

exéresis de estructuras wolffianas para evitar el riesgo de tumores y porque puede producir virilización.

En resumen, a la paciente, a los 3 años, se le realizó una laparoscopia confirmando útero y ovarios y se intervino de hipertrofia del clítoris. La paciente fue diagnosticada y tratada como una hiperplasia suprarrenal congénita. A los 19 años se le realizó un cariotipo en sangre periférica presentando dos líneas celulares, 45,X/46,XY, siendo el cromosoma Y dicéntrico, es decir, un cromosoma constituido por dos segmentos que provienen de dos cromátides de un mismo cromosoma<sup>9</sup>. Dado que el cariotipo no siempre identifica el cromosoma o fragmentos del cromosoma Y, se debe de realizar estudios moleculares o de FISH utilizando una sonda centromérica Y, ante cualquier paciente con síndrome de Turner con un cromosoma marcador o un fragmento de sexo cromosómico de origen desconocido, y complementar el estudio si fuera necesario<sup>10</sup>. El desarrollo de las técnicas moleculares y citogenéticas durante los últimos años han permitido confirmar y reconducir el diagnóstico y el tratamiento en este caso presentado.

## Bibliografía

1. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA. International Consensus Conference on Intersex organized by the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. Consensus statement on management of intersex disorders. International Consensus Conference on Intersex. Pediatrics. 2006 Aug;118:e488-500.
2. Santomé Collazo JL, Cirujano Segura A, Ferreira Fernández B, Casado Fúnez C, Muñoz-Pacheco R, Ezquieta Zubizaray B. Simple virilizing forms of congenital adrenal hyperplasia: adaptation and prospective validation of the molecular screening. Med Clin (Barc). 2010 Jul 10;135:195-201.
3. American Academy of Pediatrics. Evaluation of the newborn with developmental anomalies of the external genitalia. Pediatrics. 2000;106:138-42.
4. Robinson WP, Binkert F, Bernasconi F, Lorda-Sanchez I, Werder EA, Schinzel A. Molecular studies of chromosomal mosaicism: relative frequency of chromosome gain or loss and possible role of cell selection. Am J Hum Genet. 1995;56:444-51.
5. Gravholt CH, Fedder J, Naeraa RW, Müller J. Occurrence of gonadoblastoma in females with Turner syndrome and Y chromosome material: a population study. J Clin Endocrinol Metab. 2000 Sep;85:3199-202.
6. Maier EM, Leitner C, Löhns U, Kuhnle U. True hermaphroditism in an XY individual due to a familial point mutation of the SRY gene. J Pediatr Endocrinol Metab. 2003 Apr-May;16:575-80.
7. Hertel JD, Huettnner PC, Dehner LP, Pfeifer JD. The chromosome Y-linked testis-specific protein locus TSPY1 is characteristically present in gonadoblastoma. Hum Pathol. 2010 Nov;41:1544-9.
8. Cools M, Stoop H, Kersemaekers AM, Drop SL, Wolffenbuttel KP, Bourguignon JP, Slowikowska-Hilczer J, Kula K, Faradz SM, Oosterhuis JW, L. Gonadoblastoma arising in undifferentiated gonadal tissue within dysgenetic gonads. J Clin Endocrinol Metab. 2006 Jun;91:2404-13.
9. Abdelmoula NB, Amouri A. Dicentric Y chromosome. Ann Biol Clin (Paris). 2005 Jul-Aug;63:363-75.
10. Bondy CA. Turner Syndrome Study Group. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Jan;92:10-25.

