

SÍNDROME DE VAN WYK GRUMBACH. REPORTE DE CASO.

María Pérez-Finol¹, Eduardo Reyna-Villasmi².

¹Sanitas Medical Center, Coral Springs, Florida, Estados Unidos. ²Departamento de Investigación y Desarrollo, Hospital Central “Dr. Urquinaona”, Maracaibo, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2024;22(2): 106-111

RESUMEN

Objetivo: Presentar un caso de síndrome de Van Wyk Grumbach.

Caso clínico: Paciente femenina de 9 años quien consultó por presentar sangrado genital acompañado de signos de pubertad precoz. Al examen físico estaba letárgica con moderada palidez cutáneo-mucosa. La estatura y peso estaban por debajo del percentil 3 para su edad. Los genitales externos presentaban signos de estrogenización y hemorragia genital evidente. No había vello axilar ni púbico (Tanner 1), pero sí desarrollo mamario (Tanner 3). Las pruebas de laboratorio mostraron elevación de los valores de hormona estimulante del tiroides, prolactina, estradiol y anticuerpos anti-tiroperoxidasa y anti-tiroglobulina con valores bajos de hemoglobina, T3 y T4 libres y hormona luteinizante. La ecografía pélvica reveló útero aumentado de tamaño con ambos ovarios con múltiples quistes multiloculados. La resonancia magnética cerebral mostró hiperplasia hipofisaria. La paciente fue tratada con levotiroxina, observándose normalización de la función tiroidea, de la hiperprolactinemia y mejoría de las manifestaciones clínicas. La hiperplasia hipofisaria desapareció después de 3 meses y reversión completa de los quistes ováricos luego de 6 meses de tratamiento.

Conclusión: El síndrome de Van Wyk Grumbach es un trastorno endocrino relativamente infrecuente y su reconocimiento precoz es importante para prevenir complicaciones graves. La precocidad sexual con hipotiroidismo, aumento de volumen de los ovarios, desarrollo mamario aislado, acompañado de baja estatura y retraso de la edad ósea son las características diagnósticas. Dado que los hallazgos remiten con la sustitución de hormona tiroidea, el tratamiento oportuno es fundamental.

Palabras clave: Síndrome de Van Wyk Grumbach; hipotiroidismo; pubertad precoz.

VAN WYK GRUMBACH SYNDROME. CASE REPORT.

ABSTRACT

Objective: Present a case of Van Wyk Grumbach syndrome is presented.

Clinical case: A 9-year-old female patient presented with genital bleeding accompanied by signs of precocious puberty. On physical examination, she was lethargic with moderate cutaneous-mucosal pallor. Her height and weight were below the 3rd percentile for her age. The external genitalia showed signs of estrogenization and obvious genital hemorrhage. There was no axillary or pubic hair (Tanner 1), but there was breast development (Tanner 3). Laboratory tests showed elevated thyroid stimulating hormone, prolactin, estradiol, and anti-thyroperoxidase and anti-thyroglobulin antibodies with low hemoglobin, free T3 and T4, and luteinizing hormone. Pelvic ultrasound revealed an enlarged uterus with both ovaries with multiple multiloculated cysts. A brain MRI showed pituitary hyperplasia. The patient was treated with levothyroxine, observing normalization of thyroid

Artículo recibido en: diciembre 2023. Aceptado para publicación en: junio 2024.
Dirigir correspondencia a: Eduardo Reyna-Villasmi. Email: sippenbauch@gmail.com

function, hyperprolactinemia and improvement of clinical manifestations. The pituitary hyperplasia disappeared after 3 months, and there was a complete reversal of ovarian cysts after 6 months of treatment.

Conclusion: Van Wyk Grumbach syndrome is a relatively rare endocrine disorder, and its early recognition is important to prevent serious complications. Sexual precocity with hypothyroidism, ovarian enlargement, isolated breast development, accompanied by short stature, and delayed bone age are diagnostic features. Since the findings remit with thyroid hormone replacement, timely treatment is essential.

