

Nota clínica

CHROMOSOME 18 Q SYNDROME WITH HORMONAL DISORDERS

Primary hypothyroidism is a highly common endocrinological disease, which can be associated with several genetic syndromes with a very low prevalence. Chromosome 18q- syndrome is caused by a deletion of the long arm of chromosome 18. An association of dysmorphic features with endocrinologic, ophthalmologic, neuromuscular and immune anomalies can be found. Diagnosis is usually made in the first few years of life. We present a 42-year-old dysmorphic woman who complained of asthenia and difficulty in losing weight. Subclinical hypothyroidism and a hypergonadotropic hypogonadism were found in hormone analysis and chromosome 18q- syndrome was found in genetic analysis.

Key words: Chromosome 18q- syndrome. Primary hypothyroidism. Hypergonadotropic hypogonadism.

Síndrome de delección 18q asociado a alteraciones hormonales

SHARONA AZRIEL^a, ELENA GARCÍA^a, HELENA REQUEJO^a, LUIS ALLENDE^b, JUAN GUERRA^c Y FEDERICO HAWKINS^a

^a*Servicios de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.*

^b*Servicio de Inmunología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.*

^c*Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.*

El hipotiroidismo primario es una alteración endocrinológica muy frecuente. Puede aparecer asociado a varios síndromes genéticos de escasa prevalencia. El síndrome 18q se produce por una delección de la región terminal del brazo largo del cromosoma 18. Asocia rasgos dismórficos, anomalías endocrinológicas, oftalmológicas, neuromusculares e inmunológicas. El diagnóstico se suele establecer en los primeros años de vida. Presentamos el caso de una mujer de 42 años con rasgos dismórficos que consultaba por astenia y dificultad para perder peso, detectándose en el estudio hormonal un hipotiroidismo subclínico y un hipogonadismo hipergonadotrópico y en el estudio genético un síndrome 18q.

Palabras clave: Síndrome de delección 18q. Hipotiroidismo primario. Hipogonadismo hipergonadotrópico.

INTRODUCCIÓN

El síndrome 18q o síndrome de Grouchy se debe a una delección de la región terminal del brazo largo del cromosoma 18. Los pacientes afectados presentan alteraciones neurológicas, osteomusculares, oftalmológicas y hormonales¹. Se ha descrito, asimismo, su asociación con enfermedades autoinmunitarias y distintas inmunodeficiencias, principalmente con el déficit de inmunoglobulina A (IgA) y, menos frecuentemente, con la inmunodeficiencia variable común. El diagnóstico se suele realizar en los primeros años de vida.

Presentamos el caso de una paciente de 42 años que fue vista inicialmente por sospecha de hipotiroidismo y a quien finalmente se diagnosticó un síndrome 18q.

CASO CLÍNICO

Mujer de 42 años que consultaba por astenia y dificultad para perder peso. Entre sus antecedentes personales destacaban un retraso psicomotor con coeficiente intelectual disminuido, hipoacusia bilateral mixta con es-

Correspondencia: Dra. E. García Fernández.
Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario 12 de Octubre.
Carretera de Andalucía, Km 5,4. 28041 Madrid. España.
Correo electrónico: elenagarciafer@hotmail.com

Manuscrito recibido el 25-11-2005 y aceptado para su publicación el 8-5-2006.

tenosis de ambos conductos auditivos externos, varias intervenciones quirúrgicas por astrágalo vertical a partir de los 13 meses de vida, amenorrea secundaria desde los 34 años, con reglas previamente regulares y blefarospasmo bilateral tratado con toxina botulínica en el último año. En la exploración física destacaba una talla baja de 148 cm, con una talla genética de $155,5 \pm 5$ cm, un índice de masa corporal de $23,6 \text{ kg/m}^2$, con un fenotipo dismórfico consistente en microcefalia, paladar ojival, micrognatia, pabellones auriculares de pequeño tamaño, braquidactilia y atrofia muscular en miembros inferiores. No se palpaba bocio. Los caracteres sexuales secundarios estaban preservados. El resto de la exploración física fue normal.

Ante la sospecha de hipofunción tiroidea, se solicitó una determinación de TSH que fue de 6 mU/ml (0,27-4,4) con tiroxina (T_4) libre normal y anticuerpos antiperoxidasa negativos. Para estudiar la amenorrea secundaria se determinaron los valores de gonadotropinas y estradiol, que fueron característicos de un hipogonadismo hipergonadotropo leve: hormona foliculostimulante (FSH): 18,1 mUI/ml (valores normales en fase folicular: 3,5-12,5); hormona luteinizante (LH): 12,7 mUI/ml (valores normales en fase folicular: 1,7-8,6) y estradiol: 21 pg/ml (10-195). Los anticuerpos antiovario resultaron negativos. El resto de las pruebas bioquímicas generales fue normal. En la densitometría ósea se evidenció osteopenia lumbar (-1,1 DE por criterios de *T-score*). Dados los antecedentes personales y los hallazgos exploratorios, se realizó un estudio genético y se encontró un cariotipo 46 XX. En uno de los miembros del par 18 se observó una deleción en el brazo largo de la región 18q22.2-qter. Este hallazgo fue confirmado posteriormente con FISH (hibridación in situ fluorescente) utilizando una sonda *painting* para el cromosoma 18 y una sonda para la región telomérica 18q.

