

Original

Alteraciones endocrinológicas en 1.105 niños y adolescentes con síndrome de Down

Laura Regueras^a, Pablo Prieto^a, María Teresa Muñoz-Calvo^{a,b,c}, Jesús Pozo^{a,b,c},
Lisette Arguinoniz^a y Jesús Argente^{a,b,c,*}

^aServicio de Endocrinología, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Instituto de Investigación La Princesa, Madrid, España

^bDepartamento de Pediatría, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

^cCIBER de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 1 de marzo de 2010

Aceptado el 22 de junio de 2010

Palabras clave:

Síndrome de Down
Hipotiroidismo
Hipertiroidismo
Diabetes mellitus

Keywords:

Down syndrome
Hypothyroidism
Hyperthyroidism
Diabetes mellitus

RESUMEN

Fundamento y objetivo: Los niños y adolescentes con síndrome de Down (SD) muestran una mayor incidencia de patología endocrinológica que la población control. Nuestro objetivo ha sido analizar la asociación de patología endocrinológica en una muestra de 1.105 pacientes con SD.

Pacientes y método: En 1.105 pacientes (0 a 18 años de edad) con SD se analizó retrospectivamente la presencia de patología tiroidea y de diabetes mellitus a lo largo de la infancia y la adolescencia.

Resultados: La revisión de 1.105 casos de pacientes con SD seguidos en nuestro Servicio muestra la presencia de endocrinopatías en 222 casos (216 casos de patología tiroidea [19,5%] y 6 casos de diabetes mellitus [0,45%]). El hipotiroidismo primario subclínico se manifestó en 168 pacientes, el hipotiroidismo primario congénito en 15 casos, el hipotiroidismo primario clínico en 24, presentándose hipertiroidismo en 5 casos. Junto a ello, el 16,9% de los pacientes presentaba criterios de obesidad y el 28,2% de sobrepeso. La prevalencia de comorbilidades endocrinológicas en pacientes con SD es elevada respecto a la población general.

Conclusiones: El hipotiroidismo subclínico, de base autoinmune en un alto porcentaje de casos y sin predominio por el sexo femenino, es la patología más frecuente en esta serie de pacientes con SD. La elevada frecuencia de patología tiroidea y de diabetes mellitus tipo 1 en estos pacientes aconseja efectuar un seguimiento estrecho de la patología autoinmune en el control clínico de los niños y adolescentes con SD.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Endocrinological abnormalities in 1,105 children and adolescents with Down syndrome

ABSTRACT

Background and objective: Children and adolescents with Down syndrome (DS) show a greater prevalence of endocrinological abnormalities when compared with the general population. Our aim is to analyze endocrinological abnormalities in 1,105 patients with DS.

Patients and methods: A review of 1,105 cases of children and adolescents with DS under care in our Department (ages between 0 and 18 years) analyzed retrospectively the presence of thyroid pathology and diabetes mellitus throughout development.

Results: Our data indicate the presence of endocrinological abnormalities in 222 patients [216 with thyroid pathology (19.5%) and 6 cases with diabetes mellitus type 1 (0.45%)]. Subclinical primary hypothyroidism was present in 168 cases, congenital primary hypothyroidism in 15 cases, clinical primary hypothyroidism in 24 cases and 5 cases had hyperthyroidism. In addition, 16.9% of these patients exhibit criteria of obesity and 28.2% had overweight. The prevalence of endocrinological comorbidities in children and adolescents with DS is higher than in the general population.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jesus.argente@uam.es (J. Argente).

Conclusion: Subclinical primary hypothyroidism, due to autoimmune causes in most of the patients, without a higher incidence in females, is the most common endocrinological pathology associated with DS. The high frequency of thyroid pathology and diabetes mellitus type 1 in these patients should induce us to have a closer clinical control of children and adolescents with DS.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Los individuos con síndrome de Down (SD) tienen una mayor incidencia de patologías endocrinológicas que la población general. Dejando aparte el hipocrecimiento y la tendencia al sobrepeso/obesidad, cuya prevalencia en el SD es tan alta que entran a formar parte de la descripción clínica clásica del síndrome, las alteraciones tiroideas, especialmente el hipotiroidismo y, en menor medida, la diabetes mellitus tipo 1 (DM1), constituyen las patologías endocrinológicas más frecuentes¹.

