



Caso Clínico

## Síndrome de Down e Disfunção Tiroideia: A Propósito de um Caso Clínico



João Dinis Martins <sup>a,\*</sup>, Henrique Pina <sup>a</sup>, Débora Silveira <sup>a</sup>, Rita Palma Féria <sup>b</sup>,  
Sílvia Guerra <sup>a</sup>, Cristina Valadas <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Serviço de Endocrinologia / Hospital Beatriz Ângelo, Loures, Portugal

<sup>b</sup> Serviço de Medicina Interna / Hospital Beatriz Ângelo, Loures, Portugal

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

*Historial do artigo:*

Received/ Recebido: 2024-01-15

Accepted/Aceite: 2024-04-14

Ahead of Print: 2024-06-03

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2024. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC 4.0. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2024. Re-use permitted under CC BY-NC 4.0. No commercial re-use.

*Palavras-chave:*

Doenças da Tiroide;  
Síndrome de Down.

*Keywords:*

Down Syndrome;  
Thyroid Diseases.

### R E S U M O

A síndrome de Down é a patologia cromossómica mais frequente nos nados-vivos, com manifestações variadas - neurointelectuais, cardiovasculares, gastrointestinais, respiratórias e endócrinas, entre outras.

Este caso descreve um jovem do sexo masculino que, por sintomatologia compatível com hipotireoidismo, revelou uma disfunção tiroideia grave com TSH 385,20 mUI/L e T4 livre indetectável. Foi iniciada reposição oral com levotiroxina, com melhoria clínica e analítica graduais.

Os indivíduos com síndrome de Down apresentam endocrinopatias tiroideias em frequência superior à população geral, podendo apresentar disfunção tiroideia, tal como hipotireoidismo congénito, hipotireoidismo adquirido ou hipertireoidismo, com particularidades epidemiológicas e algum debate quanto à sua abordagem.

Está recomendado o rastreio de disfunção tiroideia, de forma a identificar e tratar precocemente esta comorbidade.

### Down Syndrome and Thyroid Dysfunction: A Case Report

#### A B S T R A C T

Down syndrome is the most common chromosomal disorder amongst liveborn infants, with various manifestations - neurodevelopmental, cardiovascular, gastrointestinal, pulmonary, and endocrine, among others.

This case describes a young male who developed signs and symptoms compatible with hypothyroidism and revealed a severe thyroid dysfunction with TSH 385.20 mUI/L and undetectable free T4. He was started on oral reposition with levothyroxine, with gradual clinical and analytical improvement. People living with Down syndrome present thyroid endocrinopathies more frequently than general population, and they may present thyroid dysfunction, as congenital hypothyroidism, acquired hypothyroidism, or hyperthyroidism, with epidemiological particularities and some debate about its management.

It is recommended thyroid dysfunction screening, to early identify and treat this comorbidity.

\* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: [joao.viegas.martins@ulslod.min-saude.pt](mailto:joao.viegas.martins@ulslod.min-saude.pt) (João Dinis Martins)

Serviço de Endocrinologia, Hospital Beatriz Ângelo, Avenida Carlos Teixeira, 3, 2674-514 Loures, Portugal

## Introdução

A síndrome de Down (SD), com uma prevalência estimada entre 0,3 e 0,6 por 1000 nascimentos em Portugal,<sup>1</sup> é a patologia cromossômica mais frequente nos nados-vivos.<sup>2-4</sup> Em 95% dos casos, caracteriza-se pela não disjunção do cromossoma 21, sendo que os restantes casos se devem a translocação ou mosaicismo.<sup>3</sup> Os indivíduos com SD podem ter manifestações variadas, como disfunção intelectual, patologias e malformações cardiovasculares e gastrointestinais, síndrome da apneia obstrutiva do sono, doença celíaca, bem como endocrinopatias.<sup>2-4</sup> Dentro das endocrinopatias, estima-se que a disfunção tiroideia seja a mais frequente, afetando 4% a 8% das crianças com SD.<sup>3</sup> Com o aumento da esperança média de vida nestes doentes, de uma mediana de 4 anos nos anos 50 para 58 anos em 2010,<sup>2</sup> torna-se crucial a identificação e tratamento de comorbilidades nestes pacientes, de forma a otimizar a sua qualidade de vida.

