

Síndrome de Kocher-Debré-Semelaigne asociado a una hiperplasia hipofisaria. Estudio de un caso infrecuente

M.D. Ariza Mateos, A. Cruz Rodríguez, L. López-Canti Morales, M. Navarro Villén
Servicio de Endocrinología Pediátrica. UGC de Pediatría y Neonatología. Hospital Universitario de Valme. Sevilla

Resumen

Introducción: El síndrome de Kocher-Debré-Semelaigne (KDSS) es un raro trastorno que se caracteriza por la asociación de un hipotiroidismo de larga evolución con una pseudohipertrofia muscular de inicio en la infancia.

Caso clínico: Se expone un caso infrecuente de KDSS asociado a una hiperplasia hipofisaria tirotrópica diagnosticado en nuestro hospital, así como su manejo diagnóstico y terapéutico y su evolución.

Conclusión: Hemos encontrado en la bibliografía previa sólo un caso de asociación entre el KDSS y el crecimiento hipofisario.

Palabras clave

Síndrome de Kocher-Debré-Semelaigne, hipotiroidismo, debilidad muscular, hiperplasia hipofisaria

Abstract

Title: Kocher-Debré-Semelaigne syndrome associated to pituitary hyperplasia. A rare case report

Introduction: Kocher-Debré-Semelaigne syndrome (KDSS) is a rare disorder characterized by associating a longstanding hypothyroidism with muscle pseudohypertrophy which starts in childhood.

Case report: A rare case of KDSS associated to a pituitary growth has been diagnosed in our hospital. Its diagnostic, therapeutic management and evolution is reported.

Conclusion: We have found in previous literature really just a single case of association between KDSS and pituitary growth.

Keywords

Kocher-Debré-Semelaigne syndrome, hypothyroidism, muscular weakness, pituitary growth

Introducción

El síndrome de Kocher-Debré-Semelaigne (KDSS) es una rara asociación de hipotiroidismo moderado o severo de larga evolución no tratado, pseudohipertrofia muscular difusa y debilidad muscular predominantemente proximal, que se presenta en la edad pediátrica^{1,2}.

Es más prevalente en varones entre los 18 meses y 10 años de edad, aunque se han descrito casos en edades más tempranas, incluso en el periodo neonatal³. Aunque no se conoce su incidencia real, se estima que la hipertrofia muscular podría ser inferior al 10% de los pacientes con un hipotiroidismo miopático⁴.

Se desconocen los mecanismos concretos que producen este síndrome¹. Sin embargo, se postula que, dado que las hormonas tiroideas están implicadas en las funciones metabólicas de las células, entre ellas la célula muscular, el metabolismo de los hidratos de carbono podría verse afectado. Esto se manifiesta con un incremento del glucógeno intracelular, del tejido conectivo y un depósito de mucopolisacáridos en el músculo, lo que puede dar la apariencia de hipertrofia muscular. A su vez, también se ha encontrado cierta relación con la consanguinidad de los padres³.

Se debe sospechar en pacientes con una clínica compatible, y realizar una determinación tanto de la tirotrópina (TSH), en la que se detectará un aumento, como de las hormonas tiroideas, que estarán disminuidas. Otro dato de laboratorio característico es el aumento de la creatinina (CK), pero en menor medida que en las distrofias musculares. El electromiograma es normal en aproximadamente la mitad de los pacientes, mientras que en el resto puede mostrar un incremento de los potenciales polifásicos de baja amplitud y, excepcionalmente, un aumento de la actividad de inserción. Igualmente, la biopsia muscular puede mostrar ligeras alteraciones inespecíficas o ser rigurosamente normal¹.

El tratamiento del hipotiroidismo con hormonas tiroideas provoca una rápida mejoría clínica y una normalización analítica^{1,5}.

Material y métodos

Se presenta el caso de una niña de 10 años, nacida en nuestro medio, atendida en las consultas externas de endocrinología pediátrica debido a un estancamiento del crecimiento y un aumento considerable de peso (20 kg) de 2 años de evolución. Esta clínica se acompañaba de astenia, hipoactividad, leve estreñimiento, aumento del vello en la espalda y discreto dolor muscular, sin calambres ni cansancio muscular. No había sufrido cefalea. Unos 4-5 meses antes de la consulta presentó un episodio de menarquia aislada.

