
HIPOTIROIDISMO Y SÍNDROME DE DOWN

Departamento de Medicina.
Universitat Autònoma de Barcelona.
Trabajo de investigación.
Junio 2010

Autora: Cristina Claret Torrents
Director: Alberto Goday Arnó

Albert Goday Arnó, Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona, y Jefe de Sección del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital del Mar de Barcelona,

CONSTATA,

que el trabajo titulado “Hipotiroidismo y Síndrome de Down”, ha sido realizado bajo mi dirección por la licenciada Cristina Claret Torrents, estando en condiciones de poder ser presentado como trabajo de investigación de 12 créditos, dentro del programa de doctorado en Medicina Interna/Diagnóstico por la Imagen (curso 2009-2010), en la convocatoria de junio.

Barcelona, 21 de mayo de 2010.

ÍNDICE

RESUMEN	4
INTRODUCCIÓN	6
MATERIAL Y MÉTODOS	8
RESULTADOS	10
DISCUSIÓN	14
CONCLUSIONES	21
TABLAS Y FIGURAS	22
BIBLIOGRAFÍA	29

RESUMEN

Introducción: Los trastornos tiroideos, tanto el hiper como el hipotiroidismo, ocurren con mayor frecuencia en los individuos con Síndrome de Down (SD). La detección precoz de estas alteraciones y su tratamiento es importante para el adecuado desarrollo de estos pacientes, teniendo en cuenta que es frecuente que aparezcan ya en edades tempranas.

Objetivos: Describir las características del hipotiroidismo diagnosticado en una población de niños y adolescentes con SD. Analizar cuáles son los factores predictivos de progresión a hipotiroidismo clínico y por tanto, de necesidad de tratamiento. Y determinar las dosis de levotiroxina en función de edad y sexo.

Material y métodos: Estudio descriptivo retrospectivo sobre una serie de niños con SD diagnosticados de hipotiroidismo atendidos en un centro médico de referencia para esta patología. Se recogieron datos clínicos, antropométricos y analíticos de forma sistemática. Se analizaron a los pacientes de forma global y separados en 4 subgrupos, en función de la edad al diagnóstico (menor o mayor de 5 años) y de la necesidad o no de tratamiento hormonal sustitutivo. Los criterios generales que se utilizaron para iniciar el tratamiento hormonal fueron: TSH igual o superior a 10 mU/mL, hormonas periféricas T3 y T4 disminuidas o necesidad de cirugía cardíaca. Definimos resolución del hipotiroidismo como normalización de las cifras de TSH sin necesidad de tratamiento hormonal.

Resultados: Sobre un total de 1903 historias clínicas, se identificaron a 137 pacientes con hipotiroidismo, 71 hombres y 66 mujeres, con una edad media al diagnóstico de 5.9 ± 3.5 años. La TSH media al diagnóstico fue de 8 ± 3.5 mU/L y sólo hubo 2 casos con hipotiroidismo clínico (disminución de T3 y T4) al diagnóstico. Aproximadamente

un tercio de los pacientes presentaba inicialmente algún síntoma sugestivo de hipotiroidismo, aunque la puntuación de sintomatología mediante la escala de Billewicz resultó indeterminada (-13.9 ± 11.9). En el 33.8% de los pacientes se resolvió el hipotiroidismo, en un tiempo medio de 12.9 ± 12.2 meses. La tasa de resolución fue considerablemente mayor en los pacientes menores de 5 años, de hasta un 73.1%. Y fue significativamente superior en el grupo sin bocio (40.8 % vs 4.3% en el grupo con bocio, $p<0.05$) y en el grupo con anticuerpos antitiroideos negativos (41.3% vs 3.7%, $p<0.05$). Un 53.1% de los casos requirieron tratamiento hormonal sustitutivo, con una dosis media inicial por peso de 1 ± 0.4 mcgr/kg. El aumento medio de dosis de levotiroxina fue de 2.8 mcgr/año. En los mayores de 5 años, hubo un ascenso más marcado de requerimientos entre los 13 y 16 años en el sexo masculino. En el grupo de menores de 5 años el ascenso fue más pronunciado en los intervalos de 1-3 años en varones y de 4-7 años y de 14-16 años en ambos sexos.

Conclusiones: El hipotiroidismo es un trastorno que aparece ya en edades tempranas en el SD. En la mayoría de los casos se presenta inicialmente como una alteración subclínica en la cual la sintomatología tiene poca relevancia para el diagnóstico. La resolución espontánea del trastorno sin necesidad de tratamiento es especialmente frecuente en los pacientes menores de 5 años. Los principales factores de persistencia o progresión a hipotiroidismo clínico son la presencia de bocio y de anticuerpos antitiroideos.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Down (SD) es el segundo defecto congénito más frecuente, después de los defectos del tubo neural (1), y es la causa más frecuente de retraso mental. Es bien conocido que la prevalencia de patología médica en las personas con SD es mayor que en la población general, lo que tiene una repercusión negativa en su esperanza y calidad de vida.

De entre estos problemas médicos, la patología tiroidea ocupa un lugar destacado. Tanto el hiper como el hipotiroidismo, fundamentalmente de origen autoinmune, ocurren más a menudo en el SD (2, 3), siendo el segundo trastorno unas 6 veces más frecuente que el primero (4, 5). La prevalencia de hipotiroidismo en el SD aumenta claramente con la edad (3, 6, 7). Aun así, los niños con SD, además del riesgo aumentado de desarrollar hipotiroidismo autoinmune con la edad, presentan en sus primeros meses de vida otros dos problemas tiroideos añadidos: el hipotiroidismo congénito (8), que puede detectarse mediante el screening neonatal, y, más frecuentemente, la elevación leve aislada de tirotropina (TSH) (9), alteración que parece mostrarse transitoria la mayor parte de las veces, aunque hay pocos estudios que examinen de forma sistemática esta disfunción tiroidea de la primera infancia en el SD.

Ante los casos de hipotiroidismo clínico, es decir, cuando las cifras de T3 o T4 están por debajo del límite inferior de la normalidad, no hay duda de la necesidad de iniciar tratamiento sustitutivo, aunque apenas hay datos de las dosis hormonales requeridas a lo largo de la infancia y la adolescencia. En cuanto a los estadios subclínicos, existe controversia sobre cuando iniciar dicho tratamiento y si puede tener algún beneficio sobre el crecimiento somático o el desarrollo psicomotor de estos pacientes (2,10).

Los objetivos del estudio actual son, en primer lugar, describir las características del hipotiroidismo diagnosticado en una población de niños y adolescentes con SD, atendidos en un centro médico especializado. Analizar cuáles son los factores predictivos de progresión a hipotiroidismo clínico y por tanto, de necesidad de tratamiento. Y determinar las dosis de levotiroxina en función de edad y sexo en aquellos casos que requieren tratamiento.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio retrospectivo descriptivo 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. El programa de salud de la FCSD incluye el cribado sistemático de enfermedades tiroideas mediante la determinación anual de TSH. De esta forma se identificaron a los pacientes con el diagnóstico de hipotiroidismo, ya fuera clínico (con descenso de las cifras de T3 y T4) o subclínico (con T3 y T4 normales).

Todos los pacientes habían sido evaluados por el mismo endocrinólogo (A.G).

La Fundació Catalana Síndrome de Down (FCSD), establecida en España desde 1984, es una organización sin ánimo de lucro que tiene como objetivo promover el completo desarrollo de las personas con SD. Proporciona un apoyo a los pacientes desde el diagnóstico prenatal hasta la edad adulta. La FCSD no incluye un registro completo de todos los pacientes con SD en Cataluña.

Entre las variables recogidas para el estudio se incluyeron la edad al diagnóstico del hipotiroidismo, el sexo, la presencia de antecedentes familiares de enfermedad tiroidea, el tipo de alteración genética 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 prospectivamente por Billewicz (11). Entre ellos se incluyeron estreñimiento, alteraciones de la piel, intolerancia al frío, aumento de peso, somnolencia etc, así como la presencia de bocio y el grado del mismo.

