



Caso clínico

## Uma causa rara de telarca precoce – caso clínico



Luís Martins\*, Alexandra Oliveira, Rita Cardoso, Isabel Dinis e Alice Mirante

Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

*Historial do artigo:*

Recebido a 13 de junho de 2014  
Aceite a 28 de novembro de 2014  
On-line a 15 de abril de 2015

*Palavras-chave:*

Telarca  
Puberdade precoce  
Hipotiroidismo  
Tiroidite autoimune

### R E S U M O

A associação de hipotiroidismo e puberdade precoce é pouco frequente e ocorre especialmente em situações graves não tratadas durante um longo período de tempo. A puberdade precoce periférica induzida por hipotiroidismo pode incluir telarca, galactorreia e menarca na ausência de pelo púbico. Outra manifestação importante inclui atraso no crescimento estatural.

É apresentado o caso de uma menina de 6 anos com desenvolvimento mamário bilateral com 2 meses de evolução. A ecografia pélvica mostrou endométrio espessado, ovários de dimensões aumentadas e com folículos. A investigação subsequente demonstrou hipotiroidismo decorrente de tiroidite autoimune.

© 2014 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### A rare cause of early telarche - clinical case

#### A B S T R A C T

The association between hypothyroidism and precocious puberty is uncommon in children and occurs in untreated situations for a long period of time. Peripheral precocious puberty induced hypothyroidism may include thelarche, menarche and galactorrhoea in the absence of pubic hair. Other important characteristic include delayed linear growth.

The authors present a 6 year old girl with bilateral breast augmentation with 2 months of evolution. Pelvic ultrasonography showed thickened endometrium and enlarged ovaries with follicles. Subsequent investigation showed hypothyroidism due to autoimmune thyroiditis.

© 2014 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

*Keywords:*

Telarche  
Precocious puberty  
Hypothyroidism  
Autoimmune thyroiditis

### Introdução

A causa mais frequente de hipotiroidismo em idade pediátrica é a tiroidite autoimune (ou tiroidite de Hashimoto ou tiroidite linfocitária crónica). É caracterizada pela presença de auto-anticorpos contra proteínas envolvidas na regulação do metabolismo tiroideu (a peroxidase e a tiroglobulina). Pode cursar com eutiroidismo ou com hipotiroidismo. Quando cursa com hipotiroidismo é necessária a reposição farmacológica de hormona tiroideia (L-tiroxina) que deve ser ajustada de acordo com o défice da mesma <sup>1</sup>.

O atraso pubertário é uma manifestação pouco comum de hipotiroidismo. A puberdade precoce associada ao mesmo é ainda

mais rara e designa-se de Síndrome Van Wyk-Grumbach. Pode apresentar-se como telarca (com ou sem galactorreia) seguida de menarca, sem a presença de pelo púbico. O atraso no crescimento estatural é uma manifestação importante para o diagnóstico diferencial, uma vez que ocorre o oposto (aumento do crescimento) na puberdade precoce central <sup>2</sup>.

Os autores apresentam um caso de hipotiroidismo associado a puberdade precoce.

### Descrição do caso clínico

Criança do sexo feminino, com 6 anos e 11 meses, que foi observada na consulta de Endocrinologia por aumento mamário bilateral com 2 meses de evolução. Apresentava dor esporádica da mama, não apresentava galactorreia ou sinais inflamatórios. A

\* Autor para correspondência.  
Correio eletrónico: lvmartins@hotmail.com (L. Martins).





Figura 2. Primeira consulta, estadio Tanner M3P1.

e a tensão arterial no membro superior direito era de 74/39 mmHg (<P50). O estadio de Tanner era M3-P1. As mamas apresentavam uma textura adequada, não apresentavam massas nem galactorreia. Não eram visíveis sinais inflamatórios (fig. 2). A tireoide era palpável, móvel com a deglutição e não apresentava nódulos ou massas. A auscultação cardiopulmonar era normal. O abdómen era depressível e não apresentava massas ou organomegalias palpáveis.