## Caso Clínico

Este caso refere-se a um paciente do sexo masculino, com 30 anos, institucionalizado, com SD e história médica conhecida de dilatação esofágica, macroglossia, cardiopatia valvular com insuficiência aórtica ligeira e hipertrofia ventricular esquerda moderada, anemia macrocítica e tromboembolismo pulmonar 10 meses antes.

Devido a palidez, sonolência, fadiga, bradicardia e cabelo fino e frágil, a médica da instituição pediu uma avaliação analítica, que revelou uma TSH elevada (385,20 mUI/L, N 0,27-4,20) com valores de T4 livre indeseáveis (<0,5 pmol/L, N 12,0-22,0), anemia macrocítica (Hb 11,4 g/dL, N 13,7-17,2; VGM 102 fL, N 83-98), disfunção renal (creatinina 1,73 mg/dL, N 0,70-1,20) e hipercolesterolemia (colesterol total 310 mg/dL, N <190; LDL 236 mg/dL, N <116). Foi pedida também uma radiografia torácica, que revelou um alargamento da silhueta cardíaca e um ecocardiograma que mostrou hipertrofia ventricular esquerda com fração de ejeção preservada, disfunção diastólica e derrame pericárdico de reduzidas dimensões. A ecografia tiroideia revelou uma glândula com dimensões globalmente reduzidas, com hipoeogenicidade e heterogeneidade, sugerindo tiroidite.

Face aos achados dos exames complementares, o doente foi encaminhado ao serviço de urgência do nosso hospital, onde foi também detetada uma elevação marcada da CK (9280 UI/L, N 46-171). O doente, embora letárgico, apresentava-se normotenso, normocárdico e com uma temperatura corporal normal, registando 79,1 kg à admissão. Não se apuraram queixas gastrointestinais, existência de evento precipitante, outras disfunções cardiovasculares além do derrame pericárdico descrito ou distúrbios metabólicos, nomeadamente hiponatremia ou hipoglicemia. Assim, assumiu-se o diagnóstico de hipotiroidismo grave sem coma mixedematoso, ficando o doente internado para estabilização clínica e tratamento. Uma investigação adicional no registo de saúde eletrónico revelou que o doente já teria uma elevação marcada da TSH com níveis indetetáveis de T4 livre pelo menos 12 anos antes, noutra Hospital, tendo perdido o seguimento nessa instituição após as referidas análises, permanecendo não diagnosticado e não tratado.

Após suplementação inicial com hidrocortisona, foi iniciada reposição oral com levotiroxina, inicialmente com 50 µg diárias e posteriormente com 100 µg diárias. O estudo adicional excluiu insuficiência suprarrenal e revelou ainda a presença de anticorpos anti-tiroperoxidase e anti-tiroglobulina. O paciente teve alta após 5 dias, com seguimento em consulta externa de Endocrinologia. Após dois meses, verificou-se uma melhoria clínica, com melho-

ria do estado de consciência e maior participação nas atividades da instituição. Houve também uma melhoria analítica, com normalização dos níveis de T4 livre e melhoria da anemia.

## Discussão

A disfunção tiroideia afeta entre 4% e 8% das pessoas com SD, prevalência superior à da população geral. O seu espectro é classicamente dividido na literatura em hipotiroidismo subclínico, hipotiroidismo congénito, hipotiroidismo adquirido autoimune e hipertiroidismo.<sup>2-5</sup> A menção especial e diferenciada dada ao hipotiroidismo subclínico nos artigos publicados sobre esta temática poderá dever-se ao facto de ser uma entidade muito prevalente e de não estar devidamente estabelecido o seu papel fisiopatológico, nem o seu impacto terapêutico.

Relativamente ao rastreio destas condições na idade pediátrica, a Academia Americana de Pediatria recomenda o doseamento de TSH ao nascimento (se não fizer parte do rastreio neonatal), a cada 6 meses no primeiro ano de vida e, posteriormente, anualmente ou, caso tenham sido detetados anticorpos antitiroideos (não solicitados por rotina, mas que poderão porventura ter sido pedidos no caso de alteração da TSH), a cada 6 meses.<sup>6</sup> Já a Associação Europeia da Síndrome de Down recomenda a vigilância da função tiroideia a cada 6 meses nos primeiros 12 meses de vida e, em seguida, anualmente.<sup>7</sup> Na idade adulta, a Global Down Syndrome Foundation recomenda a obtenção de TSH a cada um ou dois anos.<sup>8</sup>

