

Pubertad precoz incompleta inducida por hipotiroidismo

Carlos Hernández Cassis¹, Carlos Cure Cure¹, Tatiana Patricia Hernández²,
Claudia Katherine Hernández²

Resumen

Se presenta el caso de una niña que consultó a la edad de 7 años, 2 meses (7, 16 años) con diagnóstico de pubertad precoz. Al examen físico, la paciente presentaba un bocio difuso y pubarquía. Después de ser re-estudiada y encontrarse una captación del radioyodo en el límite superior normal con pruebas de función tiroideas normales y FSH y LH puberales con respuesta puberal de FSH al GnRH, se trató a la paciente con hormonas tiroideas. Se plantean los diagnósticos diferenciales, los posibles mecanismos fisiopatológicos; se hace una breve revisión bibliográfica y se discute el caso.

Abstract

A 7,16 years old girl with diagnosis of precocious puberty is described. At the physical examination the patient presented Goiter and pubarchia. She was re-studied and it was found an increased 24 hours 131 Iodine captation with normal thyroid function tests and pubertal basal FSH and LH and pubertal response of FSH an LH to GnRH. The patient was treated with thyroid replacement therapy, normalizing basal and post-GnRH FSH and LH to pre-pubertal values. We consider the possible differential diagnosis and the possible physiopathologic mechanisms. Among the lateres, we suggest TRH spill-over GnRH receptors as the most important. A brief bibliografic revision is made and we discuss the case.

Palabras claves: Pubertad precoz, bocio, hipotiroidismo

Informe del caso

La niña de 7, 16 años fue traída por sus padres con el objeto de solicitar una segunda opinión porque desde hacía aproximadamente un año había iniciado crecimiento de vello púbiano, razón por la cual fue vista por un médico que después de estudiarla la mantuvo en tratamiento con Prednisona durante 5 meses. Inicialmente con dosis de 2,5 mg en la mañana y 2,5 mg en la noche, y luego fue incrementando a 5 mg la dosis nocturna.

Al no ver mejoría y sugerir el médico el uso de un agonista de GnRH, los padres decidieron consultar una segunda opinión.

La niña es el producto del primer embarazo y parto normales de su madre, quien al nacimiento de la paciente tenía 20 años de edad. El peso y talla al nacer fueron normales, al igual que todo su desarrollo psicomotor.

Al momento de la consulta la paciente cursaba 2° año de primaria y su rendimiento escolar era muy bueno. Sus antecedentes patológicos, alérgicos y traumatoquirúrgicos eran negativos. Su alimentación no era completa, ni adecuada, ni equilibrada,

¹ Médico Endocrinólogo, profesor de la Universidad del Norte.

² Estudiante de Medicina, Universidad del Norte.

pues evitaba la ingesta de algunos grupos de alimentos.

Los antecedentes familiares eran importantes sólo porque su madre se desarrolló sexualmente a los 12 años y su padre a los 13 años de edad. No existían datos de diabetes mellitus, enfermedades del tiroides, pubertades tempranas ni hirsutismo. Su madre mide 152 cms, y su padre 167 cms. Al examen físico, encontramos una paciente escolar de sexo femenino, con edad cronológica (EC) de 7,16 años, una talla (T) de 118,5 cms, una puntuación estándar para la talla SDS-T o Z-Score de -0,545. (La SDS-T es el número de desviaciones estándar que se encuentra la paciente de la media de la talla para la edad y sexo, y fue determinada utilizando los estándares del *National Center for Health Statistics*, NCHS, con la distancia entre los percentiles 50 y 15 correspondientes a 1 SD); su peso (P) fue de 19,6 kgs.

Se trataba de una niña proporcionada, colaboradora, inteligente, de rostro afable e infantil.

TA: 84/50 mmHg, FC: 72 pulsaciones/min. Fondo de ojo: Normal. Tiroides: Globalmente aumentado de tamaño, bien definido, globoso, de superficie lisa, grado I.

