

Enfermedad de Graves en pacientes con síndrome de Down

L. Soriano Guillén^a, M.T. Muñoz Calvo^a, J. Pozo Román^a, J. Martínez Pérez^a, A. Baño Rodrigo^b y J. Argente Oliver^a

Secciones de ^aEndocrinología y ^bCardiología. Universidad Autónoma de Madrid. Departamento de Pediatría. Hospital Infantil Universitario del Niño Jesús. Madrid. España.

El propósito de esta nota clínica es la presentación de 3 pacientes con la infrecuente asociación de síndrome de Down y enfermedad de Graves. Dos de ellos permanecían asintomáticos en el momento del diagnóstico, mientras que el tercero presentaba bocio, nerviosismo, pérdida de peso y taquicardia. Además de la sintomatología característica de hipertiroidismo, en este paciente se objetivó insuficiencia cardíaca derecha e hipertransaminasemia, que desaparecieron en el transcurso del tratamiento antitiroideo.

Debido a la rareza de la enfermedad de Graves en la infancia, así como la forma de presentación de uno de nuestros pacientes, se presentan 3 casos clínicos de enfermedad de Graves en niños con síndrome de Down, destacando la importancia de valorar la función tiroidea periódicamente en los niños con esta cromosopatía, no sólo para la detección de hipotiroidismo.

Palabras clave:

Síndrome de Down. Graves. Hipertiroidismo. Hipertransaminasemia. Insuficiencia cardíaca derecha. Hipertensión pulmonar.

GRAVES' DISEASE IN PATIENTS WITH DOWN SYNDROME

Three patients showing the rare association of Down syndrome and Graves' disease are reported. While two of the patients were asymptomatic, the third showed goiter, nervousness, weight loss, and tachycardia. In addition to the typical features of hyperthyroidism, this patient showed right heart failure and hypertransaminasemia, which disappeared with antithyroid treatment.

Because Graves' disease is rare in children, and the clinical presentation was unusual in one of our patients, we report three patients with Graves' disease and Down syndrome, and emphasize the importance of periodic evaluation of thyroid function in children with Down syndrome not only to detect hypothyroidism.

Key words:

Down syndrome. Graves' disease. Hyperthyroidism. Hypertransaminasemia. Right heart failure. Pulmonary hypertension.

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con síndrome de Down presentan mayor incidencia de enfermedades autoinmunes que la población control^{1,2} y, en concreto, de patología tiroidea³. Dentro de ésta, el trastorno más frecuentemente asociado a la trisomía 21 es el hipotiroidismo subclínico (25-30%), seguido de tiroiditis autoinmune, cuyo porcentaje de presentación varía en las diferentes series desde el 5 al 30%, incrementándose claramente con la edad de los pacientes³⁻¹⁰.

Por el contrario, los cuadros clínicos de enfermedad de Graves son poco frecuentes, y se observan en menos del 3% de los pacientes con síndrome de Down⁴⁻¹⁰. A pesar de ello, esta incidencia es claramente superior a la estimada en la población infantil general, donde oscila entre 0,1-3 casos/100.000 habitantes/año, con predominio femenino^{11,12}.

Es conocida la asociación entre síndrome de Down y cardiopatía congénita¹³, así como las consecuencias del hipertiroidismo en el corazón: arritmias (taquicardias supraventriculares, ritmos nodales, bloqueos auriculoventriculares, pausas sinusales, aleteo y fibrilación auricular) e insuficiencia cardíaca^{14,15}; sin embargo, la presencia de hipertensión pulmonar e insuficiencia cardíaca derecha en pacientes con hipertiroidismo ha sido escasamente documentada^{16,17}, y resulta excepcional en la edad pediátrica¹⁸.

Dada la infrecuencia de estos cuadros clínicos, presentamos los casos de 3 pacientes con síndrome de Down e hipertiroidismo secundario a enfermedad de Graves, uno

Correspondencia: Dra. M.T. Muñoz Calvo.
Sección de Endocrinología. Hospital del Niño Jesús.
Avda. Menéndez Pelayo, 65. 28009 Madrid. España.

Recibido en junio de 2002.
Aceptado para su publicación en septiembre de 2002.

TABLA 1. Características clínicas y analíticas de nuestros pacientes

	Edad	Sexo	Bocio	T ₃ (ng/ml) (VN: 1-2)	T ₄₁ (ng/dl) (VN: 1-1,7)	TSH (μU/ml) (VN: 0,4-6)	TSI (U/ml) (VN: < 8)
Caso 1	13 años, 11 meses	Niña	No	2	2,06	< 0,05	48
Caso 2	11 años, 9 meses	Niño	Grado II	4,8	5,2	0,09	34,4
Caso 3	8 años, 4 meses	Niño	No	1,69	1,97	< 0,05	144

TSH: hormona tiroestimulante; TSI: anticuerpos estimulantes del receptor TSH.

