

## Hipogonadismo hipogonadotrópico y diabetes mellitus tipo 1 en una niña con cariotipo normal

### Hypogonadotropic Hypogonadism and Type 1 Diabetes Mellitus in a Girl with Normal Karyotype

Manuel André Virú-Loza<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0001-6637-6463>

<sup>1</sup>Universidad San Ignacio de Loyola, Vicerrectorado de Investigación, Unidad de Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis. Lima, Perú.

\*Autor para la correspondencia: [mviru@usil.edu.pe](mailto:mviru@usil.edu.pe)

#### RESUMEN

**Introducción:** Entre las niñas con hipogonadismo hipogonadotrópico es infrecuente encontrar simultáneamente una diabetes mellitus tipo 1. Dentro de los diagnósticos diferenciales de las enfermedades que cursan con ambos desórdenes están el síndrome de Turner, el síndrome de Woodhouse-Sakati, el síndrome de delección recurrente del 17q12, desórdenes de diferenciación sexual, el síndrome poliglandular autoinmune tipo 2 e, incluso, una obesidad monogénica.

**Objetivo:** Discutir el caso de una niña con amenorrea primaria secundaria a hipogonadismo hipogonadotrópico, quien cursó con un cuadro de cetoacidosis diabética como debut de diabetes mellitus tipo 1.

**Presentación del caso:** Una paciente de 13 años fue llevada a un hospital por el diagnóstico de cetoacidosis diabética resuelta (debut de diabetes), amenorrea, úlcera sacra por presión grado 3 y retraso del desarrollo motor y del lenguaje. Al examen físico, no se encontró desarrollo mamario ni tampoco vello púbico (Estadio Tanner 1) y la paciente presentaba cuello corto. También se realizaron mediciones en sangre de cortisol, LH, FSH, estradiol, TSH, T4 libre, prolactina y PTH, a partir de las cuales se concluyó que la paciente tenía hipogonadismo hipogonadotrópico. Asimismo, se obtuvo un resultado de cariotipo normal

(46, XX). No se pudo continuar ampliando los estudios por inasistencia de la paciente a consulta, tras el alta médica.

**Conclusiones:** Ante la asociación de amenorrea primaria por hipogonadismo hipogonadotrópico y diabetes mellitus tipo 1, se debe plantear la posibilidad de cuadros sindrómicos y realizar un estudio genético. En países como Perú se debe facilitar el acceso a pruebas genéticas.

**Palabras clave:** hipogonadismo; diabetes mellitus; amenorrea; hipopituitarismo; niño.

## ABSTRACT

**Introduction:** It is rare to find simultaneous presence of type 1 diabetes mellitus in girls with hypogonadotropic hypogonadism. Differential diagnoses for diseases that present with both disorders include Turner syndrome, Woodhouse-Sakati syndrome, recurrent 17q12 deletion syndrome, disorders of sexual differentiation, autoimmune polyglandular syndrome type 2, and even monogenic obesity.

**Objective:** To discuss the case of a girl with primary amenorrhea secondary to hypogonadotropic hypogonadism, who presented with diabetic ketoacidosis as the onset of type 1 diabetes mellitus.

**Case report:** A 13-year-old female patient was brought to the hospital with a diagnosis of resolved diabetic ketoacidosis (onset of diabetes), amenorrhea, a grade 3 sacral pressure ulcer, and delayed motor and language development. Physical examination revealed no breast development or pubic hair (Tanner Stage 1), and the patient had a short cervix. Blood measurements of cortisol, LH, FSH, estradiol, TSH, free T4, prolactin, and PTH were also performed, leading to the conclusion that the patient had hypogonadotropic hypogonadism. A normal karyotype result (46, XX) was also obtained. Further testing was not possible due to the patient's failure to attend her appointment after discharge.

**Conclusions:** Given the association of primary amenorrhea due to hypogonadotropic hypogonadism and type 1 diabetes mellitus, the possibility of syndromic conditions should be considered, and genetic testing should be performed. In countries like Peru, access to genetic testing should be facilitated.