El hipotiroidismo es la alteración tiroidea más prevalente y afecta a un 10-54% de los pacientes. Se diagnostica en la mayoría de los casos como hipotiroidismo subclínico y es frecuente el hallazgo de una base autoinmune (tiroiditis autoinmune), especialmente en los niños de mayor edad; de hecho, los sujetos con SD tienen una incidencia de patología autoinmune hasta cuatro veces superior a la población normal que, además, se incrementa con la edad, particularmente por encima de los 25 años¹. El hipertiroidismo, aunque infrecuente (< 3% de los SD), es más prevalente que en la población general y habitualmente obedece a una base autoinmune (enfermedad de Graves-Basedow)².

Los niños con SD presentan, también, una incidencia de DM1 cuatro veces mayor que la población general³, así como, posiblemente, una tendencia a un inicio más precoz (antes de los 2 años en un 22% en SD, frente a un 7% en población general)⁴. Se ha sugerido, además, que los individuos que desarrollan un tipo de trastorno autoinmune endocrino, como la tiroiditis autoinmune, corren un riesgo más alto de desarrollar otros trastornos autoinmunes, como la DM1.

Sujetos y método

Se efectuó un estudio retrospectivo, transversal, de 1.105 niños con SD con edades comprendidas entre 0 y 18 años controlados en el Servicio de Pediatría Social y en el Sección de Endocrinología del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús.

Se recogieron datos de las medidas antropométricas: peso, talla, índice de masa corporal (IMC = peso [kg]/talla² [m]) y perímetro craneal (PC) en el momento de diagnóstico de la patología endocrinológica. Todos los datos fueron expresados en desviaciones estándar (DE) para la edad y el sexo, utilizando como referencia las tablas de Hernández et al para población española⁵. Dado que la talla baja es una característica común en el SD y que el tamaño de la cabeza debe guardar armonía con el del resto del cuerpo, el PC se expresó no sólo en DE para la edad y sexo, sino también para la edad talla (edad para la que la talla del paciente se encontraría en el percentil 50). Se determinó la talla diana o talla genética (talla media de los padres, sumándole 6,5 cm en el caso de los varones y restándole 6,5 cm en el caso de las mujeres) y la diferencia, expresada en DE, entre la talla diana y la talla de cada paciente. El estadio puberal se analizó según los estadios de Tanner⁶.

A todos los pacientes se les realizó anualmente un hemograma y una bioquímica general, así como un estudio de la función tiroidea (con determinación de tiroxina [T4] libre y tiroxina [TSH]). En los casos en que se detectaron valores de TSH elevados, se determinaron los anticuerpos antitiroglobulina (anti TG) y anti-microsomales (anti TPO). En los casos sugerentes de hipertiroi-

dismo, se determinaron, también, los valores séricos de anticuerpos estimuladores del receptor de TSH (TSI). Asimismo, se realizó ecografía tiroidea a todos los pacientes con elevación de anticuerpos antitiroideos o TSI.

Los criterios diagnósticos utilizados para clasificar las patologías endocrinológicas fueron: *hipotiroidismo primario congénito*, diagnosticado en el período neonatal, con valores elevados de TSH y disminuidos de T4 libre; *hipotiroidismo primario clínico*, diagnosticado fuera del período neonatal con valores séricos elevados de TSH y disminuidos de T4 libre; *hipotiroidismo primario subclínico*, diagnosticado fuera del período neonatal con valores séricos de TSH elevados (> 7 mUI/ml) y normales de T4 libre; *hipertiroidismo*, valores séricos elevados de T4 libre y disminuidos de TSH; y diabetes mellitus tipo 1, según los criterios de la American Diabetes Association (ADA)⁷.

La información se recogió en una base de datos realizada con el programa Filemaker pro 7.0. Se realizó un análisis descriptivo y estadístico de los datos obtenidos mediante el paquete estadístico SPSS 12.0. En el análisis estadístico, antes de la utilización de métodos paramétricos, se comprobó la distribución normal de los parámetros analizados; en caso negativo, se utilizaron métodos estadísticos no paramétricos. Las medidas antropométricas se expresaron en DE (tablas de Hernández et al) para poder ser comparadas y correlacionadas sin tener en cuenta la edad y el sexo. Se realizaron comparaciones de las medidas antropométricas entre varones y mujeres (t-Student) y se estudió si las medidas antropométricas estaban influenciadas por el paso del tiempo (p de Pearson y de Spearman), así como la influencia de la talla de los padres en la talla de los pacientes con SD. Por último, se analizó la patología tiroidea buscando una posible influencia sobre los patrones antropométricos.