Glándulas mamarias con un desarrollo sexual correspondiente a un estadio de Tanner I/V; en el reborde esternal izquierdo se auscultaba un soplo sistólico grado II/VI. En genitales se encontraban algunos vellos gruesos de tamaño mediano a lo largo del borde de los labios mayores. Discreta protrusión de los labios menores sobre los mayores. El clítoris era normal. El 14 de marzo de 1994, a la edad cronológica de 6,83 años, presentaba una edad ósea, según las tablas de Greulich y Pyle, de 5,75 años. Una ecografía de genitales internos y supra-

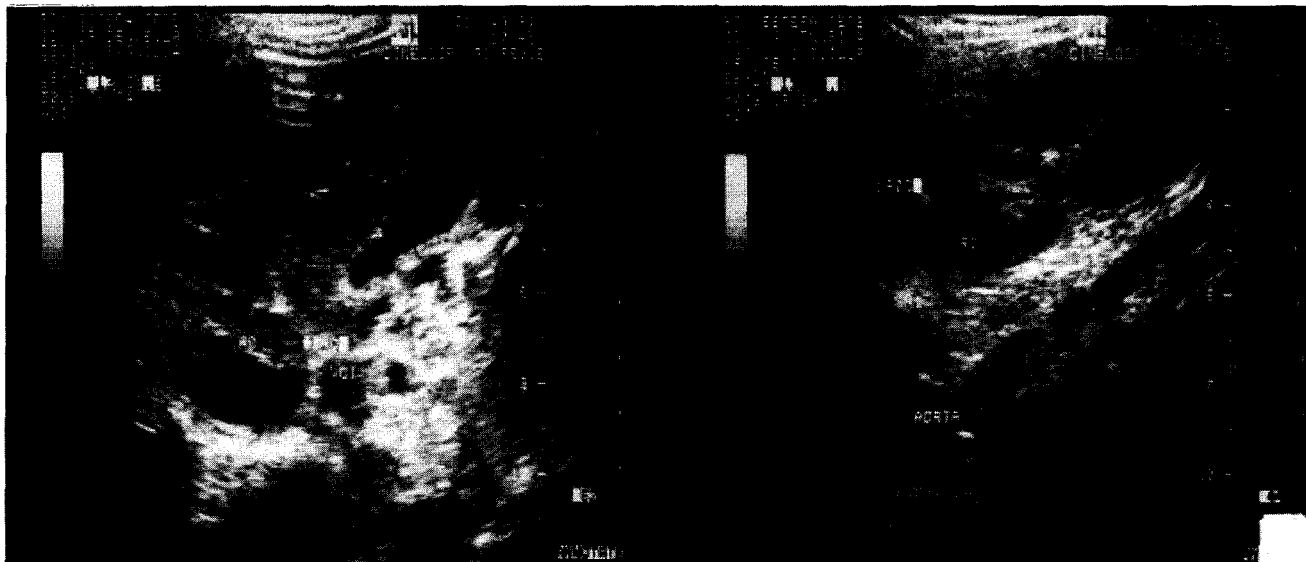


Figura 1
Ecografía pélvica y de suprarrenales

renales, tomada el 1 de marzo de 1994, era normal (ver figura 1).

En julio de 1994 le fue suspendido a la paciente el tratamiento con corticoides y se la dejó en observación sin drogas hasta el 3 de octubre de 1994, cuando se le hicieron los primeros estudios de función tiroidea, TSH post TRH, FSH y LH post GnRH, 17 (OH) Progesterona post ACTH, testosterona y Anticuerpos Antitiroideos (ver tabla

1).

Los rangos de normalidad se presentan en la tabla 2¹.

También le fue practicada a la paciente una gamagrafía de tiroides después de recibir una dosis de I^{131} de 20 u Ci.

Desde el 19 de octubre de 1994 se le inició a la

Tabla 1
Valores hormonales de la paciente, antes y después del tratamiento con hormonas

Fecha			TSH		Anti. Antitiroideos		17 (OH) progesterona			Testost.	PRL	FSH		LH				
	T3	T4	0'	20'	ATG	AMS	0'	30'	8 HRS			0'	20'	40'	0'	20'	40'	
Oct.3/94																		
Dic.19/94	190	9,6	2,1	14	(-)	(-)	0,68	1,6	3,8	0,13								
												5,8	8	17	6,5	8,5	9,2	
Jul.7/95											11	<2	2,1	7,7	0,04	0,01	0,04	

Tabla 2
Rangos de normalidad de los valores

T3	T4	TSH 0'	TSH 20'	Testost. (niñas)	17 (OH) Progesterona			PRL 0'
					0'	30'	8 HRAS	
80-220 NG/DL	4,3-19 UG/DL	0,3-6,5 μU/ML	8-22 μU/ML	0,1-0,2 NG/ML	<2,5	<3,2	<3,2	<25 NG/ML

PRL 20'	FSH			LH		
	0'	20'	40'	0'	20'	40'
10-56,5 NG/ML	<2,5 uU/ml	Sin res.	Sin	<2,5 uU/ml	Sin resp.	Sin resp.

paciente tratamiento con una mezcla de 60 microgramos de T4 y 15 microgramos de T3, diariamente, después de haberse hecho el diagnóstico de bocio eufucionante (hipotiroidismo compensado por un bocio). Para esa época una prueba de FSH y LH post 100 mcg de GnRH había mostrado un comportamiento puberal. Con el tratamiento la paciente continuó su evolución normal (ver figura 2).

