



**INSTITUTO LATINO-AMERICANO DE
CIÊNCIAS DA VIDA E DA NATUREZA
(ILACVN)**

MEDICINA

**DIAGNÓSTICO PRECOCE, TRATAMENTO E PROGNÓSTICO DA SÍNDROME DE
VAN WYK-GRUMBACH
UM RELATO DE CASO**

**MARIA DE LOS ANGELES MANCUELLO
RIVAS**

Foz do Iguaçu
2025

**DIAGNÓSTICO PRECOCE, TRATAMENTO E PROGNÓSTICO DA SÍNDROME DE
VAN WYK-GRUMBACH
UM RELATO DE CASO**

**MARIA DE LOS ANGELES MANCUELLO
RIVAS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza da Universidade Federal da Integração Latino-Americana, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Orientador: Profa. Rosana Álvarez Callejas

Foz do Iguaçu
2025

MARIA DE LOS ANGELES MANCUELLO RIVAS

**DIAGNÓSTICO PRECOCE, TRATAMENTO E PROGNÓSTICO DA SÍNDROME DE
VAN WYK-GRUMBACH:
UM RELATO DE CASO**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Latino-Americano de
Ciências da Vida e da Natureza da
Universidade Federal da Integração Latino-
Americana, como requisito parcial à obtenção
do título de Bacharel em Medicina.

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof. Rosana Álvarez Callejas
UNILA

Foz do Iguaçu, 5 de maio de 2025.

Dedico todo e qualquer sucesso aos meus pais, a vocês que sonharam comigo, mesmo quando o mundo parecia duvidar. Se hoje eu chego até aqui é porque vocês sempre estiveram lá, mesmo quando eu me perdi de mim. Esta conquista é inteiramente de vocês, com todo o amor que mora em mim.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, minha base, meu exemplo e maior orgulho. Obrigada por cada palavra de incentivo, cada gesto de amor e cada sacrifício silencioso feito por mim. Este trabalho é tão de vocês quanto meu.

Aos meus irmãos, por caminharem ao meu lado sempre. Em cada conquista minha, há um pouco de vocês.

À minha segunda família, a família Girardi, escolhida pelo coração, que me acolheu com tanto carinho e me apoiou de forma genuína. O afeto de vocês foi combustível nos momentos mais difíceis.

Ao Nicholas, companheiro fiel de cada passo, cada desafio e cada superação, sua presença foi luz e refúgio.

Aos amigos que estiveram presentes ao longo dessa jornada, especialmente ao Walter, minha dupla de risos, lágrimas, madrugadas de desespero e nos momentos felizes de conquistas. Vocês tornaram tudo mais leve e especial.

Aos professores e orientadores, por acreditarem no meu potencial e me conduzirem com paciência, conhecimento e generosidade.

A todos que caminharam comigo até aqui, mas, principalmente àqueles que me sustentaram quando eu pensei em desistir. Este trabalho é nosso.

Non est ad astra mollis e terris via.
Sêneca

RESUMO

A Síndrome de Van Wyk-Grumbach é uma condição endocrinológica rara, associada ao hipotireoidismo primário, que apresenta manifestações clínicas de telarca precoce em meninas, ganho de peso, bromidrose puberal, atraso no crescimento, e constipação. Este relato de caso se trata de uma paciente pediátrica, gênero feminino, com 7 anos de idade e em acompanhamento pela endocrinopediatria desde os 5 anos por quadro de telarca precoce, bromidrose axilar e obesidade, sendo diagnosticada a tempo que a permitiu responder satisfatoriamente ao plano terapêutico com Levotiroxina Sódica 88 mcg; que demonstrou involução mamária do estadiamento de Tanner, além de cessar a bromidrose axilar e melhorar da obesidade. O objetivo foi revisar os aspectos clínicos e diagnósticos da Síndrome de Van Wyk-Grumbach, enfatizando a importância do diagnóstico precoce e da terapêutica adequada. Os exames laboratoriais de investigação revelaram níveis alterados confirmando o diagnóstico da doença, junto as manifestações clínicas, aos 5 anos de idade. O tratamento da síndrome foi eficaz, centrado na reposição de levotiroxina para corrigir o hipotireoidismo. A restauração dos níveis normais de hormônios tireoidianos levou à regressão dos sintomas e à resolução da telarca precoce. O estudo de caso demonstrou que, com o tratamento adequado, os níveis de TSH se normalizaram levando a resolução do quadro de puberdade precoce.

Palavras-chave: Telarca; puberdade precoce; hipotireoidismo primário; síndrome de Van Wyk-Grumbach; endocrinologia pediátrica; relato de caso.

