



## Pubertad precoz periférica secundaria a hipotiroidismo grave

Melina Gil<sup>1</sup> , Florencia Martino<sup>1</sup> , Gonzalo Besseghine<sup>2</sup> , María V. Rojas Ortiz<sup>2</sup> , Sonia Rojas<sup>2</sup> ,  
María E. Rodríguez<sup>1</sup> , Andrea Arcari<sup>1</sup> , Analía Freire<sup>1</sup>

### RESUMEN

El síndrome de Van Wyk-Grumbach es una forma de presentación poco frecuente del hipotiroidismo grave. Presentamos una niña de 10,9 años que consultó por sangrado genital, con estadio de Tanner 2 y manifestaciones clínicas de hipotiroidismo. Se confirmó hipotiroidismo grave por tiroiditis linfocitaria crónica. Por ecografía pelviana, se evidenciaron bilateralmente masas ováricas quísticas. El perfil hormonal confirmó el cuadro de pubertad precoz periférica secundaria al hipotiroidismo. La RMN de hipófisis mostró importante elongación hipofisaria por hiperplasia tirotrópica. Luego de iniciar tratamiento con hormona tiroidea, se evidenció notable mejoría clínica y resolución de las masas anexiales y de la hiperplasia hipofisaria.

Es importante que el pediatra pueda identificar signos y síntomas asociados a la disfunción tiroidea y referir prontamente al endocrinólogo infantil para evitar la aparición de cuadros graves como el presentado.

**Palabras clave:** hipotiroidismo; pubertad precoz; quistes ováricos; síndrome de Van Wyk-Grumbach.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10456>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10456.eng>

**Cómo citar:** Gil M, Martino F, Besseghine G, Rojas Ortiz MV, Rojas S, Rodríguez ME, et al. Pubertad precoz periférica secundaria a hipotiroidismo grave. Arch Argent Pediatr. 2025;123(3):e202410456.

<sup>1</sup> Centro de Investigaciones Endocrinológicas Dr. César Bergadá (CEDIE), Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas - FEI, División Endocrinología; <sup>2</sup> Unidad 7; Hospital de General de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Correspondencia para Melina Gil:** [melinagil@cedie.org.ar](mailto:melinagil@cedie.org.ar)

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de intereses:** Ninguno que declarar.

**Recibido:** 28-5-2024

**Aceptado:** 16-9-2024



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

## INTRODUCCIÓN

La pseudopubertad precoz secundaria a hipotiroidismo grave o síndrome de Van Wyk-Grumbach se describe en el 25 % de los casos de hipotiroidismo grave con niveles plasmáticos de tirotropina (TSH) > 100 mUI/mL.

Manifestaciones como sangrado genital, masas ováricas, trastornos visuales o cefalea por la hiperplasia hipofisaria pueden ser el motivo de consulta que sobresalen al fenotipo del estado hipotiroideo grave. El diagnóstico de este síndrome es importante para evitar posibles intervenciones o tratamientos innecesarios.

Resulta relevante que el pediatra, atento a la evaluación longitudinal del crecimiento, desarrollo madurativo e intelectual del niño, reconozca oportunamente el hipotiroidismo para evitar la persistencia, que conduce a estas formas graves.

## CASO CLÍNICO

Niña de 10 años y 9 meses que consultó a la guardia de un hospital de tercer nivel por sangrado genital escaso de 5 días de evolución con dolor y distensión abdominal. Impresionaba crónicamente enferma, facies abotagada, piel seca y escamosa, cabello fino y seco. Su abdomen estaba distendido, timpánico, con

hernia umbilical (*Figura 1*). No se palpaba glándula tiroides. El desarrollo mamario era estadio 2 de la escala de Tanner, con bajo trofismo, pero con llamativa hiperpigmentación areolar, y el vello pubiano estadio 1. El sangrado vaginal era escaso pero persistente. Su peso era 24,5 kg (-2,06 DE) y su estatura era 117,5 cm (-2,89 DE), por debajo de su talla objetivo genética (percentilo 25). Refería hábito catártico constipado de más de 3 años de evolución. Tenía mal rendimiento escolar; había repetido segundo grado dos veces. Hablaba lento, con actitud tranquila y retraída.

Se realizó en guardia ecografía pélvica que informó: útero de forma y tamaño conservados de 37 × 17 × 21 mm (6,6 ml) con endometrio de 6 mm. Ambos ovarios aumentados de tamaño; el derecho 18 ml con una imagen quística simple de 32 × 22 × 37 mm, y el izquierdo con otra de aspecto quístico de 10 ml, sin líquido en espacio de Douglas.