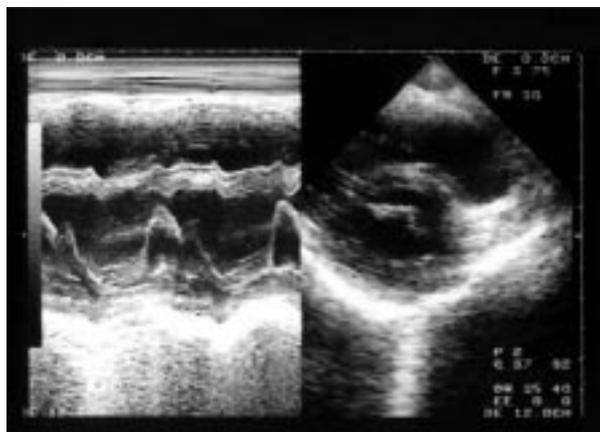


Figura 1. Ecocardiograma modo M (izquierda): movimiento anormal del septo interventricular con ventrículo derecho dilatado. Ecocardiograma bidimensional (derecho): se observa dilatación del ventrículo derecho. Segundo caso clínico.

de los cuales mostraba en el momento del diagnóstico insuficiencia cardíaca derecha e hipertransaminasemia asociados al estado hipertiroideo.

OBSERVACIONES CLÍNICAS

Caso 1

Niña de 13 años y 11 meses con síndrome de Down que fue remitida a consulta por elevación de hormonas tiroideas encontrándose asintomática, sin antecedentes familiares ni personales de interés.

En la exploración presentaba fenotipo de síndrome de Down; talla, 146,3 cm (P₃) (percentiles para síndrome de Down, P₇₅₋₉₀); peso, 37 kg (P₁₀₋₂₅) (percentiles para síndrome de Down, P₅₋₂₅); presión arterial (PA), 120/60 mmHg; frecuencia cardíaca (FC), 80 lat./min, sin bocio ni exoftalmos y estadio puberal Tanner V (T₅, P₅, A₅).

Pruebas complementarias: hemograma y bioquímica sin alteraciones. Estudio de función tiroidea: T₃ en el límite alto de la normalidad, T₄ y T₄₁ elevadas y hormona tiroestimulante (TSH) suprimida (tabla 1). Anticuerpos antioglobulina: 36 U/ml (valores normales [VN] < 101); antimicrosomales, 29 U/ml (VN < 61), antinucleares negativo, anticuerpos estimuladores del receptor TSH (TSI): 48 U/ml (VN < 8). La ecografía tiroidea no reveló alteraciones.

Estudio antígeno de histocompatibilidad (HLA): A2, A3, B39, B50, Cw6, Cw7/Bw6/DR7/ DR8/DR53,-/DQ2/DQ4.

Tras la confirmación diagnóstica de enfermedad de Graves, se inició tratamiento con metimazol a 0,8 mg/kg/día en 3 dosis por vía oral. Al mes de tratamiento la paciente estaba eutiroidea clínicamente y hormonalmente, por lo que se descendió la dosis de metimazol a 0,5 mg/kg/día en administración única, añadiendo hormona tiroidea a razón de 50 μg/día, vía oral, en dosis, asimismo única.

Caso 2

Niño de 11 años y 9 meses con síndrome de Down remitido a consulta por pérdida de peso de 15 kg en los últimos 2 meses, hiperhidrosis y aparición súbita de bocio.

Sin antecedentes personales de interés, y con antecedentes en rama materna de hipotiroidismo autoinmune.

A la exploración presenta fenotipo de síndrome de Down y: peso 32,7 kg (P₁₀) (percentiles para síndrome de Down, P₂₅); talla, 138,1 cm (P₁₀) (percentiles para síndrome de Down, P₅₀₋₇₅); PA, 126/74 mmHg; FC, 109 lat./min, bocio grado II (consistencia elástica, sin nodularidad), sin exoftalmos. Se auscultó soplo sistólico II/VI, rudo, en ápex, sin visceromegalias. Desarrollo puberal en estadio puberal Tanner III (testes en bolsa de 12 ml de Prader, pubarquia 2, axilarquia 2).