En su última visita, el bocio había desaparecido. Los exámenes de control pueden verse en la tabla 1.

A la EC de 9 años 1 mes presentaba una T de 130 cms, SDS-T = -0,375, un peso de 26,2 kg y una edad ósea, según Greulich y Pyle, de 9 años (ver figura 3). La predicción de talla, según Bayley y Pinneaud, fue de 157 cms. Una silla turca de ese momento fue normal .

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

Ante la presencia de una niña con signos de pubertad precoz isosexual cabe diferenciar si se trata de una pubertad precoz verdadera completa o parcial o de una pseudopubertad precoz, una hiperplasia suprarrenal o de un tumor suprarrenal.

En el primer caso, se trata de una paciente menor de 8 años con un crecimiento, desarrollo sexual y de edad ósea armónico pero avanzado para la EC, con maduración del eje hipotálamo-hipófisis gónadas, que empieza a funcionar antes de tiempo cuando es completa. Cuando es incompleta, ni el crecimiento ni la edad ósea están por lo general evanzados, y puede presentarse como telarquia, pubarquia o menarquia prematuras².

En el caso de una pseudopubertad precoz, habrá una frenación de las gonadotropinas con niveles séricos altos de hormonas sexuales secundarios a



Figura 3
Carpograma de mayo 9/96 a la edad cronológica de 9 años 1 mes.

un tumor ovárico de células granulosas o de la teca o quistes ováricos funcionales³. Igual puede suceder con tumores suprarrenales productores de hormonas sexuales femeninas⁴. En el caso de las hiperplasias suprarrenales congénitas tardías en las que el efecto enzimático en la esteroidogénesis suprarrenal es leve y sólo se manifiesta durante la pubertad, se acompañará de elevación de progesterona, 17 (OH) Progesterona, Testosterona y DHEA-S. En estos casos, las gonadotropinas están siempre frenadas⁵.

En el caso que se presenta, la paciente tenía una EO de 5 años 9 meses a la EC de 6 años 10 meses, es decir, un atraso en EO de 13 meses. Además, aunque había signos de desarrollo sexual, éstos estaban circunscritos al vello pubiano, sin compromiso de la vulva, del clítoris o de las mamas, que continuaban en estadio de Tanner I/V. Aunque tenía pruebas de función tiroidea normales, presentaba un bocio GI, difuso, confirmado con gamagrafía y con una captación de I¹³¹ a las 24 horas en límite superior normal, que nos sugiere avidez por el yodo (Captación 24 hrs).

La prueba de 17 (OH) Progesterona basal y post estímulo de ACTH fue normal. Sin embargo, la prueba de FSH y LH post estímulo con GnRH

