



ORIGINAL BREVE

Alteraciones tiroideas y enfermedades reumáticas infantiles [☆]

C. Álvarez Madrid^a, A. González Fernández^a, M. Lisbona Muñoz^a, M.A. Molina Rodríguez^b, R. Merino Muñoz^a y J. García-Consuegra Molina^{a,*}

^aSección de Reumatología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^bServicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

Recibido el 5 de junio de 2008; aceptado el 18 de septiembre de 2008

PALABRAS CLAVE

Alteraciones tiroideas;
Enfermedades reumáticas infantiles;
Enfermedades autoinmunitarias

Resumen

Introducción: la asociación de trastornos tiroideos y enfermedades autoinmunitarias ha sido descrita en adultos y, en menos ocasiones, en niños. El objetivo de este trabajo es analizar la prevalencia y las características de las alteraciones tiroideas en niños con enfermedades reumáticas.

Pacientes y método: se estudió a 145 pacientes (109 mujeres y 36 varones) atendidos en una unidad de reumatología pediátrica durante 2 años. Los diagnósticos fueron: artritis idiopática juvenil (AIJ) (n = 115), lupus (n = 17), dermatomiositis juvenil (n = 5), esclerodermia (n = 4) y 1 caso de cada uno de los siguientes: enfermedad mixta del tejido conectivo, síndrome CINCA (*chronic infantile neurologic cutaneous and articular*), TRAPS (*tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome*) y fiebre mediterránea familiar. En todos se determinaron las concentraciones de T4 y TSH, y si estaban alterados, se determinaban los anticuerpos antitiroideos (ATA).

Resultados: 6 niñas tuvieron alteración tiroidea, con edades de 2 a 17 años; 3 tenían AIJ y 3, lupus; 5 fueron diagnosticadas de hipotiroidismo autoinmunitario, con ATA elevados, y 1 caso, de hipertiroidismo. El 100% de los pacientes con alteración tiroidea tenían anticuerpos antinucleares (ANA) positivos, frente al 37,4% de los restantes (p = 0,003).

Conclusiones: La prevalencia de alteraciones tiroideas en niños con enfermedad reumática fue del 4,14%, y aumentó al 7,9% en AIJ con ANA positivos y al 17,6% en lupus. La mayoría estaban asintomáticos. La determinación de hormonas tiroideas debería realizarse al diagnóstico de enfermedad reumática y de forma periódica después.

© 2008 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

[☆] Este artículo se presentó previamente como comunicación oral en el VI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Reumatología Pediátrica en Santa Cruz de Tenerife, 22 al 24 de noviembre de 2007.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: reumaped.hulp@salud.madrid.org (J. García-Consuegra Molina).

KEYWORDS

Thyroid abnormalities;
Childhood rheumatic diseases;
Autoimmune diseases

Thyroid Disorders and Childhood Rheumatic Diseases**Abstract**

Introduction: The relationship between thyroid dysfunction and autoimmune diseases has mainly been described in adults. The aim of this study was to analyse the prevalence and characteristics of thyroid abnormalities in children with rheumatic diseases.

Patients and method: One hundred and forty-five patients (109 girls and 36 boys) from a rheumatology paediatric unit were studied for two years. The diagnoses were: juvenile idiopathic arthritis (JIA) (n = 115), lupus (n = 17), juvenile dermatomyositis (n = 5), scleroderma (n = 4), and one case each of the following: mixed connective mixed disease, CINCA syndrome (chronic infantile neurological, cutaneous and articular), TRAPS (tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome), and familial mediterranean fever. T4 and TSH levels were carried out, and if these showed abnormalities, antithyroid antibodies (ATA) were determined.

Results: Six girls aged between 2 and 17 years old had thyroid abnormalities. Three had JIA and three had lupus. Five were diagnosed with autoimmune hypothyroidism, with high ATA levels, and there was one case of hyperthyroidism. All of the patients with thyroid dysfunction had positive antinuclear antibodies (ANA), compared to 34.5% of the rest of the patients (p = 0.003).