Yolanda García Benítez<sup>a</sup>, Ana Cristina Muñoz-Boyer<sup>a</sup>, Mercedes Santos Reyero<sup>b</sup> y M. Concepción Alonso-Cerezo<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> *Genética Clínica, Instituto de Investigación Sanitaria, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, España*

<sup>b</sup> *Servicio de Endocrino, Instituto de Investigación Sanitaria, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, España*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [calonsoc.hlpr@salud.madrid.org](mailto:calonsoc.hlpr@salud.madrid.org) (M.C. Alonso-Cerezo).

doi:10.1016/j.endonu.2011.09.013

## Tirotoxicosis por tiroiditis subaguda en el postoperatorio de un tirotropinoma

### Thyrotoxicosis induced by subacute thyroiditis after surgery for a thyrotropinoma

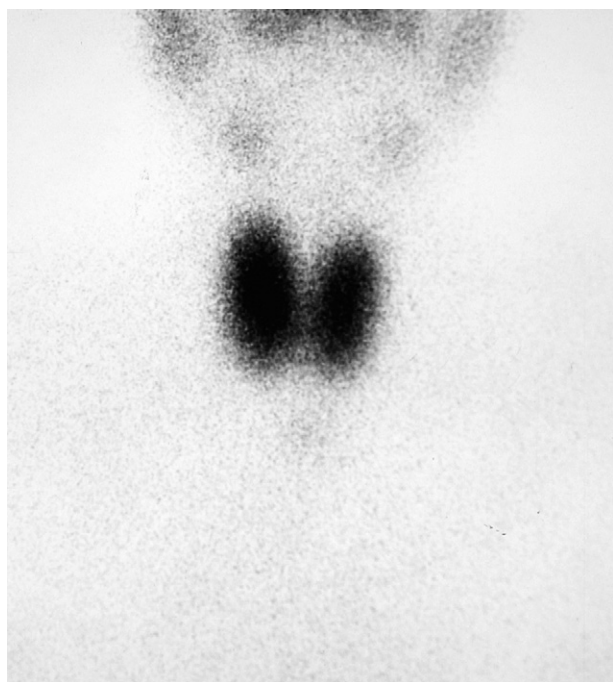
Los tumores hipofisarios secretores de tirotropina (TSH) son infrecuentes; la mayoría de las series apuntan a una frecuencia menor del 1%, y por lo tanto son una causa rara de hipertiroidismo<sup>1</sup>. Recientemente se habla de una frecuencia algo más elevada (menos del 2%), con una incidencia de un caso por millón<sup>2</sup>. Lo que no está claro es si la incidencia ha aumentado o bien si lo que ocurre es que se diagnostican con mayor precisión por la mejoría en las técnicas de diagnóstico.

Las manifestaciones clínicas son similares a otras formas más frecuentes de hipertiroidismo. Bioquímicamente se caracterizan por la presencia de hormonas periféricas elevadas con una TSH normal o elevada. Es importante hacer el

diagnóstico diferencial con la resistencia a hormonas tiroideas (RHT), ya sea periférica o hipofisaria, cuya principal diferencia es la ausencia de síntomas en la RHT periférica, mientras que en la hipofisaria si suelen presentar síntomas leves de hipertiroidismo.

Existen pocos casos descritos en la literatura de aparición de tiroiditis subaguda tras la cirugía del adenoma productor de TSH<sup>3</sup>.

Presentamos el caso de una paciente de 37 años que acudió a la consulta de endocrinología tras presentar clínica de sudoración, vómitos, diarrea y palpitaciones nocturnas de 2 meses de evolución. Entre sus antecedentes personales y familiares no existía enfermedad tiroidea. Reinterrogada específicamente, no refería pérdida de peso ni otra sintomatología asociada, y no ingería sal yodada habitualmente. En la exploración física, la paciente presentaba peso de 62 kg, con índice de masa corporal de 26 kg/m<sup>2</sup>, tensión arterial 130/80 mmHg, frecuencia cardíaca de 100 latidos por minuto, con ausencia de temblor distal, ni exoftalmos. Presentaba bocio grado 1, elástico, sin nódulos aparentes.

