

Síndrome de Van Wyk-Grumbach

Van Wyk-Grumbach syndrome

Julietta García Sáez^{1*} <https://orcid.org/0000-002-2192-4574>

Anyelín Rodríguez Sobrino² <https://orcid.org/0000-0003-2333-9587>

Leidelen Esquivel Sosa¹ <https://orcid.org/0000-0002-8062-8716>

Gretsy Arcas Ermeso¹ <https://orcid.org/0000-0001-7527-0206>

Merlin Gari Llanes¹ <https://orcid.org/0000-0002-6130-4521>

Hilda Elena Rodríguez Versón¹ <https://orcid.org/0000-0001-7442-2415>

Carmen Margarita López García¹ <https://orcid.org/0000-0002-6732-1664>

¹ Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara, Cuba. Hospital Pediátrico Universitario “José Luis Miranda”. Villa Clara, Cuba.

² Universidad de Ciencias Médicas de Sancti Spiritus. Hospital General “Camilo Cienfuegos”. Sancti Spiritus, Cuba.

*Autor para la correspondencia: julietags@infomed.sld.cu; julieta.garciasaez@nauta.cu

RESUMEN

El síndrome de Van Wyk-Grumbach se caracteriza por hipotiroidismo primario de larga duración asociado a pubertad precoz. Se presenta una paciente de 7 años, mestiza, que acude por sangrado vaginal, acompañado de hiperpigmentación de las areolas sin galactorrea, abdomen globuloso, mixedema, hirsutismo, baja talla, astenia y retraso escolar. La química sanguínea mostró anemia, hipercolesterolemia y hipertransaminasemia; los estudios de imágenes constataron derrame pericárdico, retraso marcado de la edad ósea, incremento de las dimensiones de la silla turca y gran quiste del ovario con aparente criterio quirúrgico. Los estudios hormonales confirmaron la sospecha de hipotiroidismo primario asociado a hiperprolactinemia. El tratamiento sustitutivo con levotiroxina sódica revirtió los signos y

síntomas de pubertad precoz, lo que evitó la cirugía del quiste de ovario; la recuperación en el ambiente escolar y social fue indiscutible. Reconocer esta entidad evita tratamientos absolutamente contraindicados, como la extirpación de los quistes o el tratamiento quirúrgico de la hiperplasia hipofisaria.

Palabras clave: pubertad precoz; hipotiroidismo primario; síndrome de Van Wyk-Grumbach.

ABSTRACT

Van Wyk-Grumbach syndrome is characterized by long-lasting primary hypothyroidism associated with precocious puberty. A case of a 7-year-old female mestizo patient is reported. She came to consultation for vaginal bleeding, accompanied by hyperpigmentation of the areolas without galactorrhea, globular abdomen, myxedema, hirsutism, short stature, asthenia and school delay. Blood chemistry showed anemia, hypercholesterolemia and hypertransaminasemia. Imaging studies showed pericardial effusion, marked delay in bone age, increased dimensions of Turkish chair and large ovarian cyst with apparent surgical criteria. Hormonal studies confirmed the suspicion of primary hypothyroidism associated with hyperprolactinemia. Substitute treatment with levothyroxine sodium reversed the signs and symptoms of precocious puberty, which prevented ovarian cyst surgery; the recovery in the school and social environment was certain. Recognizing this entity avoids absolutely contraindicated treatments, such as the removal of cysts or the surgical treatment of pituitary hyperplasia.

Keywords: early puberty; primary hypothyroidism; Van Wyk-Grumbach syndrome.

Recibido: 27/07/2019

Aprobado: 30/09/2019

Introducción

El hipotiroidismo primario de larga duración puede ser causa de pubertad precoz en ambos sexos. Las causas que ocasionan la aparición de los caracteres sexuales aún no están claramente establecidas y su frecuencia se desconoce.

