

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO - USFQ

Colegio de Ciencias de la Salud

**Diabetes mellitus tipo 1 y Tiroiditis de Hashimoto en una
paciente femenina de 8 años**

Análisis de caso

María José Arcos Hidalgo

Medicina

Trabajo de titulación presentado como requisito
para la obtención del título de
Médico

Quito, 24 de septiembre de 2018

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ
COLEGIO CIENCIAS DE LA SALUD

**HOJA DE CALIFICACIÓN
DE TRABAJO DE TITULACIÓN**

**Diabetes mellitus tipo 1 y Tiroiditis de Hashimoto en una paciente femenina
de 8 años**

María José Arcos Hidalgo

Calificación:

Nombre del profesor, Título académico

Luis Alberto Pedroza , Ph.D.

Firma del profesor

Quito, 24 de septiembre de 2018

Derechos de Autor

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las Políticas y Manuales de la Universidad San Francisco de Quito USFQ, incluyendo la Política de Propiedad Intelectual USFQ, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas Políticas.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Firma del estudiante:

Nombres y apellidos:

María José Arcos Hidalgo

Código:

100815

Cédula de Identidad:

1713016507

Lugar y fecha:

Quito, 24 de septiembre de 2018

RESUMEN

La presencia de enfermedades autoinmunitarias en la población pediátrica es un aspecto que debe ser estudiado integralmente. Dentro de las enfermedades autoinmunitarias, la Diabetes Mellitus tipo 1 es la que tiene mayor prevalencia a nivel mundial en pacientes pediátricos, su porcentaje varía dependiendo del país, edad, género y se ha visto un aumento anual del 2-5% (Tuomilehto, 2013). Es importante conocer que existen otras enfermedades autoinmunitarias relacionadas a la diabetes mellitus tipo 1, por ejemplo la Tiroiditis de Hashimoto, Enfermedad Celiaca, Enfermedad de Addison y Síndromes Poliglandulares (Warncke, 2010) por lo que todo paciente diagnosticado con diabetes mellitus tipo 1 debe ser estudiado para descartar dichas enfermedades.

Existe una entidad importante que se relaciona a la presencia de enfermedades autoinmunitarias, esta es la Inmunodeficiencia Común Variable. Está causada por una disfunción de las células B para diferenciarse en células plasmáticas y para la creación de inmunoglobulinas, por lo que existe un bajo conteo de IgG, IgA y/o IgM. Como consecuencia, los pacientes con inmunodeficiencias presentan infecciones a repetición y un alta morbi y mortalidad si no son diagnosticados y tratados temprana y adecuadamente (Xiao, 2014).

El presente trabajo pretende dar a conocer más sobre las enfermedades autoinmunitarias relacionadas a inmunodeficiencias por medio del caso de una paciente femenina de 8 años que ingresa a cuidados intensivos pediátricos por un cuadro de cetoacidosis diabética, sin tener diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 1. Durante su hospitalización se diagnostica tiroiditis de Hashimoto e Inmunodeficiencia común variable.

Palabras clave: *autoinmunidad, Cetoacidosis diabética, Diabetes Mellitus tipo 1, Tiroiditis de Hashimoto, HLA – DR4, Inmunodeficiencia Común Variable.*

ABSTRACT

The presence of autoimmune disorders in the pediatric population has to be adequately studied. Within the autoimmune disorders, type 1 diabetes is the most prevalent between children, its incidence varies depending on age, gender, country and genetics and there are studies which show an annual increase of 2-5% worldwide (Tuomilehto, 2013). It is important to know that there are other autoimmune disorders that coexist with type 1 diabetes, for example Hashimoto Thyroiditis, Celiac disease, Addison disease and other polyglandular syndromes (Warncke, 2010), this is why every patient diagnosed with type 1 diabetes should be screened for these named diseases.

There is another disease related to autoimmunity which appears paradoxical, because it represents a coexistence between an hyperimmune state and hypoimmune state, it is the common variable immunodeficiency. It is caused by a disfunction in B cells that cannot be differentiated into plasmatic cells, in consequence there is a low count of IgG, IgA y/o IgM. Patients with common variable immunodeficiency present recurrent infections and a high morbidity and mortality if they are not diagnosed and treated promptly (Xiao, 2014).

This is a case report of an 8-year-old female who was hospitalized in the pediatric intensive care unit because of diabetic ketoacidosis as the debut of type 1 diabetes mellitus. During her hospitalization she was diagnosed with Hashimoto thyroiditis and common variable immunodeficiency.

Key words: Autoimmunity, Type 1 diabetes, Hashimoto thyroiditis, Common Variable Immunodeficiency.

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN	4
ABSTRACT	5
CASO DE EDUCACIÓN MÉDICA	9
Objetivos de aprendizaje	9
Presentación de Caso Clínico	10
ANÁLISIS CLÍNICO	11
Cetoacidosis Diabética	11
Diabetes Mellitus tipo 1	15
Tiroiditis de Hashimoto	20
Síndrome poliglandular tipo III	26
Inmunodeficiencia común variable	28
DISCUSIÓN	31
CONCLUSIONES	32
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Gasometría arterial (21/03/2018)-----	12
Tabla 2. Laboratorio para función tiroidea-----	20
Tabla 3. Laboratorio para anticuerpos tiroideos-----	21
Tabla 4. Biometría Hemática y Química Sanguínea -----	24
Tabla 5. Anticuerpos, Complemento, Inmunoglobulinas-----	25

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Histología de Tiroiditis de Hashimoto.....	21
Figura 2. Tomografía de cráneo	23

CASO CLINICO DE EDUCACIÓN MEDICA

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

1. Conocer el abordaje diagnóstico ante un paciente pediátrico con cetoacidosis diabética
2. Aprender sobre la fisiopatología de la cetoacidosis diabética, la diabetes mellitus tipo 1 y la tiroiditis de Hashimoto englobadas en el síndrome poli glandular tipo 3.
3. Entender el correcto manejo y seguimiento de la Cetoacidosis Diabética, la Diabetes Mellitus y la Tiroiditis de Hashimoto.
4. Conocer sobre enfermedades que pueden presentarse en la población pediátrica que no son comunes tal como la inmunodeficiencia común variable.

PRESENTACION DEL CASO CLINICO

Paciente femenina de 9 años, ingresa a emergencia transferida desde otra unidad de salud por un cuadro rápidamente progresivo de distrés respiratorio, somnolencia, cefalea y vómito. Al examen físico se encuentra febril, somnolienta, saturando 99% con 2L de oxígeno por cánula nasal, presión arterial 160/90 mmHg, frecuencia cardiaca 130, temperatura de 38.2 °C. Presenta respiraciones de Kussmaul, orofaringe eritematosa, mucosas orales secas, el resto de examen físico sin alteraciones. Se reporta una glucosa sérica de 440 mg/dl y en la gasometría arterial un pH de 6.94. En el elemental microscópico de orina se reporta cuerpos cetónicos ++++ y glucosa +++. Se decide su ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos pediátricos con diagnóstico de Cetoacidosis diabética.

Como antecedentes patológicos personales presenta una Infección de vías urinarias a los 4 años de edad, Hipotiroidismo a los 8 años tratado con levotiroxina 100 ug/día y Sinusitis bacteriana 1 semana previa a cuadro actual.