Entre los antecedentes familiares sólo cabe destacar varios familiares maternos, de sexo femenino, con patología tiroidea sin filiar.

Los antecedentes personales de la paciente no revelaban nada reseñable. El parto fue a término, con un peso al nacer adecuado para su edad gestacional.

En la exploración realizada en la primera consulta presentaba un buen estado general. Destacaba una apariencia hercúlea con aspecto musculoso, predominantemente de las extremidades inferiores (figura 1) y, a su vez, una debilidad muscular proximal y de los miembros inferiores. Los reflejos osteotendinosos eran normales. El desarrollo puberal mostraba un estadio Tanner mamario 2, con una evidente lipomastia, y un estadio 1 del vello pubiano. Presentaba una distribución anómala del vello en la espalda, así como una dentición tardía (cambio de sólo 2 piezas dentales). Por otro lado, no se apreció bocio en el cuello ni retraso mental. Se registró una talla de 127 cm (percentil 2,56; desviación estándar [DE]= -1,95), un peso de 41.800 g (percentil 70,9; DE= +0,55), un índice de masa corporal (IMC) de 25,9 (DE: +2,07) y una presión arterial de 113/76 mmHg (percentil 95).

Resultados

Pruebas complementarias al inicio del estudio:

- Pruebas de laboratorio. Niveles plasmáticos elevados de TSH (752 μ UI/mL [valores normales: 0,12-5]), CK (1.203 U/L [10-190]), CK MB (36 U/L [0-25]), colesterol (643 mg/dL [80-200]), triglicéridos (1.748 mg/dL [50-150]) y anticuerpos antitiroideos (antiperoxidasa



Figura 1. Apariencia de la paciente en el momento del diagnóstico del síndrome de Kocher-Debré-Semelaigue

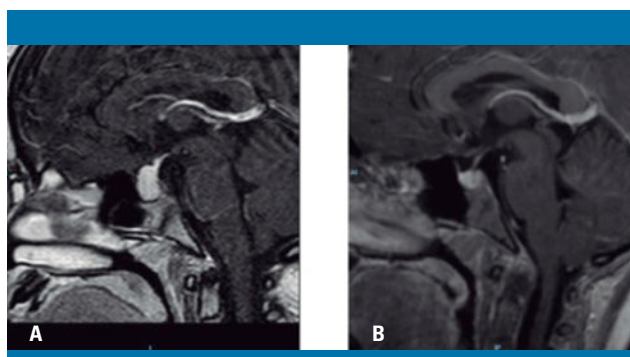


Figura 2. Resonancia magnética cerebral en el momento del diagnóstico (A) y tras 3 meses de tratamiento con levotiroxina (B)

tiroidea 351 UI/mL [0-34]; antitiroglobulina 809 UI/mL [0-115]) y niveles descendidos de hormonas tiroideas (T4L 0,07 ng/dL [0,97-1,67]; triyodotironina 0,4 pg/mL [2,30-4,20]). Se obtuvieron resultados normales en el hemograma, función renal, iones, ferritina, glucosa basal, GH (basal y tras el ejercicio), estradiol, testosterona, 17-hidroxiprogesterona, androstendiona, dehidroepiandrosterona, insulina y HOMA.

• Pruebas de imagen:

- Ecografía tiroidea: tamaño del tiroides dentro de la normalidad, con ecogenicidad disminuida y mínimo aumento de la vascularización; presencia de un pequeño quiste tirogloso.
- Gammagrafía tiroidea con Tc-99: captación glandular claramente disminuida.
- Ecografía abdominal y pélvica: esteatosis hepática de grado I-II; resto sin hallazgos patológicos.
- Radiografía de la muñeca: edad ósea de 7,6 años.
- Resonancia magnética (RM) con contraste: silla turca aumentada de tamaño y ocupada por una lesión (14,5 × 9,6 × 15,9 mm) de morfología bilobulada, con realce homogéneo tras la administración de gadolinio intravenoso; quiasma óptico no afectado (figura 2A).
- Campimetría automatizada: sin alteraciones relevantes.