Puesto que el síndrome 18q se asocia a déficit de hormona de crecimiento (GH) como alteración hormonal predominante y la paciente presentaba una talla por debajo del percentil 3, se solicitó la determinación de factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) sérica, que resultó normal para su edad y sexo: 239,8 ng/ml. A pesar de la ausencia de infecciones recurrentes se realizó también un estudio inmunológico completo para descartar inmunodeficiencias, frecuentes en el citado síndrome. Los resultados de esta prueba fueron: inmunofenotipo linfomonocitario con ligera disminución de los CD8 vírgenes, IgA: 65,10 mg/dl (70-400); IgG: 469 mg/dl (700-1600), las subclases de IgG fueron normales; IgM: 26,5 mg/dl (40-230); complemento C3: 107 mg/dl (83-171), y C4: 23 mg/dl (14-38). La respuesta posvacuna IgG2 contra neumococo estaba ligeramente disminuida y la producción de esta inmunoglobulina y de la IgG posvacuna frente a neumococo no se elevó 4 veces con respecto al valor prevacuna. Por último, la respuesta a mitógenos estaba disminuida. Ante estos resultados el diagnóstico inmunológico fue de hipogammaglobulinemia leve, sin cumplir los criterios clínicos de inmunodeficiencia variable común.

Las pruebas morfológicas realizadas (radiografía de tórax, ecocardiografía y ecografía urogenital) descartaron malformaciones cardíacas, pulmonares, renales y del aparato genital, frecuentes en el síndrome 18q.

En cuanto al tratamiento, no se inició terapia sustitutiva tiroidea dado la concentración moderadamente elevada de TSH (medida en varias ocasiones), la presencia de concentraciones normales de T_4 libre y la negatividad de los autoanticuerpos. Se pautó terapia hormonal sustitutiva por hipogonadismo. Dada la ausencia de infecciones de repetición,

no se consideró necesario el tratamiento con inmunoglobulinas.

DISCUSIÓN

Existe una prevalencia relativamente alta de disfunciones tiroideas asociadas a aneusomías. Por ejemplo, se ha descrito la asociación entre la enfermedad de Hashimoto y los síndromes de Down² y Turner³, y entre la enfermedad de Graves y el síndrome de DiGeorge⁴.

Las deleciones del brazo largo del cromosoma 18 (18q) se encuentran entre las aneusomías más frecuentes, con una prevalencia estimada de 1 por cada 40.000 nacidos vivos⁵, y son más frecuentes en mujeres (1,7/1). Entre sus manifestaciones clínicas se incluyen el retraso mental, la hipotonía muscular, la hipoplasia facial y la microcefalia, la hipoacusia neurosensorial o conductiva, las deformidades esqueléticas, principalmente en los pies¹, y distintas malformaciones cardíacas, pulmonares, renales y genitales. El fenotipo es muy variable: oscila desde una afectación muy grave que es diagnosticada en el momento del nacimiento hasta una afectación leve que da lugar a niños sanos con una inteligencia normal. La gravedad de la presentación fenotípica depende del tamaño y de la localización de la deleción en el cromosoma⁶.

Se han descrito dos alteraciones hormonales asociadas a este síndrome: el déficit de GH⁷ y diversas anomalías en la función tiroidea. Hale et al⁸ estudiaron las anomalías del crecimiento que se podían dar en estos pacientes. Observaron que el 64% de sus enfermos tenía una talla situada 2 DE por debajo de la media, y que en el 68% la velocidad de crecimiento era inferior a -1 DE. El 50% de la cohorte presentaba además retraso en la maduración ósea. Las concentraciones de IGF-1 y de IGFBP-3 estaban disminuidas para la edad cronológica de los pacientes en el 72% y en el 83% de los casos, respectivamente. El 72% se caracterizaba por una respuesta de GH a diferentes estímulos como arginina, clonidina o ambas disminuida o ausente. Se ha postulado como posible causa del trastorno de crecimiento que uno de los genes del cromosoma 18 esté implicado en la producción de GH. De momento este gen no ha sido identificado, si bien un posible candidato sería el *GALR1* (receptor de la galanina tipo 1), debido a su participación en el hipotálamo en la regulación de la GH⁹. En nuestra paciente no se detectó este déficit a pesar de que su talla estaba por debajo de la talla diana.