Resultados

Del total de 1.105 historias revisadas de pacientes con SD, 222 (20%; 116 varones y 106 mujeres) presentaron patología endocrinológica: tiroidea (216, 19,5%) o DM1 (6, 0,45%). La edad media de los pacientes al diagnóstico de estas patologías fue de 5,31 años (extremos 0,16-16,11 años).

Estudio de las características auxológicas de los pacientes con síndrome de Down y patología endocrinológica

La talla diana media de los pacientes estudiados y seguidos en nuestra consulta fue de -0,3 DE. En el momento del estudio, la talla media fue de -1,99 DE, lo que supone una pérdida media de talla de los pacientes con SD respecto a su talla genética de 1,69 DE.

El peso medio fue de -0,71 DE, con un IMC medio de + 0,24 DE. El 16,9% de los pacientes presentaban criterios de obesidad (percentil de IMC > 97) y el 28,2% sobrepeso (percentil de IMC > 85 y < 97).

El PC se encontró disminuído, tanto para la edad cronológica (-2,82 DE) como para la edad talla (-0,83 DE).

Se analizó si la pérdida de talla mostraba relación con la edad de los pacientes y con la talla familiar. Se encontró que, a medida que la edad avanza, la pérdida de talla se hace menos evidente (Pearson -0,3, p = 0,001) y que, a mayor talla diana, mayor era la talla de los pacientes (fig. 1).

El análisis de las variables auxológicas en función del sexo sólo mostró diferencias significativas en lo referente al peso y al IMC,

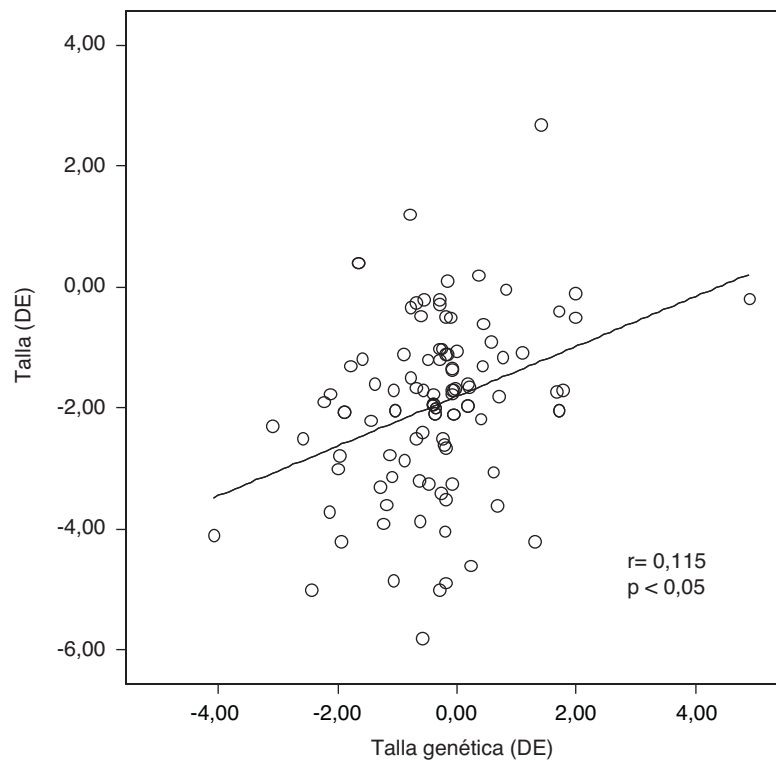


Figura 1. Estudio de correlación entre la talla de los pacientes con síndrome de Down y su talla genética, ambas expresadas como desviación estándar (DE) para edad y sexo.

Tabla 1
Auxología descriptiva al inicio del estudio.

	Total de pacientes		Distribuidos por sexo		p
	Media ± DE	Extremos	Varones Media	Mujeres Media	
Edad, años	5,31 ± 4,24	0,16-16,10	4,14	6,45	0,52
Talla, DE	-1,99 ± 1,44	-5,80-2,68	-2,10	-1,91	<0,01
Peso, DE	-0,71 ± 1,65	-4,40-4,84	-1,17	-0,34	0,05
IMC, DE	0,24 ± 1,77	-2,78-6,48	-0,14	0,56	0,09
PC, DE	-2,82 ± 1,42	-5,70-0,20	-3,13	-2,63	
TD, DE	-0,37 ± 1,21	-4,09-4,90			

DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; PC: perímetro cefálico; TD: talla diana.

siendo ambos parámetros superiores en las mujeres respecto a los varones (tabla 1).