Se obtuvo el peso y la talla al diagnóstico, mediante medición directa en ropa ligera, sin calzado, junto con el percentil respecto a la población española con SD (12), y la evolución de estos parámetros en los dos años siguientes al diagnóstico. Se calculó el

IMC para los pacientes mayores de dos años.

Los datos de laboratorio incluyeron la determinación de tirotropina (TSH, rango normal 0.5-5 mU/L), tiroxina libre (T4L) y triyodotironina total (T3T), y los anticuerpos antiperoxidasa (anti-TPO) y antitiroglobulina (anti-Tg). El intervalo de referencia de T4L y T3T era diferente según el año en que se había efectuado el análisis, lo que hacía difícil la comparación entre pacientes, por lo que se determinó solamente si T4L y T3T eran normales, altas o bajas. De forma similar, se determinó la positividad o negatividad de los anticuerpos.

Se definió si la alteración tiroidea se resolvía posteriormente (entendiendo resolución como la normalización de las cifras de TSH sin necesidad de tratamiento hormonal), el tiempo necesario y los factores asociados a dicha resolución.

Para los casos en tratamiento con levotiroxina, se recogió la dosis media inicial (total y por kg de peso) y la evolución anual de estas dosis.

Se analizaron los pacientes de forma global y separados en 4 subgrupos: el de pacientes con hipotiroidismo diagnosticado entre los 5-15 años, sin tratamiento (grupo 1) y con tratamiento sustitutivo (grupo 2), y el de pacientes con hipotiroidismo diagnosticado en edad preescolar (edad igual o inferior a 5 años), sin tratamiento (grupo 3) y con tratamiento (grupo 4).

En el análisis estadístico, las diferencias significativas entre muestras se analizaron mediante test de χ^2 para la comparación de frecuencias y mediante test de t-student para la comparación de medias. El nivel de significación alfa se definió en 0.05. Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 17.0 para Windows.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica de la FCSD.

RESULTADOS

Las características clínicas de nuestra cohorte se muestran en la *Tabla 1*. Sobre un total de 1903 historias clínicas de la FCSD, se identificaron 137 pacientes con hipotiroidismo, 71 hombres y 66 mujeres, con una edad media al diagnóstico de 5.9 ± 3.5 años (rango de 3 meses a 14.4 años). La media de duración del seguimiento de estos pacientes fue de 63 ± 49 meses. En la *figura 1* se muestran la frecuencia de casos según la edad de aparición, observándose 2 picos de frecuencia, entre los 1 y 3 años y entre los 5 y 8 años.

Los pacientes tenían antecedentes familiares de enfermedad tiroidea en el 20.9% de los casos, siendo la madre el parentesco y el bocio la patología más frecuentemente encontrada. Se disponía del análisis del cariotipo en 110 pacientes (80% de los casos). La alteración genética más frecuentemente hallada fue la trisomía del 21 (91.8%), seguida del mosaicismo (6.5%) y de la traslocación 14;21 (1.8%).

En cuanto a patología asociada al hipotiroidismo, presentaban cardiopatía congénita un 38.7%, siendo los defectos del canal atrioventricular los más frecuentes (49%) y en segundo lugar la CIV (28.3%). Las alteraciones oftalmológicas y otorrinolaringológicas fueron especialmente prevalentes, con un 63.5% y un 47.4% respectivamente. El 53.2 % tenían alguna enfermedad respiratoria (mayoritariamente infecciones de vías altas de repetición) y un 5.8% de los casos asociaban patología digestiva, como celiaquía, estenosis duodenal, atresia duodenal u onfalocele. Entre el resto de patología miscelánea, destacaron la hipercinesia, la criptorquidia o la inestabilidad atlantoaxial. Otros trastornos de origen autoimmune, como la DM tipo 1 o la alopecia areata tuvieron una presencia escasa, con un paciente en cada caso.

Aproximadamente un tercio de los pacientes presentaba sintomatología sugestiva de

hipotiroidismo al diagnóstico, siendo similar el porcentaje de pacientes que presentaron síntomas a lo largo de la evolución (34.1%). Los síntomas más frecuentemente descritos fueron el estreñimiento (29.4%), la piel áspera, seca o fría (29.4%) y el aumento de peso (10.2%). Otros síntomas menos frecuentes fueron: intolerancia al frío, disminución de la sudoración, astenia, somnolencia, hipoacusia o voz grave. La puntuación media en la escala de Billewicz fue de -13.9 ± 11.9 . Cuando los síntomas hacían su aparición a lo largo de la evolución, en más de la mitad de los casos (58.3%), esto coincidía con un empeoramiento o ascenso de las cifras de TSH, siendo el nivel medio en ese momento de 7.8 ± 5.8 mU/L.

La exploración del cuello revelaba la presencia de bocio al diagnóstico en el 18.8% de los casos, mientras que este porcentaje ascendía al 41.4% durante la evolución. En la mayoría de los casos se trataba de un bocio de bajo grado (sólo hubo 8 casos de grado II y ninguno de grado III).

En cuanto a las medidas antropométricas, en el momento del diagnóstico, el peso medio fue de 20.7 ± 9.8 kg y la talla media de 105.3 ± 19.2 cm, con unos percentiles medios respecto a la población con SD de 53.4 ± 28 y 46.7 ± 27.4 , respectivamente. El IMC medio al diagnóstico (excluyendo a los pacientes menores de 2 años), fue de 23.6 ± 2.4 , y su percentil medio respecto a la población general, de 67 ± 27.6 . El porcentaje de pacientes con sobrepeso al diagnóstico en nuestra población fue del 24.3% y la obesidad se constató en el 14.8%.

Analizamos si el hecho de iniciar tratamiento hormonal tenía alguna repercusión sobre la evolución de las curvas de crecimiento (*Figuras 2 y 3*). En cuanto al peso, el grupo de entre 5 y 15 años con hipotiroidismo tratado (*grupo 2*) mostró un comportamiento similar al grupo de su misma edad sin tratamiento (*grupo 1*), con percentil peso medio inicial sin diferencias entre ambos grupos y con un aumento no significativo del

percentil peso al año y a los 2 años del diagnóstico. Por otra parte, tampoco hubo diferencias significativas en la evolución de la talla, ni en la inicial ni en la evolución, aunque en este caso aumentó el percentil talla al año y sobre todo a los 2 años en el grupo con tratamiento (de un percentil 47,8 inicial a un 53.1 a los 2 años), mientras que en el grupo sin tratamiento hubo un ligero descenso del mismo (percentil inicial 49 y a los 2 años percentil 45). En los pacientes con edad igual o inferior a 5 años (*Figura 3*), en el grupo con tratamiento (*grupo 4*) mejoró igualmente la talla en los 2 primeros años siguientes al diagnóstico, pasando el percentil talla de un 42.7 a un 50.6 a los 2 años, mientras que en el grupo no tratado (*grupo 3*) mejoró sólo el percentil talla al año, manteniéndose prácticamente igual en el segundo.