Estudios complementarios: hemograma normal y bioquímica: hipertransaminasemia: transaminasa glutámico-xalacética (GOT), 51 (VN: 15-47), transaminasa glutámico-pirúvica (GPT) 85 (VN: 13-44). El estudio hormonal confirmó la presencia de hipertiroidismo: T₃ y T₄₁ 5,2 ng/dl muy por encima de la normalidad, y TSH suprimida (tabla 1). El estudio inmunológico reveló la elevación de TSI: 34,4 U/ml, así como de anticuerpos antimicrosomales 144 U/ml, con anticuerpos antioglobulina, y antinucleares negativos. La ecografía tiroidea objetivó aumento homogéneo de la glándula, sin nodularidad.

Estudio HLA: A2, A24/B7, B44/CW3, CW7/BW4, BW6/DR8, DR15/DR51, -/DQ4, DQ6.

El estudio cardiológico evidenció cardiomegalia (índice cardiorácico, 0,55), dilatación de aurícula derecha y bloqueo incompleto de rama derecha en el electrocardiograma. El ecocardiograma reveló un ventrículo derecho levemente dilatado e hipertrofiado, con función sistólica conservada, movimiento anormal del septo sugerente de sobrecarga de aquél y de hipertensión pulmonar, con ventrículo izquierdo de tamaño y función sistólica normal.

(fig. 1). Con estos datos se diagnosticó insuficiencia cardíaca derecha, y sospecha de hipertensión pulmonar, iniciando tratamiento con digital a dosis de 125 µg/día y furosemida a razón de 20 mg (0,7 mg/kg) cada 48 h.

Tras confirmar el diagnóstico de enfermedad de Graves, se inició tratamiento con metimazol a 0,9 mg/kg/día en 3 dosis por vía oral, durante 2 meses. Tras conseguir el estado eutiroides, se descendió la dosis a la mitad en administración única junto a T₄: 50 µg/día. Paralelamente al tratamiento, se evidenció normalización de transaminasas, así como mejoría de sintomatología cardíaca, suspendiendo tratamiento con furosemida y digital al tercer mes de su inicio. A los 11 meses de tratamiento antitiroideo el ecocardiograma era normal (fig. 2).

Caso 3

Niño de 8 años y 4 meses remitido a nuestra consulta por presentar elevación de hormonas tiroideas en análisis rutinario, sin ninguna sintomatología. Sin antecedentes familiares ni personales de interés.

A la exploración presenta fenotipo de síndrome de Down: talla, 117,5 cm (P₃) (percentiles para síndrome de Down, P₅₀); peso, 19,5 kg (P₃) (percentiles para síndrome de Down, P₅₋₂₅); FC: 80 lat./min; PA: 110/60 mmHg, sin exoftalmos, sin bocio, estadio puberal Tanner I (testes en bolsas de 1 ml de Prader), sin otros datos de interés.

Estudios complementarios: hemograma y bioquímica dentro de límites normales. Estudio de la función tiroidea: T₃ y T₄ dentro de la normalidad, T₄ libre elevada y TSH suprimida (v. tabla 1). El estudio inmunológico reveló elevación de TSI: 144 U/ml, así como de los anticuerpos antitiroglobulina: 147 U/ml y antimicrosomales: 793 U/ml. Asimismo, se realizó ecografía tiroidea donde no se objetivó nodularidad, mostrando una glándula de ecoestructura normal.

Estudio HLA: A2, A68/B7, B39/CW7, -/BW6, -/DR16, DR103/DR51, -/DQ5.

Se inició tratamiento antitiroideo con metimazol a dosis de 0,8 mg/kg/día, persistiendo T₄ de 1,87 ng/dl y TSH < 0,05 al mes de tratamiento, permaneciendo asintomático.

DISCUSIÓN

La enfermedad de Graves es una patología infrecuente en Pediatría: entre el 1-5% aparecen en la edad pediátrica, y del total de la patología tiroidea en la infancia, sólo representa entre el 10 y el 15%¹¹. Es extremadamente infrecuente en menores de 5 años, mostrando un pico de frecuencia entre los 11-15 años, predominio femenino (3,5-6/1), y una incidencia estimada de 0,1-3 casos/100.000 niños/año¹².