**Keywords:** hypogonadism; diabetes mellitus; amenorrhea; hypopituitarism; child.

Recibido: 11/04/2024

Aceptado: 08/05/2024

## Introducción

Entre las pacientes pediátricas con amenorrea primaria por hipogonadismo hipogonadotrópico no debería ser tan difícil hallar casos de diabetes mellitus, teniendo en cuenta el aumento de la frecuencia de obesidad y diabetes tipo 2 en niños de la población general.<sup>(1)</sup> Sin embargo, infrecuentemente, la diabetes, en estas pacientes, resulta de tipo 1. Si bien el síndrome de Turner puede cursar con hipogonadismo hipogonadotrópico asociado con diabetes tipo 1,<sup>(2,3)</sup> no es el único diagnóstico diferencial. A pesar de haber recursos limitados en países como Perú, lo que dificulta realizar oportunamente un estudio a fondo de este tipo de casos, se precisa revisar los diagnósticos diferenciales para poder gestionar adecuadamente los recursos que permitan llegar al diagnóstico etiológico de este tipo de pacientes.

Por todo lo mencionado, el objetivo del presente reporte fue relatar y discutir el caso de una niña con amenorrea primaria secundaria a hipogonadismo hipogonadotrópico, quien cursó con un cuadro de cetoacidosis diabética como debut de diabetes mellitus tipo 1.

## Presentación del caso

Una paciente de 13 años fue referida a un hospital de Lima (Perú) desde otro establecimiento, por el diagnóstico de cetoacidosis diabética resuelta (debut de diabetes), amenorrea, retraso del desarrollo motor y del lenguaje, sospecha de síndrome de Turner y úlcera sacra por presión grado 3. Previo al ingreso estuvo recibiendo losartán 28 mg VO c/12 horas, carbonato de calcio 1300 mg VO c/6 horas e insulino terapia de la siguiente manera: insulina NPH SC 32 UI (06:30 h) y 16 UI (18:30 h) e insulina R SC 4 UI tres veces al día (previo al desayuno, almuerzo y cena).

Al ingreso se tomó una muestra de gases arteriales que mostró: pH 7,407, pCO<sub>2</sub> 29.8 mmHg y HCO<sub>3</sub> 18,4 mmol/L. Luego del ingreso, la dieta se especificó de la siguiente manera: 1480

kcal/día (55 % carbohidratos, 15 % proteínas y 30 % de lípidos), los carbohidratos se repartieron a lo largo del día en seis raciones (25 % en la ración del desayuno, 10 % en la ración adicional pos-desayuno, 25 % en la ración del almuerzo, 10 % en la ración adicional pos-almuerzo, 20 % en la ración de la cena y 10 % en la ración adicional pos-cena). Además, se modificó la dosificación de insulina NPH de la siguiente manera: 8 UI a las 07:30 h y 4 UI a las 19:30 h.

También se modificó la dosificación de la insulina R de acuerdo con la siguiente escala móvil, sobre la base de rangos de glucosa capilar medida antes del desayuno, almuerzo y cena: 3, 89 - 5.55 mmol/L: 3 UI; 5, 56 - 8.33 mmol/L: 4 UI; 8.34 - 11.10 mmol/L: 5 UI; 11.11 - 13.88 mmol/L: 6 UI; 13, 89 - 16, 65 mmol/L: 7 UI y > 16.65 mmol/L: 8 UI.

Por otro lado, el día del ingreso se suspendió el carbonato de calcio y se inició el uso de clindamicina 500 mg EV c/8 horas y ceftriaxona 1 g EV c/12 horas por haber evidenciado clínicamente signos de flogosis de presión y fiebre en la zona de la úlcera. También se agregó óxido de zinc en crema y se indicó movilización cada dos horas para tratar la úlcera por presión.

Debido a la presencia de deposiciones líquidas durante el primer día de hospitalización, se tomó una muestra para reacción inflamatoria en heces, en la cual se evidenció ausencia de leucocitos. También se tomó un coprocultivo, el cual finalmente resultó negativo para *Shigella spp*, *Vibrio spp* y *Samonella spp*.