La TSH media al diagnóstico fue de 8 ± 3.5 mU/L, sin diferencias significativas entre los grupos ($p=0.074$). El 98,5% de los casos fueron diagnosticados en fase subclínica y sólo 2 presentaban disminución de las hormonas periféricas T3 y T4. Globalmente, un 22% de los pacientes tenían anticuerpos anti-TPO y/o anti-Tg positivos al diagnóstico. Los grupos que requirieron tratamiento hormonal tuvieron un porcentaje de positividad autoinmune superior a los pacientes que no necesitaron tratamiento (32.7% en el grupo 2 frente 18.2% en el grupo 1, $p=0.211$). Esta diferencia se hizo más evidente en el grupo de pacientes de menor edad (33.3% en el grupo 4 frente 2.9% en el grupo 3, $p=0.002$). En un 33.8% de los pacientes se resolvió el hipotiroidismo, en un tiempo medio de 12.9 ± 12.2 meses. La tasa de resolución fue considerablemente mayor en los pacientes menores de 5 años, de un 73.1%. Dentro de este grupo, el intervalo de edad en el que se resolvieron más casos fue entre los 4 y 5 años (*Figura 4*). En el *grupo 1* (niños de 5 a 15 años), el hipotiroidismo no tratado persistió a lo largo del seguimiento en la mayoría, resolviéndose sólo en el 25% de los casos, a diferencia de lo que sucedió en el *grupo 3* (menores de 5 años), en el que la alteración se resolvió casi en la totalidad de los casos

(94.6%). Además de la edad, se asociaron de forma significativa a la resolución del trastorno: la ausencia de bocio (40.8 % vs 4.3% en el grupo con bocio, $p<0.05$) y la ausencia de anticuerpos antitiroideos (41.3% vs 3.7% en el grupo con anticuerpos positivos, $p<0.05$) (*Tabla 2*). En cambio, no se asociaron a la resolución del hipotiroidismo factores como la ausencia de síntomas al diagnóstico o en la evolución ($p=0.08$ y $p=0.11$), o el nivel medio de TSH al diagnóstico ($p=0.15$).

Un 17.6% de los pacientes requirieron tratamiento hormonal sustitutivo en el momento del diagnóstico y un 53.1% a lo largo de la evolución. La edad media al inicio del tratamiento era de 9.7 ± 3 años en el *grupo 2* y de 4.4 ± 3 años en el *grupo 4*. En este momento, el nivel medio de TSH era de 11.2 ± 4.1 mU/L y un 41.5% de los pacientes presentaba alguno de los síntomas sugerentes de hipotiroidismo. La dosis inicial media por peso de levotiroxina fue de 1 ± 0.4 mcg/kg/día. En dosis totales, fue de 28.8 ± 14.4 mcgr/día en el *grupo 2* y de 16.3 ± 10 mcgr/día en el *grupo 4*. En la evolución según edad y sexo (*Figuras 5 y 6*), el aumento medio de dosis fue de 2.8 mcgr/año. En la curva del *grupo 2* se observa en el sexo masculino un ascenso más marcado de requerimientos entre los 13 y 16 años, mientras que en las mujeres el aumento es más gradual. En la curva del *grupo 4* se observa que la dosis utilizada en los varones fue superior a la de las mujeres desde el primer año de tratamiento y que el aumento de dosis fue progresivo y paralelo en ambos sexos. La curva de ascenso fue más pronunciada en los intervalos de 1-3 años en varones y de 4-7 años y de 14-16 años en ambos sexos.

DISCUSIÓN

En el presente estudio hemos observado que el hipotiroidismo es un trastorno que se inicia ya en las primeras etapas de la vida de las personas con SD. En la mayoría de los casos se trata de una alteración subclínica por lo que el screening de laboratorio se convierte en la herramienta principal para su detección. La progresión hacia estadios clínicos parece ligada a la presencia de factores autoinmunes. De hecho, el SD está asociado a la aparición de otras enfermedades de carácter autoinmune, como la DM tipo 1 o la celiaquía (13). Algunos autores han sugerido que la tendencia de los sujetos con trisomía del 21 a desarrollar hipotiroidismo podría explicarse por un mayor nivel de estrés oxidativo, que estaría relacionado con los bajos niveles séricos de oligoelementos hallados en estos pacientes, tales como el selenio (14, 15) o el zinc (16). La prevalencia del hipotiroidismo, que en nuestro estudio fue del 7.2%, se muestra muy variable según las diferentes series publicadas previamente, oscilando entre el 4.1 y el 63% (*Tabla 3*). Por tanto, las comparaciones son complicadas, debido a las diferencias en las poblaciones seleccionadas y a los distintos criterios diagnósticos utilizados. Pero en lo que parece no haber tanta discrepancia es en el aumento de la prevalencia del trastorno con la edad. De hecho, Pueschel mostró que hay un descenso gradual de los niveles medios de T3 y T4 con el avance de la edad (17).

La distribución del trastorno entre ambos sexos en nuestro estudio fue equitativa, con un ligero predominio del sexo masculino. Esta distribución contrasta con lo que sucede en la población sin SD, en la que el hipotiroidismo predomina claramente en el sexo femenino (13, 18, 19, 20). La trisomía del cromosoma 21 es el defecto genético responsable en la mayoría de los casos (>95%), y en menor porcentaje la traslocación y

los mosaicismos (17, 21, 22). Parecen poco relevantes los antecedentes familiares de enfermedad tiroidea en estos pacientes, en nuestra serie menos del 25% de los pacientes los tenían. Loudon señala, sin embargo, que un 30% de estos pacientes tienen antecedentes familiares de primer o de segundo grado positivos para procesos autoinmunes en general (23).

A parte del hipotiroidismo, los trastornos médicos más frecuentemente encontrados en nuestra serie fueron las cardiopatías congénitas, los defectos visuales y auditivos y las afecciones respiratorias. En cuanto a las cardiopatías congénitas, el defecto septal atrioventricular suele ocupar el primer lugar en frecuencia (24, 25). En nuestro trabajo, la TSH media de los niños con cardiopatía congénita no fue superior a la de los niños sin cardiopatía, a diferencia de lo hallado en el estudio de Colombo (26). Unachak señala que no existe asociación significativa entre los pacientes con cardiopatía o enfermedad digestiva y los que presentan disfunción tiroidea respecto aquellos con función tiroidea normal (21). Pero otros estudios sí han visto una relación estrecha entre la presencia de anomalías congénitas gastrointestinales y la de hipotiroidismo congénito (9,27).

La mayoría de autores definen como inespecíficos los síntomas propios del hipotiroidismo debido a su solapamiento con los del propio SD (28, 29). Intentamos aplicar a los pacientes una escala de puntuación sistematizada de síntomas y signos (30), teniendo en cuenta que toda la cohorte fue atendida por el mismo endocrinólogo, con larga experiencia en la atención a esta patología. Este método de correlación con los síntomas resultó ser poco útil a la práctica (la puntuación media en la escala se situó entre -30 y +4, y por lo tanto, indeterminada). Además el diagnóstico se suele realizar, como en nuestro estudio, en fases subclínicas de disfunción tiroidea, en teoría antes de que aparezcan los síntomas. Todo ello 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 (25), ni que sea un factor que contribuya decisivamente en la indicación de iniciar tratamiento hormonal. Ninguno de nuestros 2 pacientes con hormonas tiroideas periféricas (T3 y T4) disminuidas presentaba síntomas al diagnóstico. En el primero, se inició tratamiento a la edad de 13 años al hallarse una TSH de 10.5 mU/L y una T4L de 0.66 ng/dL (rango normal 0.8-2 ng/dL). En el otro, se inició medicación a los 13 meses, con una TSH de 9.4 mU/L y una T4L de 8.3 pmol/L (rango normal 9-30 pmol/L), sin presentar tampoco sintomatología. El estudio longitudinal de Gibson tampoco mostró asociación significativa entre la presencia de síntomas y la de alteración tiroidea o anticuerpos antitiroideos (32).

Los pacientes con SD tienen una talla 2 DE por debajo que la media de población general para todas las edades y en ambos sexos, y se ha sugerido que el hipotiroidismo puede ser un factor añadido que contribuya al retraso de crecimiento de estos pacientes. En el estudio longitudinal de Karlsson, los niños con hipotiroidismo tenían, en el año antes de iniciar tratamiento con LT4, una velocidad de crecimiento menor comparado con los niños eutiroideos con SD de la misma edad y sexo (controles) y esta velocidad de crecimiento mejoró durante el primer año de tratamiento (18). En nuestro análisis antropométrico, intentamos ver si el hecho de iniciar tratamiento hormonal podría tener alguna repercusión sobre las curvas de crecimiento, y observamos que la curva de percentil talla mejoró en los grupos tratados respecto los no tratados, al menos durante los 2 primeros años, aunque hay que tener en cuenta que las diferencias no son significativas y que se trata de un estudio retrospectivo con las limitaciones que esto conlleva. La cuestión sobre la posible repercusión del hipotiroidismo subclínico sobre la talla de estos pacientes es controvertida. Selliwobitz, con 101 niños con SD, no encontró diferencias en cuanto a crecimiento somático o desarrollo intelectual entre 10

pacientes con hipotiroidismo subclínico y el resto de la cohorte con función tiroidea normal (33). Sharav, en cambio, señala que la disfunción tiroidea, expresada a través de una TSH elevada, se asocia a un retraso de crecimiento en los niños menores de 4 años al compararlos con niños con TSH normal (34).

