

- follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(2):371–7, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2005-1542>
3. Ejaz S, Vassilopoulou-Sellin R, Busaidy NL, Hu MI, Waguespack SG, Jimenez C, et al. Cushing syndrome secondary to ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion: the University of Texas MD Anderson Cancer Center Experience. *Cancer.* 2011;117(19):4381–9, <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.26029>
 4. Phipponneau M, Nocaudie M, Epelbaum J, De Keyser Y, Lalau JD, Marchandise X, et al. Somatostatin analogs for the localization and preoperative treatment of an adrenocorticotropin-secreting bronchial carcinoid tumor. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78(1):20–4, <http://dx.doi.org/10.1210/jcem.78.1.7904613>
 5. Pivonello R, Ferone D, Lamberts SWJ, Colao A. Cabergoline plus lanreotide for ectopic Cushing's syndrome. *N Engl J Med.* 2005;352(23):2457–8, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200506093522322>
 6. Suárez-Llanos JP, Fernández-Fernández E, Checa MR, Jara-Albarrán A. Response of ACTH to octreotide in a probable corticotrophic adenoma associated with Addison's disease. *Neuro Endocrinol Lett.* 2007;28(5):549–53.
 7. Rieu M, Rosilio M, Richard A, Vannetzel JM, Kuhn JM. Paradoxical effect of somatostatin analogues on the ectopic secretion of corticotropin in two cases of small cell lung carcinoma. *Horm Res.* 1993;39(5–6):207–12.
 8. Isidori AM, Sbardella E, Zatelli MC, Boschetti M, Vitale G, Colao A, et al. Conventional and nuclear medicine imaging in ectopic Cushing's syndrome: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(9):3231–44, <http://dx.doi.org/10.1210/JC.2015-1589>
 9. van der Hoek J, Waaijers M, van Koetsveld PM, Sprij-Mooij D, Feelders RA, Schmid HA, et al. Distinct functional properties of native somatostatin receptor subtype 5 compared with subtype 2 in the regulation of ACTH release by corticotroph tumor cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005;289(2):E278–87, <http://dx.doi.org/10.1152/ajpendo.00004.2005>
 10. de Bruin C, Hofland LJ, Nieman LK, van Koetsveld PM, Waaijers AM, Sprij-Mooij DM, et al. Mifepristone effects on tumor somatostatin receptor expression in two patients with Cushing's syndrome due to ectopic adrenocorticotropin secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(2):455–62, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-1264>
- Betina Biagetti^{a,*}, Olga Simó-Servat^a, Angel Ortiz-Z^a, Carmela Iglesias^b, Jordi Mesa^a
- ^a *Department of Endocrinology, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain*
- ^b *Department of Pathology, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain*
- * Corresponding author.
E-mail address: bbiagetti@vhebron.net (B. Biagetti).
- <http://dx.doi.org/10.1016/j.endinu.2017.01.004>
2530-0164/
© 2017 SEEN. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Posibles consecuencias en los niños del uso de gel de testosterona por sus padres



Potential consequences in children of a testosterone gel used by their fathers

El tratamiento sustitutivo con testosterona se utiliza en el hipogonadismo masculino desde 1930. En las últimas décadas, las preparaciones en forma de gel de esta hormona son las preferidas por muchos pacientes, pues con una aplicación diaria la mayoría obtienen concentraciones fisiológicas y estables. Es importante advertir de los efectos secundarios derivados de su transferencia a otra persona, recomendándose cubrir con ropa el sitio de aplicación o lavar antes del contacto con otro individuo¹.

Presentamos 2 casos de niños cuyos padres realizaban tratamiento con gel de testosterona que consultaron por caracteres sexuales precoces, con diferente evolución.

El primero es un varón de 2 años que fue remitido por crecimiento del pene con erecciones frecuentes, pubarquia e hipercrecimiento estatural en los últimos meses. A la exploración destacaba talla alta con relación a su edad y a la talla de sus padres, cuerpo musculado, pubarquia, pene aumentado de tamaño (Tanner III), escroto rugoso y pigmentado, pero sin cambio del volumen testicular. La analítica presentaba una testosterona total muy alta para su edad con LH y

FSH suprimidas y sin respuesta de las mismas al estímulo con leuprolide. La edad ósea estaba adelantada 3 años. Posterior al cese de exposición al gel la concentración de testosterona se normalizó, presentando una regresión de los cambios fenotípicos; en los 4 años siguientes ha mantenido una velocidad de crecimiento normal, así como un volumen testicular prepuberal.

