

Pubertad precoz central y hamartoma hipotalámico.

Juan Antonio Rodríguez Pérez¹
Erick Richmond Padilla²

Resumen:

Se describe la presentación de un caso en un niño de 4 años y un mes con el diagnóstico de pubertad precoz central o “verdadera” y hamartoma hipotalámico. El diagnóstico definitivo se estableció con base en la presencia de un desarrollo puberal temprano, un patrón con test de estimulación hormonal compatible con pubertad de origen central y estudios de imágenes que evidenciaron la presencia de una masa sólida tipo hamartoma. La pubertad precoz es una patología de importancia, debido a las implicaciones en el desarrollo sexual prematuro, la baja talla secundaria, la rápida maduración esquelética y las dificultades psicosociales que el niño enfrenta. El hamartoma del hipotálamo es una de las causas que producen pubertad precoz central y debe sospecharse sobre todo en niños con cambios puberales a edades muy tempranas.

Palabras claves: *pubertad precoz, hamartoma, hipotálamo, gonadotropinas, agonistas GnRH.*

Se trata de un paciente masculino de cuatro años y un mes de edad que fue referido al Servicio de Endocrinología del Hospital Nacional de Niños por su médico particular por sospecha de pubertad precoz.

El niño fue producto de una segunda gesta de un embarazo pretérmi-

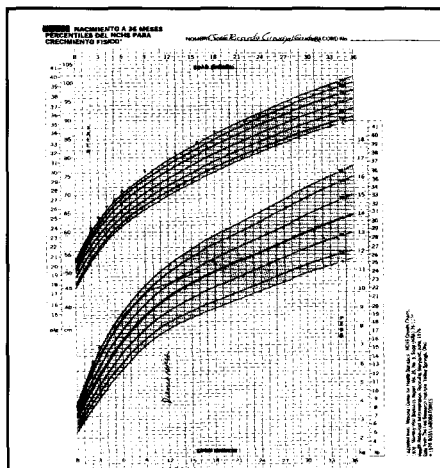


Figura 1. Curva peso y talla para edad.

no de 36 semanas y un parto vaginal eutósico sin complicaciones; se catalogó como un recién nacido pretérmino para edad gestacional (RNP AEG). Su desarrollo psicomotor era normal para su edad. No se documentó historia familiar de patologías de importancia. Los padres consultaron por notar desde hacía un mes aumento del volumen testicular y aumento del tamaño del pene, además aceleración en la velocidad de crecimiento como se puede notar en la curva de crecimiento (Fig.1).

En el examen físico se describe un paciente con aspecto “muscular”, proporciones corporales normales, peso de 20.4 Kg y talla de 114.5 cm. Tanto los testículos como el pene mostraban aumento de tamaño, el pene medía 10 cm, con ca-

racterísticas púberes y el volumen testicular era de 10 ml el testículo derecho y 8 ml el testículo izquierdo. No se documentan masas en la palpación testicular ni se encuentran otros datos de maduración sexual.

Se realizan exámenes de laboratorio de rutina con una Hb 13.4 g/dl, Hto 40%, leucograma normal y plaquetas normales. El control metabólico no reveló anomalías. Dentro de los estudios hormonales, se realizan mediciones de LH 1.3 mIU/ml (0-1.9 mIU/ml), FSH 0.87 mIU/ml (0-2.0 mIU/ml), hormonas tiroideas normales, ACTH 63 pg/dl (normal), cortisol 14.2 ug/dl (5.7-16.6ug/dl), testosterona 287 ng/dl (10-20 ng/dl), DHEA <30 ng/dl (0-100 ng/dl), subunidad B en menos 1 mIU/ml y AFP y ACE normales. Además se realiza una edad ósea que mostró leve aceleración en la maduración ósea y una radiografía de cráneo con silla turca de tamaño normal. El ultrasonido demostró suprarrenales normales y testículos de morfología púber sin masas ni nódulos.

Se decide realizar una prueba de estimulación con factor liberador de hormona luteinizante (LHRH) donde se demuestra un pico de hormona luteinizante (LH) de 19.8

¹ Médico residente de Pediatría.