Con estas pruebas se estableció el diagnóstico de KDSS por tiroiditis de Hashimoto, con hipotiroidismo primario de larga evolución no tratado e hiperplasia hipofisaria difusa reactiva. A las 48 horas del inicio del estudio hospitalario, ante nuestra sospecha clínica, se inició el tratamiento con levotiroxina con buena respuesta, apreciándose una rápida disminución del peso.

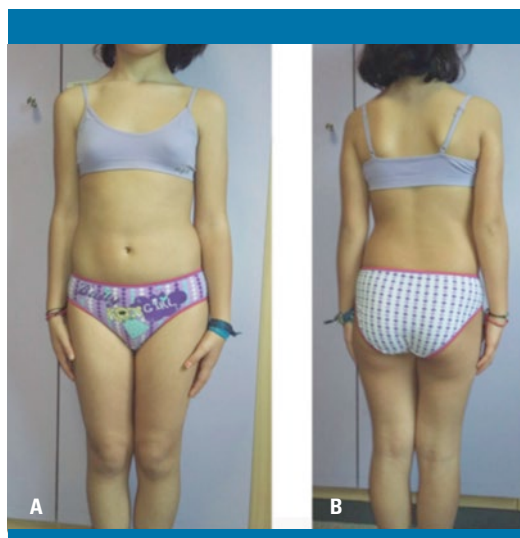


Figura 3. Apariencia de la paciente tras 1 año de tratamiento con levotiroxina

A los 2 meses del inicio del tratamiento se normalizaron los niveles séricos de hormonas tiroideas, TSH, colesterol, triglicéridos y CK; además, se apreció un aumento de la altura de 4 cm y una pérdida de peso de aproximadamente 7 kg. Desde los 3 meses se observó una normalización hipofisaria mediante RM cerebral (figura 2B), que se ha mantenido en los controles posteriores hasta la fecha. A los 10 meses del tratamiento se confirmó en las consultas externas de endocrinología pediátrica el mantenimiento de la normalización de los valores analíticos, una disminución del peso total de 5 kg, un aumento de 14 cm de la talla (figuras 3 y 4), una disminución del vello en la espalda, un cambio de todas sus piezas dentales y la ausencia de astenia. Por otro lado, se realiza un seguimiento en el servicio de neurocirugía, donde, tras valorar la resolución del crecimiento hipofisario, se continuarán realizando RM cerebrales seriadas para valorar el recrecimiento de la hipófisis.

Discusión

Existen muy pocos casos registrados en la bibliografía de KDSS, y más raro es encontrar alguno en los países occidentales actualmente, ya que la de-

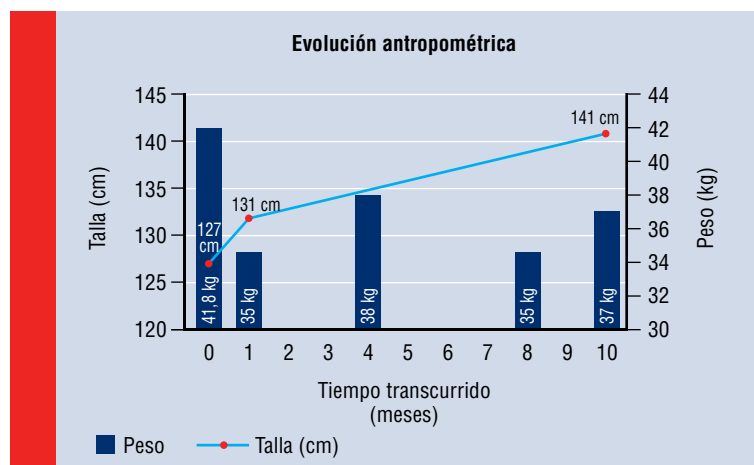


Figura 4. Evolución en el tiempo del peso y la talla de la paciente desde el inicio del tratamiento con levotiroxina

tección precoz de las enfermedades metabólicas congénitas en los recién nacidos no deja evolucionar el hipotiroidismo congénito durante largo tiempo².