Key words: Van Wyk Grumbach syndrome; hypothyroidism; precocious puberty.

INTRODUCCIÓN

El hipotiroidismo está generalmente asociado a retraso de la pubertad, pero en raros casos ocurre retraso del crecimiento con pubertad precoz¹. El síndrome de Van Wyk Grumbach (SVWG) es una complicación poco frecuente del hipotiroidismo prolongado no tratado, caracterizado en las niñas por pubertad precoz isosexual con hemorragia genital, telarquia, aumento de volumen mamario, galactorrea, tumor o quistes ováricos y ausencia de vello púbico / axilar (adrenarquia incompleta), mientras que los niños presentan únicamente agrandamiento testicular. Otros rasgos característicos son retraso de la edad ósea y estatura baja^{1,2}.

El espectro hormonal está caracterizado por elevación de las concentraciones de prolactina, estradiol y hormona estimulante del tiroides (TSH), junto con disminución de las concentraciones de tiroxina libre³. Este síndrome debe considerarse en los diagnósticos diferenciales de la pubertad precoz con ovarios aumentados de tamaño para evitar procedimientos innecesarios^{3,4}. Se presenta un caso de síndrome de Van Wyk Grumbach.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 9 años quien es llevada a consulta por presentar sangrado genital en moderada cantidad de 4 días de evolución acompañado de signos de pubertad precoz. Los padres referían antecedente de 2 episodios adicionales de sangrado genital en los últimos 10 meses, acompañados de pérdida del apetito y aumento de peso. Negaba consumo de algún tipo de medicación, galactorrea, cefalea, dolor

abdominal, vómitos, hematuria, rectorragia, alteraciones visuales, traumatismos locales y manifestaciones hemorrágicas. El nacimiento y los antecedentes perinatales no mostraban complicaciones y tenía antecedentes de desarrollo normal hasta los 7 años, momento en el que mostró hipoactividad, disminución del rendimiento académico e interacción con sus compañeros de clase. No había antecedentes familiares de precocidad puberal ni enfermedad tiroidea.

Al examen físico la paciente estaba letárgica con moderada palidez cutáneo-mucosa y piel seca. La estatura y peso estaban por debajo del percentil 3 para la edad cronológica y la relación del segmento superior / inferior era de 1,38 (valor normal 1,1). La frecuencia cardíaca era de 70 latidos por minuto con presión arterial y frecuencia respiratoria normales. Los genitales externos eran normales, con signos de estrogenización, hemorragia genital evidente, himen intacto y sin lesiones traumáticas observables. Su desarrollo sexual según la escala de Tanner era estadio I (sin vello axilar ni púbico) excepto por la telarquia en estadio 3. La agudeza y campos visuales estaban conservados. Las exploraciones respiratorias y neurológicas eran normales, excepto por los reflejos osteotendinosos de relajación lenta.

Los resultados de las pruebas de hemoglobina y perfil tiroideo se muestran en la tabla I. Los valores de cortisol y prueba de estimulación con hormona adrenocorticotrópica estaban dentro de límites normales. Los marcadores tumorales (CA-125, lactato deshidrogenasa, inhibina-A, alfafetoproteína y β gonadotropina coriónica humana) estaban dentro del rango de referencia normal.

Tabla I. Valores de laboratorio antes y después del tratamiento.