RESUMEN

El síndrome de Van Wyk-Grumbach es una condición endocrinológica rara asociada al hipotiroidismo primario, que se manifiesta clínicamente con telarquia precoz en niñas, aumento de peso, bromhidrosis puberal, retraso en el crecimiento y estreñimiento. El presente estudio tiene como objetivo revisar los aspectos clínicos y diagnósticos del síndrome, destacando la importancia del diagnóstico temprano y del tratamiento adecuado. Se relata el caso de una paciente pediátrica femenina de siete años de edad, acompañada por endocrinopediatría desde los cinco años debido a telarquia precoz, bromhidrosis axilar y obesidad. Las pruebas laboratoriales demostraron alteraciones compatibles con hipotiroidismo primario, lo que, junto con las manifestaciones clínicas, permitió el diagnóstico. El tratamiento fue realizado con Levotiroxina Sódica a una dosis de 88 microgramos diarios, con buena respuesta clínica. Se observó involución mamaria en la estadificación de Tanner, cese de la bromhidrosis axilar y mejoría significativa de la obesidad. La normalización de los niveles de TSH evidenció la eficacia del tratamiento instaurado, llevando a la resolución del cuadro de pubertad precoz. El estudio confirma que el diagnóstico precoz y la terapéutica adecuada con reposición hormonal son fundamentales para el manejo exitoso del síndrome de Van Wyk-Grumbach, previniendo complicaciones futuras en el crecimiento y desarrollo de los pacientes afectados.

Palabras clave: Telarquia; pubertad precoz; hipotireoidismo primario; síndrome de Van Wyk-Grumbach; endocrinología pediátrica; relato de caso.

ABSTRACT

Van Wyk-Grumbach Syndrome is a rare endocrinological condition associated with primary hypothyroidism, characterized by clinical manifestations such as precocious thelarche in girls, weight gain, pubertal bromhidrosis, growth delay, and constipation. This case report concerns a infant female patient, 7 years old, who had been under follow-up with pediatric endocrinology since the age of 5 due to early thelarche, axillary bromhidrosis, and obesity. She was diagnosed in time to respond satisfactorily to the therapeutic plan with 88 mcg of Levothyroxine Sodium, which resulted in mammary involution according to Tanner staging, cessation of axillary bromhidrosis, and improvement of obesity. The objective was to review the clinical and diagnostic aspects of Van Wyk-Grumbach Syndrome, emphasizing the importance of early diagnosis and appropriate therapy. Investigation through laboratory exams showed altered hormonal levels, confirming the disease diagnosis, along with the beginning of clinical manifestations at 5 years of age. The treatment was effective, focusing on levothyroxine replacement to correct hypothyroidism. Restoration of normal thyroid hormone levels led to regression of symptoms and resolution of precocious thelarche. The case study demonstrated that with proper treatment, TSH levels normalized, leading to the resolution of the precocious puberty condition.

Key words: Thelarche; precocious puberty; primary hypothyroidism; Van Wyk-Grumbach syndrome; pediatric endocrinology; case report.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | |
|---|----|
| Figura 1 – Evolução ponderal da paciente 0-5 anos | 15 |
| Figura 2 – Evolução ponderal da paciente 5-7 anos | 15 |
| Figura 3 – Evolução estatural da paciente 0-5 anos | 16 |
| Figura 4 – Evolução estatural da paciente 5-7 anos | 16 |

LISTA DE QUADROS

| | |
|---|----|
| Quadro 1 – Lista de exames laboratoriais | 18 |
|---|----|

SUMÁRIO

| | |
|------------------------------|----|
| INTRODUÇÃO | 12 |
| 2 Apresentação do caso..... | 14 |
| 3 Discussão..... | 20 |
| 4 Considerações finais | 23 |
| REFERÊNCIAS..... | 25 |

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Van Wyk-Grumbach (VWGS) é uma condição rara associada ao hipotireoidismo severo e de longa duração, com manifestações clínicas incomuns como puberdade precoce isossexual, atraso no crescimento e cistos ovarianos em meninas, além de macroorquidia em meninos (COLLET, NELSON & BEAU, 2024). A síndrome foi descrita pela primeira vez em 1960 por Van Wyk e Grumbach, demonstrando a complexa interação entre os eixos tireoidiano e gonadal, desafiando o entendimento tradicional sobre o impacto do hipotireoidismo na maturação sexual (ARELLANO-LLAMAS *et al.*, 2024).

O hipotireoidismo infantil geralmente provoca atraso no crescimento, fadiga, ganho de peso e pele seca. Entretanto, na síndrome de Van Wyk-Grumbach, o déficit hormonal prolongado resulta em superestimulação da hipófise, levando a níveis elevados de hormônios gonadotrópicos, o hormônio folículo-estimulante e o hormônio luteinizante (FSH e LH), ativando precocemente as gônadas de maneira inadequada. Em meninas, isso resulta em desenvolvimento mamário precoce e cistos ovarianos volumosos, enquanto em meninos, ocorre aumento testicular sem o desenvolvimento puberal esperado (RATHOD *et al.*, 2024). Esse quadro clínico frequentemente leva a erros diagnósticos, como suspeita de tumores ovarianos ou puberdade precoce central (ELOUALI *et al.*, 2024).

O diagnóstico da síndrome é desafiador e, frequentemente, retardado devido à apresentação clínica atípica. É importante que a avaliação do hipotireoidismo seja considerada em meninas com puberdade precoce e cistos ovarianos, já que o tratamento adequado com levotiroxina pode reverter rapidamente os sintomas gonadais e os cistos sem necessidade de intervenção cirúrgica (BAIOUMI, KOLENOVA & AVATAPALLE, 2024).