La asociación entre la afectación hipofisaria y el KDSS es extremadamente infrecuente. En nuestra revisión sólo hemos encontrado un caso en la bibliografía con este síndrome y afectación hipofisaria (macroadenoma), que tras tratamiento con L-tiroxina presentó también una respuesta rápidamente favorable⁶.

Al inicio de este caso se describió una imagen en la RM cerebral sugestiva de macroadenoma hipofisario, principalmente por la mayor prevalencia de esta entidad en los niños. Sin embargo, después de documentarse el hipotiroidismo primario, y dada la involución de la imagen con el tratamiento con levotiroxina, se terminó por describir como una hiperplasia hipofisaria difusa que simulaba un macroadenoma, del que es indistinguible mediante pruebas de imagen de alta resolución⁷. Los datos que apoyan el diagnóstico definitivo son la positividad de los anticuerpos antitiroideos, la gammagrafía compatible con la tiroiditis de Hashimoto y la normalización clínica y analítica tras la introducción del tratamiento con hormonas tiroideas. Otro dato más que apoyaría el diagnóstico de hiperplasia hipofisaria reactiva es que, a pesar de apreciarse en la RM un crecimiento difuso de la hipófisis, no ha habido alteración de otras hormonas hipofisarias, sólo un aumento exclusivo de TSH. Para establecer el diagnóstico de certeza se debería realizar un análisis histológico, pero no es recomendable porque presenta poca rentabilidad riesgo/beneficio. Aunque la prevalencia de la asociación con la afectación hipofisaria es infrecuente, es muy recomendable realizar una RM cerebral para descartarla, así como la afectación de las estructuras próximas a la hipófisis, y hacer controles seriados tras el tratamiento para confirmar una evolución favorable. Consideramos que pueden existir más casos de los descritos en la bibliografía, por no haberse realizado en éstos ninguna prueba de imagen y haber presentado una buena evolución clínica.

La hiperplasia hipofisaria puede explicarse porque la falta de inhibición hipotálamo-hipofisaria por la tiroxina puede originar una sobreproducción de hormona liberadora de tirotrópina (TRH) y, por tanto, un incremento de TSH, que puede generar un crecimiento hipofisario⁸.

Los síntomas más frecuentes del KDSS, junto con los típicos del hipotiroidismo, son la seudohipertrofia y la debilidad muscular. Las proporciones corporales más pequeñas en los niños, el menor contenido de grasa y el mixedema aportan una apariencia atlética o hercúlea a estos pacientes, en marcado contraste con la miopatía tiroidea que se aprecia en los adultos, en el que el desgaste y la atrofia son más comunes². Tal como sucede en la paciente de este caso, el hipotiroidismo severo también puede presentar efectos perjudiciales en el desarrollo de los dientes y dar lugar a la retención prolongada de la dentición primaria³. Existen casos en la bibliografía de KDSS asociados a otra sintomatología, aparte de la típica descrita previamente, que esta paciente no presentaba: manifestaciones orofaciales³, rabdomiolisis⁹, cardiomiopatía arritmogénica del ventrículo derecho¹⁰, seudopubertad precoz¹¹ y coagulación intravascular diseminada¹².

El diagnóstico de sospecha es fundamentalmente clínico y analítico, apoyado por la respuesta favorable al tratamiento con hormonas tiroideas. Sin embargo, hay que realizar otras pruebas complementarias para excluir otros posibles diagnósticos. Es imprescindible realizar una prueba de imagen cerebral y tiroidea. Los niveles plasmáticos de CPK están elevados, pero en menor proporción a los observados en las distrofias musculares primarias, que son las patologías clínicamente más cercanas al KDSS, teniendo en cuenta el grupo de edad. Además, en el KDSS los cambios distróficos normalmente no se aprecian en la biopsia, a diferencia de los trastornos musculares primarios, que pueden confirmar el diagnóstico².

