

Pseudopubertad Precoz por Hipotiroidismo Severo.

María Jimena Soutelo, Gabriel Faraj

Servicio de Endocrinología. Complejo Médico (PFA) Churruca - Visca. Buenos Aires. Argentina.

Introducción

El hipotiroidismo severo asociado con pubertad precoz isosexual fue descripto por primera vez por Kendle en 1905⁽¹⁾. En el año 1960 Van Wych and Grunbachs describieron pubertad precoz, con ovarios multiquísticos en pacientes con hipotiroidismo⁽²⁾.

Fisiopatología

Si bien este desorden es aún tema de debate, desarrollaremos a continuación una actualización sobre su etiología.

Las hormonas luteinizante (LH), foliculoestimulante (FSH), tirotrofina (TSH) y gonadotropina coriónica (HCG) son glucoproteínas constituidas por subunidades alfa y beta, ligadas entre sí por uniones no covalentes.

La subunidad alfa es muy similar en las cuatro hormonas, mientras que la cadena beta confiere la actividad biológica específica para cada hormona⁽³⁾.

La alta concentración de TSH actuaría como una “FSH-like” sobre el receptor de FSH. Ello favorecería el desarrollo de quistes ováricos, con la generación de un incremento en la producción de estradiol y la estimulación del desarrollo de caracteres secundarios sexuales⁽⁴⁾.

En línea con lo expuesto, Anasti y col⁽⁵⁾ observaron que la TSH y la FSH actúan sobre el mismo receptor y no así sobre LH, ya que la TSH recombinante humana inhibe la interacción FSH con su receptor.

Los hallazgos de Hansen y col⁽⁶⁾ en adolescentes operadas de quistes ováricos avalan esta teoría. Descubrieron, histológicamente, numerosas cavidades quísticas separadas por una simple capa de células ovoides, un folículo de Graff ocasional y numerosos folículos atróficos. Además, infiltración mixedematososa dentro del estroma ovárico sin luteinización de la célula de la teca interna. Estos hallazgos microscópicos surgieron que los cambios en el ovario ocurren independientemente de la estimulación de las gonadotropinas propiamente dichas.

A partir de estos resultados, varios investigadores analizaron la hipótesis que una mutación en el receptor de FSH favorecería la acción de la TSH. Dichas investigaciones arrojaron resultado negativo^(1,7).

Otros investigadores especulan que el aumento nocturno de gonadotropinas podría “facilitar” la acción

de TSH sobre el receptor de FSH, dado que la patología se presenta generalmente en niños peripuberales^(5,8).

Si bien aún se desconoce cómo la TSH actúa sobre el receptor de FSH, la acción “FSH-like” favorece el crecimiento de los folículos con la consecuente liberación de estradiol. Ello estimula la aparición de hemorragias vaginales y agrandamiento mamario, entre otras acciones de los estrógenos.

Otras teorías, menos aprobadas, sostienen que el aumento de TRH estimula la secreción de prolactina⁽⁹⁾ y la aromatización de androstenediona a estrona⁽⁴⁾.

A un siglo de haberse descripto el primer caso de Pseudopubertad precoz por Hipotiroidismo severo, aún su etiología es desconocida.

Presentación clínica

La edad de presentación es, en general, en pacientes con edades comprendidas entre 7 a 10 años.

Las niñas manifiestan:

- Aceleración de la madurez sexual: agrandamiento mamario con ó sin galactorrea, hemorragia vaginal y, en la mayoría de los casos, masa abdomino-pelviana.
- Retraso de la maduración ósea manifestada por desaceleración en la progresión de la talla.
- Manifestaciones clínicas de hipotiroidismo con agrandamiento de la glándula tiroidea ó sin bocio.
- Ausencia de estimulación androgénica (vello pubiano escaso) por la falta de aumento de hormonas adrenales^(10,11,12).

Laboratorio

En el laboratorio de rutina, como manifestaciones secundarias al hipotiroidismo severo, puede hallarse anemia, dislipidemia e hiperglucemia leve.

