

Tiroiditis autoinmune en niños con lupus eritematoso generalizado

(Autoimmune thyroiditis in children with systemic lupus erythematosus)

Luis Carbajal Rodríguez,* Mercedes Erika Rendón Castro,** Ignacio Mora Magaña,*** Raymundo Rodríguez Herrera,**** Jorge Zarco Román****

RESUMEN

Experiencia clínica: Se relata la práctica clínica lograda con el diagnóstico y manejo de cuatro adolescentes con lupus eritematoso generalizado (LEG) asociado con tiroiditis autoinmune, quienes ingresaron al hospital para su atención en el área de Medicina Interna y cuyo diagnóstico se confirmó por anticuerpos antinucleares, pruebas de inmunofluorescencia indirecta con células HEp-2 y una línea celular epitelial humana; los anticuerpos anti-DNA se midieron con las pruebas de ELISA, el radioinmunoensayo de Farr, la inmunofluorescencia con *Critchidia* y la prueba CH50.

Palabras clave: Tiroiditis autoinmune, lupus eritematoso generalizado.

SUMMARY

Clinical experience: Relates the clinical practice in the diagnosis and management of four adolescents with systemic lupus erythematosus (SLE), associated with autoimmune thyroiditis: those who were admitted to hospital for their care in the area of Internal Medicine and whose diagnosis was confirmed by antinuclear antibodies, evidence of indirect immunofluorescence with HEp-2 cells and a human epithelial cell line. The anti-DNA antibodies tests were measured with ELISA tests, radioimmunoassay of Farr, the immunofluorescence with *Critchidia* test and CH50.

Key words: Autoimmune thyroiditis, systemic lupus erythematosus.

El lupus eritematoso generalizado (LEG) es una enfermedad reumatoide multisistémica de base genética y de patogenia autoinmune, se caracteriza principalmente por la inflamación de los vasos sanguíneos, del tejido conectivo y la presencia de anticuerpos antinucleares (ANAs), especialmente anticuerpos anti-DNA nativos (doble cadena [DNAds]).¹ Sus manifestaciones clínicas son variables y su historia natural es impredecible. En los niños, la forma de presentación, la evolución clínica

y los hallazgos inmunológicos se diferencian muy poco de los adultos.¹⁻³

En los niños y adolescentes, las formas clínicas más graves son, a su vez, las más frecuentes, con manifestaciones múltiples: nefrológicas, neurológicas, respiratorias, cardiovasculares y hematológicas.^{1,2} Entre 20 y 30% de los casos se inician en la primera o segunda década de la vida,⁴ y en EUA la incidencia anual de casos es de 0.6/100,000 niños, con una prevalencia de 5-10/100,000 niños.^{1,4} El LEG en niños representa entre 15 y 20% del total de los enfermos. Por otra parte, es más común en el sexo femenino con una relación de 2.3:1 a 9:1, dependiendo de la edad y del estudio.^{5,6} El Colegio Americano de Reumatología (CAR) ha divulgado los criterios para la valoración inicial de los enfermos con sospecha de LEG,⁸ los que combinan 11 criterios clínicos y de laboratorio que permiten hacer el diagnóstico de esta enfermedad, la que se considera que está presente cuando hay cuatro o más de estos criterios (*Cuadro 1*).^{7,9}

* Jefe de Depto. Medicina Interna y de la Clínica de Enfermedades por Depósito Lisosomal.

** Exresidente de 4º año del Curso Avanzado de Medicina Interna.

*** Depto. de Investigación.

**** Adscrito al Depto. Medicina Interna.

Instituto Nacional de Pediatría.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en
<http://www.medigraphic.com/rmp>

Cuadro 1. Criterios para la clasificación de lupus eritematoso generalizado (1997).