Parámetro	Antes del tratamiento	Después del tratamiento	Valor normal
Hemoglobina, g/dL	8,6	11,1	11 - 13
Hormona estimulante del tiroides, mUI/mL	553	6,0	0,3 - 6,5
T4 libre, ng/dL	0,45	1,91	0,75 - 2,00
T3 libre, pg/mL	1,0	4,0	1,8 - 4,2
Hormona foliculoestimulante, UI/L	10,2	13,1	3 - 14
Hormona luteinizante, UI/L	0,6	11,0	1,5 - 12,0
Estradiol, pg/mL	256	8,4	Menor de 10
Prolactina, ng/mL	243	27	Menor de 35
Anticuerpos anti-tiroperoxidasa, UI/L	1367	33	Menor de 35
Anticuerpo anti-tiroglobulina, UI/L	221,1	4,8	Menor de 5

La ecografía de la glándula tiroides mostró glándula tiroidea pequeña y ligeramente heterogénea. Las imágenes de la ecografía pélvica revelaron útero de 9 x 5 centímetros con grosor del endometrio de 12 milímetros. Ambos ovarios eran voluminosos (derecho de 8 x 7 centímetros e izquierdo 8 x 6 centímetros) con múltiples quistes multiloculados (figura 1). Estos hallazgos fueron confirmados por la tomografía computada de la pelvis (figura 2). La resonancia magnética cere-

bral mostró hipófisis anterior aumentada de tamaño (17 × 16 × 15 milímetros) con tallo hipofisario y quiasma óptico normal (figura 3). No había signos de erosión ósea ni de invasión del seno cavernoso. La radiografía de la mano izquierda mostró edad ósea de 5 años, según el método de Greulich y Pyle. En vista de esos hallazgos, la paciente fue diagnosticada con pubertad precoz secundaria a hipotiroidismo autoinmune primario o SVWG.

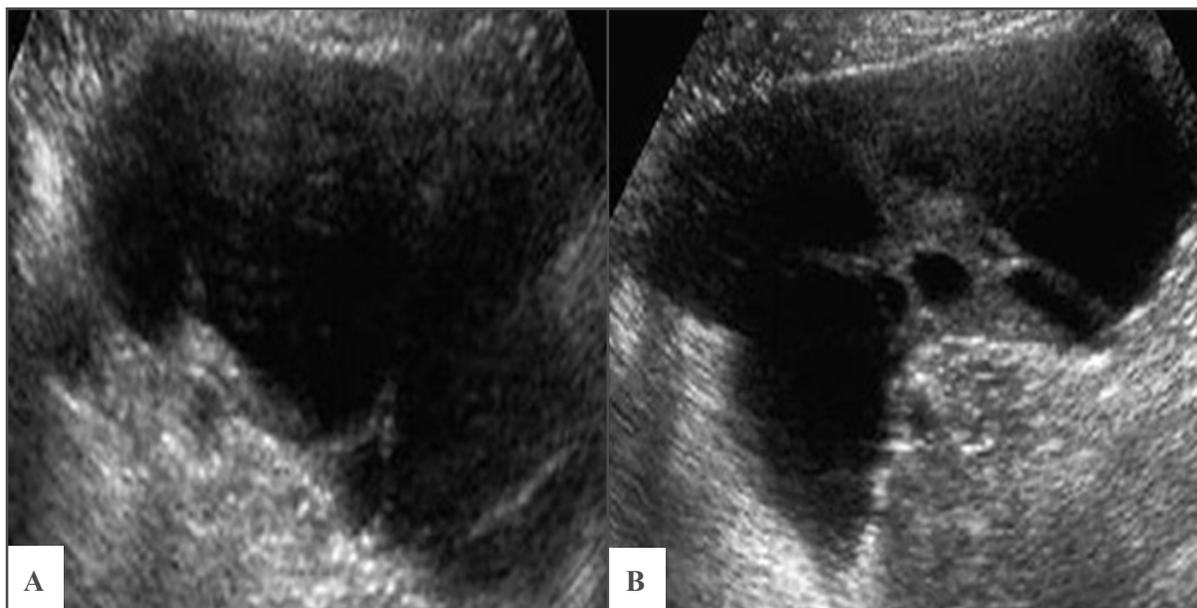


Fig. 1. Imágenes ecográficas de A) ovario derecho y B) ovario izquierdo que muestran lesiones quísticas de gran tamaño con paredes finas.



Fig. 2. Imagen de tomografía axial computada que muestra tumores quísticos bilaterales de ovario.