Antecedentes patológicos quirúrgicos: Ninguno

Alergias: Ninguna

Vacunas: completas según el reporte de su madre

Antecedentes patológicos familiares: Ninguno

ANÁLISIS CLÍNICO

CETOACIDOSIS DIABETICA

La cetoacidosis diabética es un trastorno metabólico causado por la deficiencia de insulina como es el caso de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o también por la resistencia insulínica como en la diabetes tipo 2, aunque en esta última la incidencia de la cetoacidosis es menor. Junto con su mayor complicación, el edema cerebral, es una de las causas más importantes de morbi y mortalidad en niños con diabetes tipo 1 (Walfsdorf, 2006).

La fisiopatología consiste en los efectos de la disminución o ausencia de insulina, lo cual produce en primer lugar aumento de hormonas contra-reguladoras de la insulina: glucagón, cortisol, hormona de crecimiento y epinefrina como compensación al déficit celular de glucosa. El aumento de estas hormonas produce gluconeogénesis hepática (creación de glucosa), glucogenólisis (degradación del glucógeno en glucosa) y lipólisis (descomposición de lípidos en ácidos grasos libres) en un intento para que las células puedan obtener energía. Como resultado de la lipólisis tenemos ácidos grasos libres que por medio de la cetogénesis se transforman en cuerpos cetónicos (acetona, beta-hidroxibutirato y acetoacetato) que acidifican el pH sanguíneo. Cuando los cuerpos cetónicos sobrepasan los niveles de eliminación en el cuerpo, comienzan a eliminarse por la orina, por lo que tenemos cetonuria que produce una orina concentrada y por osmosis hay una mayor excreción de agua corporal, produciendo deshidratación en el paciente (Klingensmith, 2013)

La cetoacidosis diabética se define con los siguientes criterios

- Hiperglucemia >200 mg/dL +
- Acidosis metabólica: pH < 7.3 o bicarbonato <15 mEq/L (venoso) +
- Cetoacidosis (cuerpos cetónicos en sangre u orina).

La severidad de la cetoacidosis diabética depende del grado de acidosis (Dunger, 2004)

- severa: pH <7.1 , bicarbonato < 5 mmol /L
- moderada: pH 7.1-7.2, bicarbonato de 5 - 10 mmol/L,
- leve: pH 7.2-7.3, bicarbonato 10 - 15 mmol/L

En el caso de nuestra paciente tiene cetoacidosis francamente severa con un pH de 6.94. En su historia clínica se documenta que previo a ser estabilizada para la transferencia a esta casa de salud, estaba con una saturación de 75% al aire ambiente por lo que se decide dar 2L de oxígeno por cánula nasal. En la primera gasometría realizada en esta casa de salud se reporta una acidosis metabólica con anion gap elevado:

Tabla 1. Gasometría arterial realizada el día 21/03/2018 (día de su ingreso).

pH 6.94 (N 7.35 - 7.45)	HCO ₃ 1.4 mmol/L (N 18-25 mmol/L)
pCO ₂ 6 mmHg (N 35 - 45 mmHg)	Sodio 138 mEq/L (N 132 -145 mEq/L)
pO ₂ 113 mmHg (N 85 - 100 mmHg)	Cloro 123.8 mEq/L (N 98 -110 mEq/L)
Lactato 1.3 mmol/L (N 0.5 - 2.2 mmol/L)	Potasio 3 mEq/L (N 3.1 - 5.1 mEq/L)

Para obtener el Anion Gap y así reafirmar la etiología de la acidosis utilizamos la siguiente fórmula: $AG = (Na + K) - (Cl + HCO_3) \rightarrow AG = (138 + 3) - (123.8 + 1.4) \rightarrow AG = 15.8 \text{ mEq/L}$

Dentro de las causas de acidosis con Anion Gap elevado (> 14 mEq/L en niños y > 16 mEq/L en neonatos), se encuentra la cetoacidosis diabética. Otras causas son la acidosis láctica por hipoperfusión, ya sea por sepsis, hemorragia, falla cardiaca o la ingesta excesiva de metanol, hierro, metformina, AINES o salicilatos (Emmett, 2006).

Es frecuente que la cetoacidosis diabética sea la presentación inicial de DM tipo 1 y hay ciertos factores de riesgo para que esta sea la presentación (Usher-Smith, 2011):

- Edad temprana (< 5 años, sobretodo <2 años)
- Bajo estatus económico
- Diagnóstico de diabetes mellitus atrasado
- Bajo índice de masa corporal
- Niños que viven en países con baja prevalencia de DM

En pacientes que ya tienen DM tipo 1 establecido los factores de riesgo para que presenten cetoacidosis diabética son (Usher-Smith, 2011):

- Mal control metabólico (hemoglobina glicosilada elevada)
- Gastroenteritis con vómito y deshidratación
- Niñas peripuberales o puberales
- Niños con historia de desórdenes psiquiátricos
- Niños con limitado acceso a medicina
- Que no haya una administración de insulina adecuada (inadvertida o intencional)

Los factores precipitantes de la Cetoacidosis Diabética son algunos, los más comunes son:

- En primer lugar el estrés (30-50% de casos), por ejemplo en las infecciones ya que incrementa la secreción de catecolaminas, cortisol y glucagón, que como se mencionó anteriormente precipita la producción de ácidos grasos libres y de cuerpos cetónicos, dado como resultado cetoacidosis diabética.
- Mal control metabólico o que no se administre insulina (21-49%)
- Medicamentos – corticoesteroides , antipsicóticos atípicos, diazoxida, tiazidas.

Los signos y síntomas están relacionados directamente con la hiperosmolaridad, depleción de volumen y acidosis. Los primeros síntomas en aparecer se relacionan a la hiperglicemia: por ejemplo, la poliuria (excreción de orina mayor a 2 ml/kg/hora) se produce por secreción de glucosa por la orina que consigo conlleva mayor salida de agua por efecto osmótico. La polidipsia (sed excesiva) se da por la deshidratación. La respiración de Kussmaul es característica de la cetoacidosis diabética, comprende en respiraciones profundas y rápidas en un intento de exhalar la mayor cantidad de CO₂ el cual es ácido, para así compensar la acidosis metabólica producida por los cuerpos cetónicos. Al respirar los pacientes pueden exhalar un aliento frutal por las cetonas (Kreisberg, 1978).

Los hallazgos neurológicos como la somnolencia, obnubilación, coma, se relacionan a la severidad de la hiperosmolaridad (tanto por la hiperglicemia como por los cuerpos cetónicos) y el nivel de acidosis. El edema cerebral puede ocurrir del 0.5 al 1% de casos con cetoacidosis diabética, no se conoce la fisiopatología exacta de esta complicación, pero se

sabe que el manejo que se da para la cetoacidosis diabética puede exacerbar el edema (Glaser, 2001).

Manejo de la Cetoacidosis Diabética

El manejo de la cetoacidosis consiste en primer lugar la estabilización del paciente para lo cual debemos administrar fluidos para revertir la deshidratación, dar insulina para resolver la cetosis e hiperglicemia y también corregir anormalidades en los electrolitos (Wolfsdorf, 2006).