El segundo caso es un varón de 6 años que consultó por aparición del vello púbico y crecimiento del pene en los últimos 3 meses. A la exploración también presentaba talla alta y volumen testicular de 3 mL. En la analítica destacó una elevación aislada de la testosterona total, con gonadotrofinas suprimidas y sin respuesta al leuprolide. La edad ósea estaba adelantada 1,5 años. Tres meses después de la suspensión de la exposición, el volumen testicular había aumentado a 4 mL, indicando inicio puberal, la velocidad de crecimiento era alta, se mantenían elevadas las concentraciones de testosterona, y se constató también un aumento de las gonadotrofinas, lo que indicaba una activación central. La resonancia magnética hipotálamo-hipofisaria fue normal y se inició tratamiento con triptorelina mensual.

En ambos casos los padres estaban orquidectomizados por diagnóstico de seminoma y en tratamiento sustitutivo con gel de testosterona. Estos pacientes eran conscientes de los riesgos de transferencia del gel a sus esposas y seguían las recomendaciones para evitarlas, pero no lo eran con respecto a sus hijos, y tras administrarse el gel en el abdomen o en el pecho, jugaban con ellos y los abrazaban sin camisa

Tabla 1 Datos clínicos y analíticos de los pacientes

	Paciente 1	Paciente 2	Valores normales
Talla del padre	170,1 cm (p 16)	175 cm (p 36)	
Talla de la madre	153,7 cm (p 6)	1605 cm (p 28)	
Talla diana	168,3 cm (p 8)	174,2 cm (p 31)	
Edad 1.ª consulta	2 años	6,25 años	
Peso	18,7 kg	26 kg	
Talla	97 cm (3,04 DE)	130,6 cm (2,32 DE)	
Índice masa corporal	19,8 kg/m ² (2,42 DE)	15,24 kg/m ² (p 32)	
Pene	70 × 26 mm	55 × 25 mm	
Volumen testes	3 mL	3 mL	
Edad ósea	Adelantada 3 años	Adelantada 1,5 años	
Testosterona, nmol/L	3,3	1,8	< 0,6
DHEAsulfato, mcmol/L	0,1	0,8	< 1
Androstendiona, nmol/L	2,9	2,6	< 4,2
17hidroxiprogesterona, nmol/L	0,59	0,34	< 3
LH/FSH/βHCG, U/L	0,1/0,2/0,1	0,1/0,3/0,1	< 0,2/< 0,5/< 0,4
LH 180' tras leuprolide, U/L	0,7	0,7	< 5
<i>Tras la retirada del gel de testosterona</i>			
Pene	53 × 18 mm	50 × 20 mm	
Volumen testes	3 mL	4 mL	
Velocidad crecimiento, cm/año	6,7 (p 3)	7,8 (p 98)	
Testosterona, nmol/L	0,1	1,5	< 0,5
LH/FSH, U/L	0,1/0,2	1,3/1,5	< 0,2/< 0,5

βHCG: gonadotropina coriónica; DE: desviaciones estándar; DHEA: dehidroepiandrosterona; FSH: hormona foliculoestimulante; LH: hormona luteinizante; p: percentil.

(los 2 casos consultaron en los meses de verano). En la [tabla 1](#) se presentan detalladamente los datos clínicos y analíticos de los 2 casos.

La consecuencia inmediata de la transferencia de gel de testosterona de los padres a sus hijos prepuberales es el hiperandrogenismo que produciría una virilización precoz (aumento del tamaño del pene o del clítoris, sin aumento del tamaño testicular en el caso del varón, pubarquia precoz, aceleración de la velocidad de crecimiento y avance de la edad ósea), encontrándose varios casos descritos en la literatura²⁻⁵. Incluso se ha publicado la virilización prenatal en un feto femenino⁶. En todos ellos el hiperandrogenismo fue transitorio, con normalización de los niveles de testosterona tras la retirada de la exposición.