Los parámetros auxológicos experimentaron variaciones con la edad. Se observó que, a medida que avanza la edad, el peso, el IMC y el perímetro cefálico (expresados todos ellos en DE) aumentan de forma significativa (coeficiente de correlación de 0,01, < 0,01 y 0,03) con una r de 0,31, 0,38 y 0,23, respectivamente (fig. 2).

Los datos respecto al desarrollo puberal de estos pacientes son muy escasos, dado que sólo 13 mujeres y 7 varones habían finalizado su desarrollo puberal (estadio puberal V de Tanner). En las mujeres con SD, la edad media de inicio de la pubertad fue de 10,14 años (extremos 7,8-12,5 años), con un intervalo hasta la menarquia de 22,8 meses (edad media de la menarquia 12,03 años y edad media de la menarquia de sus madres de 12,61 años). Los varones comenzaron la pubertad (volumen testicular ≥ 4 ml) a los 11,09 años de media (extremos 8,5-12,6 años).

Patología tiroidea

La edad media de los pacientes con patología tiroidea (n = 216) al diagnóstico fue de 5,3 años (extremos 0,16-16,11 años),

observándose 115 casos (53,5%) en varones y 101 casos (46,5%) en mujeres.

En función del tipo de alteración tiroidea y el momento de presentación se obtuvieron cuatro grupos; a saber:

1. Hipotiroidismo primario congénito: se observó en 15 casos (1,36% del total de los pacientes con SD), de los cuales 7 eran mujeres y 8 eran varones. La causa principal fue la disgenesia tiroidea. Todos los pacientes estaban en tratamiento sustitutivo con L-tiroxina.
2. Hipotiroidismo primario subclínico: se observó en 168 casos (15,2% del total de los pacientes con SD), de los cuales 78 eran mujeres y 90 eran varones. Se observaron valores elevados de anticuerpos antiperoxidasa y/o anti TG en 45 pacientes (26,78%). Se realizó ecografía tiroidea en 59 pacientes, de los cuales 18 presentaron alteraciones ecoestructurales (39%). El tratamiento sustitutivo con L-tiroxina se realizó en 59 pacientes, es decir, en el 35,1% del total de este grupo.
3. Hipotiroidismo primario clínico: se observó en 24 pacientes (2,17% del total de los pacientes con SD), de los cuales 12 eran mujeres y 12 varones. El 55% (13 casos) de este grupo

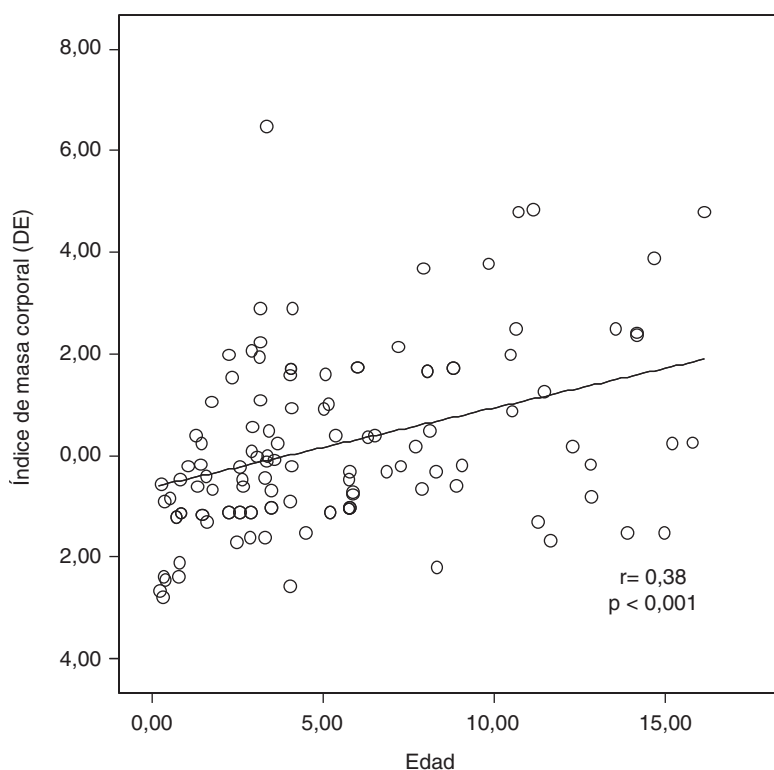


Figura 2. Estudio de correlación entre el índice de masa corporal (IMC = peso [kg]/talla² [m]) de los pacientes con síndrome de Down, expresado en desviaciones estándar (DE) para su edad y sexo.

presentaban elevación de anticuerpos antiperoxidasa y/o anti TG. La ecografía tiroidea se realizó en 18 pacientes, siendo normal en el 50% de los casos. Todos ellos recibieron tratamiento hormonal sustitutivo con L-tiroxina.