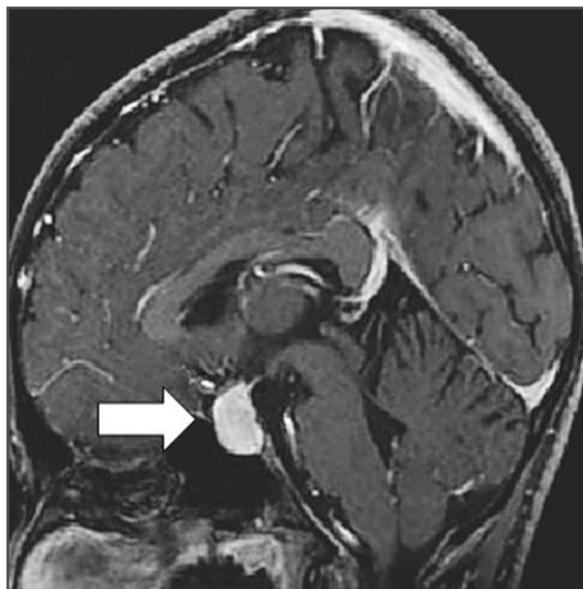


Fig. 3. Imagen de resonancia magnética que muestran aumento de tamaño de la hipófisis sugestivo de hiperplasia hipofisaria.

La paciente fue tratada con 75 mcg/día de levotiroxina, que posteriormente fue ajustada de acuerdo a los parámetros clínicos y resultados de laboratorio a 100 mcg/día. Tanto la función tiroidea como las concentraciones de prolactina se normalizaron luego de 5 meses de tratamiento (tabla I), sin más episodios de sangrado genital y con mejora de la velocidad de crecimiento. La hiperplasia hipofisaria desapareció después de 3 meses. Las imágenes ecográficas demostraron reversión completa de los quistes ováricos luego de 6 meses de tratamiento. La paciente presentó cambios en la actividad social y mejoría de la resequead cutánea. Actualmente, la dosis de levotiroxina es de 50 mcg/día.

DISCUSIÓN

El hipotiroidismo primario está asociado en forma clásica al retraso del crecimiento y la pubertad en niños. Sin embargo, en raras ocasiones, puede asociarse a pubertad precoz. El SVWG tiene características clínicas y bioquímicas secundarias a hipotiroidismo grave no tratado de larga duración que puede presentarse con precocidad sexual y retraso del crecimiento.

Es la única forma de pubertad precoz en la que se retrasa la edad ósea⁵.

Los mecanismos fisiopatológicos por los cuales el SVWG desarrolla la pubertad precoz siguen siendo desconocidos. Inicialmente fue propuesto el déficit de especificidad del mecanismo de retroalimentación hormonal en la hipófisis, lo cual conduce a sobreproducción de TSH, prolactina, gonadotropinas y estradiol^{6,7}. No obstante, las concentraciones séricas de gonadotropinas son demasiado bajas para explicar el nivel de estimulación gonadal. Por lo tanto, las concentraciones elevadas no pueden explicar por sí solas la estimulación gonadal descrita⁷.

Otra posible causa es que tanto las gonadotropinas como la TSH son glicoproteínas y todas comparten la misma subunidad α , aunque la subunidad β es específica para cada hormona⁸. Así, en los casos de SVWG, las concentraciones de TSH están elevadas en forma constante y pueden ser la conexión directa con las manifestaciones de precocidad sexual. La TSH puede interactuar con el receptor de FSH (desbordamiento de especificidad) para estimular la actividad de

la adenilciclasa ovárica⁹⁻¹¹. Esto indicaría una actividad similar a la FSH con concentraciones relativamente altas de TSH, lo cual puede ser clínicamente significativo en el hipotiroidismo primario severo. En mujeres, el hipotiroidismo severo puede causar ovarios multiquísticos, aumento del tamaño uterino, hemorragia genital y aumento de las mamas⁷⁻⁹. Este efecto es similar al producido por las concentraciones séricas elevadas de gonadotropinas.