Otra consecuencia menos frecuente es el desencadenamiento de una pubertad precoz central por la exposición a la testosterona, circunstancia que ya no es reversible. Sabemos que niños con altas concentraciones de sexoesteroides, ya sean exógenos o endógenos, por ejemplo los producidos por un tumor, una hiperplasia suprarrenal congénita, un síndrome de McCune Albright o una testotoxicosis, pueden desarrollar una pubertad precoz central por 2 posibles mecanismos: primación hipotalámica por los altos niveles de esteroides si no están adecuadamente tratados⁷ o tras un súbito descenso de los mismos una vez conseguido el control de esas enfermedades o el cese de la exposición en el caso de origen exógeno⁸, tal y como ha ocurrido en nuestro segundo caso. El primer mecanismo referido ha sido implicado en el caso de un niño de 5 años que desarrolló una pubertad precoz central después de 5 años de exposición a testosterona, que persistió una vez retirada la misma⁹.

La *Food and Drug Administration* publicó en 2009 una alerta sobre el riesgo de transferencia de testosterona a los niños¹⁰. Debemos advertir a los pacientes que la usen sobre estas consecuencias en sus hijos, sobrinos o nietos, así como indagar sobre este antecedente de exposición en los niños que consulten por caracteres sexuales precoces o hipercrecimiento.

Bibliografía

1. Hadgraft J, Lane ME. Transdermal delivery of testosterone. *Eur J Pharm Biopharm.* 2015;92:42-8.
2. Nelson D, Ho J, Pacaud D, Stephure D. Virilization in two pre-pubertal children exposed to topical androgen. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2013;26:981-5.
3. Cavender RK, Fairall M. Precocious puberty secondary to topical testosterone transfer: A case report. *J Sex Med.* 2011;8:622-6.
4. Martínez-Pajares JD, Díaz-Morales O, Ramos-Díaz JC, Gómez-Fernández E. Peripheral precocious puberty due to inadvertent exposure to testosterone: Case report and review of the literature. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2012;25:1007-12.
5. Brachet C, Vermeulen J, Heinrichs C. Children's virilization and the use of a testosterone gel by their fathers. *Eur J Pediatr.* 2005;164:646-7.
6. Patel A, Rivkees SA. Prenatal virilization associated with paternal testosterone gel therapy. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2010;2010:867471.
7. Güven A, Nurcan Cebeci A, Hancili S. Gonadotropin releasing hormone analog treatment in children with congenital adrenal hyperplasia complicated by central precocious puberty. *Hormones (Athens).* 2015;14:265-71.

8. Kim MS, Yang EJ, Cho DH, Hwang PH, Lee DY. Virilizing adrenocortical carcinoma advancing to central precocious puberty after surgery. *Korean J Fam Med.* 2015;36:150-3.
9. Brachet C, Heinrichs C. Central precocious puberty after interpersonal transfer of testosterone gel: Just a coincidence. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2012;25:757-60.
10. FDA notifications. Testosterone gel must include warning for kids. *AIDS Alert.* 2009;24:82-3.

Emilio García García^{a,*} e Ignacio Jiménez Varo^b

^a *Endocrinología Pediátrica (Unidad de Pediatría), Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España*

^b *Unidad de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ejgg67@gmail.com (E. García García).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.endinu.2017.01.003>

2530-0164/

© 2017 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Afectación tiroidea por enfermedad de Rosai-Dorfman



Thyroid involvement by Rosai-Dorfman disease

La enfermedad de Rosai-Dorfman (ERD), o histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva, es una enfermedad rara, de causa desconocida, caracterizada histológicamente por la infiltración de los ganglios linfáticos por numerosos histiocitos que contienen linfocitos en su citoplasma (emperipolesis)¹. En el 40% de los enfermos las manifestaciones pueden ser extraganglionares, siendo la afectación cutánea la más frecuente. La localización tiroidea es poco habitual, encontrando solo 9 casos descritos hasta la actualidad²⁻⁵.