4. Hipertiroidismo: se detectaron 5 casos (0,45% del total de pacientes con SD), cuatro varones y una mujer. Las características clínicas, analíticas y terapéuticas de estos pacientes se recogen en la [tabla 2](#). El síntoma principal en el momento del diagnóstico fue la pérdida de peso. Las alteraciones ecográficas más importantes consistieron en aumento difuso de la glándula

tiroides y alteraciones de la ecogenicidad. La dosis media de antitiroideos que precisaron estos pacientes para su control fue de 0,6 mg/kg/día.

Diabetes mellitus tipo 1

Encontramos 5 casos con DM1, cuyas características se recogen en la [tabla 3](#). La edad media en el momento del diagnóstico fue de 7,9 años (extremos 2,5-15 años), siendo 3 niños menores de 5 años al diagnóstico. El 40% debutó con cetoacidosis. Tres de estos

Tabla 2
Características principales de los pacientes con síndrome de Down e hipertiroidismo.

Edad (años)	Sexo	Síntomas	TSH (μU/ml)	T4L (ng/dl)	TSI (U/l)	AcTG (U/ml)	AcTPO (U/ml)	Dosis antitiroideos (mg/kg/día)	Duración del tratamiento	Ecografía
12,75	Varón	Pérdida de peso	0,027	2,05	34,5	107	743	0,48	3 años	Glándula tiroidea globulosa-Flujo aumentado. Alt. difusa ecogenicidad
11,75	Varón	Pérdida de peso	0,09	5,2	39,3	32	144	0,45	6 años	Aumento difuso de la glándula
11,75	Varón	Pérdida de peso. Insomnio	0,176	1,73	31,8	10	10	0,70	1,5 años (continua)	Aumento difuso de la glándula
14,00	Varón	Pérdida de peso	0,053	2,88	41,2	31	10	0,43	5 años	Aumento difuso de la glándula
12,83	Mujer	Pérdida del peso. Nerviosismo. Intolerancia al calor	0,02	2,64	27,2	246	1634	0,72	2 años(continua)	Morfología globulosa. Alt. difusa ecogenicidad

AcTG: anticuerpos antitiroglobulina; AcTPO: anticuerpos antiperoxidasa; TSH: tirotropina; TSI: anticuerpos estimulantes del tiroides; T4L: L-tiroxina.

Tabla 3
Características principales de los pacientes con síndrome de Down y diabetes mellitus.

Edad (años)	Sexo	Glucemia (mg/dl)	Cetoacidosis (debut)	HbA1c (debut)	Función tiroidea (edad al diagnóstico)	Anticuerpos antitiroideos	Tratamiento con L-tiroxina
15,0	Varón	692	No	10,2	Normal	No	No
4,0	Varón	829	Sí	10,4	Hipotiroidismo subclínico (4,04 años)	Sí	Sí
2,5	Varón	363	Sí	8,3	Normal	Sí	No
13,6	Varón	474	No	9,4	Hipotiroidismo subclínico (4,46 años)	Sí	Sí
4,4	Mujer	500	No	8	Hipotiroidismo subclínico (3,46 años)	Sí	Sí

HbA1c: hemoglobina glucosilada.

pacientes (60%) presentaron anticuerpos anti-islotos contra la célula pancreática beta (ICA). Ninguno de los pacientes presentó positividad a otros anticuerpos. En 4 de los 6 pacientes (66,6%) se observó elevación de anticuerpos antiperoxidasa y/o anti TG y, en 3 de ellos, alteración de la función tiroidea (hipotiroidismo primario subclínico). Respecto al control metabólico de su enfermedad, estos pacientes presentaron a lo largo de su evolución un buen control metabólico, con valores medios de hemoglobina glucosilada del 7,7%.