² Jefe Servicio de Endocrinología. Correspondencia: Dr. Erick Richmond. erickrichmond@hotmail.com. Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, San José, Costa Rica.

mIU/ml, con lo cual se confirma el diagnóstico de pubertad precoz de origen central. La tomografía axial computarizada de cerebro no revela masas en región hipotalámica ni selar. Posteriormente, se realiza una resonancia magnética nuclear de cerebro que demuestra una lesión de 11 x 10 x 10 mm a nivel de hipotálamo compatible con hamartoma entre los cuerpos mamilares y el tuber cinereum (Fig.2).

En un interrogatorio detallado se establece que el niño desde hace varios meses presenta en forma involuntaria crisis de risas, que se interpretan como crisis convulsivas gelásticas por lo que se realizó un electroencefalograma que no encontró actividad epiléptica.

Se decide iniciar tratamiento con acetato de luprolide, un agonista del factor hipotalámico liberador de gonadotropina. Se logró un frenado adecuado a la respuesta de LH en las subsecuentes pruebas así como una disminución en el volumen de ambos testículos y del tamaño del pene. La velocidad de crecimiento se normalizó y la ma-

duración ósea progresó adecuadamente.

El paciente actualmente se encuentra en control en el Servicio de Endocrinología del Hospital Nacional de Niños con el tratamiento antes mencionado, y las resonancias magnéticas control han demostrado la persistencia del hamartoma hipotalámico sin aumento de tamaño.

Discusión

La pubertad precoz es una condición clínica de importantes y diversas consecuencias para el niño y su familia. Su impacto en el desarrollo del paciente es tanto físico como psicológico. Es necesario un correcto y temprano diagnóstico para un adecuado pronóstico en términos de progresión de la pubertad, crecimiento, desarrollo de la función reproductiva y ajuste psicosocial.

Pubertad normal

La pubertad es el período de transición entre la niñez y la vida adulta

durante la cual se da el desarrollo de las características sexuales secundarias y maduración sexual hasta alcanzar la capacidad de reproducción. El inicio de la pubertad es controlado y regulado por varios factores neuroendocrinos y hormonales. Un aumento en la secreción pulsátil de factor hipotalámico liberador de gonadotropinas (GnRH) en la circulación portal estimula la liberación pulsátil de hormona luteinizante (LH) y hormona folículo estimulante (FSH) en la circulación periférica.

La LH estimula las células de Leydig para la secreción de testosterona en varones y la secreción de estrógenos de origen ovárico en niñas luego del inicio de la ovulación. La FSH tiene pocos efectos en los varones hasta la espermatogénesis, en las niñas estimula la formación folicular y producción de estrógenos. Los cambios físicos durante la pubertad son el resultado de la activación del eje hipotálamo-hipófisis-gónada. Existe un aumento peripuberal en la secreción de andrógenos adrenales, dehidroepiandrosterona (DHEA), con un inicio de la adrenarca entre los 6 y 8 años en ambos géneros⁽¹⁾. En las niñas el crecimiento mamario (telarca) es usualmente el primer signo de pubertad entre los 8 y 13 años de edad, generalmente seguido de crecimiento de pelo púbico y axilar. La menarca ocurre en promedio 2 años luego de los primeros signos puberales⁽²⁾.

En los varones el signo más temprano de pubertad es el aumento del tamaño testicular (diámetro >

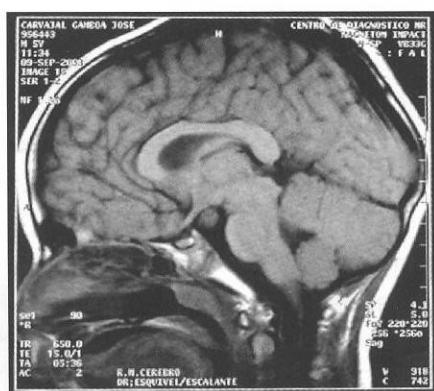


Figura 2. Cortes sagitales de resonancia magnética nuclear que muestran una masa sólida tipo hamartoma del cuerpo mamilar derecho por debajo y hacia delante del piso del tercer ventrículo que mide 1x1 cm y que no toma medio de contraste.