1. Eritema malar	Eritema fijo, plano o elevado, sobre las prominencias malares, sin afectación de los pliegues nasolabiales
2. Eritema discoide	Placas eritematosas elevadas con descamación queratótica adherente, cicatrización atrófica. Puede ocurrir en lesiones antiguas
3. Fotosensibilidad	Erupción cutánea como resultado de una reacción inusual a los rayos solares, por historia u observación del médico
4. Úlceras orales	Ulceración oral o nasofaríngea, usualmente indolora, observada por el médico
5. Artritis	No erosiva. Involucrando a dos o más articulaciones periféricas o más, caracterizada por dolor, tumefacción o derrame
6. Serositis	a) Pleuritis: historia de dolor pleurítico, roce auscultado por el médico o evidencia de derrame pleural b) Pericarditis documentada por electrocardiograma, roce o evidencia de derrame pericárdico
7. Alteraciones renales	a) Proteinuria de más de 0.5 g/24 h o más 3+, persistente en tira reactiva b) Cilindros celulares: glóbulos rojos, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos
8. Afectación neurológica	a) Convulsiones: en ausencia de medicamentos predisponentes o de alteración metabólica b) Psicosis: en ausencia de medicamentos predisponentes o de alteración metabólica
9. Alteración hematológica	a) Anemia hemolítica b) Leucopenia: inferior a 4,000/mcL en dos o más ocasiones c) Linfopenia: inferior a 1,500/mcL en dos o más ocasiones d) Trombocitopenia: inferior a 100,000/mcL en ausencia de fármacos predisponentes
10. Alteración inmunológica	a) Anticuerpo Anti-ADN elevado b) Anticuerpo anti-Smith positivo c) Hallazgos positivos de anticuerpos antifosfolípidos basado en: • Anticardiolipinas IgG/IgM • Anticoagulante lúpico • Prueba serológica de sífilis falsa positiva, presente como mínimo durante 6 meses en valores elevados
11. Anticuerpos antinucleares	En valores elevados

Stichweh D, Pascual V. Lupus eritematoso sistémico pediátrico. *An Pediatr (Barc)*. 2005; 63: 321-9.

Los anticuerpos antinucleares (ANA) se encuentran en 95% de los enfermos con LEG,⁵ y los anticuerpos anti-DNA se encuentran en títulos altos, particularmente en la nefritis lúpica activa; así como en la prueba de complemento de CH50, que es una prueba funcional para la vía clásica (componentes de C1 a C9) de la activación del complemento.³ La afección renal es la más frecuente y grave de las complicaciones, ésta afecta entre 70 y 80% de los enfermos.⁵

En cuanto a la asociación de enfermedades tiroideas autoinmunes, los pacientes con enfermedades sistémicas como LEG, el síndrome de Sjögren o la artritis reumatoide, han sido bien establecidas.⁴ Con respecto a las enfermedades tiroideas autoinmunes, como la tiroiditis de Hashimoto o la enfermedad de Graves son entidades órgano-específicas autoinmunes y caracterizadas por la presencia de anticuerpos como tiroglobulina, peroxidasa tiroidea, o autoantígenos contrarreceptores de tirotropina.^{4,5}

Alarcón-Segovia y cols.⁷ estudiaron la agregación familiar de LEG, artritis reumatoide y otras enferme-

dades autoinmunes en 1,777 pacientes, estos autores identificaron a 116 familiares de primero, segundo y tercer grado con LEG, 79 familiares con artritis reumatoide, 23 con tiroiditis autoinmune, 3 con esclerodermia, 1 con polimiositis y 16 con otras enfermedades autoinmunes.

Por otra parte, en un centro de reumatología de Inglaterra, se hizo una revisión retrospectiva de 220 enfermos con LEG, los que tuvieron seguimiento durante 18 años. En este estudio, la prevalencia de otras enfermedades autoinmunes asociadas fueron: en 65 (30%) tenían además de LEG una o más enfermedades autoinmunes; 12 (6%) tuvieron artritis reumatoide y purpura trombótica autoinmune, y 2 (1%) tuvieron además tres enfermedades autoinmunes: enfermedad celíaca, alveolitis fibrosante y artritis crónica juvenil. Hay otro reporte de enfermos con LEG y otra enfermedad autoinmune en los que se contrastó que fueron comparados con los que no tenían esta enfermedad y no se encontraron diferencias en cuanto a sexo y distribución por edad.^{3,4} Por otra parte, se informa que es frecuente la

enfermedad tiroidea autoinmune en niños con LEG, y que la tiroiditis de Hashimoto puede indicar el inicio de ésta.^{11,12} En cuanto a la frecuencia de autoanticuerpos antitiroideos en niños con LEG, se informa que es similar a la de los adultos.¹¹

También se ha encontrado que los anticuerpos anti-nucleares están presentes en los enfermos con padecimientos tiroideos autoinmunes, aunque no se conoce aún su significado. Por otra parte, se menciona la presencia de otros autoanticuerpos como son los anti-DNA (nativos) y aquéllos contra antígenos nucleares.⁴ En niños mayores de 6 años, la tiroiditis de Hashimoto es la causa más frecuente de bocio y de hipotiroidismo.¹¹ En cuanto al inicio de esta enfermedad, suele ser insidioso, y entre 5 y 10% de los niños y, en especial entre los adolescentes, tienen taquicardia, ansiedad y otros signos de tirotoxicosis y la mayoría de ellos manifiesta bocio eutiroideo, o bien, bocio con hipotiroidismo.^{11,12}