Discusión

Las manifestaciones clínicas del SD serían, teóricamente, el resultado de un desbalance genético que resultaría de la presencia de un cromosoma 21 extra. Uno de los aspectos más característicos y constantes del SD es la talla baja. El crecimiento prenatal de estos pacientes puede estar ligeramente afectado, pero la alteración del crecimiento es preferentemente posnatal, a lo largo de todo el período de crecimiento, y especialmente marcada en los dos períodos de máximo crecimiento, los primeros años de vida (entre los 6 meses y los 3 años) y la adolescencia⁷. Este patrón de crecimiento diferente al de la población general hace que, en el seguimiento de estos pacientes, se recomiende la utilización de tablas de referencia específicas para talla/longitud, peso y PC, como las realizadas en nuestro país por la Fundación Catalana del Síndrome de Down⁸. No obstante, los mecanismos fisiopatológicos que median el hipocrecimiento de estos pacientes son desconocidos, habiéndose sugerido una posible alteración en la neuroregulación de la secreción de hormona de crecimiento⁹.

La talla es un rasgo genético de herencia poligénica y multifactorial; de ahí que la talla media de los padres tenga una marcada influencia y correlación con la talla adulta de sus hijos. En el caso del SD, al igual que ocurre en otras cromosomopatías, esta relación de la talla con la talla parental se mantiene¹⁰. En nuestro estudio, se observa cómo a mayor talla genética, mayor talla de los pacientes con SD.

La evolución del peso y del IMC, en los individuos con SD, a lo largo de la infancia y adolescencia, también presenta características peculiares. Los estudios longitudinales llevados a cabo en estos pacientes muestran que, en una primera fase, que correspondería a las edades más tempranas, la ganancia ponderal puede ser inadecuada como consecuencia de problemas en la alimentación; posteriormente, en una segunda fase, se observa una tendencia al sobrepeso y a la obesidad¹¹. Esta evolución la hemos observado también en nuestros pacientes, en los que el IMC aumenta progresivamente con la edad, objetivándose, además, que los porcentajes de obesidad (16,9% frente a un 8,9%) y sobrepeso (28,2% frente 18,7%) son claramente superiores a los observados en la población general infantil¹².

La disfunción tiroidea es sin duda una patología frecuente en los pacientes con SD; no obstante, las estimaciones de su prevalencia son enormemente variables y oscilan entre un 3 y un 54%^{13,14}, 19,5% en nuestro estudio. Estas grandes variaciones son el resultado de la utilización de diferentes criterios diagnósticos para definir la disfunción tiroidea y, sobre todo, del análisis de estudios transversales con poblaciones de edades medias muy diferentes, ya que la prevalencia de patología tiroidea aumenta con la edad. Por ello, existe cierta controversia sobre la conveniencia o no de hacer un seguimiento anual de la disfunción tiroidea en estos pacientes, desde el momento del nacimiento, como recomienda la Academia Americana de Pediatría¹⁵, o iniciarlo más tardíamente. Para Gibson et al¹³ el seguimiento anual no estaría justificado en los primeros 20 años de vida.

El hipotiroidismo subclínico es el patrón predominante en los pacientes con SD, como ocurre en nuestro estudio^{16,17}. La

etiopatogenia del hipotiroidismo subclínico no asociado a autoinmunidad se desconoce, si bien se han postulado diferentes hipótesis: inmadurez del eje hipotálamo-hipofisario con secreción disminuida/inapropiada de TSH¹⁸, insensibilidad parcial del tiroideo a la TSH¹⁹ y/o un trastorno de su bioactividad²⁰.

La autoinmunidad tiene una gran importancia en el desarrollo de muchas de las patologías asociadas al SD (DM1, enfermedad celíaca) y, en concreto, en la etiopatogenia de la enfermedad tiroidea. Los mecanismos que median la asociación entre SD y patología autoinmune son desconocidos. Recientemente se ha propuesto como hipótesis meramente especulativa que el desbalance génico que representa la presencia de tres copias del gen AIRE (*AutoImmune REgulator*; 21q22.3) podría estar implicado en su desarrollo²¹. En nuestro estudio, tanto los pacientes con hipotiroidismo primario subclínico como clínico presentaron un elevado porcentaje de anticuerpos antitiroideos, siendo éste mayor en el grupo con hipotiroidismo clínico (50%). Estos hallazgos confirman que la presencia de anticuerpos antitiroideos conlleva un mayor riesgo de progresión hacia el hipotiroidismo clínico²² y sugieren la conveniencia de realizar un seguimiento más estrecho de la función tiroidea en aquellos pacientes con presencia de anticuerpos antitiroideos.