DIABETES MELLITUS TIPO 1

Nuestra paciente no tenía un diagnóstico previo de diabetes mellitus, sin embargo, dos semanas previo a su hospitalización presentó polidipsia y poliuria. La diabetes tipo 1 puede presentarse de las siguientes formas (Haller, 2005):

- a. Síntomas clásicos: polidipsia, poliuria y pérdida de peso.
- b. Cetoacidosis diabética
- c. Silente y ser un hallazgo incidental.

En la diabetes mellitus tipo 1 hay destrucción de las células B- pancreáticas productoras de insulina. Para que haya sintomatología debe haber una gran destrucción de las células B- pancreáticas, aproximadamente el 60%, por lo que muchas veces la enfermedad permanece silente durante años. Se divide en 2 subtipos⁴: DM tipo 1A la cual es autoinmunitaria (se comprueba por la presencia de anticuerpos para las células B - pancreáticas: ICA (islet cell antibodies), anticuerpos para ácido glutámico decarboxilasa 65 (GAD), tirosin fosfatasas, proteína 2 asociada a insulinoma, y transportador de Zinc (ZnT8). La DM tipo 1B en la cual también hay destrucción de las células B-pancreáticas pero no se encuentra la presencia de anticuerpos por lo tanto no se considera autoinmune, su etiología es desconocida hasta el momento (Atkinson, 1994).

Los factores de riesgo están principalmente relacionados a la susceptibilidad genética, se han hecho estudios en el que pacientes sin historia familiar de DM tipo 1 tienen riesgo de 0.4% vs gemelos monocigotos que tienen un riesgo de 30% dentro de 10 años en el que se diagnostica al primer gemelo. Otros factores de riesgo pueden desencadenar la enfermedad, siempre cuando exista susceptibilidad genética: infecciones virales, inmunizaciones, dieta, obesidad, deficiencia de vitamina D, peso bajo (Kaprio, 1992).

Los polimorfismos de múltiples genes están asociados al desarrollo de la diabetes tipo 1: -HLA DQa, HLA-DQb, HLA-DR, preproinsulina, PTPN22, CTLA-4, entre otros. También se ha identificado que algunos locus compartidos para DM tipo 1 y enfermedad celiaca dan mayor riesgo para que un paciente presente las dos enfermedades: RGS1, IL 18 RAP, CCR5, TAGAP, es por esto que en un 40% de pacientes con DM tipo 1 pueden tener enfermedad celíaca y

siempre que se diagnostica una de las dos hay que descartar la presencia de la otra. Otra enfermedad autoinmune asociada a la diabetes tipo 1 es la Tiroiditis de Hashimoto, el 20% de niños o adolescentes que tienen DM tipo 1 presentan anticuerpos para la tiroiditis de Hashimoto tal como la peroxidasa anti tiroidea y/o la anti tiroglobulina. El desarrollo de hipotiroidismo autoinmune se da en un 2-5% de aquellos que tienen DM tipo 1, en su mayoría son mujeres y adolescentes (Concannon, 2008).

Los factores ambientales tienen un gran impacto para desencadenar la enfermedad. Dentro de los factores perinatales están edad materna >25 años, preeclampsia, enfermedad respiratoria neonatal, ictericia. Las enfermedades víricas pueden causar daño de las células B pancreáticas por dos mecanismos: 1) daño directo a las células y 2) activar una respuesta autoinmunitaria contra las células pancreáticas. Se ha visto una asociación entre diabetes tipo 1 y la presencia de IgM para virus Coxsackie y para enterovirus. Existen estudios que comprueban la relación entre la ingesta de la proteína de la leche de la vaca a edades tempranas y el desencadenamiento de la DM tipo 1¹¹. Se ha propuesto que algunos componentes de la albúmina en la leche de la vaca pueden desencadenar una respuesta autoinmunitaria mediada por células T hacia la proteína de leche de la vaca (beta caseína) y posteriormente hacia las células B pancreáticas.

¿Cómo diferenciamos entre DM tipo 1 y la DM tipo 2?

La DM tipo 2 se debe a la resistencia de insulina, sin deficiencia de ella. También se presenta en niños, en menor porcentaje que la tipo 1 y tiene ciertas características:

- Los niños con DM tipo 2 usualmente son obesos (IMC > percentil 95), mientras que los niños con DM tipo 1 tienen una historia reciente de pérdida de peso (Dabelea, 2007).
- Edad. El 45% de casos de DM tipo 1 se presenta en menores de 10 años. La DM tipo 2 se presenta a partir de los 5-9 años con una incidencia de 1 cada 100.000 personas y va incrementándose a medida que aumenta la edad (Dabelea, 2007).
- La DM tipo 2 puede acompañarse de otras condiciones: hipertensión arterial, LDL elevado, HDL bajo (Dabelea, 2007).
- Presencia de anticuerpos contra ácido glutámico decarboxilasa (GAD65) en DM tipo 1A, pero debemos tener en cuenta la DM tipo 1B que no los tiene. En la DM tipo 2 no hay presencia de anticuerpos (Dabelea, 2007).

-Niveles de Péptido C e insulina elevados sugieren DM tipo 2.

-Dado que la DM tipo 1 es autoinmunitaria se presenta más en niñas que niños, la DM tipo 2 no tiene preferencia por ninguno (Dabelea, 2007).

La presentación clásica de la DM tipo 1 es poliuria, polidipsia y pérdida de peso.

La poliurea (en niños se define como $>2\text{ml/kg/hora}$) se da cuando la glucosa sérica está en niveles elevados, al haber un nivel mayor a 180 mg/dL se excede el umbral renal de glucosa por lo que comienza a excretarse. La glucosuria produce aumento de la osmolaridad de la orina, por lo que acarrea con ella una diuresis aumentada y como consecuencia hipovolemia en el niño. Dado que el niño está hipovolémico y con aumento de la osmolaridad sérica por la hiperglucemia, tiene sed y aquí nuestro segundo síntoma, la polidipsia. La pérdida de peso es un resultado de la hipovolemia y aumento del catabolismo, ya que la deficiencia de insulina afecta el uso de glucosa por parte de las células, por lo que aumenta la degradación de grasas y músculo para la obtención de energía (Dabalea, 2007)

La cetoacidosis diabética es la segunda forma más común después de la triada clásica que se puede presentar inicialmente en pacientes con DM tipo 1, es más frecuente en niños menores de 6 años. Por último, la presentación silente es la menos común de todas y ocurre en niños que tienen familiares cercanos con DM tipo 1 ya que generalmente se hacen controles de glucosa o prueba para la presencia de anticuerpos y son diagnosticados tempranamente (Haller, 2005).

Diagnóstico de la Diabetes Mellitus tipo 1

El diagnóstico de la diabetes consiste en medir los niveles séricos de glucosa o de hemoglobina glicosilada. Para su diagnóstico, si tenemos un paciente en ayunas (>8 horas en ayuno), el nivel de glucosa en plasma debe ser $\geq 126\text{ mg / dL}$ en más de una ocasión. Si hacemos prueba de glucosa sérica en cualquier momento debe ser $\geq 200\text{ mg / dL}$. La hemoglobina glicosilada debe ser $\geq 6.5\%$ para cumplir con el diagnóstico de diabetes mellitus, aunque este criterio se utiliza más para el diagnóstico de DM tipo 2 (Haller, 2005).