En cuanto al diagnóstico del hipo e hipertiroidismo, se manifiestan con al menos tres expresiones clínicas y con pruebas anormales de la función tiroidea; en cuanto al diagnóstico de la tiroiditis de Hashimoto, se confirma éste con la presencia de anticuerpos antitiroglobulina o de anticuerpos microsómicos (*Cuadro 2*).^{11,12}

El LEG se manifiesta con frecuencia en los niños y adolescentes expresándose con formas clínicas graves y manifestaciones sistémicas que incluyen otras enfermedades autoinmunes; también es común que haya enfermedades tiroideas autoinmunes en niños con enfermedades sistémicas como el LEG, el síndrome de Sjögren o la artritis reumatoide;^{14,17} aunque las diversas manifestaciones con las que se inician estas enfermedades se debe a que se encuentran involucrados diversos órganos y sistemas, por lo que es necesario mantener

Cuadro 2. Criterios clínicos.

Hipotiroidismo	Hipertiroidismo
1. Bocio	1. Taquicardia
2. Bradicardia	2. Pérdida de peso
3. Intolerancia al frío	3. Astenia
4. Fatiga	4. Bocio
5. Hiporexia	5. Intolerancia al calor
6. Incremento ponderal	6. Polidipsia
7. Disfonía	7. Soplo tiroideo
8. Piel seca	8. Hiperkinésia
9. Caída de cabello	9. Alteraciones emocionales
10. Estreñimiento	10. Hiperhidrosis
	11. Polifagia

Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. N Engl J Med. 2003; 348: 2646-55.

a los niños bajo vigilancia durante su desarrollo, cronología y pronóstico de su enfermedad, aunque entre los criterios de diagnóstico de LEG no se incluya la afectación tiroidea.¹⁸

Es pertinente mencionar que se define como enfermedad autoinmune el síndrome causado por la activación de los linfocitos T, B, o de ambos, en ausencia de una enfermedad infecciosa concomitante o por alguna otra causa, aunque estas enfermedades se clasifican en: **a)** que son debido a defectos generalizados en la selección o la homeostasis de los linfocitos y **b)** causadas como respuesta aberrante a抗ígenos particulares.^{2,3,5} Pero los anticuerpos también pueden causar daño por mecanismos que influyen en la formación de complejos inmunes, la citólisis o la fagocitosis, por lo que interfiere en la fisiología celular; esta interferencia se identifica inicialmente en conexión con los anticuerpos contrareceptores de tirotropina, por ejemplo, en los niños con enfermedad de Graves, que es una vía común de lesión tisular.^{5,6} Si bien, las enfermedades autoinmunes son —con excepción de la artritis reumatoide y la tiroiditis autoinmune— individualmente raras, cuando se consideran en conjunto afectan a cerca de 5% de la población en países occidentales.^{3,5}

El sinnúmero de manifestaciones clínicas en estos enfermos fue la motivación para analizar nuestra experiencia con ellos y su manejo clínico, por lo que el propósito que nos planteamos fue responder a la pregunta: ¿Con qué frecuencia la tiroiditis autoinmune en niños se asocia con LEG y qué características clínicas manifiestan? También se consideró conocer la frecuencia con la que el LEG se asocia con otras enfermedades autoinmunes.

Fue con estas inquietudes que se revisaron los expedientes clínicos de los enfermos menores de 18 años con diagnóstico de LEG asociado con tiroiditis autoinmune, entre el año 2000 y 2006, una vez que en el hospital fue posible contar con la prueba para identificar anticuerpos antitiroideos, que se empleó en los niños del Depto. de Medicina Interna del INP, por lo que decidimos hacer un recuento de nuestras experiencias.

Para dar respuesta a nuestras inquietudes, se decidió incluir en este estudio a los niños que reunieron al menos cuatro de los criterios de diagnóstico para LEG y al menos con dos criterios para tiroiditis. Por lo demás, se eliminaron los expedientes incompletos.

Para esta investigación se diseñó una hoja de captación de datos para el diagnóstico clínico, la que incluyó 11 criterios de diagnóstico de LEG, por lo que fue posible registrar los criterios clínicos y las mediciones de laboratorio para el cabal diagnóstico de tiroiditis. Se incluyó también información del tratamiento que recibie-

ron los niños, su respuesta clínica y las complicaciones que tuvieron.