El laboratorio hormonal registra valores de TSH muy elevados (generalmente >100 mU/l) con hormonas tiroideas periféricas muy disminuidas y niveles de prolactina y estradiol elevados. Las gonadotropinas y andrógenos se encuentran en valores bajos (normales para edad y sexo) y los anticuerpos tiroideos pueden ser positivos^(10,11,12).

Imágenes

La radiografía de mano y muñeca izquierda muestra un retraso de la edad ósea.

En ecografía y tomografía axial computada (TAC) abdominopelviana se observa masa ovárica de gran tamaño con formaciones poliquísticas.

En TAC ó resonancia magnética nuclear de hipófisis es posible hallar aumento del tamaño de la silla turca homogéneo, con ó sin extensión selar ^(10,11,12).

Tratamiento

Realizado el diagnóstico de hipotiroidismo se inicia tratamiento con levotiroxina en dosis progresiva hasta llegar al eutiroidismo.

El tumor abdominopelviano desaparece y se revierten los síntomas y laboratorio, tanto de precocidad isosexual como de hipotiroidismo ^(10,11,12).

Bibliografía:

1. Ryan GL, Feng X, d'Alva CB, Zhang M, Van Vorhis BJ, Modolo Pinto EM, Kubias AE, Antonini SR, Latronico AC, Segaloff DL. Evaluating the Role of Follicle-Stimulating Hormone Receptor Polymorphisms in Gonadal Hyperstimulation Associated with Severe Juvenile Primary Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2312-7
2. Van Wyck JJ, Grumbach MM. Syndrome of precocious menstruation and galactorrhoea in juvenile hypothyroidism: An example of hormonal overlap in pituitary feedback. *J Pediatric* 1960;57:416-35
3. Evers JL, Rolland R. Primary hypothyroidism and ovarian activity evidence for an overlap in the synthesis of pituitary glycoproteins. Case report. *Brit J Obstet Gynaecol* 1981;88:195-202
4. Chattopadhyay A, Kumar V, Marulaiah M. Polycystic ovaries, precocious puberty and acquired hypothyroidism: the Van Wyck and Grumbach syndrome. *J Pediatr Surg* 2003;38:1390-2
5. 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;80:2769-71
6. Hansen KA, Tho SP, Hanly M, Moretuzzo RW, McDonough PG. Massive ovarian enlargement in primary hypothyroidism. *Fertil Steril* 1997;67:169-71
7. Suarez EA, d'Alva CB, Campbell A, Miller-Horn J, Dever M, Faerber E, Medonca BB, Latronica AC, De Luca F. Absence of mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene in severe primary hypothyroidism associated with gonadal hyperstimulation. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007;20(8):923-31
8. Yamashita Y, Kawamura T, Fujikawa R, Mochizuki H, Okuba M, Arita K. Regression of both pituitary and ovarian cysts after administration of thyroid hormone in a case of primary hypothyroidism. *Intern Med* 2001;40:751-5
9. Advis JP, Richards JS, Ojeda SR. Hyperprolactinemia induced precocious puberty: studies on the mechanisms by which prolactin enhances ovarian progesterone responsiveness to gonadotrophins in prepubertal rats. *Endocrinology* 1981;108:1333-42
10. Sharma Y, Bajpai A, Mittal S, Kabra M, Menon PSN. Ovarian Cysts in Young Girls with Hypothyroidism: Follow-up and Effect of Treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006;19(7) 895-900
11. Campaner AB, Scapinell A, Machado RO, Dos Santos RE, Beznos GW, Aoki T. Primary hypothyroidism presenting as ovarian tumor and precocious puberty in a prepuberal girl. *Gynecol Endocrinol* 2006;22(7):395-8
12. Indumathi CK, Bantwal G, Patil M. Primary Hypothyroidism with Precocious Puberty and Bilateral Cystic Ovaries. *Indian J Pediatrics* 2007;74(8)781-3