A Síndrome de Van Wyk-Grumbach é rara, e a subnotificação pode ser atribuída tanto à raridade do fenômeno quanto à falta de reconhecimento por parte dos profissionais de saúde (GEBREMICHAEL & TESFAYE, 2024). Este relato de caso tem como objetivo descrever um caso raro de VWGS em uma paciente pediátrica de 7 anos, destacando os sinais clínicos iniciais, como telarca precoce e bromidrose, e discutir a eficácia do tratamento com levotiroxina na reversão dos sintomas. Além disso, busca revisar a fisiopatologia da síndrome e enfatizar a importância de incluir a VWGS no diagnóstico diferencial de puberdade precoce em crianças, contribuindo

assim para o aumento da conscientização e aprimoramento do manejo clínico desta condição rara. Embora poucos casos tenham sido descritos na literatura, o reconhecimento precoce da síndrome é fundamental, pois a reposição hormonal com levotiroxina pode reverter completamente os sintomas gonadais sem a necessidade de intervenções cirúrgicas. A falta de familiaridade com essa condição entre profissionais de saúde frequentemente leva a diagnósticos errôneos, como tumores ovarianos, resultando em atrasos no tratamento adequado.

2 APRESENTAÇÃO DO CASO

Paciente, feminina, 7 anos e 1 mês, 29,8kg, 1,20m, em acompanhamento na sua 5ª (quinta) consulta na endocrinopediatria desde os 5 anos de idade por ter apresentado quadro de telarca precoce bilateral (Estágio M2 de Tanner) acompanhado de bromidrose axilar, histórico de múltiplos episódios de corrimento vaginal e infecções urinárias associados à constipação. Aos 2 anos e 6 meses foi diagnosticada com tireoidite de Hashimoto (hipotireoidismo primário) após queixa de ganho ponderal e alterações em exames laboratoriais do perfil tireoidiano.

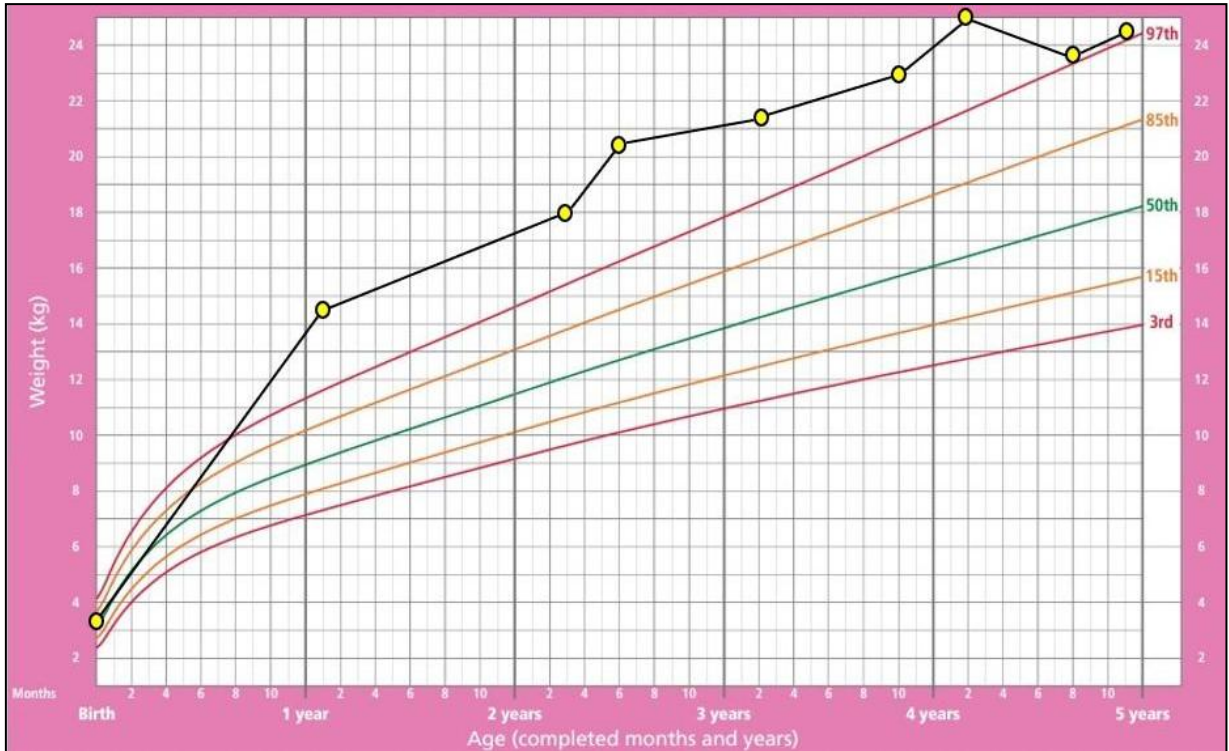
Após iniciar tratamento com uso de Levotiroxina Sódica na dose de 88 microgramas a paciente apresentou boa resposta terapêutica, com regressão do crescimento das mamas, passando do estágio M3 da escala de Tanner para o estágio M1, redução da bromidrose axilar e melhora nos sintomas de constipação. Também apresentou desenvolvimento cognitivo socioemocional adequado para idade; sem dificuldades nas tarefas domiciliares e/ou escolares, negando alterações comportamentais. Mantinha episódios recorrentes de corrimento vaginal, no entanto, negou aparecimento de acne, de pelos pubianos ou de menarca.

