

Reporte de caso

Síndrome de Van Wyk–Grumbach asociado a hiperplasia hipofisaria: reporte de caso y revisión de la literatura

Van Wyk–Grumbach syndrome associated with pituitary hyperplasia: Case report and literature review

Nelly Johanna Silva Oviedo^a, Mauricio Absalon Coll Barrios^b, Romain Xavier Coll Benoit^c

a. *Pediatra. Endociencia Bogotá, Colombia.*

b. *Endocrinólogo Pediatra. Endociencia, Bogotá, Colombia.*

c. *Médico Nuclear. Clínica Imat - Auna Montería, Colombia*

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido: 04 de febrero de 2022

Aceptado: 20 de febrero de 2023

Editor Jefe

Fernando Suárez-Obando

Palabras clave:

Van Wyk–Grumbach

Hipotiroidismo

Pubertad precoz

Hiperplasia hipofisaria

Menarquia precoz

R E S U M E N

Antecedentes: el hipotiroidismo es frecuente en pediatría. Suele asociarse a desarrollo sexual retrasado en prepúberes no tratados. La asociación de hipotiroidismo, pubertad precoz, retraso del crecimiento y de la edad ósea, fue descrita inicialmente por Van Wyk y Grumbach en 1960. Algunos casos presentan hiperplasia hipofisaria y quistes ováricos.

Reporte de caso: se presenta el caso de una niña de 8 años con menarquia precoz, talla baja e hiperplasia hipofisaria, causados por hipotiroidismo. Recibe tratamiento con levotiroxina, con mejoría de su velocidad de crecimiento, desaparición del sangrado vaginal y de la hiperplasia hipofisaria. **Conclusión:** el conocimiento sobre el síndrome contribuye al diagnóstico y tratamiento oportunos, lo cual permite mejorar significativamente el pronóstico de crecimiento y desarrollo del niño, y evita someterlo a procedimientos quirúrgicos innecesarios.

A B S T R A C T

Background: Hypothyroidism is common in pediatrics and is usually associated with delayed sexual development in untreated prepubertal boys. The association of hypothyroidism, precocious puberty, delayed growth, and bone age was initially described by Van Wyk and Grumbach in 1960. Some cases present pituitary hyperplasia and ovarian cysts. **Case report:** the case of an 8-year-old girl with early menarche, short stature, and pituitary hyperplasia caused by hypothyroidism is presented. She receives treatment with

*Autor para correspondencia. Nelly Johanna Silva Oviedo

Correo electrónico: silvaoviedo@gmail.com

Keywords:

Van Wyk-Grumbach síndrome
Hypothyroidism
Precocious puberty
Pituitary hyperplasia
Premature menarche.

levothyroxine, with improvement in her growth rate, the disappearance of vaginal bleeding, and pituitary hyperplasia. **Conclusion:** knowledge about the syndrome contributes to timely diagnosis and treatment, which significantly improves the prognosis of growth and development of the child, and avoids subjecting him to unnecessary surgical procedures.

Introducción

El síndrome de Van Wyk-Grumbach se caracteriza por desarrollo mamario, sangrado uterino y ovarios multiquisticos, secundario a hipotiroidismo no tratado. Se han planteado varias hipótesis sobre su fisiopatología, incluyendo: 1) Niveles excesivamente elevados de hormona estimulante de tiroides (TSH) que inducen sobreproducción hipofisaria de múltiples hormonas por falta de especificidad en los mecanismos de retrocontrol (1, 2), 2) Teniendo en cuenta la similitud entre las subunidades alfa de las glucoproteínas de la TSH, la hormona luteinizante (LH), la hormona folículo-estimulante (FSH), y la gonadotropina coriónica humana (HCG), haría que la TSH actúe como hormona «FSH like» sobre el receptor de FSH (3, 4). 3) La hormona liberadora de tirotropina (TRH), a niveles elevados podría estimular la liberación de FSH/ LH, 4) Secreción simultánea por proximidad entre los centros de liberación de TRH y hormona liberadora de gonadotropina (GNRH) en situación de sobreestimulación (5), y hay crecimiento hipofisario atribuido a hiperplasia de células tiotropas (6).

La prevalencia se desconoce, sin embargo, un estudio estableció que aproximadamente 25 % de niños con hipotiroidismo primario con niveles de TSH >100 UI/ml, presentaron pubertad precoz periférica (7).

Reporte de caso

Paciente femenina de 8.8 años remitida a endocrinología pediátrica por pubertad precoz, con sangrado vaginal desde los 7.9 años en 4 ocasiones. Sin antecedentes de relevancia, desarrollo psicomotor normal. Además, presentó estreñimiento, cansancio fácil y sensación de frío. Ausencia de crecimiento desde los 7 años. Recibió estrógenos orales durante seis meses formulados por ginecólogo, suspendidos por el pediatra.

Al examen físico, presentó una talla de 112.3 cm (-2.52 DE de talla para edad). Peso 24.5 kg, índice de masa corporal (IMC) de 19.4 (+1.1 DE IMC para la edad), frecuencia cardíaca: 80 latidos por minuto, tensión arterial de 86/50 mm/Hg, Tanner M2 P1. Sin olor ni vello axilar. Genitales externos femeninos infantiles. Facies abotagada, tiroides pequeña, piel reseca. Resto del examen sin alteraciones.