Conclusions: The prevalence of thyroid abnormalities in children with rheumatic disease was 4.14% to 7.9% in JIA patients with positive ANA, and up to 17.6% with lupus. The majority of patients were asymptomatic. Thyroid hormones should be determined when rheumatic disease is diagnosed and periodically afterwards.

© 2008 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La presencia de alteraciones tiroideas, sobre todo hipotiroidismo e hipertiroidismo autoinmunitario, en enfermedades reumáticas ha sido descrita en adultos¹⁻³, especialmente en lupus eritematoso sistémico (LES)⁴⁻⁶. Algunos estudios también hacen referencia a una posible asociación de estas afecciones en la infancia⁷⁻¹³. El objetivo de este trabajo es analizar la prevalencia y las características de los trastornos tiroideos en niños con enfermedades reumáticas.

Pacientes y método

Se realizó un estudio transversal durante 2 años (mayo de 2005 a abril de 2007) en una unidad de reumatología pediátrica de un hospital terciario. Todos los padres dieron su consentimiento. Se incluyó a 145 pacientes con enfermedad reumática (109 mujeres y 36 varones). La media de edad fue 10 ± 5 (intervalo, 1,3-20) años. Los diagnósticos fueron: artritis idiopática juvenil (AIJ), 115; lupus, 17; dermatomiositis juvenil, 5; esclerodermia, 4, y 1 caso de cada uno de los siguientes: enfermedad mixta del tejido conectivo, síndrome CINCA (*chronic infantile neurologic cutaneous and articular*), TRAPS (*tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome*) y fiebre mediterránea familiar. Los criterios utilizados para el diagnóstico de AIJ fueron los propuestos por la International League of Associations for Rheumatology (ILAR)¹⁴; para el de lupus eritematoso sistémico, los del American College of Rheumatology¹⁵, y los de Bohan y Peter para la dermatomiositis¹⁶. En todos los

casos se determinó la concentración sanguínea de tiroxina libre (T4) y tirotrópina (TSH), cuando estos valores estaban alterados, el examen fue repetido para su confirmación y se determinaron los de anticuerpos antitiroideos (ATA): anti-tiroglobulina (anti-TGB) y antiperoxidasa (anti-PO). Se consideró hipotiroidismo si la T4 estaba baja y/o la TSH estaba aumentada, y el hallazgo de ATA definió el carácter de autoinmunitario. Los datos se analizaron con el programa SPSS versión 11.0 mediante el test exacto de Fisher, y se consideró significativo si $p < 0,05$.

Resultados

Se encontró con alteración tiroidea a 6 niñas con edades entre 2 y 17 años (tabla 1); 3 tenían AIJ (2 oligoartritis y 1 poliartritis sin factor reumatoide) y las otras 3, lupus (2 lupus eritematoso sistémico y 1 lupus cutáneo subagudo); 5 fueron diagnosticadas de hipotiroidismo autoinmunitario y en todas las ATA estuvieron elevados (anti-TGB, anti-PO o ambos). Otra paciente fue diagnosticada de hipertiroidismo, sin encontrarse elevados los anticuerpos antitiroideos y con cifras de inmunoglobulina tiroestimulante (TSI) normales. En ningún caso había otra causa que justificase el aumento de TSH. Dos pacientes tenían antecedentes familiares de enfermedad tiroidea, hipotiroidismo sin más datos en la madre de una niña y adenoma tiroideo intervenido en la de otra. Una de las niñas fue diagnosticada de la alteración tiroidea 5 meses antes del comienzo de la artritis, y en las restantes el tiempo transcurrido entre el diagnóstico de enfermedad reumática y el de la tiroidea varió entre 1 mes y 15 años. Cuatro estaban asintomáticas, por lo que se