Foi pedida ecografia pélvica que mostrou: «Bexiga sem alterações; útero em anteflexão, 5,7x1,2x2,3 cm, com espessamento do endométrio; ovários um pouco aumentados para a faixa etária, principalmente o direito (ovário direito 3,4x1,7 cm, ovário esquerdo 2,2x1,2 cm); o ovário direito apresentava imagens nodulares compatíveis com folículos».

Realizou também avaliação analítica: LH <0,1 mUI/mL (<0,3), FSH 4,3 mUI/mL (<3), estradiol 26,1 pg/mL (<15), prolactina 62,9 ng/mL (1,9-25,0), TSH >150 UI/L (0,7-6,4), T4 livre 0,3 ng/dL (0,8-1,9), testosterona total <10 ng/mL (<20), testosterona livre 0,25 pg/mL (0,15-0,6), androstenediona <0,3 ng/mL (<1,7), DHEA-SO4 <15 ng/mL (5-77), ACTH 21,9 pg/mL (<46), cortisol 8,8 ug/dL (5-25), IGF-1 190 ng/mL (média - +1SD, 62-248), IGF-BP3 3,3 ug/mL (1,4-6,1).

A idade óssea era concordante com a idade cronológica.

Constatou-se assim hipotireoidismo primário. Iniciou tratamento com levotiroxina (1,25 µg/kg/dia).

Foi agendada reavaliação clínica e analítica para o mês seguinte. Na 2ª consulta apresentava M2-P1 com restante exame objetivo normal. Analiticamente apresentava prolactina 44,3 ng/mL (1,9-25), TSH >150 UI/L (0,6-6,4), T4 livre 0,7 ng/dL (0,8-1,9), foram também pedidos anticorpos antitiroideos que foram positivos: Acs anti-peroxidase >1.000 UI/mL (<35) e Acs anti-tiroglobulina 330 UI/mL (<40). Assumiu-se então o diagnóstico de tireoidite de Hashimoto com hipotireoidismo. Decidiu-se também aumentar a dose de levotiroxina para 2,5 µg/kg/dia e reavaliar clinicamente e laboratorialmente 2 meses após início da terapêutica.

Na 3ª consulta apresentava regressão completa da telarca bilateralmente (M1-P1) (fig. 3). O restante exame objetivo era normal. Analiticamente apresentava, TSH 2,1 UI/L (0,6-6,4), T4 livre 1,5 ng/dL (0,8-1,9) e calcitonina 2,6 pg/mL (<5).

Foi então realizada ecografia cervical que mostrou tireoide de dimensões normais e «textura discretamente heterogênea de forma difusa, observando-se algumas áreas hipoeocogênicas punctiformes dispersas, alterações sugestivas de tireoidite». Repetiu, também, ecografia pélvica que mostrou diminuição das dimensões do útero e dos ovários.



Figura 3. Após 2 meses de terapêutica com levotiroxina, estadio Tanner M1P1.

Manteve seguimento na consulta de endocrinologia, estando a realizar terapêutica com levotiroxina 2,5 µg/Kg/dia. Manteve-se assintomática, sendo o estadio Tanner M1-P1 e restante exame objetivo normal. Na última avaliação analítica (6 meses após início de tratamento) apresentava valores de T4 livre e TSH normais.

### Comentário

A síndrome van Wyk-Grumbach (puberdade precoce associada a hipotireoidismo grave) é uma situação muito rara. O diagnóstico pode ser suspeitado pela presença de telarca na ausência de pelo púbico e atraso no crescimento estatural<sup>2</sup>. No presente caso clínico, estavam também presentes aumento das dimensões dos ovários (com folículos), espessamento do endométrio, aumento ligeiro da prolactina, gonadotrofinas e androgénios normais.

A associação do hipotireoidismo a puberdade precoce pode ocorrer em 24 a 36% das crianças com hipotireoidismo grave não tratado<sup>3,4</sup>. Podem ocorrer desenvolvimento mamário e hemorragia menstrual. A última pode ocorrer mesmo com aumento mamário mínimo. A causa é habitualmente uma tireoidite auto-imune e mais raramente em consequência de tireoidectomia ou tratamento excessivo com antitiroideos<sup>2</sup>.