Los exámenes confirman hipotiroidismo autoinmune, con gonadotropinas y estradiol elevados (Ver tabla 1). Edad ósea: 6.3 años. Se solicita resonancia magnética (MRI) de silla turca, que reporta masa hipofisaria intra y supraselar interpretada como: macroadenoma hipofisario. (Ver figura 1). Inició tratamiento con levotiroxina 50 ug/día, aumentada hasta 75 ug/día.

Un año después, con 9.9 años, presentó una talla de 124 cm, peso de 24 kg, velocidad de crecimiento 13.4 cm/año, edad ósea de 9.1 años. Desaparecieron los ciclos menstruales y los caracteres sexuales secundarios. Una nueva MRI mostró la silla turca vacía por resolución de hiperplasia hipofisaria (Ver figura 2). La paciente siguió en controles hasta los 14.7 años, con igual tratamiento. Inició pubertad a los 12 años y tuvo menarquia a los 14 años.

Tabla 1. Exámenes complementarios

Prueba	Inicial	20 días	3 meses	1 año
TSH (0.4-4.0 uUI/ml)	> 75	17	12	2.3
T4 libre (0.8-1.9 ng/dl)	< 0.2	1.33	1.29	1.5
Anticuerpos antitiroglobulina (<100UI/mL)	117.2	-	-	20
Anticuerpos antiTPO (<34UI/mL)	4996	-	-	630
FSH (mUI/mL)	9.6	-	-	3
LH (mUI/mL)	7.3	-	-	< 0.7
Estradiol (pg/ml)	95	-	-	< 8
Prolactina (ng/ml)	105	-	20	-
Levotiroxina	-	50 ug	75 ug	-

TPO: Peroxidasa tiroidea

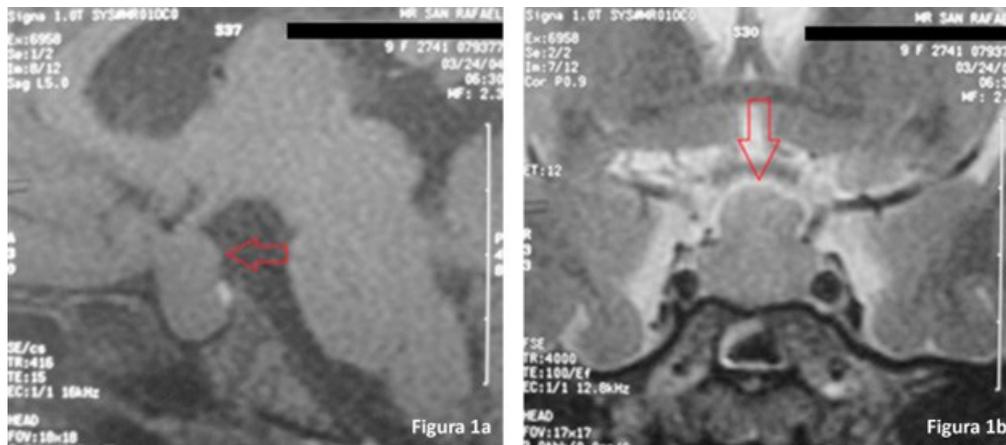


Figura 1. MRI de silla turca pretratamiento. En 1ª se presenta el corte sagital. En 1b se aprecia el corte coronal. La flecha muestra hiperplasia hipofisaria intra y supraselar.

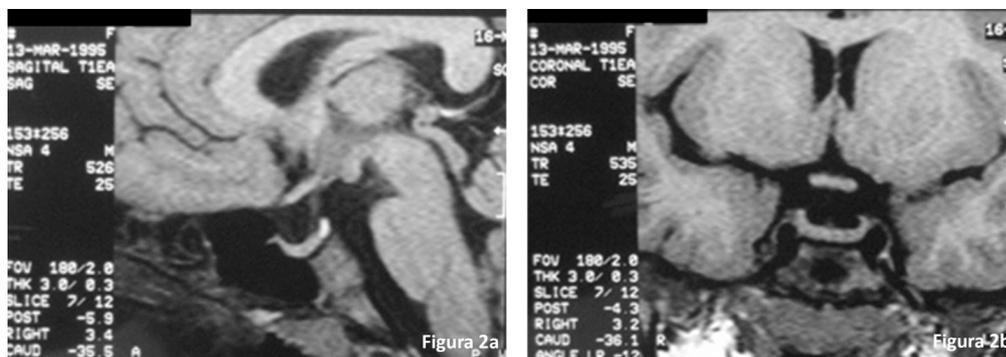


Figura 2. MRI silla turca postratamiento. En 2ª se aprecia el corte sagital. En 2b se presenta el corte coronal. Desaparición de hiperplasia hipofisaria.