Se debe tomar en cuenta el diagnóstico diferencial de la hiperglucemia, aunque en niños la causa más común para ella es la DM tipo 1.

-Pacientes que se encuentran críticamente enfermos y en estrés tienen elevación de la glucosa por aumento de cortisol y catecolaminas, por ejemplo si se encuentran con shock séptico, infecciones víricas, etc.

-Ciertos medicamentos producen hiperglucemia: glucocorticoides en dosis altas, simpaticomiméticos (adrenalina) o infusiones intravenosas que contengan glucosa.

Además de la presencia de hiperglicemia debemos tener otros datos de laboratorio para saber que nos encontramos ante una diabetes mellitus tipo 1^a (Warncke, 2010):

1. anticuerpos contra células pancreáticas, como autoanticuerpos GAD65, autoanticuerpos contra el fragmento 40 kD de la tirosin fosfatasa, autoanticuerpos contra la insulina o contra el transportador 8 de Zinc.
2. Niveles bajos o ausentes de insulina y del péptido C.

Tratamiento Ambulatorio para la Diabetes Mellitus tipo 1

El primer paso para el manejo y tratamiento de la diabetes en niños es concientizar a la familia y al paciente sobre su enfermedad. Deben entrenarse como medir adecuadamente la concentración sérica de glucosa, al igual que la concentración urinaria de glucosa y cetonas y aprender a identificar si el paciente está con hiper o hipoglicemia.

Una vez que sepan correctamente medir la glucosa, debemos establecer ciertas pautas para el manejo 1) la edad del o la paciente y 2) el hábito de alimentación 3) administración de insulina y su dosificación (Haller, 2005).

Para los niños en edades escolares (8-11 años) debemos enfocarnos en que el niño asuma su responsabilidad de autocuidado para poder administrarse a sí mismo la insulina y control de glicemias, siempre con soporte y vigilancia de sus padres.

El objetivo de la glucosa es mantenerla en niveles entre 90 y 130 mg/dL antes de cada comida y entre 90 y 150 mg/dL al momento de acostarse y durante la noche. La hemoglobina glicosilada nos sirve para medir a largo tiempo si los valores de glucosa se han mantenido entre los valores antes descritos y si hay un buen control de glicemias debe ser menor a 7.5%. La glicemia debe ser medida al menos cuatro veces al día (antes de cada comida y antes de dormir), por lo que se recomienda utilizar diferentes lugares del cuerpo para medirse, por ejemplo, el antebrazo alternando con los dedos. Al momento existen dispositivos que se aplican sobre la piel y miden constantemente la glucosa, al estar

acoplados a una bomba de insulina mandan la cantidad exacta de insulina que se necesita después de cada comida (Eugster, 2006).

Régimen de Insulina

-La dosis inicial al diagnosticar la diabetes mellitus tipo 1 va de 0.5 a 1 UI/kg de insulina. A partir de ahí, la dosis de insulina se debe regular mediante la glicemia que tiene cada paciente y se podría disminuir la insulina hasta a 0.25 IU/kg.

-La insulina basal (de larga duración - insulina glargina, detemir) debe ser el 40-50% de la dosis diaria. Esta tiene un inicio a las 2 horas de su aplicación y su acción dura 24 horas. La insulina intermedia (NPH, NPL) tiene un tiempo de inicio de 2 a 4 h y su duración es de 12 a 24 horas. La insulina de corta duración (regular) tiene un inicio a las 0.5 - 1 hora y su duración es de 5-8 horas (Fisher, 2006).

TIROIDITIS DE HASHIMOTO

Es importante saber los antecedentes patológicos de la paciente. Hace 5 meses fue diagnosticada con hipotiroidismo para lo cual se le trató con levotiroxina 100 mg, aparte de los niveles de TSH y fT4 no se le realizó más exámenes complementarios.

El hipotiroidismo en niños se da en su mayoría por tiroiditis autoinmune o Tiroiditis de Hashimoto, su patogenia es la presencia de anticuerpos (anti tiroglobulina y anti tiroperoxidasa) contra la glándula tiroides. Si no se trata adecuadamente el hipotiroidismo en la niñez tiene consecuencias graves e irreversibles, ya que afecta al crecimiento, desarrollo puberal y desarrollo intelectual (De Vries, 2009).

Existe una fuerte asociación entre la diabetes tipo 1 y la tiroiditis autoinmune: de los pacientes pediátricos con diabetes tipo 1, el 20% tienen anticuerpos antitiroideos (anti - peroxidasa tiroidea y la anti-tiroglobulina) (Kordonouri, 2002). Dado su alta relación entre estas dos enfermedades, todo paciente que sea diagnosticado con diabetes tipo 1 debe realizarse exámenes para niveles séricos de TSH, los cuales en caso de hipotiroidismo se encuentran elevados por falta de retroalimentación negativa de la T3 y T4. El hipotiroidismo subclínico debe ser diagnosticado y tratado, de lo contrario podremos ver en pacientes diabéticos una mayor tasa de hipoglucemias sintomáticas (Roldán, 1999).

A nuestra paciente se le realizó exámenes de función tiroidea y presentó:

Tabla 2. Resultados de laboratorio: Función tiroidea.

TSH 0.07 UI/mL (N 0.23 - 4.30)
fT4 0.70 UI/mL (N 0.95 - 1.70)

Si los niveles de TSH y de fT4 son bajos seguramente se trata de un hipotiroidismo a nivel central (no se genera TSH desde la adenohipófisis por lo tanto no hay estimulación en la glándula tiroides para la producción de T3 y T4), sin embargo, debemos recordar que nuestra paciente estaba siendo tratado con levotiroxina 100 ug diario por lo tanto los niveles bajos de esta paciente puede deberse a dosis muy elevadas de hormona tiroidea que inhibe la producción a nivel central de TSH. Dado el diagnóstico de Diabetes Mellitus

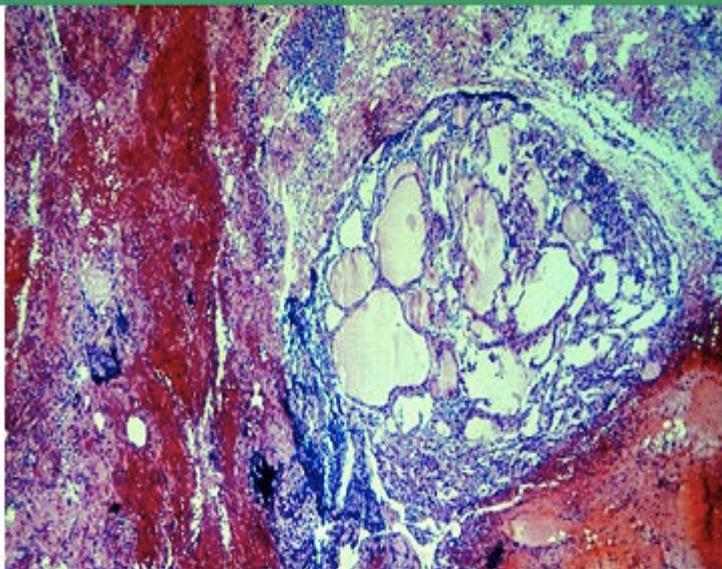
tipo 1, se le realizó anticuerpos para diagnóstico de Tiroiditis de Hashimoto y se obtuvieron los siguientes resultados:

Tabla 3. Laboratorio para anticuerpos tiroideos

Antitiroglobulina 862.20 UI/mL (N 0- 40.0)
Anti peroxidasa tiroidea 116.9 UI/mL (N 0 - 35.0)

La Tiroiditis de Hashimoto se encuentra con mayor prevalencia en las mujeres, al igual que otras enfermedades autoinmunes, con una proporción de 7:1. Se identifican anormalidades histopatológicas de la glándula tiroidea: infiltración linfocítica, centros linfoides germinales y destrucción de los folículos tiroideos (Ajjan, 2015), como podemos ver en la Figura.1

Figura.1 Histología de Tiroiditis de Hashimoto



A la derecha se observa centros linfoides germinales con infiltrado linfocítico. A la izquierda se encuentran folículos de apariencia normal con infiltrado linfocitario mínimo. (Ajjan, 2015).

Mecanismo de destrucción de la tiroides.

Existen varias propuestas acerca de la patogenia: mimetismo molecular, HLA, activación de apoptosis celular por el FAS- FAS-L.

1. Mimetismo molecular: se piensa que podría haber un mimetismo molecular con un antígeno vírico, el potencial para el mimetismo está relacionado al HLA del paciente (Heufelder, 1991).
2. HLA: las moléculas con HLA clase II están presentes en las células tiroideas foliculares. La expresión de estas moléculas puede ser inducidas directamente por virus o por activación de las células T que producen interferón gamma. Las células se activan en caso de infección viral. En las personas con HLA-DR3 podemos encontrar una mayor incidencia de enfermedades autoinmunitarias tales como diabetes mellitus tipo 1 de presentación tardía en la niñez y otras endocrinopatías como Tiroiditis de Hashimoto (Menconi, 2008).
3. Apoptosis celular: la activación de Fas y Fas-Ligando produce auto apoptosis, esto se inicia por la producción de IL-1b. Al destruirse las células de la glándula tiroides ya no se produce T3 ni T4, afectando así al desarrollo de múltiples funciones que cumplen estas hormonas (Giordano, 1997).

El tratamiento del hipotiroidismo es la levotiroxina (T4) y esta se da por rango de edades:

-Del 1 a 3 años: 4-6 ug/kg al día

-De 3 a 10 años: 3-5 ug/kg. Esto corresponde a nuestra paciente que tiene un peso de 27 kg, por lo tanto, su dosis mínima es 84 ug y máxima 135 ug al día. Ella estaba recibiendo una dosis diaria de 100 ug la cual está dentro de lo correcto, sin embargo, sus niveles de fT4 se encuentran bajos.

-De los 10 a los 16 años: 2 -4 ug/kg al día (Marcdante, 2015).

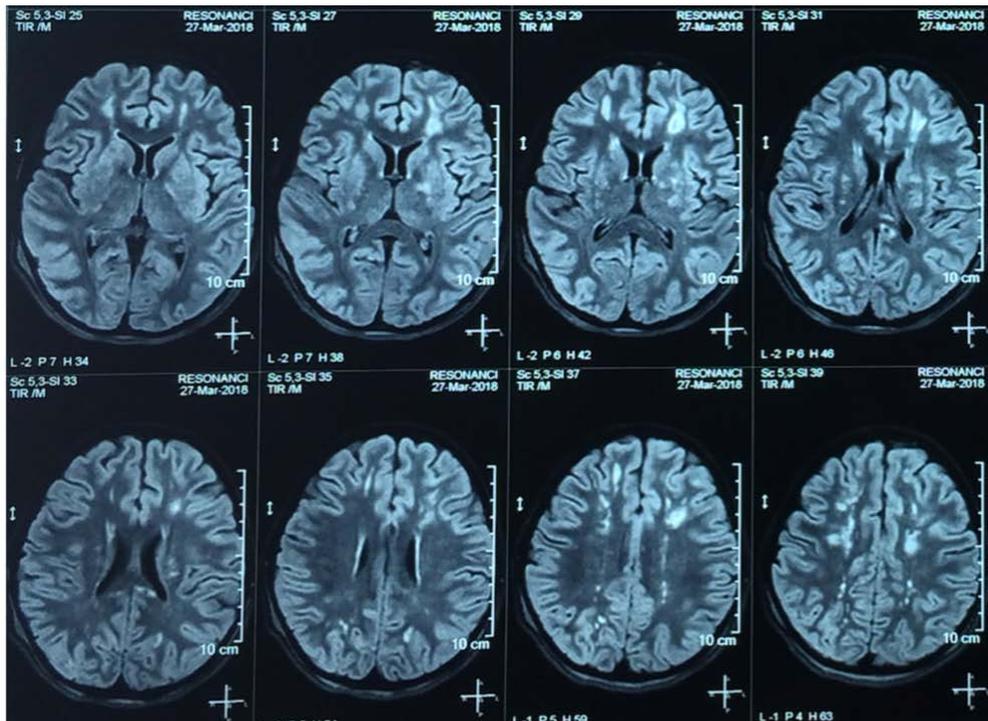
Se debe dar un término medio entre el rango de las dosis al inicio y posteriormente (6-8 semanas de iniciado el tratamiento), hacer una evaluación de los niveles de TSH y fT4.

TSH debe estar en el rango más bajo con un nivel óptimo entre 0.5 y 2 mUI/mL y la fT4 debe estar en el rango más alto con un nivel óptimo entre 1.30 y 1.70 UI/mL.

En cuidados intensivos pediátricos se mantiene a la paciente sedada y con ventilación mecánica por su grave estado de salud. Posteriormente, se decide disminuir la sedación y ver su respuesta neurológica, a pesar de esto, su Glasgow se mantiene en 3T/15.

Seis días posterior a su ingreso, se realiza una TC de cráneo que se puede observar en la

Figura 2. Tomografía de cráneo 27/03/2018:



Las imágenes corresponden a múltiples microhemorragias (focos hiperintensos) de manera difusa: subcorteza frontal bilateral, núcleos de la base y esplenio del cuerpo.

Encefalopatía por Tiroiditis de Hashimoto

La encefalopatía por Tiroiditis de Hashimoto es una complicación poco frecuente (2.1/10000 casos) de los pacientes con tiroiditis de Hashimoto que se caracteriza por un cuadro subagudo de alteración del nivel de la conciencia, alucinaciones y/o convulsiones y/o mioclonos (Lee, 2017).

Se sabe que su patología no está relacionada directamente con el hipotiroidismo. Hay múltiples propuestas de mecanismo de lesión, la más aceptada es que se trata de una vasculitis autoinmune en el que hay depósito de complejos antígeno-anticuerpo. Se conoce por medio de autopsias que hay una infiltración linfocítica en arteriolas y vénulas.