Durante la evaluación ecográfica, presentó episodio de hipotensión, por lo cual se decidió su internación. Se consideró evaluación por cirugía para descartar abdomen agudo quirúrgico o enfermedad de Hirschsprung.

Se interconsultó con el área de Ginecología

**FIGURA 1. Aspecto físico**



A. Fenotipo de la paciente al momento de la consulta. Se advierte facies abotagada, abdomen globuloso, hernia umbilical, cabello raleado en la frente, piel seca.

B. Aspecto físico de la paciente luego de 3 meses de tratamiento con levotiroxina.

Infanto-Juvenil de la División de Endocrinología, quienes, al evaluar clínicamente a la paciente, sospecharon síndrome de Van Wyk-Grumbach. Los estudios solicitados se resumen en la tabla 1.

Con los estudios de laboratorio, se confirmó hipotiroidismo grave por tiroiditis linfocitaria crónica o tiroiditis de Hashimoto y pseudopubertad precoz (síndrome de Van Wyk-Grumbach). Se inició tratamiento con LT4 50 mcg/día. De los resultados de laboratorio de química general, se destacan hemoglobina 10,6 g/dl (perfiles hematimétricos de anemia normocítica normocrómica), y leve elevación de transaminasas. La maduración esquelética estaba atrasada (edad ósea 6,8 años para casi 11 años de edad cronológica).

Se completó el estudio con ecografía tiroidea, que mostró ambos lóbulos tiroideos pequeños con ecoestructura homogénea, sin imágenes nodulares. Se caracterizó variante atrófica de tiroiditis linfocitaria crónica.

Por elevados niveles de TSH, se solicitó resonancia magnética (RMN) de cerebro, donde se evidenció elongación hipofisaria con extensión cefalocaudal de 17 mm, que alcanzaba quiasma óptico, pero sin efecto compresivo sobre él (*Figura 2 A*).

A las 3 semanas de tratamiento (primer control ambulatorio), se constató franca mejoría clínica, sin sangrado genital desde el tercer día de tratamiento. A los 3 meses se repitió RMN que demostró normalización del tamaño de hipófisis (*Figura 2 B*).

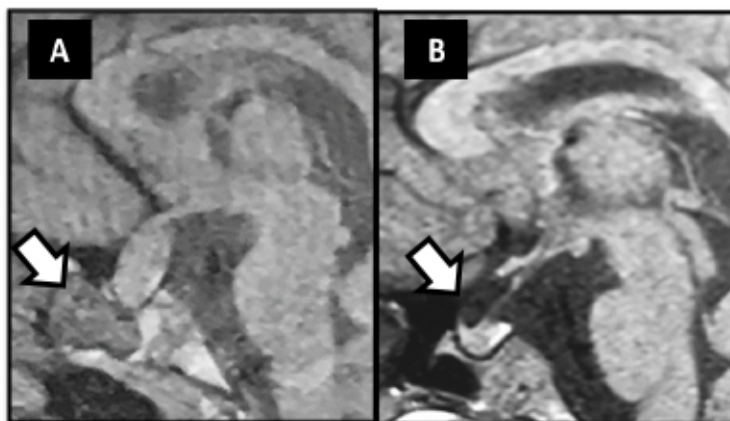
A los 3 meses presentó mejoría de puntaje Z de talla (-2,06 DE) con una velocidad de crecimiento de 14 cm/año, normalización de la función tiroidea y reactivación del eje gonadotrófico en rango puberal acorde a edad (*Tabla 1*).

La paciente tuvo irregular cumplimiento de los controles clínicos, se la contactó para reforzar adherencia al tratamiento y controles. Concurrió a los 12 años sin cambios en la progresión puberal, talla 132 cm (pc 3) y velocidad de crecimiento de 14 cm/año a pesar de una parcial adherencia al tratamiento.

## DISCUSIÓN

Van Wyk y Grumbach en el año 1960 describieron por primera vez un grupo de niñas con fenotipo de hipotiroidismo grave asociado a pubertad precoz, edad ósea atrasada y masa selar. Tras el tratamiento con levotiroxina, mejoraron los síntomas de hipotiroidismo e involucionaron los cambios puberales.<sup>1</sup> En esa época, no estaba generalizada la pesquisa neonatal para hipotiroidismo, por lo cual la mayoría de estas niñas padecían hipotiroidismo congénito. Actualmente, el hipotiroidismo primario congénito es diagnosticado por pesquisa neonatal y el tratamiento es indicado antes del mes de vida. Con la instauración temprana del tratamiento y seguimiento adecuado, los pacientes tienen evolución favorable.<sup>2</sup> La causa más frecuente de hipotiroidismo adquirido es la tiroiditis linfocitaria crónica.