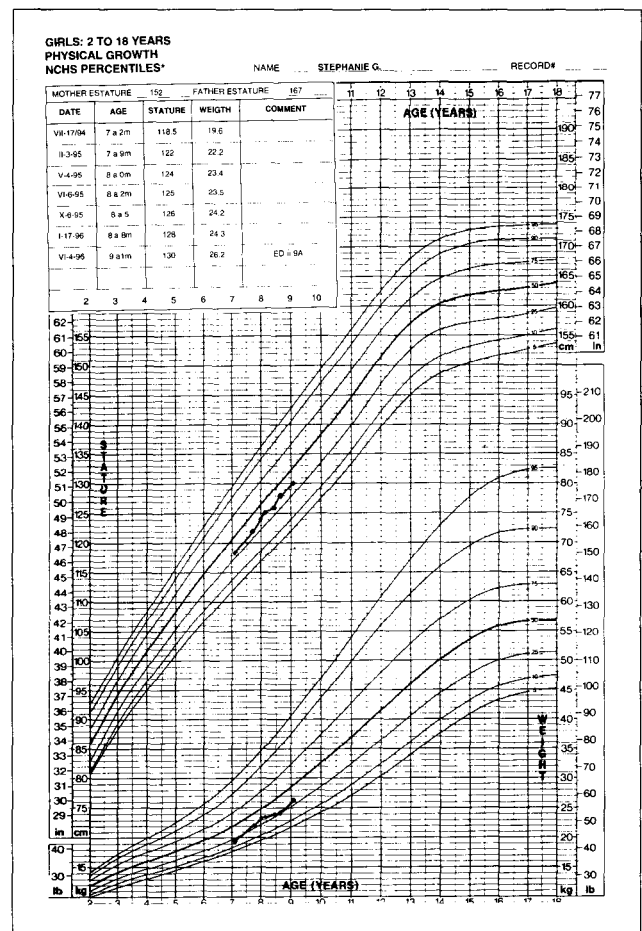


Figura 2
Tabla de talla y peso de la paciente, NCHS

mostró una respuesta marcada de FSH a los 40 minutos post estímulo.

Por las razones planteadas anteriormente, consideramos que la paciente presentaba un hipotiroidismo compensado con un bocio en estado eufuncionante. La elevación de FSH post estímulo de GnRH y las cifras basales puberales nos hacen pensar que se trate de una maduración sexual prematura inducida por una disfunción tiroidea secundaria a un hipotiroidismo.

Ha sido ampliamente conocido el hecho de la deficiencia de yodo en la única fuente de este mineral en nuestra dieta⁶. De igual manera, hemos publicado trabajos previos en los cuales disfunciones tiroideas mínimas pueden inducir desde retrasos del crecimiento en niños hasta trastornos en la prolactina en adultos⁷⁻¹⁰.

Discusión

Habitualmente los niños con hipotiroidismo se presentan con baja estatura y retraso en la pubertad. Muy rara vez presentaban pubertad precoz. El primer caso de pubertad precoz e hipotiroidismo fue descrito por Kendle en 1905¹¹. En 1960, Van Wyk y Grumbach propusieron la teoría de la pérdida del mecanismo de retroalimentación negativa como causa de hiperproducción de gonadotropina¹².

Hoy en día, aunque se han postulado varias teorías para explicar el fenómeno de pubertad precoz en el hipotiroidismo, no ha podido encontrarse una explicación satisfactoria acerca de la posible etiología de este síndrome. Dentro de las varias explicaciones dadas se han planteado:

1. Una acción directa de la TRH sobre las células gonadotropas, al igual que con las tiotropas.
2. Una acción directa de la TSH sobre las gónadas a través del receptor de la gonadotropina (FSH=R). Seguramente por las similitudes estructurales entre los receptores de hormonas glicoproteicas.
3. Niveles elevados de prolactina.

4. Formación de un tumor hipofisiario.
5. Alteración en el metabolismo esteroideogonadal.
6. Incremento en la sensibilidad de la gónada en hipotiroideos.

La FSH elevada en pubertad precoz inducida por hipotiroidismo ha sido informada en varias ocasiones¹³⁻¹⁶, y posiblemente sea uno de los pilares fundamentales para su diagnóstico. Su elevación ha sido sugerida sea debida al «Spill Over» ocasionado por el TRH en el receptor de la GnRH en la célula gonadotropa¹⁶.

Sin desconocer la importancia que la hiperprolactemia tiene en el hipotiroidismo¹⁰⁻¹², ni el papel potencial que la TSH podría tener sobre los receptores de FSH en periferia a través de un mecanismo de reacción cruzada¹⁷, los cuales necesariamente tienen que influir en la génesis de la pubertad precoz en hipotiroidismo, nosotros nos inclinamos a pensar que en nuestro caso la elevación de FSH sea secundaria a la elevación del TRH en respuesta a aun hipotiroidismo primario en vías de compensación.

Hasta el presente han sido descritos 70 casos en la literatura de pubertad precoz inducida por el hipotiroidismo¹¹⁻¹⁴⁻¹⁷⁻¹⁸. Sin embargo, es muy probable que muchos otros pasen inadvertidos, a pesar de ser nuestro medio terreno abonado para la más florida patología tiroidea, por ser un área de endemia bociosa y de yododeficiencia. El diagnóstico temprano, el tratamiento oportuno, y en la medida de lo posible, la prevención, evitarán los efectos deletéreos de una baja talla definitiva⁹⁻¹⁹.