O hipotiroidismo subclínico é a endocrinopatia tiroideia mais frequente, com uma prevalência reportada entre 25% e 60%.<sup>5</sup> É, geralmente, assintomático e define-se bioquimicamente por uma elevação da TSH, na presença de concentrações normais de hormonas tiroideas. O mecanismo fisiopatológico é desconhecido, havendo teorias como a imaturidade do eixo hipotálamo-hipófise-tiróide, um processo autoimune autolimitado, uma disfunção central com produção inapropriada de TSH, uma regulação dopaminérgica desadequada da TSH hipofisária ou a autoimunidade tiroideia.<sup>5</sup> Além disso, é possível que a distribuição gaussiana dos valores de TSH e T4 nos indivíduos com SD esteja, respetivamente, desviada para a direita e para a esquerda, o que poderá provocar um sobrediagnóstico de hipotiroidismo subclínico.<sup>3</sup> Não está estabelecido, sendo alvo de alguma controvérsia, se o hipotiroidismo subclínico nesta população tem significado clínico, qual o seu curso natural e se o tratamento acarreta benefícios em saúde.<sup>2-5</sup> Estima-se que a progressão para hipotiroidismo clínico ocorra em menos de 50% dos casos, havendo também normalização da função tiroideia noutros casos.<sup>3</sup> Adicionalmente, o tratamento não parece ter impacto significativo no crescimento e neurodesenvolvimento.<sup>2-5</sup> Desta forma, não há consenso científico no sentido de recomendar o tratamento destes doentes, podendo ser ponderado na presença de autoimunidade tiroideia com níveis de TSH superiores a 10 mUI/L.<sup>3</sup>

O hipotiroidismo congénito é uma das causas preveníveis mais comuns de atraso intelectual, afetando 1,5% a 6,1% das pessoas com SD, uma prevalência 28 a 35 vezes superior à da população geral.<sup>3,5</sup> Define-se como uma elevação da TSH (>10 mUI/L) e uma diminuição da T4 ao nascimento, muitas vezes diagnosticado no rastreio neonatal.<sup>3</sup> Esta condição, em doentes com SD, leva a aumento do risco de anomalias congénitas, nomeadamente cardiovasculares e gastrointestinais, quando comparado com doentes com SD eutiroideos.<sup>3,4</sup> A maioria dos casos é devida a hipoplasia da tireoide, podendo também haver ectopia tiroideia, agenésia total ou parcial.<sup>3</sup> O tratamento deve ser feito com reposição hormonal tiroideia.

As patologias autoimunes são também mais frequentes em doentes com SD, nomeadamente a doença celíaca, que afeta 5% a 10% e a diabetes *mellitus* tipo 1 com uma prevalência três vezes superior à da população pediátrica geral, não sendo exceção a autoimunidade tiroideia, detetada em 13% a 34% desta população.<sup>2,3</sup> O hipotiroidismo adquirido autoimune em indivíduos com SD tem algumas particularidades, como: igual distribuição entre géneros; idade mais precoce de aparecimento; títulos de anticorpos mais baixos ao diagnóstico e menor história familiar.<sup>3</sup> Num estudo, reportou-se também uma maior taxa de evolução de hipotiroidismo autoimune para doença de Graves.<sup>9</sup> Nos doentes com SD, os sinais e sintomas de hipotiroidismo são pouco específicos, uma vez que estes podem apresentar obstipação, pele seca, fraqueza muscular, fadiga e ganho de peso, na ausência de hipotiroidismo.<sup>4</sup> Não se conhece a prevalência de coma mixedematoso neste grupo. Tal como na população geral, é necessário tratamento com reposição de hormona tiroideia.