La primera descripción de hipotiroidismo severo asociado con pubertad precoz isosexual la realizó Kendle en 1905 y medio siglo después, en 1960 fue descrito el síndrome de Van Wyk-Grumbach.^(1,2) Los pacientes descritos asociaban hipotiroidismo primario, pubertad precoz, galactorrea, aumento del tamaño hipofisario, pero la maduración sexual coexistía con un retraso en la maduración epifisaria.⁽³⁾

El hipotiroidismo primario de larga data es considerado la causa de la hiperestimulación hipofisaria y, consecuentemente, ovárica.⁽⁴⁾ Las complejas relaciones que se establecen entre los mecanismos de liberación y acción de las hormonas adenohipofisarias y su acción a nivel gonadal propician la aparición de los signos puberales en estos pacientes.

El valor científico y práctico del estudio, investigación y publicación de este caso se deriva del diagnóstico infrecuente de esta asociación; así como, de las escasas referencias que en la literatura médica aparecen de esta entidad.

Presentación del caso

Paciente femenina de 7^{0/12} años de edad cronológica (EC), de piel mestiza e hija de padres sanos, no consanguíneos. Nació a las 38,5 semanas de gestación, por cesárea, a consecuencia de una presentación transversa, con un peso al nacer 3900 g, sin complicaciones perinatales.

Fue evaluada en consultas médicas en múltiples ocasiones por padecer de frecuentes procesos respiratorios infecciosos bajos (neumonías). A los 7 años acude a Urgencias del Hospital Pediátrico Universitario “José Luis Miranda” de Villa Clara por presentar sangrado vaginal, por lo que es llevada a la consulta de Endocrinología.

El interrogatorio practicado a la madre de la paciente aportó datos de valor. Según refirió en los últimos dos años había aparecido:

- Enlentecimiento del crecimiento.
- Rendimiento escolar insuficiente, relacionado con la pérdida de la atención durante las actividades escolares y con la dificultad para aprender los contenidos docentes impartidos.
- Cefalea frecuente, por lo que fue valorada por Neurología sin mantener seguimiento por esta causa.

- Crecimiento del vello en la espalda de forma exagerada.
- Retraso de la dentición.

Al examen físico se constató, además:

- Peso: 21 kg, Talla: 100,5 cm. Peso/talla: mayor del 97 percentil (pc), Peso ideal: 15,6 kg, sobrepeso: 5,4 kg.
- Peso/edad: 50-75 pc (7 años), Talla/edad: inferior a 3 pc (4 años).
- Fascie mixedematosa, con hipertelorismo, puente nasal deprimido e hipoplasia medio-facial, escleras azulosas y pliegues epicantos. Paladar alto y orejas de ligera baja implantación (algunos de estos rasgos similares a la mamá).
- Ligero cúbito valgo bilateral, acortamiento de metacarpianos y metatarsianos. Pies pequeños.
- Aparente teletelia, con hiperpigmentación de las areolas, sin galactorrea.
- Abdomen globuloso y péndulo, sin visceromegalia.
- Piel muy seca.
- Hirsutismo marcado, grado 4 según la escala de Ferriman and Gallwey⁽⁵⁾ (fundamentalmente en la espalda).
- Tiroides no palpable.
- Signo de Chvostek negativo.
- Genitales externos de apariencia femenina normal, con sangrado vaginal rojo y abundante en el momento de la exploración, por lo que usaba almohadilla sanitaria.

Ante estos hallazgos se consideró la posibilidad de una pubertad precoz ocasionada por un hipotiroidismo primario de larga evolución. Por lo que se indicaron los siguientes complementarios:

- Hemograma: hemoglobina 108 g/L, leucograma $9,6 \times 10^9/L$, polimorfonucleares: 0,48, linfocitos: 0,50, monocitos: 0,02, eosinófilos: 0,00
- Hemoquímica:
 - Glucemia en ayunas: 4.2 mmol/L y a las 2 h posprandiales: 3,9 mmol/L.
 - Creatinina: 58 $\mu\text{mol/L}$.
 - Colesterol 7.6 mmol/L.
 - Triglicéridos 1.1 mmol/L.
 - Ácido úrico 176 $\mu\text{mol/L}$.