El diagnóstico de LEG se sustentó con los anticuerpos antinucleares (ANA), ya que éstos son anticuerpos dirigidos a las histonas, el DNA de hélice doble y sencilla y otros complejos de ribonucleoproteínas (RNP), así como otros componentes nucleares. También se cuantificaron por pruebas de inmunofluorescencia indirecta que usa células HEp-2 y una línea celular epitelial humana como fuente del núcleo con un rango de 1:80 (bajo) en la enfermedad inactiva, hasta el más alto 1:5,120 cuando la enfermedad está activa; en cuanto a los anticuerpos anti-DNA, éstos se midieron con varios métodos como ELISA (que es el más usado), el radioinmunoensayo de Farr y la prueba de inmunofluorescencia con *Crithidia luciliae*; también se usó la prueba de CH50 que mide la lisis que depende del complemento de las células rojas de borrego, empleando suero del enfermo como fuente de complemento y anticuerpos de conejo para células rojas de borrego.^{4,10}

PRUEBAS DE LA FUNCIÓN TIROIDEA

- 1) Prueba de TRH: se usa principalmente para el diagnóstico de hipertiroidismo, valora la reserva de TSH y de prolactina en la enfermedad hipotalámico-hipofisaria, valorando el tratamiento en los enfermos con acromegalia, el diagnóstico diferencial del hipotiroidismo y la valoración de la supresión tiroidea.^{9,10}
- 2) Anticuerpos antitiroideos: Se han descrito varios, pero los más útiles en la clínica son las antitiroglobulinas y los microsómicos.⁹⁻¹²
- 3) Anticuerpos antitiroglobulina: Se usan en la clínica para el diagnóstico de la tiroiditis de Hashimoto y en los tratamientos con esteroides y medicamentos antitiroideos, cirugía tiroidea; además, disminuyen los títulos.
- 4) Anticuerpos microsómicos: Son más sensibles para el diagnóstico de tiroiditis de Hashimoto. Son positivos en 90% de los pacientes.⁹⁻¹²
- 5) La tiroglobulina es una glucoproteína que se emplea en el diagnóstico diferencial de enfermedades tiroideas; su aplicación clínica es en el cáncer de tiroides, la tiroiditis subaguda, la distinción entre tirotoxicosis ficticia y la tiroiditis, enfermedad de Graves, en la identificación de carcinoma de tiroides y la aterogénesis congénita.⁹⁻¹²
- 6) Las inmunoglobulinas estimulantes de la tiroides, cuya medición es útil tanto para el diagnóstico de la enfermedad de Graves como para tener un criterio pronóstico de respuesta y a la vez del tratamiento.⁹⁻¹²

RESUMEN Y COMENTARIOS

De 57 enfermos con LEG, sólo cuatro tuvieron tiroiditis autoinmune: un joven de 17 años y tres mujeres de 15, 17 y 13 años, respectivamente. En cuanto a los criterios diagnósticos usados para LEG, cuatro tuvieron eritema malar, afección inmunológica y anticuerpos antinucleares; tres presentaron poliserositis y afección renal, dos tuvieron eritema discoide, fotosensibilidad, úlceras en la mucosa oral y alteración hematológica, sólo uno tuvo artritis y alteración neurológica.

De los criterios de diagnósticos para tiroiditis, cabe mencionar que cuatro tuvieron fatiga; tres hiporexia y piel seca, dos estreñimiento, y uno tuvo bocio, bradicardia, intolerancia al frío y «caída de cabello».

Con respecto a los exámenes de laboratorio para tiroiditis, en cuatro la T3 total estuvo disminuida; en tres, la T4 total y la T3 libre estuvieron disminuidas también, y en un caso estuvo disminuida la T4 libre y un niño tuvo anticuerpos antiperoxidasa (122 UI/mL) positivos.

Con respecto a la afectación renal, hubo cuatro con celularidad, tres con proteinuria y uno con depuración de creatinina alterada. Dos presentaron infección de vías urinarias. De las alteraciones hematológicas, tres tuvieron anemia hemolítica y linfopenia, y uno tuvo leucopenia y trombocitopenia.

Se encontraron afectaciones inmunológicas en cuatro, quienes se encontraron con disminución del CH50 y anticuerpos antinucleares positivos; en tres se encontró anti-DNA nativo+ y anti-DNA desnaturalizado; en dos niños se encontró anticuerpos anti-Sm, anticoagulante lúpico y anticardiolipinas IgM; y hubo un paciente con anticardiolipinas positivas y B-2-glicoproteína.

De los estudios de gabinete, en tres pacientes se encontró gammagrama tiroideo anormal; en tres su ecoardiograma estuvo alterado; tres tenían una radiografía de tórax anormal; dos en donde el TAC de cráneo fue anormal y en uno el EEG, el USG renal y la urografía excretora fueron anormales.