En nuestra serie, el hallazgo de bocio y de anticuerpos antitiroideos positivos se asoció claramente con la necesidad de instaurar tratamiento al diagnóstico ($p=0.006$ y 0.013 , respectivamente) y durante la evolución ($p=0.005$ y $p=0.001$). Según las series, se encuentran anticuerpos antitiroideos positivos entre el 8 y el 52% de los casos. Varios de estos estudios han encontrado asociación significativa entre tener anticuerpos positivos e hipotiroidismo (4, 19, 29, 32, 35). Además, la presencia de estos anticuerpos parece predecir con mayor probabilidad la progresión del hipotiroidismo a un estadio clínico en comparación con el grupo de pacientes con hipotiroidismo y anticuerpos negativos (6).

En el seguimiento de nuestros pacientes, observamos que con frecuencia estas alteraciones tiroideas son transitorias y se normalizan en un corto intervalo de tiempo. Los factores asociados significativamente a dicha resolución, como hemos visto anteriormente, fueron la ausencia de bocio, de anticuerpos antitiroideos y la edad del paciente. En concreto la tasa de resolución espontánea del trastorno en el grupo de menores de 5 años fue del 73.1%, habiéndose resuelto ya más de la mitad de los casos (52.5%) a los 2 años siguientes al diagnóstico. La causa de esta elevación aislada de la TSH en los primeros meses de vida, al igual que la del hipotiroidismo congénito primario, que es aproximadamente 28 veces más común en los niños con SD que en la población general (8), no queda clara. Entre las hipótesis sugeridas se incluyen una secreción inadecuada de TSH a nivel central, una producción de una forma menos activa de TSH, una insensibilidad tiroidea a la TSH (32, 33) o un defecto periférico local en la generación o acción de la T3 (34). La bioactividad de la molécula de TSH es

normal en estos pacientes (36, 37). En el hipotiroidismo en esta edad pre-escolar la autoinmunidad no parece jugar un papel esencial, de hecho no suele ir asociado a la presencia de anticuerpos antitiroideos (18). Los hallazgos del estudio de van Trotsenburg et al van más a favor de un problema de regulación a nivel de la propia glándula tiroidea (38). Este estudio hipotetiza que virtualmente todos los individuos con SD tienen una alteración congénita en la regulación tiroidea, específica del SD. Basándose en un estudio previo en el que los neonatos con SD tenían al final de su primera semana de vida menores concentraciones de T4 comparado con una población de neonatos sin SD (39), se planteó este estudio longitudinal sobre 97 neonatos con SD, haciendo un seguimiento hasta los 26 meses de vida. Los resultados mostraron que la distribución de los valores de TSH y T4L es normal, “gaussiana”, pero desplazada hacia la derecha y hacia la izquierda respectivamente. El carácter “grupal” de la alteración en este estudio sugiere una relación directa con el estado trisómico del cromosoma 21. En otro estudio publicado recientemente los niveles de TSH de neonatos con SD fueron más altos que los del grupo control, particularmente en los neonatos varones (28). Los resultados de estos dos estudios apoyan la teoría de que los sujetos con SD son levemente hipotiroides al nacer.

En cuanto al screening, dada la alta prevalencia de hipotiroidismo en el SD, la posibilidad de una detección precoz mediante la determinación de TSH, y la existencia de una terapéutica efectiva, la American Academy of Pediatrics recomienda que la función tiroidea en estos pacientes debería evaluarse a los 6 y 12 meses y de forma anual posteriormente (40). Aunque para algunos autores no parece justificado este screening anual, al menos en los primeros 20 años de vida, y propone que se seleccione sólo a los pacientes con alguna alteración tiroidea en un test inicial para realizar sobre este subgrupo un screening más frecuente (32).

En los casos de hipotiroidismo clínico instaurado, con niveles disminuidos de hormonas periféricas, no hay dudas acerca de la necesidad de iniciar tratamiento hormonal. Pero la eficacia y el posible beneficio del tratamiento en el hipotiroidismo subclínico en el SD no ha sido rigurosamente validado. Tirosh, en un ensayo clínico a doble ciego no mostró ningún beneficio al tratar a 7 individuos con hipotiroidismo subclínico durante un periodo de entre 8 y 14 semanas, y compararlo con otro grupo control tratado con placebo, aunque se trata de un ensayo con pocos pacientes (45). Parece que está aceptada generalmente la indicación de instaurar tratamiento cuando la cifra de TSH supera aproximadamente el doble del límite superior de la normalidad ($TSH > 10 \text{ mU/ml}$). En nuestro caso, de entre los pacientes en los que se inició tratamiento, un 62.5% tenían en ese momento una TSH superior a 10 mU/mL. Otra indicación en nuestro caso fue la necesidad de una cirugía cardíaca, dada la importancia de las hormonas tiroideas en la fisiología cardíaca y por tanto de tener una función tiroidea estrictamente normal. Cuando la elevación de la TSH es menor a 10, la positividad de los anticuerpos antitiroideos junto la presencia de bocio pueden ayudar a tomar una decisión terapéutica, ya que la evolución a hipotiroidismo clínico es más probable, como hemos visto anteriormente. De hecho, en los primeros años de vida, ante elevaciones leves de la TSH con T3 y T4 normales, la tendencia más generalizada parece un seguimiento analítico sin intervención terapéutica (6, 39, 42), dada la alta tasa de resolución espontánea, sobretodo en ausencia de signos de autoinmunidad. Sin embargo, los resultados de un ensayo clínico randomizado doble ciego con 196 neonatos con SD muestran una perspectiva diferente sobre esta cuestión (10). En este estudio se evaluó el efecto del tratamiento sistemático con levotiroxina iniciado en el periodo neonatal respecto a placebo, durante los primeros dos años de vida. El tratamiento con levotiroxina resultó en una mejoría sutil en el desarrollo psicomotor y el

crecimiento somático de esos pacientes a los 24 meses, aunque estas diferencias estadísticas tuvieron escasa relevancia clínica. La comorbilidad no difirió de forma significativa entre los 2 grupos de tratamiento excepto una mayor aparición de enfermedades congénitas y adquiridas del SNC en el grupo tratado con T4.

El tratamiento hormonal sustitutivo requiere una monitorización estrecha, pues es frecuente la infra o sobre-dosificación de los pacientes a lo largo del seguimiento (4). En nuestros pacientes se realizaron controles analíticos cada 2-3 meses al inicio del tratamiento, para el ajuste de la dosis de levotiroxina, y cada 6 meses o de forma anual posteriormente.

Limitaciones del estudio: se trata de un estudio retrospectivo del cual no se pueden extraer conclusiones de causalidad. La interpretación de los síntomas pudo estar sesgada al hacerse simultáneamente con la valoración de los resultados analíticos. No disponemos de las curvas de crecimiento más allá de un periodo de 2 años, por lo que al analizar el posible efecto del tratamiento sobre la talla, desconocemos si la tendencia observada se mantiene posteriormente.

Financiación: Este estudio se ha realizado sin ayudas específicas para la investigación clínica, si bien ha podido utilizar la infraestructura de archivos de historias clínicas y la base de datos informática de la FCSD CMD. No existen conflictos de intereses de los investigadores.

Agradecimientos: La autora desea agradecer las facilidades para la recopilación de datos clínicos a la Sra. Reyes Alcoverro, secretaria del Centro Médico Down de la FCSD.