**FIGURA 2. Resonancia magnética cerebral**



A. Elongación hipofisaria de 17 mm en eje longitudinal que alcanza el quiasma óptico sin efecto de compresión.  
B. Hipófisis de tamaño normal luego de 3 meses de tratamiento y normalización de la función tiroidea.

TABLA 1. Determinaciones hormonales

|                   | Al diagnóstico | A los 3 meses de tratamiento | Valor de referencia |
|-------------------|----------------|------------------------------|---------------------|
| TSH (mUI/ml)      | 2393           | 0,36                         | 0,5-6,5             |
| T4 (ug/dl)        | 0,5            | 13                           | 4,5-12,5            |
| T4L (ng/dl)       | 0,1            | 2,2                          | 0,8-2,2             |
| T3 (ng/dl)        | <19,5          | -                            | 80-220              |
| ATPO (U/ml)       | 75             | -                            | < 35                |
| ATG (U/ml)        | 2903           | -                            | < 50                |
| LH (mUI/ml)       | <0,1           | 9,1                          | 0,3-5               |
| FSH (mUI/ml)      | 9,1            | 5,9                          | 1,5-7               |
| Estradiol (pg/ml) | <10            | 49                           | 30-105              |
| PRL (ng/ml)       | 82,1           | 23,4                         | 3-25                |

TSH: tirotrófina, T4: tiroxina, T4L: tiroxina libre, T3: triiodotironina, ATPO: anticuerpo antiperoxidasa tiroidea,

ATG: anticuerpo antitiroglobulina, LH: hormona luteinizante, FSH: hormona foliculoestimulante, PRL: prolactina.

El cuadro clínico varía según la gravedad y duración del estado hipotiroideo. El retardo de crecimiento suele destacar, asociado al retraso de la maduración esquelética y puberal. Astenia, constipación, dificultades de aprendizaje, piel y cabello secos son manifestaciones frecuentes.<sup>3,4</sup> A pesar de que en el hipotiroidismo sea característico el retardo puberal, paradójicamente las niñas con síndrome de Van Wyk-Grumbach presentan desarrollo mamario, con o sin galactorrea y sangrado genital. La ecografía pelviana suele mostrar ovarios grandes y multiquísticos con agrandamiento uterino.<sup>5</sup> En los niños, es menos frecuente, pero pueden presentar agrandamiento testicular, sin virilización.<sup>6</sup>

El agrandamiento hipofisario se debe a la hiperplasia de células tirotropas estimuladas por falta de retroalimentación negativa de tiroxina libre (T4L), ocurre entonces una hiperplasia del sector tirotróico y lactotróico estimulados por el factor liberador de TSH hipotalámico (TRH). Dicha hiperplasia puede llegar a ser muy importante y manifestarse con cefalea o alteraciones visuales por compromiso del quiasma óptico y retrograda bajo tratamiento con LT4.<sup>7</sup>

Se considera hipotiroidismo grave aquel con niveles séricos de TSH > 100 mUI/ml. Sin embargo, la muestra de suero requiere el procesamiento repetido por diluciones para alcanzar el valor real de TSH. En el síndrome de Van Wyck-Grumbach, los niveles de hormonas tiroideas periféricas son muy bajos; la prolactina, elevada; la hormona foliculoestimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH) están suprimidas, y el estradiol, normal o levemente elevado.<sup>6</sup>

La fisiopatología de la pseudopubertad precoz no se conoce exactamente; la hipótesis más

aceptada involucra el mecanismo de reacción cruzada entre TSH y FSH por la estructura similar entre las glicoproteínas y sus receptores (> 40 % de homología en el dominio de unión).<sup>8-10</sup> Si bien existen barreras de especificidad en estas parejas ligando-receptor, solo evitarían la activación cruzada en condiciones fisiológicas, mientras que, en situaciones no fisiológicas, esta similitud estructural da lugar a la promiscuidad natural entre receptores y ligandos. Así, la TSH en concentraciones elevadas puede actuar en forma promiscua sobre receptores de FSH gonadales. Esto explica la proliferación de folículos ováricos con producción de estradiol como en este caso. En varones, solo provoca hipertrofia de células de Sertoli manifestándose con macroorquidismo sin incremento de actividad esteroidea.<sup>7</sup>

Los ovarios estimulados pueden presentar masas ováricas de gran tamaño y sufrir complicaciones, como hemorragia con hemoperitoneo o torsión. En nuestra paciente, como diagnóstico diferencial, se consideró el síndrome de estimulación ovárica que puede presentarse ante tumores germinales productores de gonadotrofinas, pero se descartó con niveles de alfafetoproteína y beta gonatrofina coriónica humana normales.<sup>7</sup>