Tabla 1 Características de las pacientes con enfermedad reumática y tiroidea

Edad enfermedad reumática (años)	Edad enfermedad tiroidea (años)	Enfermedad reumática	ANA	T4 (ng/dl) (0,70-1,64)*	TSH (μUI/ml) (0,25-4,94)*	Anti-TGB (0-60 UI/ml)*	Anti-PO (0,60 UI/ml)*	ET	Manifestaciones clínicas
8	10	AIJ poliarticular	1/320	0,53	23,42	600	154	Hipotiroidismo autoinmunitario	Hipocrecimiento
2,5	17,4	AIJ oligoarticular	1/320	3,01	0,01	10	13,73	Hipertiroidismo	Nerviosismo
9	2	AIJ oligoarticular	1/160	0,46	120	3.000	1.000	Hipotiroidismo autoinmunitario	Ninguna
11	8	LES	1/2.560	1,57	10,22	16	150	Hipotiroidismo autoinmunitario	Ninguna
2,7	17	LES	1/1.280	0,75	7,28	1.009	6,4	Hipotiroidismo autoinmunitario	Ninguna
13	13	Lupus cutáneo	1/2.560	1,08	17,41	546	2.812	Hipotiroidismo autoinmunitario	Ninguna

AIJ: artritis idiopática juvenil; ANA: anticuerpos antinucleares; Anti-PO: anticuerpos antiperoxidásicos; Anti-TGB: anticuerpos antitiroglobulínicos; ET: enfermedad tiroidea; LES: lupus eritematoso sistémico; T4: tiroxina libre; TSH: tirotropina.
*Rango de normalidad.

catalogaron como hipotiroidismo autoinmunitario subclínico; 1 presentaba retraso del crecimiento y la paciente con hipertiroidismo manifestaba ligero nerviosismo. En ningún caso se encontró aumento de la glándula tiroidea en la exploración física. Se realizó ecografía en 3 pacientes, que mostraron ligero aumento del tamaño en 2 casos y aumento de la vascularización en los 3. Las 5 niñas diagnosticadas de hipotiroidismo recibieron tratamiento con levotiroxina; en la que tenía hipocrecimiento se normalizó la curva estatural. Todas continúan con tratamiento tras 2 a 7 (media, 3,6) años de evolución. La paciente con hipertiroidismo fue tratada con propranolol, que normalizó las hormonas tiroideas en 3 meses, tras lo que se suspendió la medicación. Los ANA fueron positivos en el 100% de los casos con alteración tiroidea, frente al 37,4% en el resto de los pacientes ($p = 0,003$) y el 31,3% considerando sólo a los pacientes con AIJ ($p = 0,034$). Según este estudio, la prevalencia de alteraciones tiroideas en niños con enfermedad reumática es del 4,14%, y aumenta al 7,9% en AIJ con ANA positivos y al 17,6% en lupus. Una de las niñas con hipotiroidismo autoinmunitario y AIJ también tenía diabetes mellitus tipo 1.

Discusión

La prevalencia de alteración tiroidea (hipotiroidismo e hipertiroidismo) en adultos con enfermedades reumáticas autoinmunitarias publicada es del 8,2%¹. En pacientes con LES, este porcentaje puede ser más alto; así, Miller et al⁶, en un estudio realizado en 332 adultos diagnosticados de LES, encontraron que el 39% tenía cifras elevadas de TSH con hormonas tiroideas normales (hipotiroidismo subclínico), y el 5%, alteración hormonal (hipotiroidismo bioquímico). Según otro estudio, la alteración hormonal y la presencia de anticuerpos antitiroideos es mayor si el LES está activo⁵.

Los estudios realizados en niños con AIJ muestran una prevalencia de hipotiroidismo autoinmunitario entre el 9,3 y el 12%^{7,10}, mientras es <3% en los controles¹⁰. Al igual que en adultos, la frecuencia aumenta en los casos con LES, como en la serie de Eberhard et al⁸, en la que encuentran alteración tiroidea en 6 de 35 estudiados (17%). En el presente estudio la prevalencia de enfermedad tiroidea en el total de pacientes con enfermedad reumática fue del 4,14%; este porcentaje aumentó hasta el 7,9% en niños con AIJ y ANA positivos y al 17,6% en los casos de lupus. Se encontró una asociación entre enfermedad tiroidea y presencia de ANA, lo cual no ha sido referido específicamente en otras series. Tal como se ha publicado en otros estudios, el diagnóstico más frecuente fue de hipotiroidismo subclínico autoinmunitario.