Bibliografía

1. Hernández Cassis C., Cure Cure C. «Evaluación basal y post estímulo de la Función Tiroidea en niños y adultos de ambos sexos y de prolactina con adultos de ambos sexos». Salud Uninorte. 1990; 6-7: 131-139.
2. Kasa-Vubu J.Z., Kelch R.P. «Precocious and delayed puberty: Diagnosis and treatment» In: DeGroot L.J., Besser M., Burger H.G., et al (Eds) *Endocrinology*. 3ª ed. Philadelphia, W.B. Saunders. Vol. 2, 1995, p. 1.953 -1.977.
3. Kelch R.P. *Treatment of precocious pseudopuberty Asso.* 1988; 138: 126-127.
4. Lee P.A., Van Dop C., Migeon C.J. «McCune Albright

Syndrome; Long Term Follow-up». *Jama*. 1986; 256: 2980-2984.

5. New M.I. «Congenital Adrenal hyperplasia». In: DeGroot L.J., Besser M., Burger H.G., et al (Eds) *Endocrinology*. 3ª ed. Philadelphia, W.B. Saunders. Vol. 2, 1995, p. 1.813-1.835.

6. Carrillo J. O., Serrano A.R., Valdés L.M., Cure Cure C., Hernández Cassis C. «Determinación potenciométrica de yodo con sal de cocina en la ciudad de Barranquilla». *Salud Uninorte*. 1993; 8-9: 15-23.

7. Hernández Cassis C., Cure Cure C. «Función tiroidea en retraso del crecimiento». *Salud Uninorte*. 1984; 1: 19-28.

8. Cure Cure C., Hernández Cassis C. «Disfunción tiroidea mínima en niños con talla baja». *Salud Uninorte*. 1988; 4-5: 75-90.

9. Hernández Cassis C., Cure Cure C., López Jaramillo P. «Effect of thyroid replacement therapy on the stature of Colombian Children with minimal thyroid dysfunction». *Europ. J. Clin. Invest*. 1995; 25: 454-456.

10. Hernández Cassis C., Cure Cure C. «Evaluación de la respuesta de PRL al TRH con los diferentes grados de severidad del hipotiroidismo primario. Estudio de 284 pacientes». *Salud Uninorte*. 1993; 8-9: 25-28.

11. Kendle, F. «Case of precocious puberty in a female». *Br. Med. J.* 1905; 1: 246.

12. Van Wyk, J.J.; Grumbach, M.M. «Syndrome of precocious menstruation and galactorrhea in juvenile hypothyroidism: An example of hormonal overlap in pituitary Fee-

dback». *J. Pediatr.*, 1960; 57: 416-435.

13. Barnes, N.D.; Hayles, A.B.; Ryan, R.J. «Sexual Maturation in Juvenile hypothyroidism». *Mayo Clin. Proc.* 1973; 48: 849-856.

14. Castro-Magaña, M.; Angulo, M.; Cañas, A.; Sahrp, A.; Fuentes B. «Hypothalamic - Pituitary gonadal Axis in boys with primary hypothyroidism and Macroorchidism». *J. Pediatr.* 1988; 112: 397-402.

15. Boepple, P.A.; Mansfield, M.J.; Wierman, M.E., et al. «Use of a Potent, Long-Acting Agonist of gonadotropin-Releasing hormone in the treatment of precocious puberty». *Endocrinol. Rev.* 1986; 7: 24-33.

16. Bruder, J.M.; Samuels, M.H.; Bremner W.J.; Ridgway, E.C.; Wierman, M.E. «Hypothyroidism - induced Macroorchidism: Use of a Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist to understand its mechanism and augment adult stature». *J. Clin Endocrinol. Metab.* 1995; 80: 11-16.

17. Anasti, J.N.; Flack, M.R.; Froehlich, J.; Nelson, L.M.; Nisula, B.C. «A potential Novel Mechanism for precocious puberty in juvenile hypothyroidism». *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995; 80: 276-279.

18. Hoffman, W.H.; Kovacs, K.T.; Gala, R.R., et al. «Macroorchidism and testicular fibrosis Associated with Autoimmune thyroiditis». *J. Endocrinol. Invest.* 1991; 14: 609-616.

19. Rivkees, S.A.; Bode, H.H.; Crawford, J.D. «Long-Term growth in juvenile acquired hypothyroidism: The failure to achieve normal adult stature». *N. Engl. J. Med.* 1988; 318: 599-602.