Luego del inicio de tratamiento con levotiroxina, los quistes resuelven completamente en un tiempo medio de 3 a 6 meses.<sup>11-13</sup>

La galactorrea, manifestación clínica de la hiperprolactinemia, se reportó con frecuencia en la serie de casos de Van Wyk y Grumbach, sin embargo, series de casos más recientes la describen solo en 2 de 26.<sup>7</sup>

Clínicamente, a diferencia de la pubertad precoz verdadera, donde el crecimiento y la maduración esquelética se encuentran

acelerados por el estímulo de los esteroides sexuales, en este síndrome predomina el estado hipotiroideo grave y no hay una real activación del eje gonadotrófico.

Todos los síntomas de hipotiroidismo, la hiperplasia hipofisaria y demás manifestaciones por acción promiscua de la elevada TSH revirtieron tras la normalización por el tratamiento sustitutivo con levotiroxina. En casos de hipotiroidismo adquirido grave como nuestra paciente, está recomendado iniciar el tratamiento en dosis bajas y luego titular la dosis para evitar eventos adversos como cefalea o insomnio.<sup>3</sup>

Bajo tratamiento, suele evidenciarse un importante crecimiento compensatorio especialmente durante el primer año. Sin embargo, la talla adulta puede resultar afectada si el período de hipotiroidismo fue muy prolongado.

El rol del pediatra es muy relevante en la evaluación del crecimiento y desarrollo; resulta fundamental para la identificación de signos y síntomas sugestivos de hipotiroidismo o presencia de bocio. La derivación al especialista permitirá la identificación oportuna para evitar la progresión en gravedad. El tratamiento es sencillo y accesible; controlado en forma adecuada, cuenta con óptimos resultados. ■

### Agradecimientos

A las Dras. Ana Chiesa y Mirta Gryngarten por su atenta revisión del manuscrito y la incondicional transferencia de su amplia experiencia clínica, que nos ayudó a reconocer este cuadro clínico.

### REFERENCIAS

1. 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.
2. Chiesa A, Papendieck P, Vieites A, Braslavsky D. Hipotiroidismo congénito. *Separata Montpellier*. 2019;27(2):1-65.
3. Comité Nacional de Endocrinología. Alteraciones tiroideas en la infancia y en la adolescencia. Parte 2: hipotiroidismo. *Arch Argent Pediatr*. 2021;119(1):S8-16.
4. Brown RS. Autoimmune thyroiditis in childhood. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2013;5(Suppl 1):45-9.
5. Browne LP, Boswell HB, Crotty EJ, O'Hara SM, Birkemeier KL, Guillerman RP. Van Wyk and Grumbach syndrome revisited: imaging and clinical findings in pre- and postpubertal girls. *Pediatr Radiol*. 2008;38(5):538-42.
6. Cabrera S, DiMeglio L, Eugster E. Incidence and Characteristics of Pseudoprecocious Puberty Because of Severe Primary Hypothyroidism. *J Pediatr*. 2013;162(3):637-9.
7. Boddu SK, Ayyavoo A, Nagarajappa VH, Kalenahalli KV, Muruda S, Palany R. Van Wyk Grumbach Syndrome and Ovarian Hyperstimulation in Juvenile Primary Hypothyroidism: Lessons from a 30-Case Cohort. *J Endocr Soc*. 2023;7(6):bvad042.
8. Vassart G, Pardo L, Costagliola S. A molecular dissection of the glycoprotein hormone receptors. *Trends Biochem Sci*. 2004;29(3):119-26.
9. Alzebidi JA, Almushri K, Elmoheen R. Spontaneous Ovarian Hyperstimulation Syndrome Associated with Primary Hypothyroidism. *Cureus*. 2023;15(1):e33247.
10. Anasti JN, Flack MR, Froehlich J, Nelson LM, Nisula BC. A potential novel mechanism for precocious puberty in juvenile hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(1):276-9.
11. Sultan A, Velaga MR, Fleet M, Cheetham T. Cullen's sign and massive ovarian enlargement secondary to primary hypothyroidism in a patient with a normal FSH receptor. *Arch Dis Child*. 2006;91(6):509-10.
12. Yamamoto K, Saito K, Takai T, Naito M, Yoshida S. Visual field defects and pituitary enlargement in primary hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983;57(2):283-7.
13. Chen CP, Chen CW, Wang KG. Spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome and hyperprolactinemia in primary hypothyroidism. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1996;75(1):70-1.