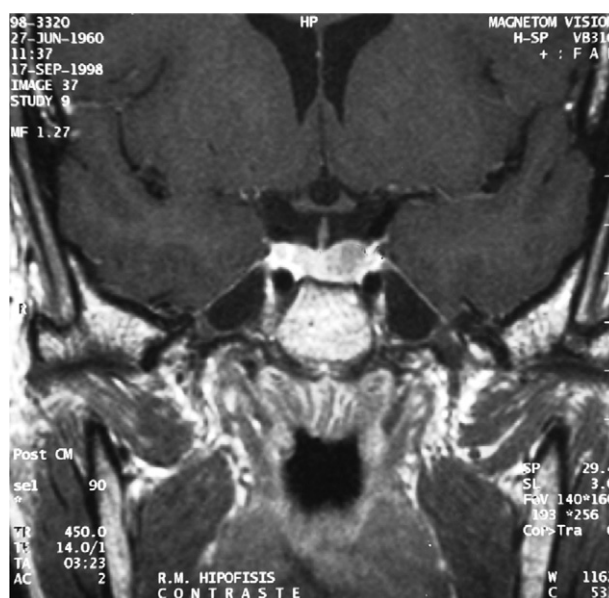


**Figura 1** Gammagrafía Tc-99 que muestra hipercaptación difusa.

Ante la sospecha de hipertiroidismo, se realizó una analítica y una gammagrafía tiroidea. En la analítica se objetivaron concentraciones de T4 libre por encima de la normalidad [2,2 ng/dl (VN 0,9-2)] y TSH inapropiadamente normal [0,72 microU/ml (VN 0,3-4,5)] y la gammagrafía con Tc-99 mostraba una hipercaptación difusa (fig. 1).

Un mes después se realizó nuevo control analítico donde se confirmaba la misma alteración bioquímica y se solicitaron marcadores de autoinmunidad: anticuerpos (Ac) contra el receptor de TSH (TSI), Ac antitiroglobulina y anti-peroxidasa que fueron negativos. También se solicitaron concentraciones de T3 total, encontrándose por encima de la normalidad [169 ng/dl (VN 80-160)]. La presencia de hormonas periféricas elevadas, concentraciones de TSH inapropiadamente normales y la clínica del paciente llevaron a la sospecha de tumor hipofisario productor de TSH como primera posibilidad diagnóstica y a la realización de un test de *Thyrotropin-releasing hormone* (TRH) con 150 mcg iv, para su diagnóstico y diagnóstico diferencial con la RHT, así como una resonancia magnética (RM). Se midieron también las concentraciones de la subunidad alfa (VN <0,1 ng/ml) y se calculó el cociente molar subunidad  $\alpha$ /TSH. El resultado del test de TRH se muestra en la tabla 1.

La ausencia de respuesta de TSH a TRH y la presencia de cociente molar subunidad  $\alpha$ /TSH superior a 1 en todos los tiempos apoyaron el diagnóstico de tumor secretor de TSH.



**Figura 2** RM hipofisiaria que muestra adenoma hipofisario izquierdo de 1,2 cm.

La RM mostraba una glándula hipofisaria agrandada de tamaño en su parte izquierda. No desplazaba tallo, ni producía erosión ni agrandamiento de silla turca, con un tamaño de 1,2 cm, compatible con macroadenoma hipofisario (fig. 2).

Se evaluó el resto de la función hipofisaria, así como un estudio campimétrico que fue normal.

La paciente ingresó para ser intervenida, y previamente recibió un ciclo de octreótida (100 mcg/8 h), para combatir los síntomas del hipertiroidismo. Al ingreso presentaba una T4 libre de 2,1 ng/dl con TSH de 1,4 microU/ml, y al cuarto día de tratamiento con octreótida, las concentraciones de TSH eran de 0,08 microU/ml y T4 libre de 1,5 ng/dl. Fue intervenida mediante cirugía transesfenoidal con resección aparentemente total del adenoma. El diagnóstico anatomopatológico e inmunohistoquímico fue compatible con adenoma hipofisario con positividad para TSH, prolactina y GH.

Una semana después de la cirugía, la paciente presentaba una analítica dentro de la normalidad (T4 libre 1,22 ng/dl, TSH 0,11 microU/ml, T3 total 85 ng/dl), junto con ausencia de síntomas, lo que parecía indicativo de curación. Tres meses después, se realizaron pruebas de estimulación para estudiar la funcionalidad del eje hipofisario, con un resultado dentro de la normalidad, y una RM que no mostraba signos de recidiva (fig. 3).