- Alaninoaminotransferasa (ALT) 104 U/L
 - Aspartatoaminotransferasa (AST) 95 U/L.
 - Gammaglutamiltranspeptidasa (GGT) 39 U/L.
 - Fósforo, calcio sérico y fosfatasa alcalina en niveles normales.
- Ultrasonografía tiroidea: Lóbulo derecho que mide 17 x 16 x 27 milímetros (mm). Lóbulo izquierdo que mide 15 x 12 x 24 mm, istmo de 4 mm, glándula de ecogenicidad heterogénea sin definirse nódulos ni quistes. No adenomegalias ni alteraciones en la cara anterior.
- Ultrasonografía abdominal: mostró el hígado, la vesícula, el páncreas, el bazo y los riñones normales.
- Ultrasonido ginecológico: útero que midió 66 x 20 mm, endometrio de 5 mm. Hacia la proyección del anejo derecho se observó una gruesa imagen quística de 43 x 80 mm con presencia de múltiples tabiques finos y largos en su interior, sin ecos ni engrosamientos en sus paredes, ni líquido libre en cavidad (Fig. 1).



Fig. 1 - Gruesa imagen quística en anejo derecho en una paciente con hipotiroidismo primario y pubertad precoz.

Se envió a consulta de cirugía pediátrica para su evaluación y se valoró la necesidad de tratamiento quirúrgico inmediato. No obstante, y a pesar de esa sugerencia, se consideró que era oportuno esperar por los resultados de la hormona estimulante del tiroides (TSH) antes de tomar tal conducta, ya que, de confirmarse el diagnóstico, el quiste de ovario debía desaparecer con el tratamiento de sustitución.

Se realizó, además:

- Radiografía de silla turca: Silla turca de 13 mm (anteroposterior) y 12 mm (vertical), sin erosión del dorso ni clinoides posteriores.
- Edad ósea (EO): 2 ^{6/12} años y una edad cronológica (EC) de 7 ^{0/12} años (retraso de 5 años respecto a la EC).

- Radiografía de tórax: No se observaron lesiones pleuropulmonares, índice cardiorácico aumentado, pero sin alteraciones mediastínicas.

Se valoró por Hematología, que realizó orientaciones nutricionales para el tratamiento de la anemia con la sugerencia de evaluar los niveles de hemoglobina tras el inicio del tratamiento de sustitución hormonal.

También fue evaluada por Cardiología donde le indicaron un ecocardiograma que informó: cavidades cardiacas predominantemente izquierdas, sin dilatación. Derrame pericárdico de 4 mm en cara posterior, tronco aortopulmonar (TAP) y ramas no dilatados, curva de flujo pulmonar (CFP) normal, función sistólica conservada, fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEV) 70 %, función diastólica normal, aparato valvular normal. Se diagnosticó entonces un derrame pericárdico de pequeña cuantía, por lo que indicaron tratamiento con espironolactona 12,5 mg dos veces al día e ibuprofeno 200 mg con similar frecuencia.

Se le realizó una evaluación neurocognitiva que concluyó que la paciente presentaba un coeficiente intelectual bajo y le indicaron el seguimiento por la consulta de psicología.

Una semana después de la evaluación inicial se recibió el resultado de la TSH, que confirmó el diagnóstico de sospecha, con un valor superior a 96 mUI/L (valores de referencia (VR) por SUMA (Sistema Ultra Micro Analítico)) menor de 10 mUI/L) y la tiroxina (T₄) 38,79 nmol/L (VR: 60-160 nmol/L). Por lo que se inició la sustitución hormonal con levotiroxina sódica.