No presente caso clínico foi confirmada a tireoidite auto-imune (aumento dos anticorpos anti tiroglobulina e anti peroxidase).

O mecanismo exato da puberdade precoce associada a hipotireoidismo permanece por esclarecer, mas são várias as hipóteses que o pretendem justificar. Por um lado, a diminuição das hormonas tiroideias vai induzir a libertação de TRH e TSH (direta e indiretamente) através do feedback negativo<sup>4</sup>. A TSH pode atuar diretamente nas gónadas, com efeitos «FSH-like» pela semelhança estrutural entre os seus recetores<sup>5</sup>. Por outro lado, a TRH pode estimular diretamente a produção de FSH<sup>3,4,6</sup>.

A TRH estimula também a libertação de prolactina, que aumenta a sensibilidade dos ovários às gonadotrofinas (mesmo para valores pré-pubertários) e diminui a frequência de pulsos de GnRH

(inibindo a secreção de LH e estimulando a de FSH) <sup>3-5</sup>. Os níveis elevados de estradiol e testosterona podem resultar da estimulação gonadal, mas também da redução da *clearance* metabólica associada ao hipotiroidismo <sup>4</sup>. No presente caso, verificou-se um aumento significativo de TSH com T4 livre baixa, elevação da prolactina, elevação de FSH e estradiol, traduzindo hipotiroidismo grave associado a puberdade precoce FSH predominante independente de GnRH.

O tratamento da puberdade precoce deve ser dirigido à causa da mesma <sup>7</sup>. Assim, o tratamento da puberdade precoce associada ao hipotiroidismo faz-se com a reposição de hormona tiroideia, a levotiroxina <sup>1,7</sup>. A regressão da telarca e das características púberes dos ovários e útero dá-se ao atingir-se o estado de eutiroidismo <sup>8,9</sup>, como ocorreu no caso descrito. Relativamente à estatura final, estudos revelam uma diferença muitas vezes superior a -2SDs da estatura-alvo, que poderá estar associada à aceleração da maturação óssea no início da terapêutica com levotiroxina <sup>3</sup>.

Ao relatar este caso, os autores pretendem realçar a importância de identificar o hipotiroidismo primário grave como causa de puberdade precoce e a possibilidade de reverter a situação clínica com terapêutica de reposição, sem necessidade de uma abordagem mais exaustiva ou invasiva.

## Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

## Bibliografia

1. Mayaso Dehesa E. Hipotiroidismo y bocio. *Protoc diagn ter pediatric*. 2011;1:150–65.
2. Garibaldi L. Disorders of pubertal development. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2007. p. 2309–16.
3. Cabrera SM, DiMeglio LA, Eugster EA. Incidence and characteristics of pseudoprecocious puberty because of severe primary hypothyroidism. *J Pediatr*. 2013;162:637–9.
4. Hu YY, Li GM, Hu WW, Wang Y. Characteristics of girls with pituitary hyperplasia and sexual precocity secondary to primary hypothyroidism. *Acta Paediatr*. 2014;103:43–8.
5. Desai MP. The thyroid gland. In: Desai MP, Bhatia V, Menon PSN, editors. *Pediatric Endocrine Disorders*. 1st ed New Delhi: Orient Longman; 2001. p. 183–202.
6. Wyk JJV, Grumbach MM. Syndrome of precocious menstruation and galactorrhea in juvenile hypothyroidism: an example of hormonal overlap in pituitary feedback. *J Pediatr*. 1960;57:416–35.
7. Vargas F, Fuentes MA, Lorenzo L, Marco MV, Martinez-Aedo MJ, Ruiz R. Pubertad precoz. *Protoc diagn ter pediatric*. 2011;1:193–204.
8. Bhattacharya M, Mitra AK. Regressive of precocious puberty in child with hypothyroidism after thyroxine therapy. *Indian Pediatr*. 1992;29:96–8.
9. Baranowski E, Hogler W. An unusual presentation of acquired hypothyroidism: the Van Wyk-Grumbach syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2012;166:537–42.