En un paciente la biopsia de tiroides fue anormal, y en tres a quienes se les hizo biopsia renal fue anormal. Con respecto al tratamiento, estos cuatro niños recibieron tratamiento con prednisona, hormonas tiroideas, inhibidoras de ECA y antihipertensivos; tres con ciclofosfamida; dos con metilprednisolona, ASA y diurético, y uno con hidroxicloroquina.

Como conclusión, los cuatro niños con LEG asociado con tiroiditis tuvieron signos y síntomas de hipotiroidismo, que fue confirmado en el laboratorio. Por otra parte, a un niño se le encontraron anticuerpos, manifestaciones clínicas y pruebas de la función tiroidea. En un paciente se reportó una biopsia de tiroides

anormal; en dos casos se hizo el diagnóstico de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos: enfermedad autoinmune asociada con LEG, y los cuatro niños recibieron tratamiento sustitutivo, con hormona tiroidea; también éstos tuvieron anticuerpos antinucleares positivos con afectación del complemento total (CH50).

Por último, cabe resaltar que en esta revisión de casos con LEG predominaron las niñas, lo que parece coincidir con lo ya descrito en la literatura médica. En cuanto a la edad en que se manifestó la enfermedad, ésta ocurrió en la segunda década de la vida.¹

Referencias

1. Caggiani M, Gazzara G. Lupus eritematoso sistémico en niños y adolescentes. Características clínicas, inmunológicas y evolutivas. Análisis y consideraciones terapéuticas. *Arch Pediatr Urug.* 2003; 74: 237-44.
2. 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.
3. Tektonidou MG, Anapliotou M, Vlachoyiannopoulos P, Moustopoulos HM. Presence of systemic autoimmune disorders in patients with autoimmune thyroid diseases. *Ann Rheum Dis.* 2004; 63: 1159-61.
4. Mackay IR, Fred SR. Advances in immunology. Autoimmune diseases. *N Engl J Med.* 2001; 345: 345.
5. Stichweh D, Pascual V. Lupus eritematoso sistémico pediátrico. *An Pediatr (Barc).* 2005; 63: 321-9.
6. Scofield RH. Autoimmune thyroid disease in systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 1996; 14: 321-30.
7. Alarcón-Segovia D, Alarcón-Riquelme ME, Cardiel MH, Caeiro F, Massardo L, Villa AR et al. Familial aggregation of systemic lupus erythematosus rheumatoid arthritis, and other autoimmune diseases in 1,777 lupus patients from the GLADEL cohort. *Arthritis Rheum.* 2005; 52(4): 1138-47.
8. Biro E, Szekanecz Z, Czirjak L. Association of systemic and thyroid autoimmune diseases. *Clin Rheumatol.* 2005; 25(2): 240-5.
9. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med.* 2003; 348: 2646-55.
10. Zambrano F, Lavalle C, Delgado B, Ávila E. Aplicación del RIA y su relación con alteraciones tiroideas. *Bioquímica.* 1996; 21: 593-7.
11. Surks MI, Sievert R. Drugs and thyroid function. *N Engl J Med.* 1995; 333: 1688-94.
12. Weetman AP. Autoimmune thyroid disease and other autoimmune endocrinopathies. *Curr Opin Endocrinol Diabetes.* 1995; 1: 140-5.
13. Adams BB, Mutusim DF. The diagnostic value of antinuclear antibody testing. *Int J Dermatol.* 2000; 39: 887-91.
14. Tektonidou MG, Anapliotou M, Vlachoyiannopoulos P, Moustopoulos HM. Presence of systemic autoimmune disorders in patients with autoimmune thyroid diseases. *Ann Rehum Dis.* 2004; 63: 1159-61.
15. Fung LM, Ma RCW, Chow CC, Cockram CS. Infective thyroiditis in two cases of systemic lupus erythematosus. *Hong Kong Med J.* 2004; 10: 344-6.
16. Bader-Meunier B, Armengaud JB, Haddad E, Salomon R, Deschenes G. Initial presentation of childhood-onset systemic lupus erythematosus: a French multicenter study. *J Pediatr.* 2005; 146: 648-53.
17. Scofield RH. Autoimmune thyroid disease in systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 1996; 14: 321-30.
18. Pedersen LV, Herlin T. Thyroid involvement in systemic lupus erythematosus. *Ugeskr Laeger.* 1995; 157: 4251-2.

Correspondencia:

Dr. Luis Carbajal Rodríguez
Depto. de Medicina Interna. INP.
Insurgentes Sur 3700-C, 04530, México D.F.
Tel: 1084-5518 y 1084-0900, ext. 1357