Presentamos el caso de una mujer de 58 años que ingresa en octubre de 2010 en el servicio de Neurología por cuadro clínico sugestivo de accidente cerebrovascular, consistente en inestabilidad de la marcha, debilidad generalizada, hemiparesia izquierda, desviación de la mirada conjugada a la derecha y disminución del nivel de consciencia. Tras una mejoría inicial durante la primera semana de ingreso presenta de forma aguda cuadro confusional con incapacidad para reconocer a sus familiares. Como antecedentes personales relevantes presentaba un hipotiroidismo primario en tratamiento sustitutivo con levotiroxina 50 mcg/día iniciado en septiembre de 2010. En el ingreso se objetiva perfil tiroideo con TSH 5,51 mUI/mL (0,55-4,78 mUI/mL); T4L 14,38 pmol/L (10-20 pmol/L); Ac antiperoxidasa > 1.000 UI/mL (0-35 UI/mL), Ac antitiroglobulina 61,9 UI/mL (0-40 UI/mL). El estudio inmunológico en sangre (ANA, antiADN, ENA, anticardiolipina y ECA), así como el VIH y RPR fueron negativos. Se realizó una ecografía tiroidea que mostró la presencia de un nódulo de 22 × 20 mm, hipoecogénico en lóbulo tiroideo izquierdo y otro nódulo de 11 mm en el lóbulo derecho y adenopatías laterocervicales bilaterales múltiples, siendo la dominante de 17 mm sin signos de malignidad. Durante el ingreso se descartó un proceso vascular isquémico, mediante TAC y RMN cerebral donde solo se objetivó una alteración de la señal de la sustancia blanca supratentorial compatible con leucopatía inespecífica, sin signos de enfermedad isquémica aguda. En el electroencefalograma se observó una disminución inespecífica de la actividad eléctrica. El estudio del líquido cefalorraquídeo mostró discreto aumento de las

proteínas, siendo el resto de los parámetros y el cultivo negativos, sin realizar determinación de anticuerpos anti-tiroideos. Se inició tratamiento con prednisona 50 mg/día, obteniéndose una buena respuesta clínica y radiológica. Por todo lo anterior y habiéndose descartado de forma razonable otras etiologías se orientó el caso como una posible encefalitis autoinmune con respuesta a corticoides asociada a tiroiditis autoinmune o encefalopatía de Hashimoto, a pesar de que la existencia de esta entidad está muy discutida en la literatura médica.

Se inició seguimiento endocrinológico desde consulta externa, con control de perfiles tiroideos, ecografías cervicales y 2 PAAF sucesivas del nódulo dominante, con citología compatible con tiroiditis crónica linfocitaria de Hashimoto. Tras normalizar la función tiroidea con 75 mcg/día de levotiroxina sódica, la paciente presentó aumento progresivo del tamaño de los nódulos tiroideos; en febrero de 2014 refirió clínica compresiva y dolor cervical intenso a la movilización del cuello. Una nueva ecografía en ese momento evidenció un aumento del tamaño de la glándula tiroidea a expensas de un nódulo en lóbulo izquierdo de más de 5 cm de diámetro con incremento significativo del paquete adenopático laterocervical bilateral, ya observado en la exploración anterior. Una nueva PAAF mostró signos de linfadenitis granulomatosa. Se realizó estudio etiológico diferencial de adenopatías periféricas granulomatosas por parte de Medicina Interna, mediante serología bacteriana y viral (PPD y PCR para tuberculosis, VIH, VHC, VHB, CMV, *Toxoplasma gondii*, *Treponema pallidum*, *Chlamydia trachomatis*, *Yersinia* spp. y *Bartonella quintana*), marcadores tumorales y autoinmunidad, todos con resultados negativos. Ante la falta de un diagnóstico concreto se realizó exéresis de una adenopatía; su estudio histológico describía una linfadenopatía granulomatosa con microabscesos. Nueve meses después, una nueva ecografía cervical constató un crecimiento mantenido de toda la glándula tiroidea de aspecto nodular con crecimiento del paquete adenopático cervical bilateral, y se indicó tiroidectomía y vaciamiento ganglionar. La anatomía patológica de la pieza quirúrgica mostró una glándula tiroidea con sustitución casi completa del parénquima por una proliferación histiocitaria. Dichos histiocitos presentaban núcleos y citoplasma amplios, observándose fenómeno de emperipolesis con linfocitos intactos en su citoplasma (fig. 1). El diagnóstico histológico fue compatible con una afectación ganglionar y tiroidea por ERD, más tiroiditis de Hashimoto en el escaso tejido tiroideo restante. Se consideró comple-