Los criterios diagnósticos son:

1. síntomas y signos de encefalopatía, en las que no se excluye otra etiología que no sea Tiroiditis de Hashimoto
2. elevación de anticuerpos antitiroglobulina y antitiroperoxidasa
3. respuesta favorable a los corticoides (Lee, 2017).

El tratamiento de primera línea para la encefalopatía de Hashimoto son dosis altas de glucocorticoides además de tratar el hipotiroidismo con levotiroxina, la psicosis y convulsiones si están presentes. Si no existe una buena respuesta a los glucocorticoides en dosis altas, se recomienda inmunoglobulina intravenosa y la plasmaféresis (Lee, 2017). En el caso de nuestra paciente se inicio tratamiento con metilprednisolona en altas dosis, se evidenció una adecuada respuesta y luego se continuó con prednisona 15mg/día.

La vasculitis es una inflamación de los vasos sanguíneos, sus síntomas varían dependiendo del tipo de vasos, el lugar anatómico y la extensión de la inflamación (Dedeoglu, 2007). El laboratorio inicial cuando estamos frente a una sospecha de vasculitis consiste en una biometría hemática, para verificar si existe leucocitosis como signo de inflamación, trombocitopenia e identificar si presenta anemia. En las vasculitis puede existir afección al hígado y al riñón por lo que se debe realizar laboratorio de enzimas hepáticas, creatinina y BUN. Otros marcadores de inflamación son PCR y la velocidad de eritrosedimentación (VSG). Debemos tener en cuenta que al estar en un estado crítico de salud y en estrés, puede haber alteración de los laboratorios sin ser específicamente por la vasculitis (Dedeoglu, 2007).

Tabla 4. Biometría Hemática y Química Sanguínea

Leucocitos 17680 (N 4500 - 13500)	Creatinina 2.62 mg/dL (N 0.25 - 0.75)
Neutrófilos 49.7% (N 25%-60%)	PCR 40.20 mg/L (N 0 - 10)
Hemoglobina 12.1 (N 10.7 - 15.0)	Magnesio 2.20 mg/dL (N 1.65 - 2.30)
Hematocrito 33.8% (N 31- 45)	Na 143 meq/L (N 132 - 145)
Plaquetas 75000 (N 150 000 - 450 000)	K 2.8 meq/L (3.1 -5.1)

Al ver alteraciones en el laboratorio inicial: leucocitosis, plaquetopenia, creatinina y PCR elevados se decide realizar laboratorios más específicos para determinar la etiología de la vasculitis. Los ANCA (anticuerpos citoplasmáticos antineutrofílicos) son un marcador para determinar vasculitis de pequeños vasos, ANA (anticuerpos anti nucleares) están presentes

en el lupus eritematoso sistémico, el complemento (C3 y C4) se encuentra disminuido en el lupus eritematoso sistémico, en el síndrome de Sjogren, glomerulonefritis membranoproliferativa, crioglobulinemia mixta, síndrome antifosfolipídico y otras enfermedades autoinmunes (Dedeoglu, 2007).

Tabla 5. Anticuerpos, Complemento e Inmunoglobulinas

ANCA P y ANCA C: Negativo	C3 59.9 (N 90 -180 mg/dL)
ANA (ELISA): Negativo	C4 25.5 (N 10-40 mg/dL)
Anti - DNA: Negativo	IgG 265 mg/dL (N 646 - 1451 mg/dL)
	IgA 28.3 mg/dL (N 57 - 256 mg/dL)
	IgM 77.3 mg/dL (N 70 - 284 mg/dL)

Nos preguntamos porque se le pide inmunoglobulinas, las cuales se encuentran en valores más bajos de lo normal. Nuestra paciente, previo a su ingreso al hospital, tuvo un cuadro de sinusitis bacteriana que fue tratada con antibioticoterapia. Como vimos previamente, las infecciones son un factor de riesgo para que se precipite la cetoacidosis diabética por lo que pudo ser éste el factor desencadenante. Un segundo punto importante para mencionar sobre el antecedente de la sinusitis es que tenemos puntos claves que nos orientan a que la paciente tiene una inmunodeficiencia común variable (Xiao, 2014).:

- A. Dos enfermedades autoinmunitarias: Diabetes Mellitus tipo 1 y Tiroiditis de Hashimoto
- B. La presencia de una infección bacteriana (Sinusitis Bacteriana).
- C. En resultados de laboratorio la inmunoglobulina G y la inmunoglobulina A están bajas, presentaré más sobre el tema a continuación.

SINDROME POLIGLANDULAR TIPO III

Los síndromes poliglandulares se producen por la coexistencia de dos o más endocrinopatías causadas por pérdida de la tolerancia inmune. Algunos autores dividen los síndromes poliglandulares en juvenil (Tipo I), el cual es de herencia monogenética y en síndromes poliglandulares del adulto (Tipo II – IV) cuya herencia es poligenética (Kahaly, 2017).

El síndrome poliglandular tipo I o APECED (por sus siglas en inglés autoinmune polyendocrinopathy – candidiasis – ectodermal dystrophy) es una enfermedad autosómica recesiva, está causada por mutaciones en AIRE. Su frecuencia es 1 en 100,000 y debe cumplirse al menos 2 de las siguientes componentes para su diagnóstico:

- Candidiasis mucocutánea crónica
- Hipoparatiroidismo
- Insuficiencia adrenal primaria (enfermedad de Addison).

Otros componentes son enteropatía manifestada con diarrea crónica o constipación. En el 60% de mujeres afectadas hay insuficiencia ovárica primaria (Ingelfinger, 2018)

El síndrome poliglandular tipo II (APS 2) tiene al menos dos de los siguientes elementos:

- Diabetes Mellitus tipo 1
- Enfermedad tiroidea autoinmune
- Insuficiencia adrenal primaria o Enfermedad de Addison

Además, se acompaña de otras enfermedades no glandulares como enfermedad celíaca, alopecia, insuficiencia ovárica primaria, anemia perniciosa. Su aparición es más frecuente en la adultez temprana (Ingelfinger, 2018)

El síndrome poliglandular tipo III (APS III) a diferencia del tipo I y tipo II, no involucra la Enfermedad de Addison. Es más frecuente en mujeres de edad media pero puede aparecer a edades tempranas también y al igual que la APS II está asociado a otras enfermedades: enfermedad celiaca, miastenia gravis, hipogonadismo e inmunodeficiencia común variable. El APS III presenta enfermedad tiroidea autoinmune (Tiroiditis de Hashimoto) con otras enfermedades autoinmunes que puede ser diabetes mellitus tipo 1, anemia perniciosa o

una enfermedad autoinmune no endocrina como vitíligo, síndrome de Sjogren, artritis reumatoidea o enfermedad celiaca.

Los subtipos dependen de la enfermedad que presenten:

IIIA: Tiroiditis de Hashimoto + Diabetes Mellitus tipo 1

IIIB: Tiroiditis de Hashimoto + Anemia perniciosa

IIIC: Tiroiditis de Hashimoto + vitíligo y/o alopecia y/o enfermedad autoinmune no glandular (Herrera, 2014).