Segundo o histórico gestacional, a paciente fora classificada como gestação de alto risco, isso devido ao hipotireoidismo pré-gestacional e idade de sua genitora (37 anos à época). Foi uma gestação a termo, nascendo de parto normal, com peso ao nascimento de 3kg, e 40 cm de comprimento. Apresentou história de desenvolvimento neuropsicomotor dentro dos marcos etários, com desfralde aos 2 anos de idade. Ambos os genitores possuem comorbidade de hipotireoidismo. Genitora com histórico de menarca aos 12 anos de idade, sem gestações prévias ou abortos.

Ao exame físico, a antropometria foi de 1,20 m de altura e 29,8 kg de peso, com IMC=20,69, quando comparado com os dados das primeiras consultas, pode-se observar a evolução ponderal cronológica com melhora dos dados somatométricos.

Analisando as figuras 1, 2, 3 e 4 a seguir contendo as informações coletadas desde a primeira consulta, é possível ver uma evolução compatível com a faixa etária, no entanto ainda se mantendo próxima ao percentil máximo de peso para a idade e gênero.

Figura nº01 - Evolução ponderal da paciente, entre 0 e 5 anos de idade. (Percentil)



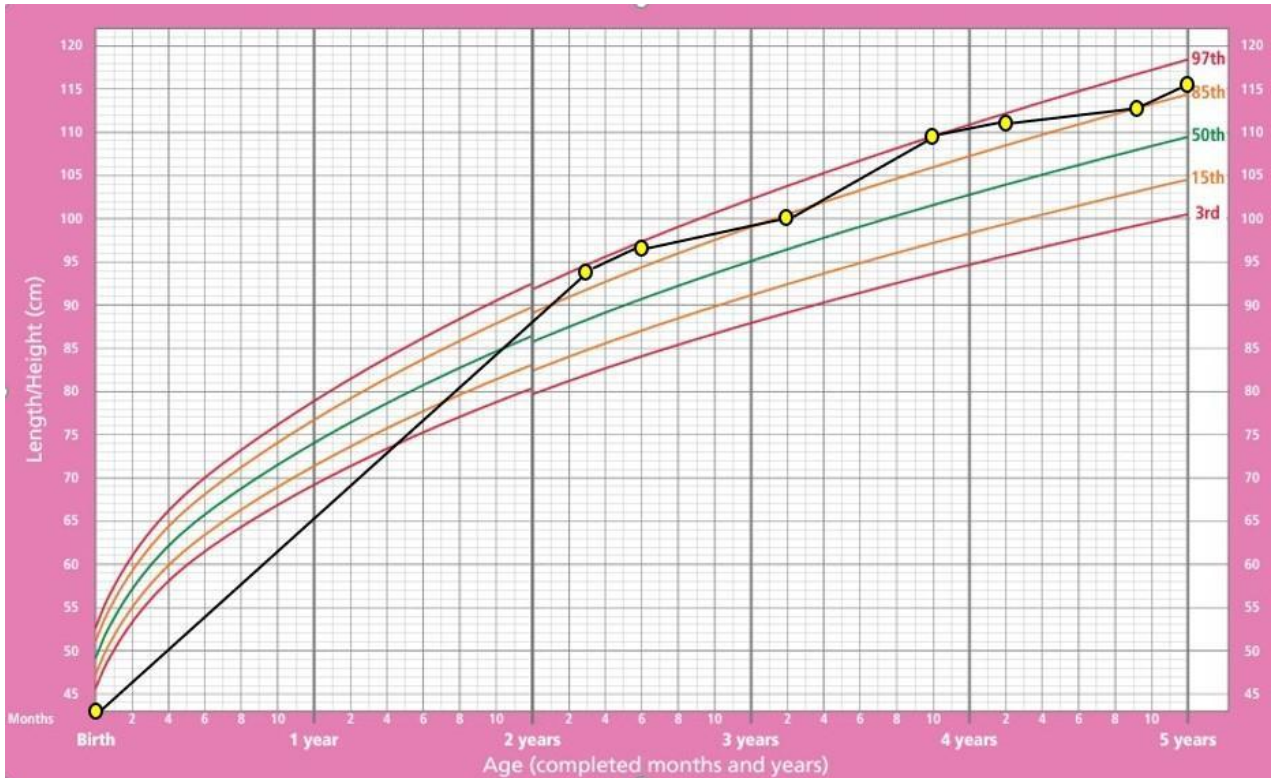
Fonte: Elaboração própria, gráfico adaptado da OMS (2024)

Figura nº02 - Evolução ponderal da paciente, entre 5 e 7 anos de idade. (Percentil)