El hipotiroidismo congénito se ha observado en el 0,7-6% de los pacientes con SD^{23,24}, mientras que, en la población general, la incidencia es tan solo de un caso por cada 6.000 nacidos vivos cuando se utiliza el criterio clínico, y de un caso por cada 4.000 nacidos vivos cuando se acompaña de las pruebas de laboratorio²⁵. Según la National Down Syndrome Society²⁶, los individuos con SD son 28 veces más propensos a presentar hipotiroidismo congénito que la población general. En nuestro estudio, el 1,3% de los pacientes habían sido diagnosticados en el período neonatal de hipotiroidismo congénito.

La asociación entre SD e hipertiroidismo se ha descrito con mucha menor frecuencia que la de SD e hipotiroidismo y, en general, como casos aislados²⁷. En nuestro estudio, se detectaron un total de 5 casos, todos ellos de etiopatogenia autoinmune (enfermedad de Graves), lo que supone una prevalencia del 0,45%, 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)²⁸. Otro aspecto diferencial del hipertiroidismo en el SD es que, al contrario de lo que ocurre en la población general, no muestra una predilección por el sexo femenino; por el contrario, la mayoría de los casos en edad pediátrica, al igual que en nuestra serie (3 de 5), se han descrito en pacientes varones²⁹.

La prevalencia de DM1 en nuestra población con SD fue del 0,54%, asociando en la mayoría de los casos patología tiroidea de carácter autoinmune. Estos resultados son similares a los descritos, que sitúan la prevalencia de DM1 en pacientes con SD en torno al 0,38%, cuatro veces más que en la población general³⁰. También la presencia subclínica de autoinmunidad frente a islotos pancreáticos parece estar aumentada en el SD³. Los mecanismos etiopatogénicos implicados en este aumento de la susceptibilidad para la DM1 en el SD son poco conocidos. Se ha sugerido una posible relación con determinados haplotipos HLA, así como con determinado gen o genes en el cromosoma 21 (q21.11-q22.3)^{2,31}.

En conclusión, la prevalencia de comorbilidades endocrinológicas en el SD, tales como la DM1 y las alteraciones tiroideas, es elevada respecto a la población general. El hipotiroidismo subclínico es la patología más frecuente, de base autoinmune en un alto porcentaje de los casos y sin el habitual predominio en el sexo femenino. La alta frecuencia de patología tiroidea y DM1 aconseja realizar, en este grupo de pacientes, un seguimiento estrecho de la patología endocrinológica autoinmune.