2.5 cm, volumen > 4 ml), seguido del crecimiento del pelo púbico. El promedio entre el inicio de la pubertad y la maduración sexual es de 3 años⁽³⁾.

Se considera normal el inicio de la pubertad en los hombres cuando ocurre entre los 9 y 14 años⁽⁴⁾.

Definición de pubertad precoz:

La pubertad precoz se define como la aparición de características sexuales secundarias antes de los 8 años de edad en niñas y 9 años en los varones⁽⁵⁾. Estos límites diagnósticos tienen bases estadísticas; sin embargo, al ser escogidos de alguna manera en forma arbitraria pueden ser sujetos de cambio a través del tiempo.

Cuanto más temprano inicie la pubertad es mayor el riesgo de que se encuentre patología orgánica como causa de la pubertad precoz.

Causas e incidencia

La etiología de la pubertad precoz es diversa y es importante conocerla para la estrategia diagnóstica y de tratamiento. La pubertad precoz secundaria a la activación del pulso generador del GnRH hipotálamico es conocida como verdadera, o central. Es un desorden poco frecuente con una incidencia estimada de 1:5000 a 1:10000⁽⁶⁾.

En la mayoría de las niñas con pubertad precoz central no se encuentra una causa identificable, mientras que en los varones la

causa principal son los tumores del sistema nervioso central⁽⁷⁾. Estos incluyen gliomas ópticos e hipotálamicos, ependimomas, astrocitomas y craneofaringiomas. Las imágenes por resonancia magnética han permitido detectar hamartomas en niños en los cuales previamente se diagnosticaba una pubertad precoz central idiopática. Otras condiciones que se han asociado incluyen encefalitis, abscesos cerebrales, granulomas tuberculosos, atrofia cerebral, irradiación craneal (especialmente del área hipotálamica), epilepsia severa, hidrocefalia, neurofibromatosis tipo 1, mielomeningocele y en situaciones postraumáticas⁽⁸⁾.

La pubertad que es independiente de GnRH es conocida como pseudopubertad precoz o periférica, es un grupo heterogéneo de desórdenes que incluyen tumores que producen gonadotropina coriónica humana, tumores testiculares o adrenales que producen testosterona, el Síndrome de McCune-Albright, testotoxicosis, formas de hiperplasia suprarrenal congénita no clásicas e hipotiroidismo⁽⁹⁾.

Hamartoma hipotálamico

Los hamartomas hipotálamicos son una de las causas raras de pubertad precoz central. Son lesiones congénitas, no neoplásicas formadas por materia gris heterotópica, neuronas, células gliales y un paquete de fibras. Usualmente es una lesión pequeña, de 0,5 a 2 cm de diámetro, localizada en la base del cerebro en el piso del tercer ventrículo, cerca del tuber

cinereum y los cuerpos mamilares⁽¹⁰⁾. Un crecimiento lento dentro del espacio interpeduncular puede ocurrir sin desplazar las estructuras adyacentes y pueden transcurrir años antes de que existan signos de compresión.

Pueden asociar convulsiones gelásticas, pero esta presentación es independiente de la pubertad precoz. La presentación clásica de este desorden es bien conocida: convulsiones gelásticas que inician en la infancia, usualmente en el período neonatal, y son seguidas años después por el desarrollo de convulsiones de características focales y manifestaciones autonómicas como enrojecimiento y cambios cardiorrespiratorios⁽¹¹⁾.

Datos altamente sugestivos para el diagnóstico de un hamartoma hipotálamico son: 1) inicio precoz del desarrollo puberal a una edad muy temprana, usualmente < 4 años (cuanto más pequeño el niño es más alta la probabilidad)⁽¹²⁾; 2) hallazgos hormonales compatibles con activación del eje hipotálamo-hipófisis-gónada: secreción pulsátil de gonadotropina e incremento en la respuesta de LH en el test de estimulación GnRH⁽⁷⁾; 3) presencia de un tumor isoíntenso no captante de medio de contraste en la localización típica en una resonancia magnética nuclear⁽¹³⁾; y 4) la ausencia de cualquier signo de pseudopubertad precoz.