También ha sido descrito un aumento de la sensibilidad ovárica a las gonadotropinas como consecuencia directa del hipotiroidismo o del aumento de las concentraciones séricas de prolactina. Esta puede deberse a la elevación de la hormona liberadora de tirotropina secundaria a la alteración del control tónico inhibitorio por la dopamina^{12,13}. La hiperplasia hipofisaria es secundaria a la hiperplasia de los tirotrofos, inducida por la alteración de la retroalimentación². Este caso presentó aumento de volumen, con hiperplasia hipofisaria, sin evidencia de invasión a tejidos vecinos.

El hipotiroidismo grave en niños está caracterizado por disminución de la velocidad de crecimiento, aumento de peso, agrandamiento hipofisario (hiperplasia hipofisaria), alteración de la eritropoyesis y disfunción gastrointestinal, hepática y renal. Sin embargo, la pubertad precoz es rara¹. Los pacientes con SVWG presentan crecimiento lento y aumento de peso. La obesidad no es típica, pero es frecuente. Sin embargo, la disminución de la velocidad de crecimiento es un hallazgo constante. Los niños con pubertad precoz por otras causas son altos, con crecimiento puberal acelerado y edad ósea avanzada. Las tumoraciones ováricas bilaterales son el hallazgo distintivo del síndrome, aunque existen informes de quistes multiloculares y simples unilaterales⁵. La paciente de este caso presentó retraso del crecimiento y de la edad ósea, acompañado de grandes quistes ováricos bilaterales.

La anemia macrocítica es secundaria a supresión de la actividad de la médula ósea y de la

secreción de eritropoyetina, en respuesta a disminución de la demanda metabólica, deficiencias dietéticas y menorragia¹⁴. Por otra parte, la presencia de estatura baja y retraso de la edad ósea, así como la falta de desarrollo del vello axilar y púbico, diferencian esta afección de otras causas de precocidad puberal⁴.

Los hallazgos ecográficos de masas ováricas multiquísticas bilaterales o unilaterales son comunes en pacientes con hipotiroidismo no controlado, por lo que es importante evaluar la función tiroidea en la evaluación de quistes ováricos, especialmente cuando son bilaterales¹⁵. Por otra parte, los valores elevados de autoanticuerpos tiroideos pueden indicar la posibilidad de hipotiroidismo autoinmune adquirido¹⁴. La paciente de este caso presentó quistes ováricos bilaterales asociados a hipotiroidismo, que desaparecieron con el tratamiento, y anticuerpos antitiroideos muy elevados, lo que indica enfermedad autoinmune de la glándula tiroidea.

El reconocimiento precoz del SVWG y el tratamiento oportuno con levotiroxina sódica pueden hacer desaparecer la sintomatología y normalizar el tamaño de los ovarios, así como aumentar la tasa de crecimiento⁵. También se revierte la hiperplasia hipofisaria, aunque el tiempo de reversión es variable¹. El tratamiento conservador es la conducta indicada en pacientes con quistes ováricos de gran tamaño secundarios a hipotiroidismo³. En el presente caso, el tratamiento de sustitución de hormonas tiroideas llevó a la reversión de los quistes ováricos e hiperplasia hipofisaria luego de 6 meses de tratamiento, con desaparición de las manifestaciones conductuales-sociales a corto plazo.