El tratamiento con levotiroxina en las dosis habituales es el de elección, con una respuesta muy favorable. Se suele apreciar una rápida mejoría clínica en los pacientes, aunque la debilidad muscular se puede normalizar más lentamente¹. En la mayoría de los pacientes la recuperación es total con el tratamiento adecuado, excepto por la altura final, que puede estar levemente disminuida². Únicamente se ha descrito en la literatura un caso de un paciente con debilidad muscular persistente a los 6 años del inicio del tratamiento¹. El tratamiento quirúrgico estaría indicado en el caso de afectación hipofisaria que afecte también a las estructuras vecinas y no presente buena respuesta clínica al tratamiento médico.

Conclusiones

Este cuadro clínico es compatible con una tiroiditis de Hashimoto como causa de hipotiroidismo de larga evolución, ocasionando una seudohipertrofia muscular (asociación denominada KDSS) y un crecimiento reactivo de la hipófisis de forma difusa.

Aunque es muy rara la asociación entre la afectación hipofisaria y el KDSS, es necesario realizar una prueba de imagen cerebral con RM para descartarla. Una vez diagnosticada, deberían efectuarse RM cerebrales seriadas para controlar la evolución de la afectación hipofisaria.

El tratamiento con levotiroxina ha conseguido la regresión de la hiperplasia hipofisaria y la resolución del hipotiroidismo, aunque el intervalo de tiempo para la normalización tras el tratamiento hormonal no está aún bien definido. ■

Bibliografía

1. Marc L Miller, Devon I Rubin. Hypothyroid myopathy. Uptodate. 2015.
2. Shaw C, Shaw P. Kocher-Debré-Semelaigne syndrome: hypothyroid muscular pseudohypertrophy: a rare report of two cases. *Case Rep Endocrinol.* 2012; 2(012): 153143.
3. Panat SR, Jha PC, Chinnannavar SN, Chakarvarty A, Aggarwal A. Kocher-Debré-Semelaigne syndrome: a rare case report with orofacial manifestations. *Oman Med J.* 2013; 28(2): 128-130.
4. Uzun H, Targan S, Çorumlu O, Aktaş A, Atlıhan F. Report of two cases of Kocher-Debré-Semelaigne syndrome. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi.* 2005; 3: 25-27.
5. Mehrotra P, Chandra M, Mitra MK. Kocher-Debré-Semelaigne syndrome: regression of pseudohypertrophy of muscles on thyroxine. *Arch Dis Child.* 2002; 86: 224.
6. Hierro FR, Ferrer A. Adenoma hipofisario secundario a hipotiroidismo primario. *Acta Pediatr Esp.* 1990; 48: 450-454.
7. Nicholas WC, Russell WF. Primary hypothyroidism presenting as a pituitary mass. *J Miss State Med Assoc.* 2000; 41: 511-514.
8. Franceschi R, Rozzanigo U, Failo R, Bellizzi M, Di Palma A. Pituitary hiperplasia secondary to acquired hypothyroidism: case report. *Ital J Pediatr.* 2011; 37: 15-18.
9. Cimpek EA, Şen Y, Yuca SA, Çam D, Gür C, Peru H. Kocher-Debré-Semelaigne syndrome with rhabdomyolysis and increased creatinine. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2015; 28(11-12): 1.383-1.385.
10. Moorthy N, Dabadghao P, Kapoor A. Kocher-Debré-Semelaigne syndrome with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a hitherto unrecognized association. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012; 16(6): 1.032-1.034.
11. Oden Akman A. Association of Van Wyk Grumbach and Debré-Semelaigne syndromes with severe hypothyroidism. *North Am Soc Pediatr Adolesc Gynecol.* 2015; 28(6): e161-e163.
12. Guimarães ND, Espindula AP, Rocha LP, Olegário JG, Abate DT, Silva RC, et al. Kocher-Debré-Sémelaigne syndrome diagnosed by autopsy associated with disseminated intravascular coagulation. *Ann Diagn Pathol.* 2012; 16(1): 54-58.