Se envió a genética a fin de descartar otras enfermedades asociadas. Además de las características fenotípicas descritas, plantearon que tenía el cuello corto, escoliosis, uñas pequeñas, implantación en tridente del cabello y piel redundante, por lo que indicó realizarle un estudio citogenético que luego informó que la paciente era cromosómicamente normal (46; XX) en un estudio de 15 metafases.

Un mes más tarde había aumentado 1,5 cm de talla y se constató la disminución del peso corporal estrechamente relacionada con la disminución del mixedema. No había sangrado nuevamente. Estaba alegre y más activa, ya se comunicaba mejor y podía correr. Según la mamá jugaba más y hasta, estaba más inquieta. Se recibió el resultado del hemograma que informó: hemoglobina 112 g/L, neutrófilos 0,66, eosinófilos 0,10, monocitos 0,06, linfocitos 0,18, conteo de plaquetas $395 \times 10^9/L$ y conteo de reticulocitos $8 \times 10^9/L$.

Se citó para reevaluarla a los 4 meses al cabo de los cuales se obtuvieron los resultados siguientes:

Examen físico peso: 18 kg, talla 106 cm,

Peso/talla: 75 percentil,

Peso/edad: 10-25 percentil (5,8 años),

Talla/edad: inferior al 3 percentil (4,8 años).

Había ganado 5,5 cm desde la fecha del diagnóstico. Estaba activa, comunicativa, se alimentaba mejor y aprendía más. Según la mamá había perdido “bastante pelo de la espalda” (Fig. 2) y no había sangrado nuevamente. Se recibieron los siguientes complementarios (indicados previos al inicio del tratamiento y que confirmaron la sospecha inicial):

- Hormona folículo estimulante (FSH): 4.49 mUI/mL (Valores de referencia (VR: 0,6-9,5 mUI/mL) Valor puberal.
- Hormona luteinizante (LH): 0,41 mUI/mL. VR: 0,7-9,0 mUI/mL.
- Prolactina (PRL): 98,0 ng/mL. VR: 3-20 ng/mL.
- Hormona estimulante del tiroides (TSH): mayor de 100 mUI/L. VR: 0,27-3,75 μ UI/mL.
- Testosterona: 0,22 nmol/l. VR: 10,5-58 nmol/l.



Fig. 2 - Hirsutismo grado 4 según la escala de Ferriman and Gallwey. A) Antes del tratamiento. B) Regresión del hirsutismo cuatro meses después de la instauración de la terapia sustitutiva con levotiroxina sódica.

La evolución fue excelente con ganancia de talla, se veía activa y estaba mucho mejor en la escuela. Se realizó el ultrasonido ginecológico 5 meses después de iniciado el tratamiento, y se observó un útero de características normales de aproximadamente 42 x 9,6 mm con

ambos anejos normales y sin quistes. De tal manera, que no requirió de tratamiento quirúrgico para el quiste de ovario, previamente diagnosticado.

Es evidente en la actualidad la recuperación excelente de la paciente. La mayoría de los hallazgos descritos inicialmente al examen físico desaparecieron. Comenzó a recuperar la talla, disminuyó ostensiblemente el vello en la espalda, desapareció el mixedema, la telarquia y la hiperpigmentación de las mamas, no sangró más, recuperó las cifras de hemoglobina y la recuperación en el ambiente escolar y social fue indiscutible. Las cifras de TSH posteriores a la sustitución son normales. En la actualidad se mantiene con 100 µg diarios de levotiroxina sódica (Fig. 3).



Fig. 3 - Signos clínicos de hipotiroidismo y pubertad precoz en una paciente con síndrome de Van Wyk-Grumbach. A) En el momento del diagnóstico. B) Seis meses después de la sustitución hormonal.