CONCLUSIONES

En resumen, el SD conlleva un riesgo aumentado de patología tiroidea, esencialmente hipotiroidismo, presente ya desde el nacimiento y que aumenta a lo largo de toda la vida adulta. En la distribución por sexos, no hay predominio del hipotiroidismo en el sexo femenino, a diferencia de la población general sin SD. Debido al solapamiento de los síntomas de hipotiroidismo con los propios del Síndrome de Down y a que en la mayoría de los casos se diagnostica en estadios subclínicos, la clínica tiene poca relevancia para el diagnóstico, siendo el screening rutinario de laboratorio la herramienta principal. Hay que tener en cuenta que el hipotiroidismo en estos pacientes, fundamentalmente en los primeros meses de vida, muchas veces es leve y transitorio ya que se resuelve sin tratamiento. Los factores asociados a la resolución espontánea son principalmente la ausencia de bocio y de anticuerpos antitiroideos. Fuera de este periodo inicial, la remisión bioquímica del hipotiroidismo es mucho menos frecuente debido a su etiología esencialmente autoinmune. Faltan más estudios controlados para esclarecer el posible beneficio de tratar precozmente el hipotiroidismo en estadios subclínicos.

Tabla 1. Características clínicas de la cohorte de 137 pacientes con SD e hipotiroidismo

Edad al diagnóstico (años)	5.9 ± 3.5
Sexo niños/niñas (n)	71/66
Antecedentes familiares enfermedad tiroidea (%)	20.9
Cariotipo: trisomía regular del 21 (%)	91.8
Cardiopatía asociada (%)	38.7
Síntomas al diagnóstico (%)	33.1
Bocio al diagnóstico (%)	18.8
TSH inicial (mcU/mL)	8 ± 3.5
T4 libre baja al diagnóstico (n)	2
Anticuerpos TPO y TG + al diagnóstico (%)	22
Seguimiento (meses)	63 ± 49

Tabla 2. Factores asociados a la resolución del hipotiroidismo

	NO RESOLUCIÓN	RESOLUCIÓN	p
Edad al diagnóstico (meses)	28.9 ± 12.6	28.7 ± 13.2	0.95
Sexo (% mujeres)	50	47.4	0.87
Antecedentes familiares (%)	35.7	21.9	0.33
Síntomas al diagnóstico (%)	28.6	23.7	0.72
Síntomas en la evolución (%)	42.9	26.3	0.26
Bocio + al diagnóstico	7.1	0	0.10
Bocio + en la evolución	64.3	8.1	<0.05
TSH inicial (mcU/mL)	9.6 ± 3.6	7.3 ± 5.1	0.13
T4 libre inicial baja (%)	2.6	0	0.85
aC TPO/TGB + diagnóstico (%)	57.1	12.1	<0.05
aC TPO/TGB + evolución (%)	35.7	3	<0.05

Tabla 3. Estudios sobre SD e hipotiroidismo desde 1975

(*) Hipotiroidismo congénito
 (**) 39 pacientes con SD e hipotiroidismo autoinmune

AUTOR	AÑO	PAÍS	CASOS SD	EDAD (AÑOS)	GRUPO CONTROL	% ALT TIROIDEAS	%HIPO-TIROIDISMO	% aC
Baxter (35)	1975	Australia	11	44a-65a	No	63%	54%	45%
Murdoch (7)	1977	UK	82	19a-65a	Si	40%	39%	13,4%
Korsager (43)	1978	Denmark	24	41a-60a	Si	45.8%	45.8%	33%
Sare (44)	1978	USA	121	13a-48a	No	19.5%	17%	33%
Lobo (45)	1980	UK	101	5a-47a	No	16%	-	29%
Samuel (46)	1981	India	54	RN-12a	No	18%	18%	33%
Fort (8)*	1984	USA	1130	RN	Si	0.9%*	0.9%	-
Pueschel (3)	1985	USA	151	3a-21a	Si	27%	20.5%	31%
Loudon (23)	1985	UK	116	9m-19a	Si	3,4%	2.5%	29%
Cutler (9)	1986	USA	49	4m-3a	Si	37%	35%	8%
Kinnell (5)	1987	UK	111	22a-72a	Si	10.8%	9%	29%
Mani (47)	1988	UK	55	24a-67a	No	22%	22%	16%
Friedman (48)	1989	USA	138	2a-59a	No	21,7%	21%	39%
Zori (19)	1990	USA	61	5m-48a	No	66%	63%	28%
Pozzan (49)	1990	Italy	108	3m-38a	No	37%	35.2%	12%
Dinani (29)	1990	UK	106	20a-67a	No	40,5%	39.6%	34%
Pueschel (17)	1991	USA	181	1a-29a	Si	16,5%	16%	-
Selikowitz M (33)	1993	Australia	101	RN-11a	No	13%	13%	23%
Prasher (4)	1994	UK	160	>16a	No	35%	31.9%	11.5%
Rubello (6)	1995	Italy	344	1a-53a	Si	34%	32.5%	18%
Ivarsson (50)	1997	Sweden	70	1a-19a	Si	25.7%	24%	39%
Karlsson (18)	1998	Sweden	85	1a-25a	No	37.6%	32.9%	40%
Jaruratanasirikul (16)	1998	Thailand	112	<1a	No	15.2%	15.2%	-
Castro (51)	1999	España	251	1a-55a	No	47.4%	46.3%	11.1%
Noble (31)	2000	UK	200	4a-19a	No	8.9%	8.9%	-
Jimenez (20)	2001	Venezuela	48	RN-6a	Si	50%	50%	-
Tuisüz (42)	2001	Turkey	320	RN-10a	No	28.1%	28.1%	-
Ali (52)	2002	Kuwait	58	11a-42a	No	55%	52%	52%
G.Papendieck (2)	2002	Argentina	137	4m-16a	No	47%	44,5%	26.2%
Trotsenburg (39)	2003	Netherlands	284	RN	Si	-	-	-
Gibson (32)	2005	UK	122	6a-14a	No	19.6%	19.6%	7.9%
			103	10a-20a	No	11.6%	11.6%	6.9%
Hasanhodžić (53)	2006	Bosnia	58	4m-36a	Si	-	-	17.2%
Azman (22)	2007	Malaysia	149	-	No	-	8.9%	-
Popova (13)**	2008	UK	39**	2.1a-17.7a	No	100%	97,4%	94%
Unachack (21)	2008	Thailand	140	RN-13.9a	No	40%	37.9%	-
Murphy (54)	2008	Ireland	305	4m-18.9a	No	4.6%	4.1%	-
Caroll (55)	2008	USA	1257	1a -18a	Si	-	-	-
Myrelid (28)	2009	Sweden	73	RN	Si	-	-	-