En el caso de nuestra paciente que presenta Tiroiditis de Hashimoto + Diabetes Mellitus tipo 1, se la cataloga como un Síndrome poliglandular tipo IIIA. Además, existe un resultado de laboratorio que nos muestra una nueva entidad en ella de inmunodeficiencia por los bajos valores de inmunoglobulinas (Tabla 5), por lo que nos sugiere que se trata de un síndrome poliglandular tipo III A con inmunodeficiencia común variable.

INMUNODEFICIENCIA COMÚN VARIABLE (IDCV)

Existe un amplio espectro de enfermedades en las cuales hay una disfunción del sistema inmunitario, como hemos visto en el caso de nuestra paciente tiene una hiperreacción del sistema inmunitario que produce anticuerpos contra las células B pancreáticas y anticuerpos contra la glándula tiroides. Por otra parte, existen enfermedades en las que hay una disfunción del sistema inmune y menor producción de anticuerpos, por lo tanto, el paciente tendrá predisposición para infecciones ya sea víricas, bacterianas y/o fúngicas. Es interesante que en algunos pacientes puede coexistir tanto una hiperinmunidad contra ciertos órganos del mismo cuerpo (enfermedades autoinmunitarias) y una deficiencia de inmunoglobulinas (o anticuerpos) para defenderse de agentes extraños al organismo, estas enfermedades se denominan inmunodeficiencias (Xiao, 2014).

La inmunodeficiencia común variable es la más común dentro de las inmunodeficiencias primarias, su incidencia es de 1 /25 000.

Diagnóstico

El diagnóstico de la inmunodeficiencia común variable comprende los siguientes criterios:

- IgG e IgA disminuidos
- Presencia de linfocitos B
- Baja respuesta o respuesta ausente a inmunizaciones
- Ausencia de otro estado de inmunodeficiencia (ej: glucocorticoides)

Las patologías asociadas a la inmunodeficiencia común variable son neumonía (32%), autoinmunidad (29%), esplenomegalia (26%) y bronquiectasias (23%).

En la mayoría de los pacientes con inmunodeficiencia común variable, se llega al diagnóstico por la recurrencia de infecciones las cuales son bacterianas, aunque también es común la infección por Mycoplasma y Giardiasis. La neumonía es la infección más común, seguida por otitis, sinusitis y conjuntivitis.

Las enfermedades crónicas pulmonares pueden ser enfermedades obstructivas como el asma, bronquiectasias o enfermedades restrictivas como infiltrado granulomatoso o linfocítico. Las enfermedades gastrointestinales se identifican en 10-20% de pacientes con

IDCV y el síntoma más común es la diarrea, con malabsorción y pérdida de peso. Se puede también encontrar en algunos pacientes enfermedad inflamatoria intestinal tal como Enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa.

Las enfermedades autoinmunitarias se encuentran en un 25% de pacientes con IDCV, en ellos es inusual que tengan infecciones a repetición, como es el caso de nuestra paciente que no tiene un antecedente infeccioso importante a parte de una IVU a los 4 años y la sinusitis reciente. La coexistencia entre la enfermedad autoinmune y la IDCV es paradójica, al haber inmunoglobulinas disminuidas, los linfocitos T y linfocitos B están aumentados y estos son autorreactivos. La enfermedad autoinmune más común que se asocia a la IDCV es la trombocitopenia y la citopenia autoinmune, las cuales están asociadas a esplenomegalia. Se pueden encontrar otras enfermedades como la artritis poliarticular, artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, anemia perniciosa, SAF, esclerosis múltiple, síndrome de Sjogren, tiroiditis y la vasculitis, cirrosis biliar primaria. Todas estas en mayor prevalencia dentro de la población femenina (Patuzzo, 2016).

El 90% de los pacientes con inmunodeficiencia común variable no tiene familiares con dicha enfermedad ni otra inmunodeficiencia, el 10% tienen algún familiar con inmunodeficiencia común variable, inmunodeficiencia selectiva IgA, deficiencia de IgG o hipogamaglobulinemia relativa (Patuzzo, 2016).

Patogenia

En la inmunodeficiencia común variable, existe una disfunción de las células B, células T y células dendríticas. Su característica es la disfunción de las células B que al no diferenciarse en células plasmáticas no producen inmunoglobulinas, por lo tanto, los niveles de IgG, IgA y/o IgM se encuentran bajos. El recuento de células B en general es normal sin embargo al no haber una adecuada maduración el número de células plasmáticas es bajo o nulo (Chen, 2013). Para la maduración de células B y producción de anticuerpos, se necesita conocer las vías inflamatorias en las que participan los *toll-like receptors (TLR)*, los cuales son moléculas intracelulares y superficiales que detectan y responden ante antígenos microbiales y por medio de otras moléculas activan al NF- κ B (nuclear factor kappa – B) (Kumar, 2009).

Karin Chen y otros autores en el 2013 publicaron un artículo en el *American Journal of Human Genetics* sobre el rol del NF- κ B dentro de la patogenia de la inmunodeficiencia común variable. Existe la vía clásica o canónica en que está involucrado el factor de transcripción NF- κ B1 y la vía no canónica (o vía alterna), en el que está involucrado el NF- κ B2. La vía del NF- κ B1 está involucrado en la respuesta inflamatoria mientras que la NF- κ B2 está involucrado en la maduración de las células B, desarrollo del sistema linfático periférico, desarrollo tímico y el metabolismo del hueso (Chen, 2013). Se realizó un estudio genético de una familia afectada con inmunodeficiencia común variable y se obtuvo como resultado una mutación heterocigota en el gen NFKB2 el cual codifica para NF- κ B2. En otro individuo con hipogammaglobulinemia, autoinmunidad e insuficiencia adrenal también se obtuvo la misma mutación (Chen, 2013).

Los efectos de la mutación en NF- κ B2 no solo tendría efecto en la maduración de las células B, también lo tendría en el desarrollo de autoinmunidad. La vía no canónica del NF- κ B está relacionada a la expresión de *AIRE*, el cual es un factor de transcripción que se requiere para la expresión de auto antígenos en el timo para así remover las células T reactivas y que se produzcan únicamente células T que sean tolerantes. Cuando la expresión de *AIRE* está reducida, se producen células T reactivas que entran a la circulación y atacan a diferentes órganos endocrinos (Chen, 2013), esto es el ejemplo de lo que ocurre en el síndrome poliglandular tipo 1 (APECED).

Manejo

El manejo en pacientes pediátricos con inmunodeficiencia común variable consiste en la administración de las inmunoglobulinas, ya sea por vía subcutánea o intravenosa para evitar las infecciones que den mayor morbi y mortalidad. Para esto se debe tener la certeza de que la o el niño realmente tienen inmunodeficiencia común variable, ya que la administración de inmunoglobulinas puede enmascarar el conteo real de IgG cuando no se ha tenido un diagnóstico previo al manejo con inmunoglobulinas.

DISCUSIÓN

En este caso clínico hemos podido analizar tres enfermedades que se presentan en la población pediátrica, sin embargo, no existen reportes, análisis ni una base de datos sobre ellas en Ecuador en los que se pueda observar la incidencia y prevalencia sobre la Cetoacidosis Diabética, la Diabetes tipo 1 y menos aún la Inmunodeficiencia Común Variable.