Discusión

Los pacientes afectados por el síndrome de Van Wyk-Grumbach padecen de un hipotiroidismo grave y de larga evolución. La frecuencia es desconocida y por lo general, se

describen casos de niñas entre los 7 y 10 años de edad^(6,7,8) aunque existen algunos reportes en varones.^(9,10) La pubertad precoz isosexual constituye la forma de presentación habitual, y rara vez se presentan con pubertad precoz heterosexual.⁽⁴⁾

De forma similar a lo hallado en esta paciente, la maduración sexual muestra un patrón característico de pérdida de la consonancia; las niñas presentan desarrollo mamario, sangrado vaginal, falta de aparición de vello pubiano y axilar y quistes ováricos de diferentes tamaños y morfología, que pueden ser unilaterales o bilaterales.⁽¹¹⁾ En el caso de los niños suele hallarse un incremento precoz del volumen testicular.⁽¹²⁾

En la paciente que se presenta se halló un retraso de 5 años de la edad ósea respecto a la edad cronológica, y es que, en ambos sexos el enlentecimiento de la velocidad de crecimiento y la maduración ósea retrasada, son característicos. Este hallazgo corrobora que la función normal de la glándula tiroides es imprescindible para el crecimiento adecuado y si bien el bocio pudiera orientar hacia el diagnóstico, en ocasiones no está presente,⁽¹³⁾ como sucedió en la paciente estudiada.

El hirsutismo marcado que presentaba la niña también se describe en estos casos a consecuencia de una hiperprolactinemia manifiesta. Otros pacientes pueden presentar galactorrea, condición que también desaparece al tratar el hipotiroidismo.⁽¹¹⁾

Similar a lo descrito en este caso la anemia, frecuente en pacientes con hipotiroidismo, está descrita en múltiples pacientes diagnosticados con síndrome de Van Wyk-Grumbach. Muchas veces se agrava por la presencia de la menorragia o una alimentación inadecuada y, en ocasiones, por la asociación con la anemia perniciosa.⁽¹⁴⁾

Las causas que producen la pubertad precoz en estos niños no están totalmente esclarecidas.⁽¹⁵⁾ Múltiples teorías pretenden explicarla, una de ellas es la posible sensibilización del ovario por la hiperprolactinemia ante la presencia de pequeños niveles de gonadotropinas circulantes, las alteraciones hipotalámicas que impiden la supresión de las gonadotropinas o el aumento de aromatización de androstenediona a estrona.⁽¹¹⁾

Probablemente, la formación de quistes ováricos; así como el macroorquidismo en el varón, tengan como causa la estimulación directa de la hormona folículo estimulante (FSH) o de la subunidad alfa que se produce junto con la hipersecreción de TSH y que podría actuar sobre los receptores de FSH a nivel gonadal.^(16,17,18)

Los estudios de imágenes en estos pacientes muestran datos de gran valor diagnóstico. En el caso particular del estudio imagenológico de la hipófisis, esta puede estar difusamente aumentada de tamaño a consecuencia de la hiperproducción de TSH y evidenciar un

incremento de los diámetros de la silla turca (como ocurrió en la paciente que se presenta) e incluso, producir síntomas compresivos que simulan un “macroadenoma hipofisario” por hiperplasia de células secretoras de TSH.^(11,17,19,20)

Otro estudio de imágenes de gran valor es la ultrasonografía pélvica que puede mostrar la presencia de un útero con dimensiones acorde al estadio puberal en el que se diagnostique y ovarios puberales, multiquísticos o con quistes unilaterales (como la paciente descrita) o bilaterales de gran tamaño.^(3,17)

A pesar de que los programas neonatales de detección precoz de hipotiroidismo congénito permiten que esta causa de pubertad precoz periférica sea muy poco frecuente,⁽¹¹⁾ la aparición de hipotiroidismo primario en la primera infancia –no necesariamente congénito– es perfectamente posible. Lamentablemente, no reconocer oportunamente los innumerables eventos que ocasiona esta enfermedad puede determinar no solo el deterioro de la talla final o la aparición de pubertad precoz, sino comprometer ostensiblemente la salud de los pacientes que lo padecen.