Figura 1.Frecuencia de aparición de hipotiroidismo según intervalo de edad

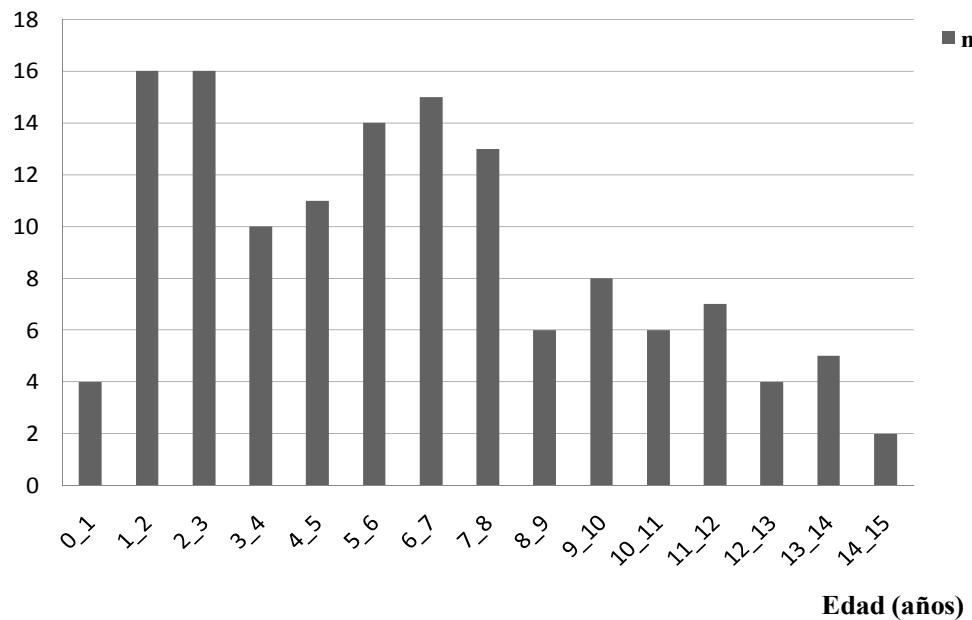


Figura 2. Evolución de peso y talla en pacientes entre 5 y 15 años

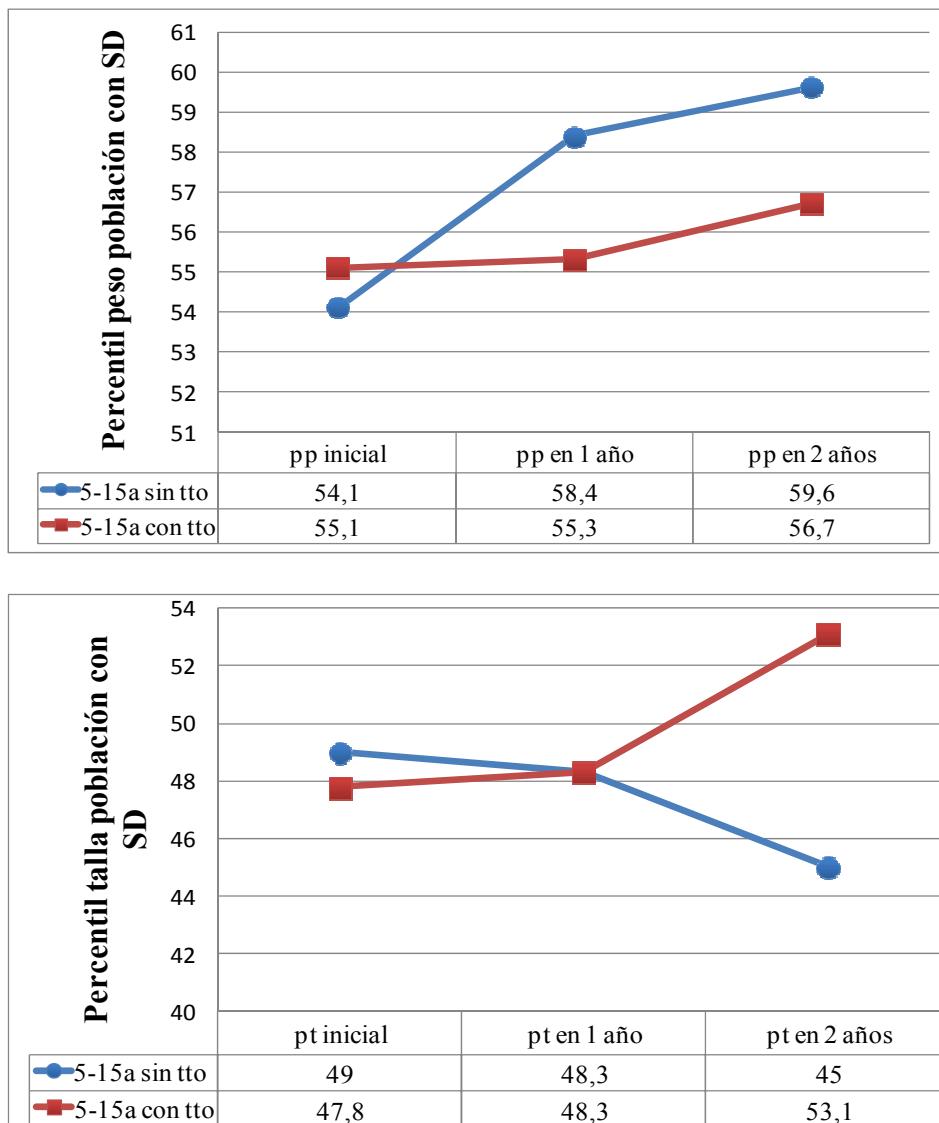


Figura 3. Evolución de peso y talla en pacientes menores de 5 años

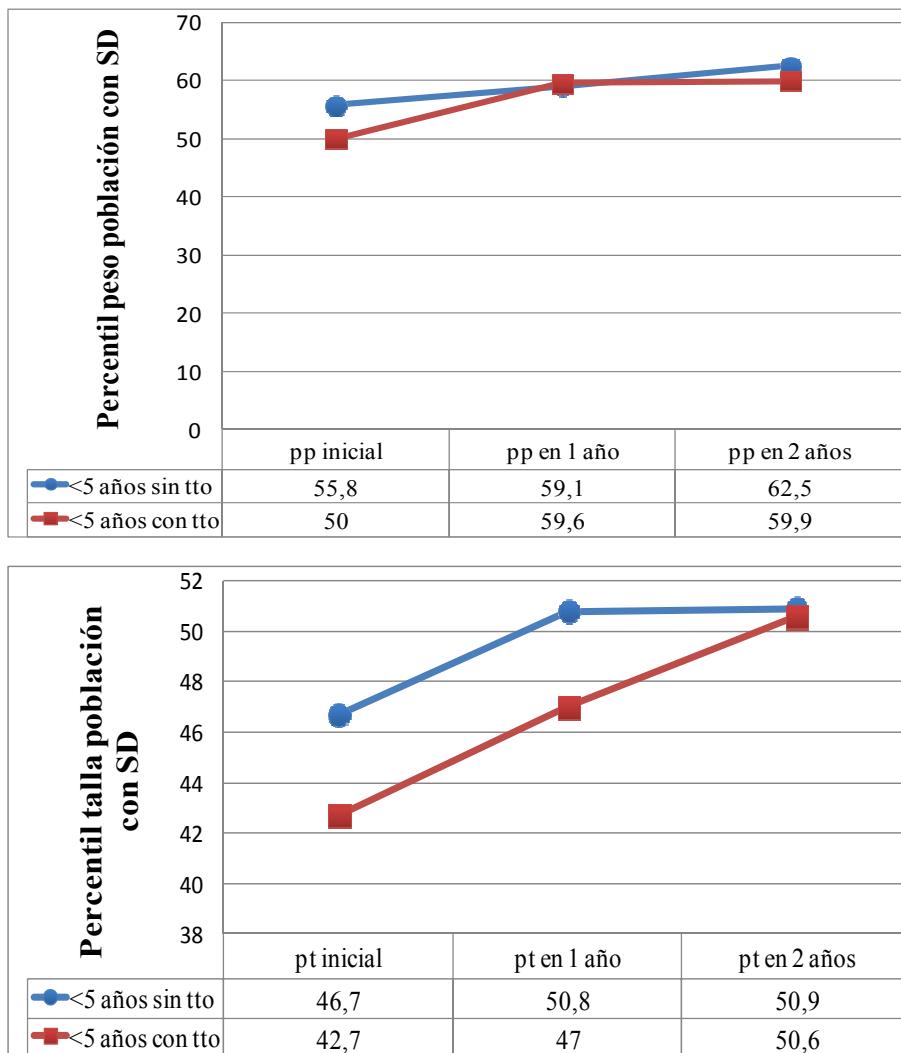


Figura 4. Resolución del hipotiroidismo según intervalo de edad

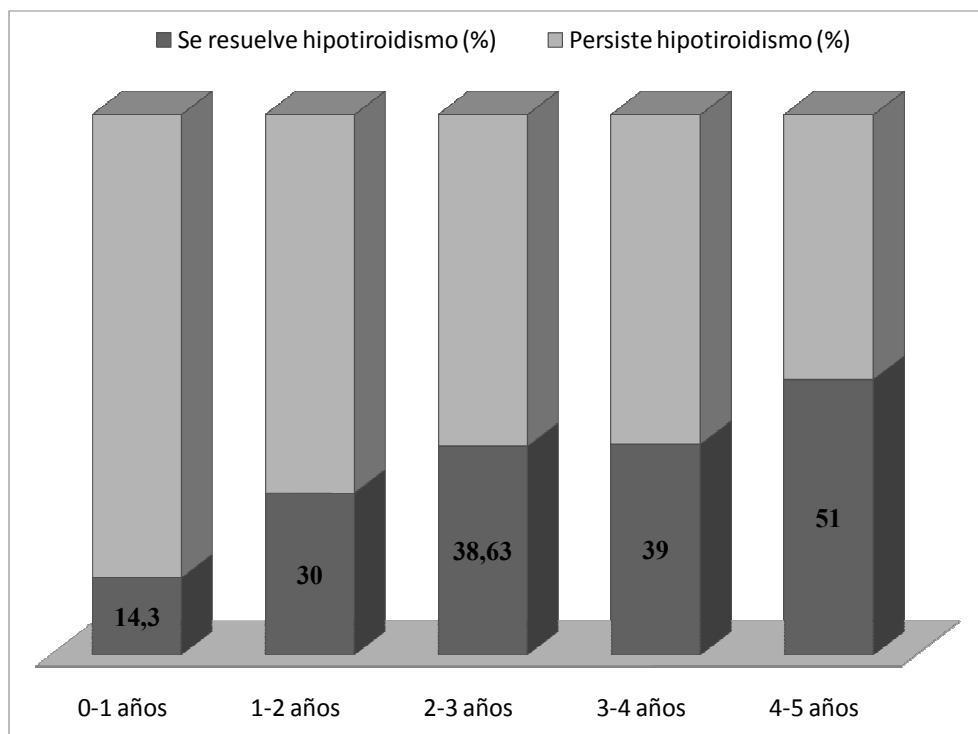


Figura 5. Dosis de levotiroxina según edad y sexo en los pacientes del *grupo 2* (5-15 años)

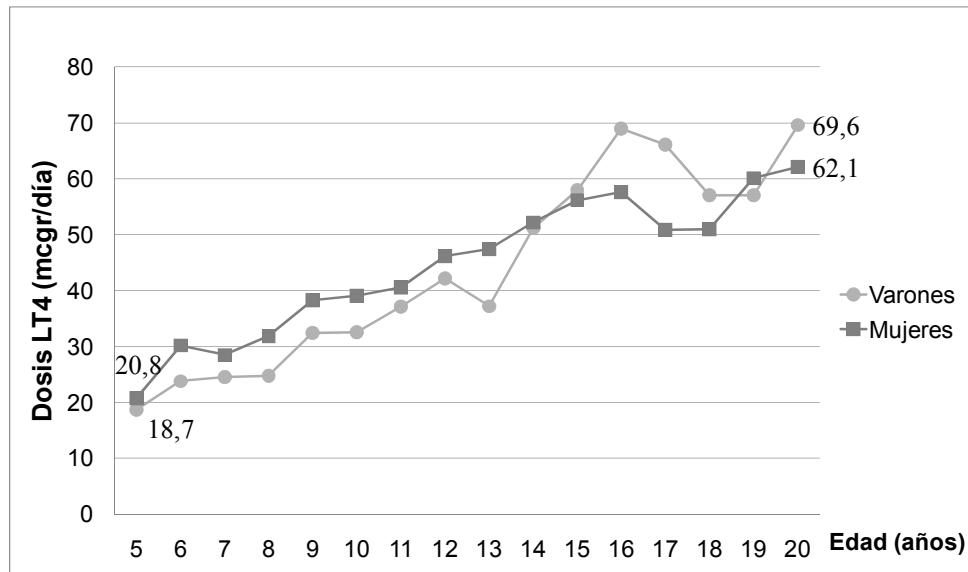
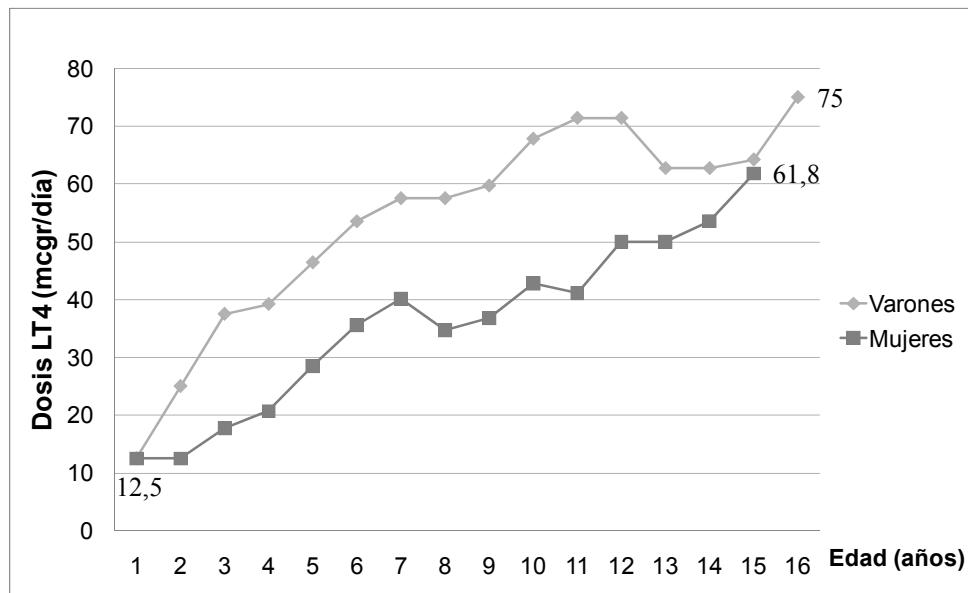


Figura 6. Dosis de levotiroxina según edad y sexo en los pacientes del *grupo 4* (menores de 5 años)



BIBLIOGRAFÍA

- 1- Kennedy RL, Jones TH, Cuckle HS. Down's syndrome and the thyroid. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;37(6):471-476
- 2- Gruñero 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):1543-1548
- 3- Pueschel SM, Pezzullo JC. Thyroid dysfunction in Down syndrome. *Am J Dis Child*. 1985;139(6):636-9
- 4- V.Prasher. Prevelance of thyroid dysfunction and autoimmunity in adults with Down syndrome. *Down Syndrome Research and Practice*. 1994;2(2);67-70.