Otro hallazgo hormonal prevalente son las alteraciones de la función tiroidea, fundamentalmente hipotiroidismo, aunque existe un caso publicado con hipertiroidismo¹⁰. Nuestra paciente presentaba un hipotiroidismo subclínico. La etiología más probable de la disfunción tiroidea es el origen autoinmunitario. De hecho, se ha descrito una asociación entre la región 18q21 y varias alteraciones autoinmunitarias como son la diabetes mellitus tipo 1, la enfermedad de Graves y la artritis reu-

matoide¹¹. En nuestra paciente, sin embargo, los anticuerpos antiperoxidasa fueron negativos. Típicamente estos pacientes no presentan los síntomas clásicos del hipotiroidismo, al igual que ocurre en el síndrome de Down o en el síndrome de Turner^{2,3}.

Como hallazgo endocrinológico adicional en nuestra enferma fue detectado un fallo ovárico precoz, el cual no había sido descrito como parte del síndrome. Es posible que este hallazgo clínico no esté en relación con el genotipo.

En cuanto a las alteraciones inmunológicas que se asocian, la más frecuente es la deficiencia de IgA¹²; es infrecuente el hallazgo de una inmunodeficiencia variable común¹³. En nuestro caso, a pesar de presentar una hipogammaglobulinemia, no cumplía los criterios de inmunodeficiencia variable común¹⁴. La presencia de hipoacusia puede alcanzar una prevalencia del 50%-80%, y es de etiología tanto neurosensorial como conductiva. La estenosis de los canales auditivos externos es uno de los hallazgos clínicos más indicativos del síndrome¹⁵. Nuestra paciente presentaba sordera mixta bilateral.

Si bien el diagnóstico se suele establecer en las 2 primeras décadas de la vida, dada la amplitud del espectro fenotípico característica de este síndrome, puede retrasarse hasta la edad adulta, como en nuestro caso. Este hecho, junto con su elevada prevalencia como aneuploidía, hace que ante un hipotiroidismo primario que asocie alguno de los rasgos clínicos descritos sea necesario descartar este síndrome, independientemente de la edad del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Strathdee D, Sutherland R, Jonsson JJ, Sataloff R, Kohonen-Corish M, Grady D, et al. Molecular characterization of patients with 18q23 deletions. *Am J Hum Genet.* 1997;60:860-8.
2. Friedman DL, Kastner T, Pond WS, O'Brien DR. Thyroid dysfunction in individuals with Down syndrome. *Arch Intern Med.* 1989;149:1990-3.
3. Radetti G, Mazzanti L, Paganini C, Bernasconi S, Russo G, Rigon F, et al. Frequency, clinical and laboratory features of thyroiditis in girls with Turner's syndrome. The Italian Study Group for Turner's Syndrome. *Acta Paediatr.* 1995;84:909-12.
4. Kawame H, Adachi M, Tachibana K, Kurosawa K, Ito F, Gleason MM, et al. Graves's disease in patients with 22q11.2 deletion. *J. Pediatr.* 2001;139:892-5.
5. Schaub RL, Hale DE, Rose SR, Leach RJ, Cody JP. The spectrum of thyroid abnormalities in individuals with 18q deletions. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:2259-63.
6. Leach RJ, Semrud-Clikeman M, Thompson NM, Guidoni PD, Gay CT, Hardies LJ, et al. Identification of a phenotype associated with loss of the DCC gene on chromosome 18. *Am J Hum Genet.* 1999;65 Suppl:A50.
7. Ghidoni PD, Hale DE, Cody JD, Gay CT, Thompson NM, McClure EB, et al. Growth hormone deficiency associated in the 18q deletion syndrome. *Am J Med Genet.* 1997;69:7-12.
8. Hale DE, Cody JD, Baillargeon J, Schaub R, Danney MM, Leach RJ. The spectrum of growth abnormalities in children with 18q deletions. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:4450-4.
9. Kask K, Berthold M, Bartfai T. Galanin receptors: involvement in feeding, pain, depression and Alzheimer's disease. *Life Sci.* 1997;60:1523-33.
10. Nishimura Y, Kosaka K, Kizaki Z, Inoue F, Kinugasa A, Sawada T, et al. Anomaly of chromosome 18 complicated with diabetes mellitus and hyperthyroidism. *Pediatr Int.* 1999;41:177-80.
11. Vaidya B, Kendall-Taylor P, Pearce SH. The genetics of autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:5385-97.
12. Stricker RB, Linker CA. Pernicious anemia, 18q deletion syndrome, and IgA deficiency. *JAMA.* 1982; 248:1359-60.
13. Slyper AH, Pietryga D. Conversion of selective IgA deficiency to common variable immunodeficiency in an adolescent female with 18q deletion syndrome. *Eur J Pediatr.* 1997;156:155-6.
14. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clinical Immunol.* 1999;92:34-48.
15. Jayarajan V, Swan IR, Patton MA. Hearing impairment in 18q deletion syndrome. *J Laryngol Otol.* 2000;114:963-6.