Bibliografía

- Mosquera C, Ariza F, Rodríguez C, Fernández J, García E, Riaño I. Frecuencia del Síndrome de Down en Asturias y tendencia temporal, 1990-2004. *Med Clin (Barc)*. 2009;132:580-4.
- Goday-Arno A, Cerda-Esteva M, Flores-Le-Roux JA, Chillaron-Jordan JJ, Corretger JM, Cano-Pérez JF. Hyperthyroidism in a population with Down syndrome (DS). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;71:110-4.
- Bergholdt R, Eising S, Nerup J, Pociot F. Increased prevalence of Down's syndrome in individuals with type 1 diabetes in Denmark: A nationwide population-based study. *Diabetologia*. 2006;49:1179-82.
- Anwar AJ, Walker JD, Frier BM. Type 1 diabetes mellitus and Down's syndrome: prevalence, management and diabetic complications. *Diabet Med*. 1998;15:160-3.
- Hernández M, Castellet J, Narvaiza JL, Rincón JM, Ruíz I, Sánchez E, et al. En Curvas y Tablas de Crecimiento. En: Instituto de Investigación sobre Crecimiento y Desarrollo. Fundación Faustino Orbegozo. Madrid: Editorial Garsi; 1988
- Tanner JM. Growth at adolescence. Oxford: Blackwell Scientific Publications Ltd; 1962. p. 37.
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2006;29 Suppl 1:S43-8.
- Pastor Durán X, Quintó Domech LI, Hernández Martínez M. El crecimiento del niño con síndrome de Down. Tablas de crecimiento actualizadas de los niños con síndrome de Down. En: Corretger JM, Serés A, Casaldàliga J, Trias K, editores. Síndrome de Down y aspectos médicos actuales (Fundación Catalana Síndrome de Down). Barcelona: Masson S.A.; 2005. p. 281-291.
- Castells S, Beaulieu I, Torrado C, Wisniewski KE, Zarny S, Gelato MC. Hypothalamic versus pituitary dysfunction in Down's syndrome as cause of growth retardation. *J Intellect Disabil Res*. 1996;40:509-17.
- Arnell H, Gustafsson J, Ivarsson SA, Annerén G. Growth and pubertal development in Down syndrome. *Acta Paediatr*. 1996;85:1102-6.
- Franks PW, Hanson RL, Knowler WC, Sievers ML, Bennett PH, Looker HC. Childhood obesity, other cardiovascular risk factors, and premature death. *N Engl J Med*. 2010;362:485-93.
- Schieve LA, Boulet SL, Boyle C, Rasmussen SA, Schendel D. Health of children 3 to 17 years of age with Down syndrome in the 1997-2005 National Health Interview Survey. *Pediatrics*. 2009;123:253-60.
- 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;90:574-8.
- Rodrigo L, Fuentes D, Álvarez N, Riestra S. Síndrome de Down y enfermedad celíaca del adulto asociadas: estudio de 9 casos. *Med Clin (Barc)*. 2010;135:337-8.
- American Academy of Pediatrics. Committee on Genetics. Health supervision for children with Down Syndrome *Pediatrics*. 2001;107:442-98.
- Unachak K, Tanpaiboon P, Pongprot Y, Sittivangkul R, Silvilairat S, Dejjkhamron P, et al. Thyroid functions in children with Down's syndrome. *J Med Assoc Thai*. 2008;91:56-61.
- Jiménez-López V, Arias A, Arata-Bellabarba G, Vivas E, Delgado MC, Paoli M. Concentraciones de hormona tirotrópica y tiroxina libre en niños con Síndrome de Down. *Invest Clin*. 2001;42:123-30.
- Fisher DA. Maturation of human hypothalamic-pituitary-thyroid function and control. *Thyroid*. 2000;10:229-34.
- Sharav T, Landau H, Einarson TR. Age related patterns of thyroid-stimulating hormone response to thyrotropin-releasing hormone stimulation in Down syndrome. *Am J Dis Child*. 1991;145:172-5.
- Konings CH, van Trotsenburg AS, Ris-Stalpers C, Vulmsa T, Wiedijk BM, de Vijlder JJ. Plasma thyrotropin bioactivity in Down's syndrome children with subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2001;144:1-4.
- Shield J, Wadsworth E, Hassold T, Judis LA, Jacobs P. Is disomic homozygosity at the APECED locus the cause of increased autoimmunity in Down's syndrome? *Arch Dis Child*. 1999;81:147-50.
- Gillespie KM, Dix RJ, Williams AJ, Newton R, Robinson ZF, Bingley PJ, et al. Islet autoimmunity in children with Down's syndrome. *Diabetes*. 2006;55:3185-8.
- Waller DK, Anderson JL, Lorey F, Cunningham GC. Risk factors for congenital hypothyroidism: an investigation of infant's birth weight, ethnicity, and gender in California, 1990-1998. *Teratology*. 2000;62:36-41.
- Ferguson MA, Mulvihill JJ, Schaefer GB, Dehaai KA, Piatt J, Combs K, et al. Low adherence to national guidelines for thyroid screening in Down syndrome. *Genet Med*. 2009;11:548-51.
- Argente J, Muñoz MT. Hipotiroidismo congénito. En: Cruz, M., editor. *Tratado de Pediatría*. 9ª ed. Volumen I. Madrid: Ergon S.A.; 2006. p. 983-995.
- Rasmussen SA, Whitehead N, Collier SA, Frías JL. Setting a public health research agenda for Down syndrome: summary of a meeting sponsored by the Centers for Disease Control and Prevention and the National Down Syndrome Society. *Am J Med Genet A*. 2008;146:2998-3301.
- Soriano L, Muñoz MT, Pozo J, Martínez J, Baño A, Argente J. Graves' disease in patients with Down syndrome. *An Pediatr (Barc)*. 2003;58:63-6.
- Cooper DS. Hyperthyroidism. *Lancet*. 2003;362:459-68.
- Metso S, Jaatinen P, Salmi J. Graves' disease. *N Engl J Med*. 2008;359:1408-9.
- Van Goor JC, Massa GG, Hirasings R. Increased incidence and prevalence of diabetes mellitus in Down's syndrome. *Arch Dis Child*. 1997;77:186.
- Bergholdt R, Nerup J, Pociot F. Fine mapping of a region on chromosome 21q21.11-q22.3 showing linkage to type 1 diabetes. *J Med Genet*. 2005;42:17-25.