- 5- Kinnell HG, Gibbs N, Teale JD and Smith J. Thyroid dysfunction in institutionalised Down's syndrome adults. *Psychol Med* 1987;17(2);387-92
- 6- Pueschel SM, Pezzullo JC. Thyroid dysfunction in Down syndrome. *Am J Dis Child*. 1985;139(6):636-9
- 7- Murdoch JC, Ratcliffe WA, McLarty DG, Rodger JC and Ratcliffe JG. Thyroid function in adults with Down's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1977;44(3):453-8
- 8- Fort P, Lifshitz F, Bellisario R, Davis J, Lanes R, Pugliese M, Richman R, Post EM, David R. Abnormalities of thyroid function in infants with Down syndrome. *J Pediatr* 1984;104(4):545-9
- 9- Cutler AT, Benezra-Obeiter R, Brink SJ. Thyroid function in young children with Down syndrome. *Am J Dis Child*. 1986;140(5):479-83
- 10 - Van Trotsenburg AS, Vulsma T, van Rozenburg-Marres SL, van Baar AL, Ridder JC, Heymans HS, Tijssen JG, de Vijlder JJ. 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
- 11- Billewicz WZ, Chapman RS, Crooks J, Day ME, Gossage J, Wayne E, Young JA. Statistical methods applied to the diagnosis of hypothyroidism. *Q J Med*. 1969 Apr;38(150):255-66.1
- 12- Pastor X, Quintó L, Corretger JM, Gassió R, Hernández M, Serés A. Tablas de crecimiento actualizadas de los niños españoles con síndrome de Down. *Revista médica*