La incidencia de hamartoma hipotálamico como responsable de una pubertad precoz central se sitúa entre un 2 y 28% de los pacientes⁽⁶⁾.

La resonancia magnética nuclear es de particular importancia para el diagnóstico, ya que es superior a la tomografía axial computarizada, especialmente para la detección de hamartomas pequeños⁽⁸⁾.

Trabajo diagnóstico en pacientes con pubertad precoz

Una historia clínica exhaustiva y un examen físico completo son los primeros pasos en la evaluación del niño con pubertad precoz. La historia clínica debe incluir la edad de inicio del desarrollo, la velocidad de progresión del patrón de crecimiento de los últimos 6 a 12 meses, la presencia de características sexuales secundarias y signos adicionales de pubertad (acné, piel grasosa, erecciones, eyaculaciones nocturnas en niños y descarga o sangrado menstrual en niñas). Es esencial conocer si existe algún familiar con ambigüedad genital (hiperplasia suprarrenal congénita) o si hay historia familiar positiva de pubertad precoz que podría sugerir casos familiares de pubertad precoz central o pubertad precoz familiar masculina. Además deben consignarse antecedentes de insultos en el sistema nervioso central, exposición a hormonas y enfermedades de importancia.

En el examen físico se toman el peso, talla, circunferencia cefálica, presión arterial, proporciones corporales, datos útiles para la confección de una curva de crecimiento y para el cálculo de la velocidad de crecimiento la cual estará aumentada en > 75 percentilo en los pacientes con pubertad precoz

central^(1,6). Se deberá identificar el estadio puberal del paciente de acuerdo a Tanner.

En niñas hay que diferenciar la consistencia del tejido mamario con la del aumento de la grasa subcutánea en pacientes con sobrepeso y examinar la aparición de la mucosa vaginal: menos húmeda y color rojo intenso, y labios menores pequeños en las prepúberes y pálida y húmeda con labios menores elongados en las niñas púberes. Cuando exista sangrado vaginal aislado es necesario excluir causas locales como vaginitis, trauma, cuerpo extraño y neoplasia.

En los varones la medición del pene y testículos, así como una cuidadosa palpación de éstos son cruciales para el diagnóstico. En niños pequeños, un aumento en el tamaño testicular característico de desarrollo puberal es indicativo de una pubertad precoz de origen central, mientras unos testículos pequeños son indicativos de una fuente extragonadal de andrógenos (adrenal o teratoma). Un crecimiento asimétrico puede ser secundario a un tumor testicular, síndrome de McCune-Albright y otros.

El siguiente paso es la estimación de la edad ósea, donde si ésta se encuentra acelerada en más de 2 desviaciones estándares para la edad cronológica es poco probable que el niño tenga una variante normal del desarrollo puberal⁽¹⁴⁾.

La evaluación hormonal inicial incluye niveles basales de LH, FSH y hormonas sexuales: testosterona

en varones y estradiol en niñas. Además debe realizarse un test de estimulación GnRH, lo cual permite diferenciar entre una pubertad precoz central y una pubertad precoz gonadotropina independiente^(15,16).

La pubertad precoz central se caracteriza por una respuesta puberal de LH al GnRH con valores que no solo son mayores a los rangos prepuberales sino que también exceden el rango normal para el respectivo estadio puberal en las niñas con pubertad precoz central⁽¹⁰⁾.

Otros exámenes de laboratorio adicionales incluyen pruebas de función tiroidea, 17-hidroxiprogesterona y niveles de hCG que podrían ser necesarios para excluir otras causas de pubertad precoz.

El ultrasonido pélvico es un arma muy útil en la evaluación diagnóstica en niñas con pubertad precoz central. Los volúmenes de ovarios y útero son parámetros diagnósticos de importancia. De similar utilidad son el diámetro uterino, forma uterina (tubular en prepúberes, semejante a una pera en púberes), relación fondo/cérvix uterino y la estructura ovárica^(17,18). En varones la localización de tumores testiculares puede ser delimitada con el uso de ultrasonido⁽⁸⁾.