A los 4 meses de ser intervenida, la paciente comenzó con dolor súbito en región cervical derecha y sensación de

**Tabla 1** Test de TRH

	Basal	20 minutos	60 minutos	120 minutos
TSH (microU/ml)	1,2	2	1,3	0,8
Subunidad $\alpha$ (ng/ml)	0,28	0,33	0,4	0,29
Cociente molar subunidad $\alpha$ /TSH	1,44	1,01	1,148	2,23



Figura 3 RM posquirúrgica sin datos de recidiva.

palpitaciones, nerviosismo y temblor. En analítica destacaba T4 libre elevada (2,6 ng/dl), TSH 0,04 microU/ml y velocidad sedimentación globular de 53 mm/h. A la palpación se apreciaba un aumento del tiroides a expensas del lado derecho y temperatura elevada (de 38,5 grados). Se realizó una gammagrafía con Tc-99 donde se apreciaba hipocaptación difusa homogénea (fig. 4). Ante la sospecha de tiroiditis subaguda se inició tratamiento con aspirina a razón de 500 mg/8 h, que se fue disminuyendo paulatinamente. Ocho semanas después, la sintomatología local había remitido y refería síntomas leves de hipotiroidismo. En la analítica presentaba T4 libre 0,5 ng/dl y TSH 0,1 microU/ml. Se decidió esperar sin pautar tratamiento sustitutivo, y 2 meses después la paciente se encontraba asintomática, y los valores analíticos se habían normalizado.

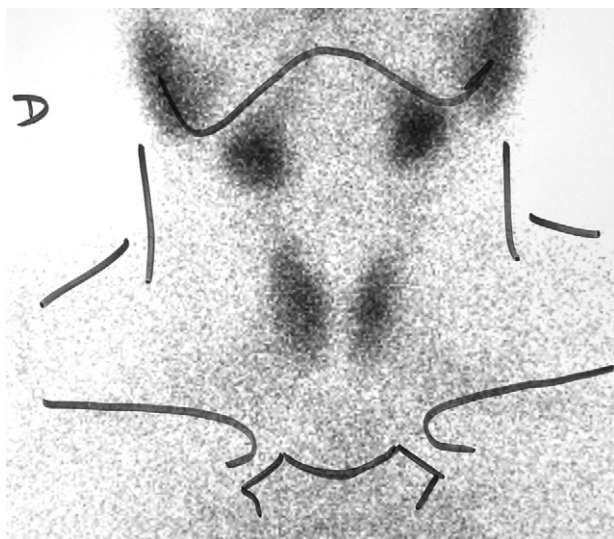


Figura 4 Gammagrafía Tc-99 que muestra hipocaptación difusa homogénea.

En revisiones posteriores, la paciente ha presentado pruebas de función tiroidea dentro de la normalidad y RM sin datos de recidiva tumoral.

La coexistencia de tiroiditis subaguda y tumor productor de TSH es rara, y ha sido reportada escasamente en la literatura<sup>3,4</sup>. Se desconoce el mecanismo fisiopatológico de esta asociación y es probable que se trate de una asociación casual. También se han descrito casos de asociación entre enfermedad tiroidea autoinmunitaria y tirotropinomas, siendo esta asociación también infrecuente<sup>5</sup>.

Como ya señalamos anteriormente, los tumores hipofisarios secretores de TSH o tirotropinomas son los más raros de la adenohipófisis. Las células tiotropas son menos del 5% de todas las células hipofisarias, y de ahí su escasa frecuencia<sup>6</sup>. Son tumores benignos, tan solo hay un caso de transformación de un TSH benigno en un carcinoma con múltiples metástasis y con pérdida de la subunidad  $\alpha$ <sup>7</sup>. Estos tumores suelen ser grandes, tan solo un 10% son microadenomas<sup>8</sup>.

Pueden aparecer a cualquier edad, pero son más frecuentes en la edad media de la vida y no tiene mayor prevalencia en la mujer como la mayoría de enfermedades endocrinas.