No caben dudas que reconocer esta entidad es imprescindible. El tratamiento sustitutivo con levotiroxina sódica revierte los síntomas de pubertad precoz, los quistes ováricos y el aumento de tamaño hipofisario; mejora las funciones cognitivas y evita tratamientos absolutamente contraindicados como la extirpación de los quistes o el tratamiento quirúrgico de la hiperplasia hipofisaria.⁽²¹⁾

Solamente el reconocimiento oportuno y precoz de esta entidad en la infancia y su correcto manejo brindan un pronóstico favorable para la salud de los infantes que la padecen. Es por ello que consideramos de gran valor la presentación de este caso.

Referencias bibliográficas

1. Van Wyk JJ, Grumbach MM. Syndrome of Precocious menstruation and galactorrhea in juvenile hypothyroidism. An example of hormonal overlap in pituitary feedback. J Pediatr. 1960 [acceso: Feb 2018];57. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(60\)80250-8](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(60)80250-8).
2. Asirvatham AR, Mahadevan S, Balasubramaniam SK. Van Wyk-Grumbach syndrome: a case series and review of literature. International Journal of Scientific Research. 2018 [acceso: Feb 2018];7(2). Disponible en: www.csumed.org/xbwk/fileup/PDF/2016121366.pdf

3. Castet A, Arancibia M, Lacourt P, Rumie H, Basaure J. Síndrome Van Wyk- Grumbach: reporte de un caso. *Rev Chil Pediatr.* 2015 [citado Feb 2018];33. Disponible en: <http://www.sochipe.cl/Revista-Chilena-de-Pediatria-3B-2015/files/assets/basic-html/page34.html>
4. Moreno-Guzmán LS, Sandoval-Benítez M, Núñez-Hernández JA, Sánchez-Castillo JL. Virilización secundaria a hiperandrogenismo ovárico en síndrome de Van Wyk-Grumbach: reporte de un caso. *Arch Inv Mat Inf.* 2015 [acceso: Feb 2018];VII(3). Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/imi/imi-2015/imi153d.pdf>
5. Rosenfield RL, Barnes RB, Ehrmann DA. Hyperandrogenism, hirsutism, and polycystic ovary syndrome. En: Jameson JL, De Groot LJ, de Kretser DM, Giudice LC, Grossman AB, Melmed S, *et al.* *Endocrinology: Adult & Pediatric.* 7ma. ed. Philadelphia PA, USA: Elsevier; 2016. p. 2280.
6. Zhang H, Geng N, Wang Y, Tian W, Xue F. Van Wyk and Grumbach syndrome: two case reports and review of the published work. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014 [acceso: Feb 2018];40(2). Disponible en: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jog.12181>
7. Hachicha M, Maaloul I, Aissa K, Kamoun T, Aloulou H. Van Wyk-Grumbach syndrome: A rare cause of precocious puberty. *Presse Med.* 2018 [acceso: Jul 2018]. Disponible en: <http://www.emconsulte.com/en/article/1204091>
8. Bhatia R, Bhatia G. Van Wyk Grumbach syndrome- a case report. *Int J Contemp Pediatr.* 2016 [acceso: Feb 2018];3. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.18203/2349-3291.ijcp20160172>
9. Zhang S, Yang J, Zheng R, Jiang L, Wei Y, Liu G. Van Wyk-Grumbach syndrome in a male pediatric patient: A rare case report and literature review. *Exp Ther Med.* 2017 [acceso: May 2018];13(3). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5403655/>
10. Omran A, Peng J, Shrestha B, Ashhab MU, Yin F. Male Child with Van Wyk-Grumbach's Syndrome and Other Complications of Long-Standing Primary Hypothyroidism: A Case Report. *Case Reports in Pediatrics.* 2012 [acceso: Feb 2018]. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/cripe/2012/352751/>
11. Rodríguez Arnao MD, Rodríguez SA, Roldán MB, Molina HE. Pubertad precoz periférica. En: M. Pombo y cols. *Tratado de Endocrinología Pediátrica.* 4ta. ed. Madrid, España: McGraw-Hill/ Interamericana; 2009. p. 514-23.