La resonancia magnética nuclear del sistema nervioso central es necesaria en todos los pacientes con pubertad precoz central para excluir una lesión del sistema nervioso central como causa de la patología y no debe restringirse a ciertos subgrupos como por ej. sólo varo-

nes o niñas pequeñas debido a que las lesiones intracraneales pueden ser la causa en cualquier sexo y grupo etario⁽⁶⁾. Se ha demostrado que en niños con pubertad precoz central la resonancia magnética nuclear es superior a la tomografía axial computarizada, especialmente para la detección de pequeños hamartomas hipotalámicos^(6,8).

Tratamiento en pubertad precoz central

En niños con una anomalía anatómica específica remediable, la atención se enfoca en el manejo del problema subyacente. En aquellos con una causa idiopática o asociada a un hamartoma hipotalámico, el eje hipotálamo-hipófisis-gónada puede ser inhibido mediante la utilización de agonistas GnRH de larga actividad que son más efectivos en términos de supresión hormonal y mejoramiento del pronóstico de talla que los de corta duración, que deben ser administrados varias veces al día por vía intranasal o subcutánea⁽¹⁹⁾.

El uso de agonistas GnRH se basa en el principio de que el uso continuo inicialmente estimula la secreción de gonadotropinas y luego se produce una desensibilización, tanto a nivel del receptor de membrana GnRH del gonadotropo y como de la síntesis a nivel celular⁽²⁰⁾.

La eficacia del tratamiento se puede monitorizar observando una disminución del crecimiento, regresión en los signos de maduración sexual, detención en el avance de la edad ósea y mediante el control

de test de estimulación GnRH donde se debe dar un adecuado freno al pico de LH⁽¹⁶⁾.

Las preparaciones más utilizadas son la triptorelina depot y la leuprorelina depot, las cuales se utilizan en forma intramuscular, vía que resulta dolorosa para el paciente^(1,6).

Es importante identificar a los niños en los cuales el tratamiento es necesario y apropiado. Existen algunos criterios objetivos para el uso de estos medicamentos^(6,12):

1. pubertad precoz completa (no transitoria)
2. niveles de LH puberales luego de la administración de GnRH y una relación LH/FSH por encima del límite diagnóstico
3. rápido desarrollo puberal
4. potencial de talla anormal
5. pérdida del potencial de talla durante el seguimiento
6. trastornos psicosociales y/o de comportamiento

Las metas del tratamiento son prevenir una menarca y actividad sexual tempranas, normalizar el bienestar psicosocial, prevenir la desproporción corporal y preservar la talla final esperada.

Cuando el paciente alcanza la edad puberal se suspende el tratamiento con agonistas GnRH y rápidamente se restaura la supresión del eje hipotálamo-hipófisis-gónada. En pacientes femeninas se ha demostrado que las probabilidades de fertilidad y embarazo son probablemente normales aún luego de tratamiento prolongado. De igual

manera, la espermatogénesis no se ve afectada una vez que se ha dado la recuperación del eje⁽²¹⁾.

Por otro lado, es claro que la administración temprana de agonistas GnRH de depósito preserva el potencial de talla final y algunos estudios han demostrado que la talla final se incrementa en comparación con pacientes no tratados⁽²²⁾.

Tratamiento en pubertad precoz periférica

En estos pacientes la enfermedad primaria debe ser tratada. Si existe un tumor gonadal, adrenal u otra localización éste debe ser extirpado; pacientes con formas no clásicas de hiperplasia suprarrenal congénita deben recibir cortisol y aquellos portadores de hipotiroidismo, tratamiento con levotiroxina. Los quistes de ovario con telarca y elevados niveles de estrógeno son de manejo expectante ya que usualmente desaparecen espontáneamente. En niños con síndrome de McCune-Albright, testotoxicosis y pubertad precoz familiar masculina la síntesis de testosterona puede ser inhibida mediante el uso de ketoconazole (un inhibidor de 17 alfa-hidroxilasa/17-20 liasa) o la combinación de testolactone y espirinolactona, que bloquean la acción de los andrógenos⁽²³⁾.