La mayoría de los tirotropinomas solo secretan TSH; un 25% se caracterizan por la secreción concomitante de otras hormonas hipofisarias, principalmente hormona del crecimiento (GH: 15%) y prolactina (10%)<sup>9</sup>, puesto que comparten factores de transcripción comunes como PROP-1, Pit-1 y HESX-1<sup>10,11</sup>. Nuestra paciente presentó positividad inmunohistoquímica para TSH, prolactina y GH, aunque funcionalmente solo presentaba aumento de TSH.

Se desconocen los mecanismos moleculares en la formación de estos tumores, pero podría tratarse de mutaciones somáticas puntuales o expresión anómala de oncogenes como en otros tumores.

Clinicamente, los pacientes con tumores secretores de TSH presentan síntomas relacionados o bien con el tamaño del tumor (alteraciones visuales, cefalea,...) o bien con la hiperproducción hormonal. Son frecuentes las palpitaciones, el nerviosismo o el bocio. Muchos pacientes presentan una larga historia de disfunción tiroidea, diagnosticados de enfermedad de Graves, y hasta a un 30% de los pacientes se les llega a realizar la tiroidectomía o ablación con radioyodo<sup>12</sup>.

El diagnóstico en ocasiones se ve retrasado cuando coexiste un hipotiroidismo autoinmunitario y es la inadecuada supresión de TSH con tratamiento sustitutivo lo que nos debe hacer sospechar de una producción autónoma de TSH. Son frecuentes los desórdenes en el eje gonadal, con alteraciones menstruales y disminución de la libido.

Aproximadamente dos tercios de los pacientes con tirotropinomas presentan bocio con aumento de captación de radioyodo.

El hallazgo principal de un hipertiroidismo central es la presencia de hormonas tiroideas circulantes elevadas con concentraciones de TSH altas o inapropiadamente normales.

El 80% de los pacientes con tumor productor de TSH presentan una hiperproducción de la subunidad  $\alpha$  y el cociente molar subunidad  $\alpha$ /TSH superior a 1. Sin embargo, recientemente se ha descrito que hasta en un 60% de los microadenomas la subunidad  $\alpha$  es normal<sup>2</sup>.

La estimulación con TRH sirve para diferenciar la hiperproducción de TSH por un tumor secretor de una resistencia



a hormonas tiroideas. En la estimulación, la respuesta de TSH en los tumores está disminuida, mientras que en las personas sanas y en los pacientes con RHT la TSH aumenta como respuesta a la TRH. Durante la prueba suele ser útil determinar la subunidad  $\alpha$ , puesto que la relación molar de la subunidad alfa respecto a la TSH es elevada en los pacientes con tumor. Nuestra paciente presentó un test de TRH compatible con tumor productor de TSH.

Otra prueba que puede realizarse es el test con T3 (80-100 mcg/día durante 8-10 días); en los pacientes con tirotropinomas no se produce inhibición completa de la TSH<sup>1</sup>.

La prueba de imagen más sensible para detectar el tumor hipofisario es la RM.

El tratamiento de elección en estos tumores es la cirugía, previa normalización de la función tiroidea para evitar complicaciones quirúrgicas. En la actualidad se acepta el tratamiento prequirúrgico del hipertiroidismo con análogos de somatostatina, de acción corta o retardada, que consiguen normalizar las hormonas tiroideas en el 75-95% de los casos, además de una disminución del tamaño tumoral de hasta un 50%<sup>13</sup>. Los análogos de somatostatina inhiben la amplitud de los pulsos de TSH y pueden suprimir la TRH. No deben usarse fármacos antitiroideos porque pueden aumentar la TSH y estimular el crecimiento tumoral. Nuestra paciente tras 4 días de tratamiento con análogo de acción corta consiguió suprimir los valores de TSH y normalizar las hormonas periféricas.

La radioterapia se ha utilizado como adyuvante de la cirugía cuando esta no consigue la curación.

La cirugía resulta curativa en el 40% de los casos y el porcentaje de remisión tras radioterapia es bajo, por lo que los análogos de somatostatina son también el tratamiento de elección ante el fracaso de la cirugía y de la radioterapia.