12. Pozo Román J, Muñoz Calvo MT. Pubertad precoz y retraso puberal. *Pediatr Integral*. 2015 [acceso: Feb 2018]; XIX:(6). Disponible en: <http://www.pediatriaintegral.es/publicación-2015-07/pubertad-precoz-y-retraso-puberal/>
13. Matti M, Joshi S. Van Wyk-Grumbach syndrome: A Rare Result of Prolonged Hypothyroidism. *Pediatric Oncall*. 2014 [acceso Feb 2018];11. Disponible en: <http://www.pediatriconcall.com/Journal/Article/FullText.aspx?artid=849&type=J&tid=&imgid=&reportid=452&tbltype>
14. Hadj Kacem F, Kalthoum M, Ammar M, Sefi W, Mnif M, Abid M. Van Wyk and Grumbach Syndrome: An Unusual Presentation of Acquired Hypothyroidism. *J Endocrinol Diab*. 2017 [acceso: Jul 2018];4(3). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.15226/2374-6890/4/3/00179>
15. Sperling MA. Puberty and its disorders in the female. En: Rosenfield RL, Cooke DW, Radovick S. Puberty and its disorders in the female. In: *Pediatric Endocrinology: Fourth Edition*. Elsevier Inc; 2014. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-4858-7.00024-X>
16. Ryan GL, Feng X, d'Alva CB, Zhang M, Van Voorhis BJ, Pinto EM, *et al*. Evaluating the roles of follicle-stimulating hormone receptor polymorphisms in gonadal hyperstimulation associated with severe juvenile primary hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 [acceso: Dic 2017];92. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article/92/6/2312/2597967>
17. Waghmare M, Shah H, Kumbhar V, Jayaswal S. Van Wyk Grumbach syndrome - a rare association of a common prepubertal condition. *Int J Res Med Sci*. 2016 [acceso: Jul 2018];4:3616-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20162339>
<https://www.msjonline.org/index.php/ijrms/article/view/1183>
18. Ghaemi N, Vakili R, Bagheri S. Precocious Puberty: An Unusual Presentation of Hypothyroidism. *International Journal of Pediatrics*. 2013 [acceso: Marzo 2018];1(2). Disponible en: http://ijp.mums.ac.ir/article_2165.html
19. Shivaprasad KS, Dutta D, Jain R, Kumar M, Maisnam I, Biswas D, *et al*. Huge bilateral ovarian cysts in adulthood as the presenting feature of Van Wyk Grumbach syndrome due to chronic uncontrolled juvenile hypothyroidism. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013 [acceso: Feb 2018];17(Suppl1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24251145>
20. Moatassim Billah N, Kouarty HE, Dafiri R. A Rare Cause of Precocious Puberty and Massive Ovarian Cysts Associated with Hypothyroidism. *Open Journal of Clinical*

Diagnostics [Internet]. 2016 [citado marzo 2018];6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4236/ojcd.2016.61001>

21. Iqbal MZ, Saleem M, Shahzad ZA. A case of Van Wyk-Grumbach syndrome. APSP J Case Rep. 2013 [acceso: Feb 2018];4(2). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3754409/>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de interés.

Contribución de los autores

Julieta García Sáez con la contribución de *Anyelín Rodríguez Sobrino* e *Hilda Elena Rodríguez Versón* realizaron el diagnóstico de la enfermedad.

Carmen Margarita López García y *Gretsy Arcas Ermeso* realizaron la evaluación de los parámetros hematológicos y de citogenética, respectivamente.

Leidelen Esquivel Sosa realizó los estudios de imágenes.

Merlin Gari Llanes tuvo a su cargo la evaluación cardiovascular de la paciente.

Todos los autores contribuyeron a la redacción y revisión final del manuscrito.