En el caso de nuestra paciente, ella tiene un antecedente de hipotiroidismo y sinusitis bacteriana y es hospitalizada con un diagnóstico de Cetoacidosis Diabética. Al realizar una evaluación minuciosa de la paciente se encuentran más enfermedades además de la diabetes tipo 1 que es la desencadenante de la cetoacidosis diabética: tiroiditis de Hashimoto, la cual se produce por una respuesta autoinmunitaria en la que hay destrucción de la tiroides y la inmunodeficiencia común variable, sobre la cual sospechamos al tener dos enfermedades autoinmunitarias y el antecedente de la sinusitis bacteriana.

Este trabajo tiene el objetivo de enseñar la patogenia, diagnóstico y manejo de estas tres entidades y sobre todo crear consciencia de que puede haber la coexistencia de un estado hiperinmune e hipoinmune en el mismo paciente aunque sea paradójico, por lo que el paciente puede tener múltiples manifestaciones endocrinológicas por destrucción de órganos endocrinos y a la vez tener infecciones recurrentes.

CONCLUSIONES

1. Es importante realizar una adecuada evaluación a pacientes pediátricos que presentan diabetes tipo 1, ya que pueden existir otras enfermedades autoinmunitarias tales como Enfermedad Celiaca, Tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Addison, que requieren un diagnóstico temprano y un manejo adecuado.
2. Cuando existen pacientes con dos enfermedades autoinmunitarias y el antecedente de infecciones bacterianas, debemos sospechar en una inmunodeficiencia común variable. Si no se trata adecuadamente pueden presentar infecciones a repetición y sobre todo las neumonías se complican en estos casos, por lo que debemos diagnosticar a tiempo.
3. Se debe identificar a tiempo los signos y síntomas de la diabetes tipo 1, para que pueda tratarse adecuadamente y no desarrollar cetoacidosis diabética, cuyo manejo es complicado, requiere hospitalización y mayor costo tanto para la familia como el paciente.
4. Para poder diagnosticar y tratar adecuadamente es importante entender la fisiopatología de cada enfermedad y observar que cuando se presentan múltiples enfermedades en un mismo individuo existe una base genética de fondo. El genotipo de HLA en pacientes con múltiples endocrinopatías posiblemente tienen HLA -DR3, el HLA- DR4 generalmente son pacientes más jóvenes al momento del diagnóstico y presentan únicamente diabetes tipo 1 sin asociación a otras enfermedades.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Tuomilehto, J. (2013). The emerging global epidemic of type 1 Diabetes. *Curr Diab Rep*, Springer, doi: 10.1007/s11892-013-0433-5
- Warncke, K. (2010). Polyendocrinopathy in Children, Adolescents, and Young Adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* Volume 33, Number 9.
- Xiao, X (2014). *Common variable immunodeficiency and autoimmunity – an inconvenient truth*. Autoimmunity Reviews, Elsevier. University of California at Davis School of Medicine.
- Walfsdorf, J (2006). Diabetic ketoacidosis in infants, children and adolescents: A consensus statement from the American Diabetes Association. Division of endocrinology, Children's Hospital Boston, Boston, USA.
- Dunger, DB (2004). European Society for Pediatric Endocrinology/Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. European Society for Pediatric Endocrinology, London, UK
- Emmet, M (2006). *Anion-gap interpretation: the old and the new*. Nat Clinical Practice Nephrology. Baylor University Medical Center, Texas, USA.
- Usher-Smith, JA (2011). Factors associated with the presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes in children and young adults: a systematic review. General Practice and Primary Care Research Unit, University of Cambridge, Cambridge, UK
- Kahaly, GJ (2017). *Polyglandular autoimmune syndromes*. Journal Endocrinol Invest. Gutenberg University Medical Center, Mainz, Germany.
- Ingelfinger, JR (2018). *Autoimmune polyendocrine syndromes. Review Article*. The New England Journal of Medicine. Bergen, Norway.
- Herrera, C et al (2014). *Síndrome polyglandular tipo III C: reporte de un caso*. Rev Esp Geriatr Gerontol, Zaragoza, España.
- Chen, K et al (2013). Germline Mutations in NFKB2 Implicate the Noncanonical NF-kB Pathway in the Pathogenesis of Common Variable Immunodeficiency. *The American Journal of Human Genetics* 93,. 812-824.
- Kumar, H et al (2009). *Toll-like receptors and innate immunity*. Biochem Biophys Res Commun. 388: 621
- Kreisberg RA (1978). Diabetic ketoacidosis: new concepts and trends in pathogenesis and treatment. *Ann Intern Med* 88: 681.
- Glaser, N (2001). *Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis*. The pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. *N Engl J Med* 344:264

- Atkinson, MA; Maclaren NK (1994). *The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus*. N Engl J Med 331:1428
- Kaprio, J (1992), Concordance for type 1 (insulin-dependent) and type 2 (no insulin dependent) diabetes mellitus in a population-based cohort of twins in Finland. Diabetologia 35:1060
- Concannon P, Onengut-Gumuscu (2009). *Genetics of type 1A diabetes*. N Engl J Med 360:1646.
- Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D (2005). *Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation and management*. Pediatric Clinic North Am, 52(6):1553. Gainesville, FL
- Fisher, LK (2006). The selection of children and adolescents for treatment with continuous subcutaneous insulin infusion. Pediatr Diabetes 7 Suppl 4:11.
- Eugster EA, Francis G. Position statement: Continuous subcutaneous insulin infusion in very young children with type 1 diabetes. Pediatrics 2006, 118e:e1244
- Dabelea, D, Bell RA, D'Agostino RB Jr (2007). *Incidence of diabetes in youth in the United States*. Writing Group for the SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. University of Colorado, Denver.
- De Vries L, Bulvik S, Phillip M (2009). Chronic autoimmune thyroiditis in children and adolescents: at presentation and during long-term follow-up. Arch Dis Child 94:33
- Kordonouri, O et al (2002). Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes. Diabetes Care 25(8):1346, Berlin, Germany.
- Roldán MB, Alonso M, Barrio R (1999). Thyroid autoimmunity in children and adolescents with Type 1 diabetes mellitus. Diabetes Nutr Metab, Madrid.
- Giordano C et al (1997). Potential involvement of Fas and its ligand in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. Science 275(5302):960, University of Palermo, Palermo
- Menconi F, Monti MC, Greenberg DA (2008). Molecular amino acid signatures in the MHC class II peptide-binding pocket predispose to autoimmune thyroiditis in humans and in mice. Proc Natl Acad Sci, Cincinnati, OH.
- Heufelder AE et al (1991). Detection, cellular localization, and modulation of heat shock proteins in cultured fibroblasts from patients with extrathyroidal manifestations. J Clin Endocrinol Metab 73(4):739.
- Marcdante, KJ; Kliegman, R (2015). *Thyroid disorders, Chapter 175*. Nelson Essential of Pediatrics, 7th Edition, Philadelphia, USA.
- Lee, J; Joon Yu H (2017). Hashimoto encephalopathy in pediatric patients: Homogeneity in clinical presentation and heterogeneity in antibody titers. Brain and development Journal 40: 42-82. Anyang, Republic of Korea.

Dedeoglu, F (2007). *Vasculitis in children*. Rheum Dis Clin North Am 33(3):555. Harvard Medical School, Boston