internacional sobre el síndrome de Down. 2004;8(3):34-46

- 13- Popova G, Paterson WF, Brown A, Donaldson MD. Hashimoto's Thyroiditis in Down's Syndrome: Clinical Presentation and Evolution. *Horm Res* 2008;70:278–284
- 14- Serpe P, Gaillard JF, Serpe JN, Damas P. Down syndrome and myxedema. Report of a case and review of the literature. *Rev Med Liege* 2004;59(3):131-5
- 15- Kanavin OJ, Aaseth J, Birketvedt GS. Thyroid hypofunction in Down's syndrome: is it related to oxidative stress?. *Biol Trace Elem Res* 2000;78(1-3):35-42
- 16- Bucci I, Napolitano G, Giuliani C, Lio S, Minnucci A, Di Giacomo F, Calabrese G, Sabatino G, Palka G, Monaco F. Zinc sulfate supplementation improves thyroid function in hypozincemic Down children. *Biol Trace Elem Res* 1999 Mar;67(3):257-68
- 17- Pueschel SM, Jackson IM, Giesswein P, Dean MK, Pezzullo JC. Thyroid function in Down syndrome. *Res Dev Disabil* 1991;12(3):287-96
- 18- 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.
- 19- 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 Suppl* 1990;7:238-41.
- 20- Jiménez-López V, Arias A, Arata-Bellabarba G, Vivas E, Delgado MC, Paoli M. Concentraciones de hormona tirotropa y tiroxina libre en niños con síndrome de Down. *Invest. clín* 2001;42(2)
- 21- Unachak K, Tanpaiboon P, Pongprot Y, Sittivangkul R, Silvilairat S, Dejkhamron P, Sudasna J. Thyroid Functions in Children with Down's Syndrome. *J Med Assoc Thai*. 2008;91(1):56-61.
- 22- Azman B Z, Ankathil R, Siti Mariam I, Suhaida M A, Norhashimah M, Tarmizi A B, Nor Atifah M A, Kannan T P, Zilfalil B A. Cytogenetic and clinical profile of Down syndrome in Northeast Malaysia. *Singapore Med J* 2007;48(6):550
- 23- Loudon MM, Day RE, Duke EM. Thyroid dysfunction in Down's syndrome. *Arch Dis Child*. 1985;60(12):1149-51.
- 24- Murphy J, Hoey HM, Philip M, Roche EF, Macken S, Mayne P, Duff D, O'Keefe

M, McShane D, Fogarty E, O'Regan M. Guidelines for the medical management of Irish children and adolescents with Down syndrome. *Ir Med J* 2005;98(2):48-52

25- Pueschel SM. Clinical aspects of Down Syndrome From Infancy to Adulthood. *Am J Med Genet Suppl* 1990;7:52-6

26- Colombo ML, Bona G, Quaglia P, Zaffaroni M, Mania D, Luotti D. La funzionalità tiroidea in bambini affetti da sindrome di Down. *Minerva Pediatr* 1992;44: 11-16.

27- Jaruratanasirikul S, Patarakijvanich N, Patanapisarnsak C. The association of congenital hypothyroidism and congenital gastrointestinal anomalies in Down's syndrome infants. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998;11(2):241-6

28- Myrelid A, Jonsson B, Guthenberg C, von Döbeln U, Anerén G, Gustafsson J. Increased neonatal thyrotropin in Down syndrome. *Acta Paediatr*. 2009;98(6):1010-3

29- Dinani S, Carpenter S. Down's syndrome and thyroid disorder. *J Ment Defic Res*. 1990;34(Pt 2):187-93

30- Billewicz WZ, Chapman RS, Crooks J, Day ME, Gossage J, Wayne E, Young JA. *Q J Med*. 1969;38(150):255-66

31- Noble SE, Leyland K, Findlay CA, Clark CE, Redfern J, Mackenzie JM, Girdwood RW, Donaldson MD. School based screening for hypothyroidism in Down's syndrome by dried blood spot TSH measurement. *Arch Dis Child* 2000;82:27-31

32- 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):574-78

33- Selikowitz M. A five-year longitudinal study of thyroid function in children with Down Syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 1993;35(5):396-401.

34- 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;142:1302-1306.

35- Baxter RG, Larkins RG, Martin FI, Heyma P, Myles K, Ryan L. Down syndrome and thyroid function in adults. *Lancet*. 1975;2(7939):794-6

36- Tonacchera M, Perri A, De Marco G, Agretti P, Montanelli L, Banco ME, Corrias

- A, Bellone J, Tosi MT, Vitti P, Martino E, Pinchera A, Chiovato L. TSH receptor and Gs(alpha) genetic analysis in children with Down's syndrome and subclinical hypothyroidism. *J Endocrinol Invest*. 2003 Oct;26(10):997-1000
- 37- 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
- 38- 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.
- 39- 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.
- 40- Feingold M, Geggel RL. Health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics* 2001;107(2):442-449
- 41- Tirosh E, Taub Y, Scher A, et al. Short-term efficacy of thyroid hormone supplementation for patients with Down syndrome and low-borderline thyroid function. *Am J Ment Retard* 1989;93:652-6.
- 42- Tüysüz B, Beker DB. Thyroid dysfunction in children with Down's syndrome. *Acta Paediatr*. 2001;90(12):1389-93.
- 43- Korsager S, Chatham EM, Ostergaard Kristensen HP. Thyroid function tests in adults with Down's syndrome. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1978;88(1):48-54
- 44- Sare Z, Ruvalcaba RH, Kelley VC. Prevalence of thyroid disorder in Down syndrome. *Clin Genet*. 1978;14(3):154-8.
- 45- Lobo Ede H, Khan M, Tew J. Community study of hypothyroidism in Down Syndrome. *Br Med J*. 1980;280(6226):1253.
- 46- Samuel AM, Krishna Murthy DS, Kadival GV, Patel ZM, Mehta MN, Ganatra RD, Ambani LM. Thyroid function studies in young Down's syndrome. *Indian J Med Res*. 1981;73:223-7.
- 47- Mani C. Hypothyroidism in Down's syndrome. *Brit J Psychiatr* 1988;153:102-4.

- 48- Friedman DL, Kastner T, Pond WS, O'Brien DR. Thyroid dysfunction in individuals with Down syndrome. *Arch Intern Med.* 1989;149(9):1990-3.
- 49- Pozzan GB, Rigon F, Girelli ME, Rubello D, Busnardo B, Baccichetti C. Thyroid function in patients with Down syndrome: preliminary results from non-institutionalized patients in the Veneto region. *Am J Med Genet Suppl* 1990;7:57-8
- 50- Ivarsson SA, Ericsson UB, Gustafsson J, Forslund M, Vegfors P, Annerén G. The impact of thyroid autoimmunity in children and adolescents with Down syndrome. *Acta Paediatr.* 1997;86(10):1065-7
- 51- Castro A, Linares R. Estudio de la función tiroidea en personas con síndrome de Down. *Aten. Primaria.* 1999;23:87-90
- 52- Ali FE, Bayoumy HA, Mohammad AS, Al-Busairi WA, Al-Othman AN. Thyroid Function in Kuwaiti Subjects with Down's Syndrome. *Med Princ Pract.* 2002;11(4):206-9.
- 53- M Hasan Hodzic, H Tahirovic, L Lukinac. Down Syndrome and thyroid gland. *Bosn J Basic Med Sci* 2006;6(3):38-42
- 54- Murphy J, Philip M, Macken S, Meehan J, Roche E, Mayne PD, O'Regan M, Hoey HM. Thyroid dysfunction in Down's syndrome and screening for hypothyroidism in children and adolescents using capillary TSH measurement. *J Pediatr Endocrinol.* 2008;21(2):155-63
- 55- Carroll KN, Arbogast PG, Dudley JA, Cooper WO. Increase in incidence of medically treated thyroid disease in children with Down Syndrome after rerelease of American Academy of Pediatrics Health Supervision guidelines. *Pediatrics.* 2008;122(2):493-8.