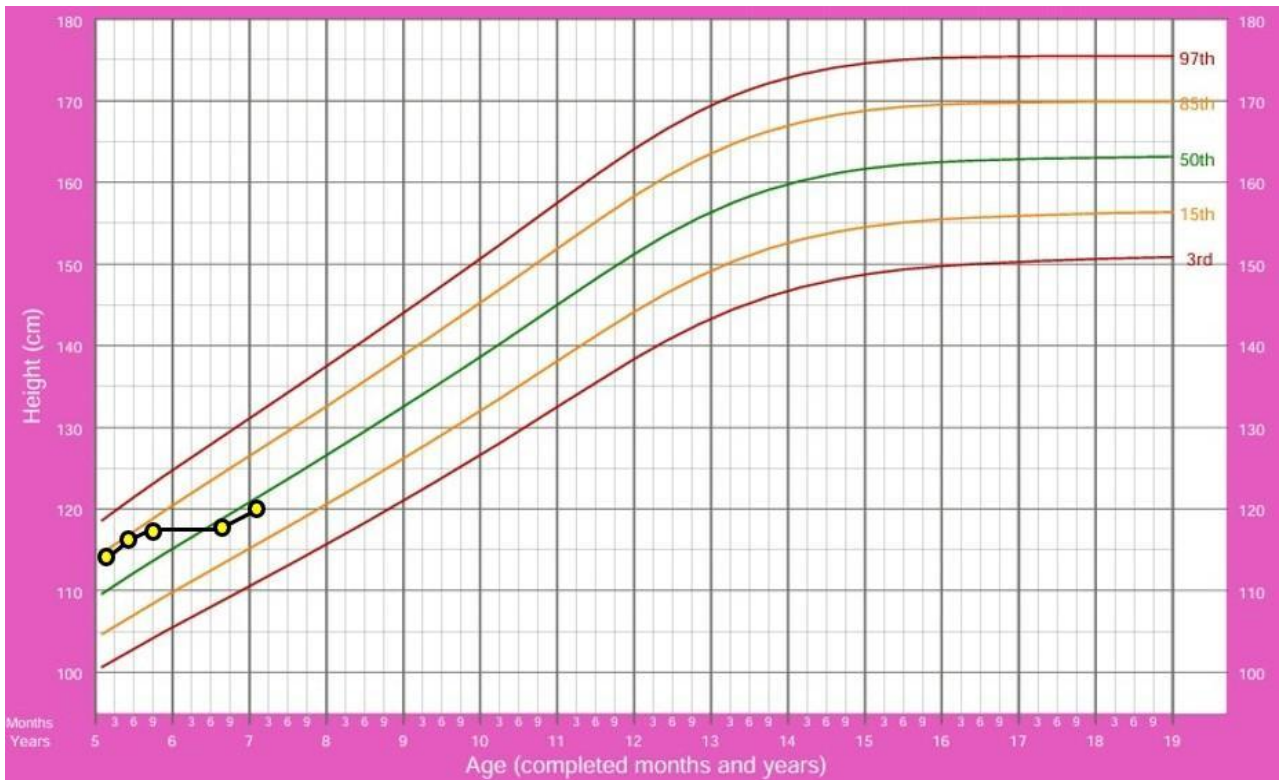
Fonte: Elaboração própria, gráfico adaptado da OMS (2024)

Figura nº03 - Evolução estatural da paciente, entre 0 e 5 anos de idade. (Percentil)



Fonte: Elaboração própria, gráfico adaptado da OMS (2024)

Figura nº04 - Evolução estatural da paciente, entre 5 e 7 anos de idade (Percentil)



Fonte: Elaboração própria, gráfico adaptado da OMS (2024)

Durante a avaliação a paciente apresentava-se ativa e reativa, em bom estado geral, hidratada, normocorada, acianótica, anictérica, afebril, e eupneica em ar ambiente. A ausculta cardiopulmonar era normal. A oroscopia e otoscopia não apresentaram alterações. A glândula tireoide era palpável, móvel à deglutição e sem presença de nódulos ou massas perceptíveis ao toque. As mamas com textura adequada, sem a presença de massas e sem galactorreia; com estadiamento M1 de Tanner, sendo previamente classificadas como M3, anterior ao tratamento com levotiroxina.

O exame físico abdominal apresentou abdome atípico, depressível, com ruídos hidroaéreos presentes, normotimpânico, indolor à palpação superficial e profunda, e sem massas e/ou visceromegalias palpáveis, à inspeção genital se observou genitália feminina típica, sem pelos pubianos e se mantendo em estágio P1 de Tanner quando comparado às consultas prévias. Quanto aos demais pontos de avaliação, a paciente apresentava pele íntegra, extremidades sem edemas, com pulsos simétricos, e sem empastamento.

Dentre os exames complementares analisados, os exames laboratoriais apresentaram T4 livre (tiroxina livre) com valor de 1,19 mg/dL e TSH (hormônio tireoestimulante) de 0,45 μ U/mL. Os exames de imagem realizados incluíram ecografia pélvica e ecografia tireoidiana. A ecografia pélvica apresentou-se normal, sem alterações. Por sua vez, a ecografia tireoidiana, realizada anteriormente, evidenciou uma tireoide de aspecto homogêneo, porém com dimensões aumentadas para a faixa etária, considerando-se a idade de 5 anos e 4 meses.