El tercer día de hospitalización se obtuvo un hemograma con 11 102 leucocitos, Hb 8, 08 g/dL y plaquetas 583 000, además de un PCR en 21, 2 mg/l. Al octavo día de hospitalización se suspendió el uso de antibioticoterapia por mejoría significativa de la úlcera por presión, ausencia de fiebre en las últimas 72 horas y un resultado de PCR < 5, 0 mg/l; asimismo, se obtuvieron también mediciones de enzimas hepáticas y perfil lipídico (tabla 1).

**Tabla 1 - Resultados de enzimas hepáticas y perfil lipídico**

Estudio realizado	Resultados	Unidades	Valores normales
TGO	0,62	$\mu\text{kat/l}$	0,23-0,6
TGP	0,7	$\mu\text{kat/l}$	0,15-0,87
Colesterol total	4,13	mmol/l	< 5,17
Colesterol HDL	0,93	mmol/l	> 1,03
Colesterol VLDL	1,24	mmol/l	< 1,04
Colesterol LDL	1,97	mmol/l	< 2,59
Triglicéridos	2,72	mmol/l	< 1,69

Con relación a la evaluación de otros aspectos endocrinológicos en la paciente, al examen físico la paciente presentaba cuello corto y no se encontró desarrollo mamario ni tampoco vello púbico (Estadio Tanner 1). Se realizó mediciones en sangre de cortisol, LH, FSH, estradiol, TSH, T4 libre, prolactina y PTH, a partir de las cuales se concluyó que la paciente tenía hipogonadismo hipogonadotrópico (tabla 2). También se obtuvo un resultado de cariotipo normal (46, XX).

**Tabla 2 - Resultados de estudios hormonales**

Estudio realizado	Resultados	Unidades	Valores normales
Cortisol	485,52	nmol/l	123,03-626,21
LH	< 0,216	mIU/mL	2,58-12,1
FSH	4,00	mIU/ml	1,98-11,6
Estradiol	77,78	pmol/l	97,66-591,09
TSH	2,71	$\mu\text{IU/ml}$	0,465-4,68
T4 libre	23,43	pmol/l	10,04-32,05
Prolactina	13,6	$\mu\text{g/l}$	3-18,6
PTH	2,91	pg/ml	0,80-5,67

El décimo primer día de hospitalización, la paciente fue dada de alta sin haber podido concretar estudios de anticuerpos para diabetes tipo 1 o algún estudio genético, debido a que no podía permanecer más tiempo lejos de su región de origen a raíz de sus escasos recursos económicos.

Antes que la paciente fuera dada de alta, se obtuvo el consentimiento informado de la madre para realizar el presente reporte de caso.

Lamentablemente, luego del alta, la paciente nunca regresó para sus controles y ampliar los estudios relacionados con su amenorrea, ni tampoco acudió nuevamente al hospital desde el cual fue referida luego de consultar con el que fue su médico tratante en dicho nosocomio.

## Discusión

La paciente presentó un debut de diabetes y durante su hospitalización se detectó hipogonadismo hipogonadotrópico. Entre los diagnósticos diferenciales de las enfermedades que cursan con hipogonadismo hipogonadotrópico y que, a su vez, se ha reportado que pueden ocurrir asociadas con diabetes, están el síndrome de Turner,<sup>(2,3)</sup> el síndrome de Woodhouse-Sakati (SWS),<sup>(4,5)</sup> los desórdenes de diferenciación sexual,<sup>(6,7,8)</sup> el síndrome de deleción recurrente del 17q12,<sup>(9)</sup> el síndrome poliglandular autoinmune tipo 2<sup>(10)</sup> e, incluso, una obesidad monogénica. A continuación, se discutirán todos estos diagnósticos diferenciales.

En pacientes con síndrome de Turner se ha reportado casos que han presentado amenorrea y diabetes insulino dependiente o tipo 1.<sup>(2,3)</sup> Por tanto, el caso de la paciente del presente reporte sería compatible con un síndrome de Turner. El problema con esta hipótesis consiste en que el cariotipo de la paciente fue normal.