Al ser una enfermedad autoinmune, se evidencia historia familiar de enfermedad tiroidea hasta en el 60% de los pacientes¹¹, como refleja uno de nuestros casos, que tiene antecedentes de hipotiroidismo autoinmune en la rama materna. Asimismo, se ha relacionado la enfermedad de Graves con HLA A1, B8, DR3 hasta en el 60% de

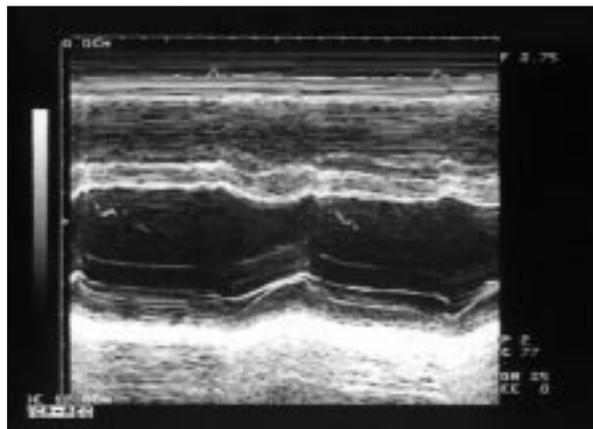


Figura 2. Ecocardiograma modo M tras 11 meses de tratamiento antitiroideo: ventrículo derecho de tamaño normal y movimiento septal normal. Segundo caso clínico.

los pacientes^{2,11} y HLA BW46 en pacientes con síndrome de Down y Graves. En contraposición, ninguno de nuestros pacientes presenta este haplotipo. Un hallazgo reciente es la clonación del gen *CTLA4*¹⁹, localizado en el brazo largo del cromosoma 2, que podría participar en la patogenia de la enfermedad de Graves regulando negativamente a los linfocitos T citotóxicos.

Los síntomas más frecuentes en el hipertiroidismo son: bocio, taquicardia y nerviosismo; con menor frecuencia, aumento del apetito, pérdida de peso, hipertensión, temblor, hiperhidrosis, hiperactividad, intolerancia al calor, diarrea y exoftalmos¹¹. Únicamente uno de nuestros pacientes presentó al diagnóstico bocio, pérdida de peso, nerviosismo, taquicardia e hiperhidrosis, mientras que los otros dos permanecían asintomáticos. Esta situación podría estar justificada por los programas de seguimiento de los pacientes con síndrome de Down con reevaluación periódica de la función tiroidea, detectando elevación de hormonas tiroideas en pacientes asintomáticos.

Cabe destacar la presencia de insuficiencia cardíaca derecha y signos indirectos de hipertensión pulmonar en el paciente sintomático. Es conocido que las hormonas tiroideas actúan directamente sobre el corazón aumentando el inotropismo y el cronotropismo, generando un incremento de la actividad metabólica y del consumo de oxígeno del corazón, e indirectamente aumentan los receptores β-adrenérgicos cardíacos, incrementando la sensibilidad a las catecolaminas. Todo ello conduce a un estado circulatorio hiperkinético, que clínicamente se traduce en arritmias e insuficiencia cardíaca^{14,15}. Por otro lado, la asociación de insuficiencia cardíaca derecha, hipertensión pulmonar y enfermedad de Graves ha sido poco documentada, especulándose que en la etiopatogenia podrían influir el volumen minuto elevado, el metabolismo acelerado de vasodilatadores pulmonares intrínsecos, la disminución de actividad colinérgica y el

aumento de sensibilidad a catecolaminas que se objetivan en pacientes hipertiroideos, así como disfunción endotelial por mecanismo autoinmune^{16,17}. Si a todos estos factores se suma que los pacientes con síndrome de Down suelen tener un corazón más vulnerable¹³, podrá explicarse el desarrollo de insuficiencia cardíaca derecha en uno de nuestros pacientes con síndrome de Down afectado de enfermedad de Graves, y su mejoría tras instaurar tratamiento antitiroideo.

Un elemento de interés en nuestro paciente sintomático es la presencia de hipertransaminasemia al diagnóstico, y su posterior corrección tras iniciar tratamiento antitiroideo y normalizar la función tiroidea. En adultos hipertiroideos la prevalencia de hipertransaminasemia oscila entre el 15 y el 64%; sin embargo, en la edad pediátrica es extremadamente infrecuente. En la fisiopatología de la hipertransaminasemia se suman varios factores: insuficiencia cardíaca congestiva, malnutrición, infecciones, anoxia hepática y efecto directo de las hormonas tiroideas sobre el hígado. En 2 pacientes pediátricos descritos en la bibliografía se considera que el principal mecanismo implicado podría ser el efecto directo de las hormonas tiroideas²⁰. En nuestro paciente pueden estar imbricados varios factores: insuficiencia cardíaca y congestión hepática, malnutrición y el efecto directo de hormonas tiroideas, debido a la elevación tan marcada de hormonas tiroideas que presentaba al diagnóstico.