Além disso, foi solicitada uma radiografia para avaliação da densidade óssea aos 6 anos e 8 meses de idade, a qual demonstrou idade óssea compatível com a faixa etária de 5 anos.

Quadro nº01: Lista de exames laboratoriais de controle e diagnóstico.

| Exame | 13/11/2019 | 19/04/2022 | 25/11/2022 | 24/01/2023 | 20/03/2023 | 20/04/2023 | 18/10/2023 | 26/08/2024 | Valores de referência |
|---------------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|---|
| TSH | 9,82 μUI/mL | 1,88 μUI/mL | 37,61 μUI/mL | 21,43 μUI/mL | 10,24 μUI/mL | 1,52 μUI/mL | 3,07 μUI/mL | 0,45 μUI/mL | 0,70 a 6,40 μUI/mL |
| T4 Livre | | | 0,36 ng/dL | 1,14 ng/dL | 1,02 ng/dL | 1,18 ng/dL | 1,03 ng/dL | 1,19 ng/dL | 31 dias a 18 anos: 0,80 a 2,00 ng/dL |
| Glicose | | 71,1 mg/dL | | | | | 70,3 mg/dL | | 70,0 mg/dL a 99,0 mg/dL |
| T3 Total | | | 1,42 ng/mL | | | | | | 1 a 5 anos: 1,05 a 2,69 ng/mL 6 a 10 anos: 0,94 a 2,41 ng/mL |
| Anti-TPO | | | 186,80 UI/mL | | | 470 UI/mL | | | Inferior a 9,00 UI/mL |
| Tireoglobulina | | | 5,76 ng/mL | | | | | | 1,6 a 50,3 ng/mL |
| IGF-1 | | | | | 124 ng/mL | | | | 4 a 6 anos: 35 a 232 ng/mL 7 a 9 anos: 56 a 277 ng/mL |
| LH | | | | | 0,07 mUI/mL | 0,07 mUI/mL | | | Inferior ou igual a 0,30 mUI/ml |
| FSH | | | | | 1,40 mUI/mL | 1,98 mUI/mL | | | Até 4,78 mUI/mL |
| Estradiol | | | | | 19,0 pg/mL | 19,0 pg/mL | | | Entre 6 e 27 pg/mL |
| Anti-Tireoglobulina | | | | | | 54,1 UI/mL | | | Inferior a 4,5 UI/mL |
| Testosterona total | | | | | | 8 ng/dL | | | 0 a 7 anos: ≤ a 2,5 ng/dL 7 a 13 anos: 2,5 a 10,4 ng/dL |
| DHEAS | | | | | | 15 mcg/dL | | | 4 a 9 anos até 108 mcg/dL |
| Prolactina | | | | | | 8,9 ng/mL | | | 4 a 6 anos: 0,80 a 16,90 7 a 9 anos: 0,30 a 12,90 |
| Androstenediona | | | | | | 0,9 ng/mL | | | 5 a 7 anos: 11 a 79 ng/dL |
| ACTH | | | | | | 15 pg/mL | | | 7 a 63 pg/mL |
| 17-OH Progesterona | | | | | | 96 ng/dL | | | 3 A 14 anos: até 170 ng/dL |

Fonte: Elaboração própria, gráfico adaptado da OMS (2024)

A partir da análise do quadro acima, é possível observar os exames laboratoriais realizados inicialmente aos 2 e 4 anos de idade, juntamente com os resultados de exames posteriores, realizados para monitoramento dos níveis hormonais. Com base nesses exames e no quadro clínico relatado por familiares da paciente, foi diagnosticado o hipotireoidismo primário, sendo então iniciado o tratamento com levotiroxina sódica na dose de 88 microgramas, administrada por via oral, em jejum, 30 minutos antes da primeira refeição do dia, na forma de um comprimido diário.

Após o início do tratamento, foi agendada uma reavaliação clínica com intervalo de seis meses, além da solicitação de exames laboratoriais de controle. A dose inicialmente prescrita foi mantida, e tanto a genitora, bem como a paciente, receberam orientações quanto à forma correta de higiene pessoal, com o objetivo de prevenir novos episódios de infecções urinárias.

3 DISCUSSÃO

A Síndrome de Van Wyk-Grumbach, apesar de rara, apresenta um quadro clínico distintivo que deve ser prontamente reconhecido pelos profissionais de saúde para evitar intervenções desnecessárias e garantir o tratamento adequado. O hipotireoidismo prolongado, associado a sinais paradoxais de puberdade precoce e cistos ovarianos volumosos, frequentemente confunde o diagnóstico inicial, que tende a focar em patologias ginecológicas ou oncológicas (ARELLANO-LLAMAS *et al.*, 2024).

