p a + 2DE) Se observa fenotipo típico de síndrome de Down,

Tabla 1
Características de la analítica sanguínea inicial

Parámetro	Resultado	Valores Normales
Glucosa	500mg/dl	Ayunas: 70 a < 100mg/dl Post-prandial: <140 mg/dl
Gases arteriales	pH:7.15 HCO3:8mEq/L CO2:40mEq/L BE:-25	pH: 7.35 a 7.45 HCO3: 22-26 mEq/L CO2: 35 a 45 mEq/L BE:+3 a-3
Electrolitos: Na K Cl	157.1 4.37 124	135 a 145 mEq/L 3.5 a 5 mEq/L d 95 a 110 mEq/L 3,5-5mEq/l
Leucocitos	21,340/mm3 (79% segmentados)	5000-10000/mm3 (55-75% segmentados)
Examen de orina ph Densidad urinaria	5 1026	4 a 7 1005 a 1030
Glucosa Cuerpos cetónicos Esterasa leucocitaria Leucocitos Urea Creatinina PéptidoC Hemoglobina glicosilada	++ ++ + 18 a 20/campo 50 mg/dL 0.59 mg/dL 0.3ng/mL 10.4%	Indetectable Indetectable Negativa 2 a 5/campo 5 a 40 mg/dL 0.2 a 0.6 mg/dL 0.5 a 3.5ng/mL < 6.5%

con signos clínicos de deshidratación moderada a severa.

Se le realiza exámenes de hematología y bioquímica sanguínea, encontrándose los resultados descritos en la **Tabla 1**.

En base a estos resultados se concluye cetoacidosis diabética moderada, debut de diabetes mellitus tipo 1 e infección urinaria. Paciente recibe soporte hidroelectrolítico, insulino terapia en infusión continua endovenosa inicialmente y una vez superada la cetoacidosis, con ingesta de líquidos

adecuada, dieta para diabético y glicemias alrededor de 250 mg/dL se realizó la transición a insulina cristalina subcutánea y luego a esquema de insulina NPH y R a 0.7 UI/kg/día. A partir del segundo día hospitalario el paciente presenta un discreto incremento de la frecuencia cardiaca para la edad (120 a 130 x') a pesar de encontrarse bien hidratado por lo que se realiza exámenes de función tiroidea concluyendo hipertiroidismo subclínico. (**Ver Tabla 2**). Con este diagnóstico se inicia tratamiento con tiamazol (0.85mg/kg/día) y propranolol (1.7mg/kg/día).

Tabla 2.
Características analíticas de la función tiroidea.

Parámetro	Resultado	Valores Normales
TSH	<0,04 uUI/ml	0,5- 5 UW
T4 libre	23,1 pmol/l	12 -31 pmol/l
TSI (inmunoglobulina estimulante de la tiroides) Método RÍA	145%	<131%
Anticuerpos antiperoxidasa	224,0	0-35 UI/mL
Anticuerpos antitiroglobulina	62.8	Oa115UI/mL

El paciente presente buena evolución clínica, con mejores controles de glicemias y estabilidad hemodinámica siendo dado de alta una vez culminada su educación en diabetes con las indicaciones de insulino terapia, medicación antitiroidea y manejo nutricional y control por consulta externa. A las dos semanas del alta regresa por consultorio externo de Endocrinología con buena respuesta clínica al tratamiento recibido.

COMENTARIO

La asociación de síndrome de Down, hipertiroidismo por enfermedad de Graves y DM tipo 1 es infrecuente. Se han descrito muy pocos casos de esta triple asociación en la literatura médica por lo que resulta importante el reporte de este caso (13-15).

Se reconoce que hay una mayor incidencia de enfermedades autoinmunes en pacientes pediátricos con síndrome de Down (SD) (16). Se ha planteado una asociación entre la enfermedad tiroidea autoinmune y el alelo DQA1 0301 en el cromosoma 6. Además dicho alelo también representa un genotipo susceptible

para el desarrollo de DM tipo 1. Por otro lado el gen regulador de la autoinmunidad (AIRE-1) localizado en el cromosoma 21 es un gen candidato que puede contribuir al desarrollo de enfermedad autoinmune tiroidea en el síndrome de Down. Mutaciones en este gen se han conectado con el síndrome poliglandular autoinmune tipo 1 e investigaciones han planteado la hipótesis que una tercera copia del gen AIRE en la trisomía 21 incrementa la autoinmunidad en niños con SD (10).

La patología tiroidea en pacientes con SD se presenta en un 4 -18% de estos (2), siendo el hipotiroidismo primario subclínico el más frecuente(5). El hipertiroidismo en estos pacientes es raro, dentro del espectro de disfunción tiroidea, pero más prevalente que en la población general, la edad de presentación es mayor que la del paciente de este caso y no suele tener predilección por el sexo femenino (10). También, existe una mayor incidencia de DM en pacientes con SD que en la población general (4).