El tratamiento de la enfermedad de Graves puede abordarse con tres estrategias: fármacos antitiroideos, cirugía y radioyodo, existiendo opiniones dispares acerca del tratamiento ideal. La mayoría de autores coincide en que el tratamiento inicial debe ser los fármacos antitiroideos, y si fracasan o existe aparición de efectos secundarios se valora la realización de cirugía o administración de radioyodo, actitud, no obstante, que varía según la experiencia de cada centro e individualizando cada paciente^{11,21}.

En resumen, debe valorarse la función tiroidea en pacientes con síndrome de Down de manera regular para detección precoz de hipotiroidismo y, en menor frecuencia, de hipertiroidismo. Asimismo, un diagnóstico precoz de hipertiroidismo mejoraría el pronóstico, ya que la ausencia de bocio, un cociente T₃/T₄ disminuido y títulos bajos de TSI al diagnóstico, mejorarán la respuesta al tratamiento con fármacos antitiroideos^{11,21}.

BIBLIOGRAFÍA

- Ruch W, Schurmann K, Gordan P, Burgin-Wolff A, Girard J. Coexistent coeliac disease, Graves' disease and diabetes mellitus type 1 in a patient with Down syndrome. *Eur J Pediatr* 1985;144:89-90.
- Sridhar GR, Nagamani G. Hyperthyroidism in a girl with Down's syndrome. *J Pediatr End Metab* 1997;10:533-4.
- Tuysuz B, Beker DB. Thyroid dysfunction in children with Down's syndrome. *Acta Paediatr* 2001;90:1389-93.
- Karlsson B, Gustafsson J, Hedov G, Ivarsson SA, Anneren G. Thyroid dysfunction in Down's syndrome: Relation to age and thyroid autoimmunity. *Arch Dis Child* 1998;79:242-5.
- Rooney S, Walsh E. Prevalence of abnormal thyroid function tests in Down's syndrome population. *Ir J Med Sci* 1997; 166(2): 80-2.
- Pozzan GB, Rigon F, Girelli ME, Rubello D, Busnardo B, Baccichetti C. Thyroid function in patients with Down's syndrome: Preliminary results from non-institutionalized patients in the Veneto region. *Am J Med Genet* 1990;7:57-8.
- Zori RT, Schatz DA, Ostrer H, Williams CA, Spiller R, Riley WJ. Relationship of autoimmunity to thyroid dysfunction in children and adults with Down's syndrome. *Am J Med Genet* 1990; 7:238-41.
- Friedman DL, Kastner T, Pond WS, O'Brien DR. Thyroid dysfunction in individuals with Down's syndrome. *Arch Intern Med* 1989;149:1990-3.
- Cutler AT, Benezra-Obeiter R, Brink SJ. Thyroid function in young children with Down's syndrome. *Am J Dis Child* 1986;140:479-83.
- Sare Z, Ruvalcaba RH, Kelley VC. Prevalence of thyroid disorder in Down's syndrome. *Clin Genet* 1978;14:154-8.
- Kraiem Z, Newfield RS. Graves' disease in childhood. *J Pediatr End Metab* 2001;14:229-43.
- Lavard L, Ranlov I, Perrild H, Andersen O, Brock-Jacobsen B. Incidence of juvenile thyrotoxicosis in Denmark, 1982-1988. *Eur J Endocrinol* 1994;130:565-8.
- Marino B. Congenital heart disease in patients with Down's syndrome: Anatomic and genetic aspects. *Biomed Pharmacother* 1993;47:197-200.
- Koshiyama H, Sellitti DF, Akamizu T, Doi SQ, Takenachi Y, Inoue D, et al. Cardiomyopathy associated with Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;45:111-6.
- Weissel M. Hyperthyroidism and heart. *Wien Klin Wochenschr* 2001;113:157-61.
- Nackchbandi IA, Wirth JA, Inzucchi SE. Pulmonary hypertension caused by Graves' thyrotoxicosis. *Chest* 1999;116:1483-5.
- Ferris A, Jacobs T, Widlitz A, Barst RJ, Morse JH. Pulmonary arterial hypertension and thyroid disease. *Chest* 2001;119: 1980-1.
- O'Donovan D, McMahon C, Costigan C, Oslizlok P, Duff D. Reversible pulmonary hypertension in neonatal Graves' disease. *Ir Med J* 1997;90:147-8.
- Vaidya B, Imrie H, Perros P, Young ET, Kelly WF, Carr D, et al. The cytotoxic T lymphocyte antigen-4 is a major Graves' disease locus. *Hum Mol Genet* 1999;8:1195-9.
- Bader AA, August GP, Austin A. Hypertransaminasemia in two children with hyperthyroidism. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32:484-6.
- Rivkees SA, Sklar C, Freemark M. The management of Graves' disease in children, with special emphasis on radioiodine treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3767-74.