A combinação incomum de hipotireoidismo grave e manifestações paradoxais de puberdade precoce torna a Síndrome de Van Wyk-Grumbach um desafio diagnóstico. As hipóteses iniciais frequentemente incluem condições mais comuns, como tumores ovarianos, puberdade precoce verdadeira e disfunções do eixo hipotálamo-hipófise. Devido à raridade da síndrome e à sobreposição de sintomas com outras doenças ginecológicas e endócrinas, o diagnóstico é muitas vezes desviado para patologias não endocrinológicas, o que atrasa o reconhecimento e o tratamento corretos (GEBREMICHAEL & TESFAYE, 2024).

No tangente à fisiopatologia, estudos indicam que o mecanismo fisiopatológico da síndrome está intimamente ligado à disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide, levando a um aumento compensatório da secreção de hormônios gonadotróficos, como os hormônios folículo-estimulante e o luteinizante (FSH e LH). Esses hormônios, embora em níveis elevados, não resultam na maturação sexual completa, mas sim em uma ativação inadequada das gônadas. Este fenômeno tem sido descrito como uma ativação "incompleta", uma vez que, apesar da estimulação ovariana, as meninas permanecem com níveis séricos de estradiol insuficientes para o desenvolvimento completo da puberdade (ARELLANO-LLAMAS *et al.*, 2024).

O hipotireoidismo primário prolongado, é grave e provoca uma série de alterações neuroendócrinas que afetam a liberação de hormônios. Com a deficiência de hormônios tireoidianos, ocorre uma disfunção no feedback negativo normalmente exercido sobre a hipófise. Em resposta, a glândula hipofisária aumenta a secreção de FSH e LH na tentativa de estimular as gônadas e restaurar os níveis hormonais adequados. Essa resposta compensatória resulta em níveis elevados desses hormônios, mas sem a produção correspondente de hormônios sexuais, levando a um quadro de puberdade precoce ineficaz (GEBREMICHAEL & TESFAYE, 2024).

Além disso, a ativação do eixo gonadal pode ser influenciada por fatores como a presença de cistos ovarianos, que são frequentemente observados em meninas com a síndrome. Esses cistos podem resultar da estimulação ovariana, mas não têm a capacidade de gerar a maturação adequada dos folículos ovarianos, o que contribui para a persistência dos sintomas (RASTOGI, 2011). Essa ativação inadequada resulta em desenvolvimento mamário, sangramento vaginal e aumento dos ovários, sem a real progressão para uma puberdade completa e saudável (RASTOGI, 2011).

Entre as hipóteses diagnósticas iniciais, destacam-se os tumores ovarianos, especialmente em pacientes do sexo feminino, devido à presença de cistos ovarianos volumosos e puberdade precoce isossexual. A puberdade precoce central verdadeira também surge como uma hipótese diagnóstica, especialmente pela presença de sangramento vaginal e desenvolvimento mamário. No entanto, a ausência de níveis elevados de hormônios sexuais, como o estradiol, em conjunto com sinais clínicos de hipotireoidismo, deve levar à suspeita de uma causa endócrina subjacente (GEBREMICHAEL & TESFAYE, 2024). É neste contexto que o diagnóstico diferencial com a Síndrome de Van Wyk-Grumbach ganha importância, uma vez que a correção hormonal reverte os achados clínicos, sem necessidade de intervenções cirúrgicas (GEBREMICHAEL & TESFAYE, 2024).

Os critérios diagnósticos para a síndrome estão centrados na identificação de hipotireoidismo primário, associado à puberdade precoce ou sinais de maturação sexual inadequada, como o desenvolvimento de cistos ovarianos em meninas. Os exames laboratoriais revelam níveis aumentados de TSH, geralmente superiores a 100 $\mu\text{U/mL}$, com T4 livre baixo ou indetectável, confirmando o hipotireoidismo grave (GEBREMICHAEL & TESFAYE, 2024). Além disso, os níveis de gonadotrofinas (FSH e LH) estão elevados, embora os hormônios sexuais permaneçam baixos ou normais, configurando um quadro de ativação paradoxal do eixo gonadotrófico. A ultrassonografia pélvica ou abdominal frequentemente identifica cistos ovarianos de tamanho considerável e a presença de um útero não condizente com a idade da paciente, reforçando a necessidade de investigar uma etiologia endócrina (RASTOGI, 2011).

O tratamento da síndrome é simples e eficaz, centrado na reposição de levotiroxina para corrigir o hipotireoidismo. A restauração dos níveis normais de hormônios tireoidianos leva à regressão completa dos sintomas gonadais e à resolução dos cistos ovarianos em meninas, geralmente sem a necessidade de

qualquer intervenção cirúrgica (ARELLANO-LLAMAS *et al.*, 2024). Estudos de caso demonstram que, com o tratamento adequado, os níveis de TSH se normalizam, e os cistos ovarianos regridem espontaneamente em questão de meses (GEBREMICHAEL & TESHAYE, 2024). A puberdade precoce e outras manifestações da síndrome também são revertidas, reafirmando a importância de um diagnóstico precoce e do início imediato da terapêutica hormonal (ARELLANO-LLAMAS *et al.*, 2024).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora a apresentação clínica de fatores existentes na Síndrome de Van Wyk-Grumbach como, hipotireoidismo grave, sinais de puberdade precoce incompleta como presença de telarca na ausência de pelos púbicos e surgimento de cistos ovarianos volumosos, possam ser confundidos com outras patologias de origem oncológicas ou endocrinológicas, como tumores ovarianos e puberdade precoce verdadeira, a identificação correta da síndrome se torna crucial para evitar procedimentos cirúrgicos desnecessários e tratamentos inadequados.