CONCLUSIÓN

El SVWG es un trastorno endocrino relativamente infrecuente y su reconocimiento precoz es importante para prevenir complicaciones graves. La precocidad sexual con hipotiroidismo, aumento de volumen de los ovarios, telarquía

aislada, acompañado de baja estatura y retraso de la edad ósea son las características diagnósticas. Dado que los hallazgos remiten con la sustitución de hormona tiroidea, el tratamiento oportuno es fundamental.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no existen conflictos de interés en esta investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Singhania P, Bhattacharjee R, Chowdhury S. Van Wyk-Grumbach syndrome: a rare presentation of a common endocrine disorder. *Endokrynol Pol* 2022;73:784-785. doi: 10.5603/EP.a2022.0044.
- Kucharska AM, Witkowska-Sędek E, Labochka D, Rumińska M. Clinical and biochemical characteristics of severe hypothyroidism due to autoimmune thyroiditis in children. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020;11:364. doi: 10.3389/fendo.2020.00364.
- Riaz M, Ibrahim MN, Laghari TM, Hanif MI, Raza J. Van Wyk Grumbach Syndrome. *J Coll Physicians Surg Pak* 2020;30:1332-1334. doi: 10.29271/jcpsp.2020.12.1332.
- Leonardi A, Penta L, Cofini M, Lanciotti L, Principi N, Esposito S. Rhabdomyolysis in a young girl with Van Wyk-Grumbach syndrome due to severe hashimoto thyroiditis. *Int J Environ Res Public Health* 2018;15:704. doi: 10.3390/ijerph15040704.
- Egodawaththe NS, Seneviratne SN, Gunasekara S, Amarasekara SM, Weerasekara K. Van Wyk-Grumbach syndrome and oligosyndactyly in a 6-year-old girl: a case report. *J Med Case Rep* 2020;14:166. doi: 10.1186/s13256-020-02472-z.
- Gupta J, Lin-Su K. Van Wyk-Grumbach syndrome in a female pediatric patient with trisomy 21: a case report. *Int J Pediatr Endocrinol* 2020;2020:2. doi: 10.1186/s13633-020-0072-y.
- Cabrera SM, DiMeglio LA, Eugster EA. Incidence and characteristics of pseudoprecocious puberty because of severe primary hypothyroidism. *J Pediatr* 2013;162:637-639. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.10.043.
- Zhang H, Geng N, Wang Y, Tian W, Xue F. Van Wyk and Grumbach syndrome: two case reports and review of the published work. *J Obstet Gynaecol Res* 2014;40:607-610. doi: 10.1111/jog.12181.
- Banu J, Sultana P, Chowdhury MA. Precocious puberty presenting with menarche at the age of 6 years - a case report. *Mymensingh Med J* 2014;23:578-580.
- Chattopadhyay A, Kumar V, Marulaiah M. Polycystic ovaries, precocious puberty and acquired hypothyroidism: The Van Wyk and Grumbach syndrome. *J Pediatr Surg* 2003;38:1390-1392. doi: 10.1016/s0022-3468(03)00403-2.
- Zhang S, Yang J, Zheng R, Jiang L, Wei Y, Liu G. Van Wyk-Grumbach syndrome in a male pediatric patient: A rare case report and literature review. *Exp Ther Med* 2017;13:1151-1154. doi: 10.3892/etm.2017.4086.
- Razi SM, Gupta AK, Gupta DC, Gutch M, Gupta KK, Usman SI. Van Wyk-Grumbach syndrome with Kocher-Debré-Sémélaigne syndrome: Case report of a rare association. *Eur Thyroid J* 2017;6:47-51. doi: 10.1159/000448993.
- Constantin S, Bjelobaba I, Stojilkovic SS. Pituitary gonadotroph-specific patterns of gene expression and hormone secretion. *Curr Opin Pharmacol* 2022;66:102274. doi: 10.1016/j.coph.2022.102274.
- Marzuillo P, Grandone A, Perrotta S, Ruggiero L, Capristo C, Luongo C, Miraglia Del Giudice E, Perrone L. Very early onset of autoimmune thyroiditis in a toddler with severe hypothyroidism presentation: a case report. *Ital J Pediatr* 2016;42:61. doi: 10.1186/s13052-016-0270-7.
- Narigapalli BP, Nalla S. Van Wyk Grumbach syndrome: A case report and review of literature. *J Obstet Gynaecol India* 2022;72:461-462. doi: 10.1007/s13224-022-01685-0.