El SWS, principalmente, se manifiesta con síntomas endocrinológicos como hipogonadismo y diabetes.<sup>(4,5)</sup> La etiología de la diabetes en este síndrome parece relacionarse con defectos de la célula beta,<sup>(4)</sup> puede ser necesaria la aplicación de insulina,<sup>(11,12)</sup> medicamento con infrecuente resistencia.<sup>(11)</sup> Por tanto, la diabetes, en dicho síndrome, puede asemejarse a la diabetes tipo 1. La diabetes de la paciente del presente reporte también tenía características de diabetes tipo 1 (debut con cetoacidosis diabética en la juventud e insulino dependencia desde el momento del diagnóstico).

Por otro lado, el SWS también puede cursar con discapacidad intelectual<sup>(4,5,12)</sup> y, si bien la paciente del presente reporte no tuvo una evaluación de capacidad intelectual, tenía retraso del desarrollo motor y del lenguaje. Sin embargo, en el SWS suele haber hipogonadismo

gonadotrópico y la paciente que se ha descrito en el presente reporte presentaba hipogonadismo hipogonadotrópico.<sup>(5,12)</sup>

Los pacientes con desórdenes de diferenciación sexual en algunos casos pueden cursar con amenorrea primaria y, al igual que otras personas, también pueden desarrollar diabetes tipo 2<sup>(6,7)</sup> e, incluso, hay un reporte de un caso que cursó con una diabetes con características de tipo 1.<sup>(8)</sup> Esta última paciente presentaba un fenotipo femenino normal y padecía de síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos (cariotipo 46, XY).<sup>(8)</sup> Sin embargo, en este caso, la paciente tenía un cariotipo 46, XX y ningún signo de desarrollo puberal.

Se ha reportado que en el síndrome de delección recurrente del 17q12 puede haber amenorrea primaria asociada con diabetes. El tipo de diabetes asociada con este síndrome es MODY 5 y las pacientes suelen desarrollar caracteres puberales,<sup>(9)</sup> mientras que la paciente del presente reporte cursó con una diabetes probablemente de tipo 1 y era prepuberal.

El síndrome poliglandular autoinmune tipo 2 no tiene manifestaciones específicas y puede cursar con diabetes tipo 1, hipogonadismo y amenorrea primaria.<sup>(10)</sup> Lo más frecuente es que los pacientes con este síndrome padezcan de un síndrome de Addison,<sup>(10)</sup> pero esto no se presentó en la paciente que se reporta en el presente artículo.

Se ha reportado un caso de obesidad monogénica que cursó con amenorrea primaria y diabetes.<sup>(13)</sup> Sin embargo, la diabetes en dicha paciente fue de tipo 2 y en la paciente del presente reporte es más compatible con una diabetes tipo 1.

Finalmente, en sujetos con síndrome de Kallman también se ha reportado diabetes tipo 1 asociada con hipogonadismo hipogonadotrópico.<sup>(14)</sup> También se ha reportado un caso similar, pero no correspondiente a un síndrome de Kallman.<sup>(15)</sup> Por tanto, en la paciente del presente reporte sí sería válido pensar en la presencia simultánea de hipogonadismo hipogonadotrópico y diabetes mellitus tipo 1, sin necesidad de que sean parte de un único síndrome.

## Conclusiones

Ante la asociación de amenorrea primaria por hipogonadismo hipogonadotrópico y diabetes mellitus tipo 1, se debe plantear la posibilidad de la existencia de cuadros sindrómicos, ya que la identificación de un síndrome específico permite conocer qué otras alteraciones

pueden ocurrir y qué esperar a largo plazo. Debido a que, en general, muchos síndromes en niños tienen una base genética, es importante realizar un estudio genético. Por tanto, se recalca la importancia de que en países como Perú se facilite el acceso a pruebas genéticas para brindar una atención adecuada a los pacientes con enfermedades raras o huérfanas.