A identificação de sinais específicos, como o aumento grave dos níveis de TSH combinado à deficiência de hormônios tireoidianos e a puberdade incompleta, deve orientar a investigação para uma causa endócrina subjacente. O desafio diagnóstico surge, no entanto, devido a semelhança com outras doenças e, frequentemente, devido à ausência de manifestações clínicas que caracterizam a condição base, o hipotireoidismo, como observado no caso em questão onde a paciente não manifestava queixas compatíveis com a deficiência hormonal.

Apesar da causa fisiopatológica da síndrome não estar completamente elucidada, acredita-se que esteja associada à disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide. Nesse contexto, a diminuição dos hormônios tireoidianos provoca a liberação de TRH e TSH por meio de um mecanismo de feedback negativo. O aumento dos níveis de TSH pode resultar em uma ativação inadequada das gônadas por esse hormônio, num fenômeno conhecido como "semelhante ao FSH", devido à similaridade estrutural entre os receptores de ambos os hormônios. Além disso, o TRH também pode promover o aumento dos níveis de FSH e estimular a secreção de prolactina, o que intensifica a sensibilidade dos ovários às gonadotrofinas e reduz a frequência dos pulsos de GnRH, resultando na inibição da estimulação de LH e na promoção do FSH.

No presente caso clínico, foi confirmado o diagnóstico de hipotireoidismo como causa dos demais sintomas de pseudo-puberdade precoce, evidenciado principalmente pela presença de níveis elevados de TSH e de T4 livre diminuído. Isso ocorreu mesmo na presença de concentrações normais de prolactina, FSH e estradiol, o que indica a relação do hipotireoidismo com a pseudo-puberdade precoce observada no exame clínico, sem influência do GnRH. O tratamento com levotiroxina mostrou-se eficaz, promovendo a normalização dos níveis hormonais e a regressão

dos cistos ovarianos, sem que fosse necessária a realização de demais tratamentos ou procedimentos invasivos. Esse resultado positivo destaca a relevância do diagnóstico diferencial e do tratamento do hipotireoidismo para a reversão do quadro clínico.

Em resumo, o caso enfatiza a importância de incluir a Síndrome de Van Wyk-Grumbach no diagnóstico diferencial de meninas que apresentam hipotireoidismo prolongado e puberdade precoce paradoxal. A identificação precoce da condição permite a implementação de um tratamento simples e eficaz, evitando intervenções invasivas e complicações desnecessárias. Portanto, é fundamental que os profissionais de saúde estejam cientes dessa condição rara, porém tratável, para assegurar um manejo terapêutico adequado e otimizar os resultados clínicos dos pacientes.

REFERÊNCIAS

- ARELLANO-LLAMAS, A.; HERNANDEZ-CABALLERO, A.; et al.** Van Wyk-Grumbach Syndrome and Gonadectomy. *Children*, v. 11, n. 7, 2024. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2227-9067/11/7/831>. Acesso em: 17 out. 2024.
- BAIOUMI, A.; KOLENOVA, A.; AVATAPALLE, H. B.** An unusual cause of bleeding in primary hypothyroidism. *Clinical Pediatric Endocrinology*, v. 33, n. 2, 2024. Disponível em: https://www.jstage.jst.go.jp/article/cpe/33/2/33_2023-0069/article/-char/ja/. Acesso em: 17 out. 2024.
- COLLET, V.; NELSON, J. R.; BEAU, C.** Van Wyk-Grumbach Syndrome: case report and review of the literature. *Belgian Journal of Paediatrics*, 2024. Disponível em: <https://orbi.uliege.be/bitstream/2268/320765/1/38-47-PB.pdf#page=48>. Acesso em: 17 out. 2024.
- ELOUALI, A.; OUERRADI, N.; BENHADDOU, H.; KAMAOU, I.** Van Wyk-Grumbach syndrome: The importance of thyroid function tests in a child presenting with multicystic ovaries. *International Journal of Pediatrics*, 2024. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2210261223012269>. Acesso em: 17 out. 2024.
- GEBREMICHAEL, A.; TESFAYE, W.** Diagnosis and treatment of congenital hypothyroidism presenting with isosexual puberty and bilateral ovarian mass. *Research Square*, 2024. Disponível em: <https://www.researchsquare.com/article/rs-4777243/latest.pdf>. Acesso em: 17 out. 2024.
- RATHOD, S.; JAJOO, S.; SHANOO, A.; DANDE, A.; KAPLISH, D.** Solving the Dilemma: Van Wyk-Grumbach Syndrome. *Cureus*, 2024. Disponível em: <https://www.cureus.com/articles/254406-solving-the-dilemma-van-wyk-grumbach-syndrome.pdf>. Acesso em: 17 out. 2024.
- RASTOGI, A. et al.** An unusual presentation of Van Wyk Grumbach Syndrome. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 2011.