Discusión

La pubertad precoz relacionada con el síndrome de Van Wyk-Grumbach es en su mayoría de origen periférico (8), pero puede ser también central (1), con elevación solo de FSH o con gonadotropinas basales altas, sin respuesta a estímulo con análogos de GnRH (9). Otras manifestaciones se excluyen del síndrome, pero comparten la etiopatogenia, como la aparición de sangrado menstrual en estadios puberales tempranos o desarreglos menstruales en mujeres pospuberales (3).

Es muy raro en varones, pero se debe sospechar cuando existe crecimiento testicular, sin crecimiento acorde del pene o sin otros signos de virilización (10). Aunque usualmente es isosexual, hay reportes de niñas con hiperandrogenismo, clitoromegalia, e hirsutismo (11).

El motivo de consulta se relaciona con cambios puberales, pero al realizar exploración, se encuentran otros hallazgos secundarios al hipotiroidismo, especialmente disminución de velocidad de crecimiento y retraso en la edad ósea. La tiroides puede no estar agrandada y no suele haber vello púbico. El agrandamiento hipofisario, cuando se presenta, no se asocia a síntomas neurológicos (3).

Los quistes ováricos son frecuentes y pueden ser grandes. La histopatología de aquellos que han sido resecados (por ausencia de diagnóstico previo al procedimiento), muestra quistes no luteinizados y extensa infiltración mixedematosa (12).

Conclusión

El síndrome Van Wyk-Grumbach es una patología rara y representa un reto diagnóstico. El tratamiento con hormonas tiroideas es seguro y efectivo. La resolución de los síntomas y el estado prepuberal se logra únicamente con la sustitución de hormonas tiroideas, siendo innecesarios otros tratamientos farmacológicos usados en pubertad precoz de otros orígenes (7). Los cambios imagenológicos como hiperplasia hipofisaria y quistes ováricos desaparecen igualmente con el tratamiento con levotiroxina, sin recurrir a cirugías (6).

Puede encontrarse incluso elevación de marcadores tumorales como alfa-feto-proteína y CA125, que pueden ocasionar errores. Estos marcadores también se normalizan con el tratamiento (13). El retraso en la edad ósea es clave para orientar el diagnóstico.

Conflicto de interés

Los autores no declaran ningún conflicto de interés.

R E F E R E N C I A

1. Ghaemi N, Vakili R, Bagheri S. Precocious Puberty: An Unusual Presentation of Hypothyroidism. *Int J Pediatr*. 2013;1(2):51-4.
2. Van Wyk JJ, Grumbach MM. Syndrome of precocious menstruation and galactorrhea in juvenile hypothyroidism: an example of hormonal overlap in pituitary feedback. *J Pediatr*. 1960;57(3):416-35.
3. Kocova M, Netkov S, Sukarova-Angelovska E. Pituitary pseudotumor with unusual presentation reversed shortly after the introduction of thyroxine replacement therapy. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2001;14(9):1665-9.
4. Matti M, Joshi S. Van Wyk-Grumbach syndrome: A Rare Result of Prolonged Hypothyroidism. *Pediatric Oncall*. 2014;(11)3:82-83.
5. Shivaprasad KS, Dutta D, Jain R, Kumar M, Maisnam I, Biswas D, et al. Huge bilateral ovarian cysts in adulthood as the presenting feature of Van Wyk-Grumbach syndrome due to chronic uncontrolled juvenile hypothyroidism. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013;17(Suppl 1):S164-6.
6. Eom KS, See-Sung C, Kim JD, Kim JM, Kim TY. Primary hypothyroidism mimicking a pituitary macroadenoma: regression after thyroid hormone replacement therapy. *Pediatr Radiol*. 2009;39(2):164-7.
7. Cabrera SM, DiMeglio LA, Eugster EA. Incidence and characteristics of pseudoprecocious puberty because of severe primary hypothyroidism. *J Pediatr*. 2013;162(3):637-9.
8. Asirvatham AR, Mahadevan S, Balachandran K, Balasubramaniam SK. Van Wyk-Grumbach syndrome: A case series and review of literature. *IJSR - International Journal of Scientific Research*. 2018;7(2).
9. Bhansali A, Kashyap A, Lodha S, Kotwal N, Ganapathi B, Mittal BR, et al. Isosexual precocity: uncommon presentation of a common disorder. *Postgrad Med J*. 2000;76(893):177-8.
10. Omran A, Peng J, Shrestha B, Ashhab MU, Yin F. Male Child with Van Wyk-Grumbach's Syndrome and Other Complications of Long-Standing Primary Hypothyroidism: A Case Report. *Case Reports in Pediatrics*. 2012. 1-5.
11. Moreno-Guzmán LS, Sandoval-Benítez M, Núñez-Hernández JA, Sánchez-Castillo JL. Virilización secundaria a hiperandrogenismo ovárico en síndrome de Van Wyk-Grumbach: reporte de un caso. *Arch Inv Mat Inf*. 2016;7(3):104-6.
12. Bassam T, Ajlouni K. A case of ovarian enlargement in severe primary hypothyroidism and review of the literature. *Ann Saudi Med*. 2006;26(1):66-8.
13. Patni N, Cervantes LF, Diaz A. Elevated alpha-fetoprotein levels in Van Wyk-Grumbach syndrome: a case report and review of literature. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2012;25(7-8):761-7.