Conclusión

El diagnóstico del paciente con pubertad precoz constituye un reto para el médico pediatra, ya que esta patología se caracteriza por una gran diversidad en la presen-

tación clínica. El diagnóstico temprano y el tratamiento adecuado pueden beneficiar al niño en aspectos intelectuales, emocionales, psicosociales y sexuales.

Bibliografía

1. Allen W. Precocious puberty. *Pediatr Rev.* 2000; 21:10-9.
2. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child.* 1970; 45:13-23.
3. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child.* 1969; 44:291-303.
4. Rosen DS. Physiologic growth and development during adolescence. *Pediatr Rev.* 2004; 25:194-200.
5. Brook CG. Precocious puberty. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995; 42:647-50.
6. Partsch CJ, Heger S, Sippell WG. Management and outcome of central precocious puberty. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002; 56:129-48.
7. Chemaillé W, Trivin C, Adan L, Gall V, Sainte-Rose C, Brauner R. Central precocious puberty: clinical and laboratory features. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001; 54:287-8.
8. Brunner HG, Otten BJ. Precocious puberty in boys. *N Eng J Med.* 1999; 341: 1763.
9. Styne DM. New aspects in the diagnosis and treatment of pubertal disorders. *Pediatr Clin North Am.* 1997;44:505-29.
10. Hochman HI, Judge DM, Reichlin S. Precocious puberty and hypothalamic hamartoma. *Pediatrics.* 1981;67:236-44.
11. Berkovic SF, Arzimanoglou A, Kuzniecky R, Harvey AS, Palmieri A, Andermann F. Hypothalamic hamartoma and seizures: a treatable epileptic encephalopathy. *Epilepsia.* 2003; 44:969-73.
12. Chalumeau M, Chemaillé W, Trivin C, Adan L, Breart G, Brauner R. Central precocious puberty in girls: an evidence-based diagnosis tree to predict central nervous system abnormalities. *Pediatrics.* 2002;109:139-41.
13. Robben SG, Oostdijk W, Drop SL, Tanghe HL, Vielvoye GJ, Meradji M. Idiopathic isosexual central precocious puberty: magnetic resonance findings in 30 patients. *Br J Radiol.* 1995; 68:34-8.
14. Galluzzi F, Salti R, Bindi G, Pasquini E, La Cauza C Adult height comparison between boys and girls with precocious puberty after long-term gonadotrophin-releasing hormone analogue therapy. *Acta Paediatr.* 1998; 87:521-7.
15. Eckert KL, Wilson DM, Bachrach LK, Anhalt H, Habiby RL, Olney RC, Hintz RL, Neely EK. A single-sample, subcutaneous gonadotropin-releasing hormone test for central precocious puberty. *Pediatrics.* 1996; 97:517-9.
16. Lee PA. Laboratory monitoring of children with precocious puberty. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1994;148:369-76.
17. Bridges NA, Cooke A, Healy MJ, Hindmarsh PC, Brook CG. Growth of the uterus. *Arch Dis Child.* 1996;75:330-1.
18. Griffin IJ, Cole TJ, Duncan KA, Hollman AS, Donaldson MD. Pelvic ultrasound findings in different forms of sexual precocity. *Acta Paediatr.* 1995; 84:544-9.
19. Paul D. Long term effect of gonadotropin releasing hormone agonist therapy on final and near final height in 26 children with true precocious puberty treated at a median age of less than 5 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995; 80: 546-51.
20. Conn PM, Crowley WF. Gonadotropin-releasing hormone and its analogues. *N Engl J Med.* 1991; 324:93-103.
21. Heger S, Partsch CJ, Sippell WG. Long-term outcome after depot gonadotropin-releasing hormone agonist treatment of central precocious puberty: final height, body proportions, body composition, bone mineral density, and reproductive function. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84:4583-90.
22. Klein KO. Precocious puberty: who has it? Who should be treated? *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84:411-4.
23. Merke DP, Cutler GB. Evaluation and management of precocious puberty. *Arch Dis Child.* 1996; 75:269-71.