La tiroiditis subaguda suele tener una causa vírica y cursa con dolor en región tiroidea de aparición súbita o gradual junto con fiebre en ocasiones. Se produce una apoptosis del epitelio folicular, liberándose tiroglobulina y hormonas periféricas, produciendo clínica de hipertiroidismo. En ese momento la captación de radioyodo es baja y se interrumpe la síntesis de hormonas. En las fases posteriores de la enfermedad, cuando ya se han consumido los depósitos de hormona preformada, disminuyen las concentraciones séricas de T3 y T4, en ocasiones hasta límites de hipotiroidismo y aumenta la TSH. Cuando el cuadro se resuelve, las concentraciones hormonales vuelven casi siempre a la normalidad, como fue el caso de nuestra paciente.

## Bibliografía

1. Valdés Socin H, Chanson P, Delemer B, Tabarin A, Rohmer V, Mockel J, et al. The changing spectrum of TSH-secreting pituitary adenomas: diagnosis and management in 43 patients. *Eur J Endocrinol.* 2003;148:433-42.
2. Beck-Peccoz P, Persani L, Mannavola D, Campi I. TSH-secreting adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23:597-606.
3. Szepietowska B, Myśliwiec J, Telejko B. Subacute thyroiditis in woman presenting with thyrotropin-secreting pituitary adenoma. *Pol Arch Med Wewn.* 2005;113:364-8.
4. Yamakita, Murai T, Komaki T, Miura K. Increased serum thyrotropin in a subacute thyroiditis patient alter incomplete removal of thyrotropin-producing pituitary adenoma. *Intern Med.* 1996;35:752-6.
5. Lee MT, Wang CY. Concomitant Graves hyperthyroidism with thyrotrophin-secreting pituitary adenoma. *South Med J.* 2010;103:347-9.
6. Kovacs K, Horvath E. Tumours of the pituitary gland. En: Harthmann WH, Sobin LH, editores. *Atlas of Tumour Pathology, fascículo 21, serie 2.* Washington: Armed Forces Institute of Pathology; 1986. p. 1264.
7. Mixson AJ, Friedman TC, Katz DA, Feuerstein IM, Taubenberger K, Colandrea JM, et al. Thyrotropin-secreting pituitary carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76:529-33.
8. Sarlis NJ, Gourgiotis L, Koch CA, Skarulis MC, Brucker-Davis F, Doppman JL, et al. MR imaging features of thyrotropin secreting pituitary adenomas at initial presentation. *AJR Am J Roentgenol.* 2003;181:577-82.
9. Beck-Peccoz P, Brucker-Davis F, Persani L, Smallridge RC, Weintraub BD. Thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Endocr Rev.* 1996;17:610-38.
10. Cohen LE, Radovick S. Molecular bases of pituitary hormone deficiencies. *Endocr Rev.* 2002;23:431-42.
11. Mantovani G, Asteria C, Pellegrini C, Bosari S, Alberti L, Bondioni S, et al. HESX1 expression in human normal pituitaries and pituitary adenomas. *Mol Cell Endocrinol.* 2006 Mar 9;247:135-9.
12. Brucker-Davis F, Oldfield EH, Skarulis MC, Doppman JL, Weintraub BD. Thyrotropin-secreting pituitary tumors: diagnostic criteria, thyroid hormone sensitivity, and treatment outcome in 25 patients followed at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:476-86.
13. Caron P, Arlot S, Bauters C, Chanson P, Kuhn JM, Pugeat M, et al. Efficacy of the long-acting octreotide formulation (octreotide-LAR) in patients with thyrotropin-secreting pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:2849-53.

M.<sup>a</sup> Guadalupe Guijarro de Armas<sup>a,\*</sup>, Belén Vega Piñero<sup>a</sup>, Isabel Pavón de Paz<sup>a</sup>, Carmen Alameda Hernando<sup>b</sup> y Susana Monereo Megías<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario de Getafe, Getafe, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Infanta Sofía, Madrid, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [docguada@hotmail.com](mailto:docguada@hotmail.com) (M.<sup>a</sup>G. Guijarro de Armas).

doi:10.1016/j.endonu.2011.09.012