Se sabe que tanto la patología tiroidea y la DM

afectan negativamente al desarrollo normal de los niños. Ambas, así como sus complicaciones, afectan negativamente a la salud, al crecimiento, la calidad de vida, pronóstico cognitivo y pueden poner en riesgo la vida del niño (16). Por tal motivo, es importante realizar controles con el fin de diagnosticar y tratar oportunamente estos casos. El momento óptimo y el método de screening tiroideo en niños con SD todavía son controversiales. La Academia Americana de Pediatría recomienda screening tiroideo anual en esta población. Es de suma importancia por tanto que el médico sepa reconocer los síntomas y signos de estas patologías para poder considerarlas dentro del diagnóstico diferencial. Los casos pueden presentarse subclínicamente (desde el punto de vista bioquímico hormonal) como en este caso, en que la taquicardia persistente fue la única manifestación clínica clara del hipertiroidismo.

Con respecto a la modalidad de tratamiento en nuestro paciente se optó por el uso de tiamazol, el tipo de manejo más pertinente por la edad del niño, aunque el debate continúa en cómo tratar mejor a los niños con SD e hipertiroidismo. Se ha demostrado la presencia simultánea de anticuerpos consistentes con enfermedad de Graves e hipotiroidismo autoinmune en niños con SD, como podemos observar en lo reportado. Aunque se sugiere el tratamiento con yodo radioactivo 131 en niños con SD mayores de 6 años de edad, el tratamiento con tionamidas como el tiamazol logra importantes cifras de remisión en algunas series de hasta

el 46%. Cada opción de tratamiento tiene sus riesgos y beneficios, el tratamiento médico tiene como principal dificultad la adherencia, mientras que el tratamiento con yodo puede incrementar la incidencia de neoplasias malignas no tiroideas. La cirugía es invasiva pero puede estar indicada en los casos de enfermedad de Graves refractaria o cuando el tratamiento con yodo está contraindicado o no deseado por la familia (16).

Finalmente podemos concluir que nuestro paciente presenta la asociación de síndrome de Down, hipertiroidismo por enfermedad de Graves y diabetes mellitus tipo 1 que representan una asociación rara de estas enfermedades en la población pediátrica general pero que constituyen el reflejo de una base autoinmune característica de los niños con síndrome de Down y en este caso resalta aún más por la edad de presentación de estas afecciones endocrinas. Por tal motivo, es importante siempre recordar que la patología tiroidea y la DM tipo 1 se pueden presentar tanto en etapas tardías como a una edad temprana en pacientes con síndrome de Down.

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses en la publicación de este reporte.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Dr. Edward Mezones-Holguín.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lyons K, Crandall M, Del Campo M. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. 7th edition. Elsevier Saunders. Philadelphia, 2013, pp 7-14.
2. Marder E, Dennis J. Medical management of children with Oown's syndrome. *Curernt Paediatrics*. 2001; 11: 57-63.
3. American Academy of Pediatrics Comitee on Genetics. Health Supervisión for Children with Down Syndrome. *Pediatrics*. 2001; 107: 442-449.
4. Goldacre M, Wotton C, Seagroatt V, Yeates O. Cancers and immune related diseases associated with Down's syndrome: a record linkage study. *Aren Dis Child*. 2004; 89:1014-7.
5. Kartsson B, Gustafsson J, Hedov G, Ivarsson S, Annerén G. Thyroid dysfunction in Down's síndrome: relation to age and thyroid autoimmunity. *Arch Dis Child*. 1998; 79:242-245.
6. Prasher BP. Down Syndrome and Thyroid Disorders: A Review. *Down Syndrome Research and Practice*. 1999; 6: 25-42.
7. Regueras L, Pietro P, Muñoz - Calvo M, Pozo J, Arguinzoniz L, Argente J. Alteraciones endocrinológicas en 1105 niños y adolescentes con Síndrome de Down. *Med Clin (Barc)*. 2011;136(9):376-38.
8. Cooper DS. Hyperthyroidism. *Lancet*. 2003; 362:459-68.
9. Toft AD. Subclinical Hyperthyroidism. *N Engl J Med*. 2001; 345:512-516.
10. Goday A, Cerda M, Flores J, Chillaron J, Corretger M, Cano-F. Hyperthyroidism in a population with Down syndrome (DS). *Clin Endocrinol*. 2009; 71:110-4.
11. Gillespie K, Dix R, Williams A, Newton R, Robinson Z, Bingley P, Gale E, Shield J. Islet autoimmunity in children with Down's syndrome. *Diabetes*. 2006 Nov;55:3185-8
12. Van Goor J, Massa G, Hirasing R. Increased incidence and prevalence of diabetes mellttus in Down's syndrome. *Arch Dis Child*. 1997; 77:186.
13. Chen B, Lee C, Chao M. Coexisten! insulin dependen! diabetes mellitusand hyperthyroidism in a patient with Down's syndrome. *Kaohsiung J Med Sci*. 2000 16(4):210-3.
14. Ruch W, Schurmann K, Gordon P, Burgin-Wolff A, Girard J. Coexistent coeliac disease, Graves' disease and diabetes mellitus type 1 in a patient with Down syndrome. *Eur J Pediar*. 1985 May; 144: 89-90.
15. Marmo D, Guerra G, Medeiros C, Maciel A, Baptista M, Marini S. Associacao de síndrome de Down, hipotireoidiemo por tireoidite auto-imune e diabetes mellitus insulino-dependente: relato de caso. *Rev paúl pediatr*; 1996; 14: 35-6.
16. Graber E, Chacko E, Regelmann M, Costin G, Rapaport R. Down Syndrome and Thyroid Function. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2012; 41: 735-745.