## Referencias bibliográficas

1. Fu JF. Big challenges: obesity and type 2 diabetes in children and adolescents. *World J Pediatr.* 2019;15(4):313-4. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12519-019-00290-y>
2. Gravholt CH, Viuff MH, Brun S, Stochholm K, Andersen NH. Turner syndrome: mechanisms and management. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(10):601-14. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0224-4>
3. Qiang W, Sun R, Zheng X, Du Y. Massive pericardial effusion and cardiac tamponade revealed undiagnosed Turner syndrome: a case report. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020;20(1):459. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01728-2>
4. Alzahrani AM, Alsuwailem LO, Alghoraiby RM, Albadr FB, Alaseri YM. Radiological Findings of Woodhouse-Sakati Syndrome: Cases Reported From Saudi Arabia. *Cureus.* 2022;14(8):e28540. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.28540>
5. Alharbi MS. Woodhouse-Sakati syndrome (WSS): A case report of 3 Saudi sisters with urogenital anomalies. *Saudi Med J.* 2021;42(11):1237-42. DOI: <https://doi.org/10.15537/smj.2021.42>
6. Yang P, Liu X, Gao J, Qu S, Zhang M. Complete androgen insensitivity syndrome in a young woman with metabolic disorder and diabetes: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(33):e11353. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011353>
7. Zhang Y, Yuan Y. Genetic diagnosis and clinical analysis of 17 $\alpha$ -hydroxylase/17, 20-lyase deficiency combined with type 2 diabetes mellitus: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2023;102(52):e36727. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000036727>
8. Van Helmond J, Ajufo E, Graber E, Milano A. New-Onset Diabetes in a 17-year-old Girl with Primary Amenorrhea. *Pediatr Rev.* 2020;41(12):645-7. DOI: <https://doi.org/10.1542/pir.2018-0111>

9. Mitchel MW, Moreno-De-Luca D, Levy RV, Turner S, Martin CL. 17q12 Recurrent Deletion Syndrome. En: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, *et al.* (editors). GeneReviews® Seattle (WA): University of Washington; 1993-2024 [acceso 15/10/2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK401562/>
10. Cottas LT, Borges MDF, Oliveira LPS, Resende ALM, Ataíde MS, Resende EAMR. Primary Amenorrhea Associated with Hyperprolactinemia in Polyglandular Autoimmune Syndrome Type II: A Case Report. Rev Bras Ginecol E Obstetrícia RBGO Gynecol Obstet. 2018;40(07):425-9. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0038-1655749>
11. Sheridan MB, Wohler E, Batista DAS, Applegate C, Hoover-Fong J. The Use of High-Density SNP Array to Map Homozygosity in Consanguineous Families to Efficiently Identify Candidate Genes: Application to Woodhouse-Sakati Syndrome. Case Rep Genet. 2015;2015:1-6. DOI: <https://doi.org/10.1155/2015/169482>
12. Louro P, Durães J, Oliveira D, Paiva S, Ramos L, Macário MC. Woodhouse-Sakati Syndrome: First report of a Portuguese case. Am J Med Genet A. 2019; 179(11): 2237-40. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61303>
13. Drole Torkar A, Avbelj Stefanija M, Bertok S, Trebušak Podkrajšek K, Debeljak M, Stirn Kranjc B, *et al.* Novel Insights into Monogenic Obesity Syndrome due to INPP5E Gene Variant: A Case Report of a Female Patient. Front Endocrinol (Lausanne). 2021;12:581134. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.581134>
14. Jenkin A, Renner D, Hahn F, Larsen J. A case of primary amenorrhea, diabetes and anosmia. Gynecol Endocrinol. 2000; 14(1):65-70. DOI: <https://doi.org/10.3109/09513590009167663>
15. Pinto J, Sudeep K, Venkatesha BM. A rare case of type 1 diabetes mellitus with pituitary hypoplasia. Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev. 2014; 8(3):184-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2014.04.007>

### Conflicto de intereses

El autor declara que no existe conflicto de intereses.