Algunos autores han estudiado la presencia de ATA en enfermedades reumáticas infantiles, y han encontrado un aumento en estudios controlados^{7,9}. Estos anticuerpos no estaban asociados a enfermedad tiroidea clínica ni bioquímica, por lo que el interés de su determinación es escaso si las hormonas tiroideas son normales. En este estudio, los ATA sólo se solicitaron cuando las hormonas tiroideas estaban alteradas, y estaban elevadas en los 5 casos en que se diagnosticó hipotiroidismo.

La asociación de enfermedad reumática con más de una enfermedad autoinmunitaria también ha sido referida por

algunos autores⁴. En este estudio una de las pacientes con AIJ oligoarticular también tenía diabetes mellitus tipo 1.

En resumen, los resultados de este estudio respaldan la conveniencia de determinar las hormonas tiroideas al diagnóstico, y de forma periódica después en niños con enfermedad reumática autoinmunitaria, especialmente si presentan anticuerpos antinucleares positivos.

Bibliografía

1. Biró E, Szekanez Z, Cziráj L, Dankó K, Kiss E, Szabó N, et al. Association of systemic and thyroid autoimmune diseases. *Clin Rheumatol.* 2006;25:240–5.
2. Arnaout M, Nasrallah N, El-Khateeb M. Prevalence of abnormal thyroid function tests in connective tissue disease. *Scand J Rheumatol.* 1994;23:128–32.
3. Tektonidou MG, Anapliotou M, Vlachoyiannopoulos P, Moutsopoulos HM. Presence of systemic autoimmune disorders in patients with autoimmune thyroid diseases. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:1159–61.
4. McDonagh JE, Isenberg DA. Development of additional autoimmune diseases in a population of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2000;59:230–2.
5. Magaró M, Zoli A, Altomonte L, Mirone L, La Sala L, Barini A, et al. The association of silent thyroiditis with active systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 1992;10:67–70.
6. Miller FW, Moore GF, Weintraub BD, Steinberg AD. Prevalence of thyroid disease and abnormal thyroid function test results in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1987;30:1124–31.
7. Mihailova D, Grigorova R, Vassileva B, Mladenova G, Ivanova N, Stephanov S, et al. Autoimmune thyroid disorders in juvenile chronic arthritis and systemic lupus erythematosus. *Adv Exp Med Biol.* 1999;455:55–60.
8. Eberhard BA, Laxer RM, Eddy AA, Silverman ED. Presence of thyroid abnormalities in children with systemic lupus erythematosus. *J Pediatr.* 1991;119:277–9.
9. Alpigiani MG, Cerboni M, Bertini I, D'Annunzio G, Haupt R, Lester A, et al. Endocrine autoimmunity in young patients with juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2002;20:565–8.
10. Harel L, Prais D, Uziel Y, Mukamel M, Hashkes P, Harel G, et al. Increased prevalence of antithyroid antibodies and subclinical hypothyroidism in children with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2006;33:164–6.
11. Stagi S, Giani T, Simonini G, Falcini F. Thyroid function, autoimmune thyroiditis and coeliac disease in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology.* 2005;44:517–20.
12. Richards GE, Pachman LM, Green OC. Symptomatic hypothyroidism in children with collagen disease. *J Pediatr.* 1975;87:82–4.
13. Go T, Mitsuyoshi I. Juvenile dermatomyositis associated with subclinical hypothyroidism due to auto-immune thyroiditis. *Eur J Pediatr.* 2002;161:358–9.
14. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology. Classification of Juvenile Idiopathic Arthritis. Second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol.* 2004;31:390–2.
15. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Art Rheum.* 1982;25:1271–7.
16. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med.* 1975;292:344–7.