O hipertiroidismo nos doentes com SD é também mais comum do que na população em geral, situando-se a sua prevalência entre 0,65% e 3%.<sup>5</sup> A sua causa é, geralmente, autoimune, devendo-se a doença de Graves.<sup>5</sup> Esta patologia é, geralmente, sintomática, apresentando-se mais cedo do que na população geral e sem preponderância do sexo feminino.<sup>5</sup> O tratamento é controverso, com opiniões diversas na literatura.<sup>3-5</sup> Alguns trabalhos verificaram que a terapêutica médica se associava a períodos mais curtos de remissão e a maior taxa de recidiva, com valores até 100% reportados.<sup>3-5</sup> Por este motivo, alguns autores sugerem o tratamento definitivo com iodo radioativo.<sup>3-5</sup> A opção cirúrgica, além de invasiva, apresenta-se como difícil, na medida em que os doentes com SD têm anomalias craniofaciais e pescoço curto, dificultando as condições anestésicas.<sup>3-5</sup> Desta forma, o tratamento deve ser individualizado, com avaliação de riscos e benefícios de cada opção.

## Conclusão

Apesar de o hipotiroidismo ser uma condição frequente e amplamente reconhecida na comunidade médica, este caso realça os desafios diagnósticos desta patologia numa pessoa com SD. Sabendo que esta síndrome está associada com várias disfunções orgânicas, nomeadamente patologias endócrinas com manifestações clínicas inespecíficas, devemos manter um elevado grau de suspeição para rastrear, diagnosticar e tratar as comorbilidades que possam aparecer.

Verificando-se um aumento da esperança de vida desta população, torna-se cada vez mais necessário responder às questões deixadas em aberto, nomeadamente quanto ao hipotiroidismo subclínico - qual a sua real prevalência, qual o seu verdadeiro significado clínico e como deve ser feita a sua gestão.

## Contributorship Statement / Declaração de Contribuição:

JDM: Elaboração do manuscrito; revisão crítica e aprovação final. HP, DS, RPF, SG e CV: Revisão crítica e aprovação final.

JDM: Drafting the manuscript; critical review and final approval. HP, DS, RPF, SG and CV: Critical revision and final approval.

## Responsabilidades Éticas

**Conflitos de Interesse:** Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

**Fontes de Financiamento:** Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

**Confidencialidade dos Dados:** Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

**Consentimento:** Consentimento do doente para publicação obtido.

**Proveniência e Revisão por Pares:** Não comissionado; revisão externa por pares.

## Ethical Disclosures

**Conflicts of Interest:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Financing Support:** This work has not received any contribution, grant or scholarship.

**Confidentiality of Data:** The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

**Patient Consent:** Consent for publication was obtained.

**Provenance and Peer Review:** Not commissioned; externally peer reviewed.

## References / Referências

1. Braz P, Machado A, Ramalho C, Dias CM. Prevalência de dados-vivos com síndrome de Down: indicador conjunto da gravidez tardia e das políticas de diagnóstico pré-natal entre 2011-2017. *Bol Epidemiol Observ.* 2020;9:27-30.
2. Whootten R, Schmitt J, Schwartz A. Endocrine manifestations of down syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2018;25:61-6. doi: 10.1097/MED.0000000000000382.
3. Amr NH. Thyroid disorders in subjects with Down syndrome: an update. *Acta Biomed.* 2018;89:132-9. doi: 10.23750/abm.v89i1.7120.
4. Graber E, Chacko E, Regelman MO, Costin G, Rapaport R. Down syndrome and thyroid function. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2012;41:735-45. doi: 10.1016/j.ecl.2012.08.008.
5. King K, O’Gorman C, Gallagher S. Thyroid dysfunction in children with Down Syndrome: A literature review. *Ir J Med Sci.* 2013;183:1-6. doi: 10.1007/s11845-013-0994-y.
6. Bull MJ, Trotter T, Santoro SL, Christensen C, Grout RW, AAP Council on Genetics. Health supervision for children and adolescents with down syndrome. *Pediatrics.* 2022;149: e2022057010. doi: 10.1542/peds.2022-057010.
7. European Down Syndrome Association. Health care guidelines for people with Down syndrome. [accedido Dez 2023] Disponível em: <https://ndss.org/resources/healthcare-guidelines>
8. Tsou AY, Bulova P, Capone G, Chicoine B, Gelaro B, Harville TO, et al. Medical Care of Adults With Down Syndrome: A Clinical Guideline. *JAMA.* 2020;324:1543-56. doi: 10.1001/jama.2020.17024.
9. Aversa T, Salerno M, Radetti G, Faienza M, Iughetti L, Corrias A, et al. Peculiarities of presentation and evolution over time of Hashimoto’s thyroiditis in children and adolescents with Down’s syndrome. *Hormones.* 2015;14:410-6.