

Pubertad Precoz Secundaria a Lesiones Intracraneanas

Dr. Abraham Krivoy

Dr. P. Gunzler; Dr. G. de Barbosa;

Dr. R. Valdivia; Dr. V. Silva

Dr. A. González

RESUMEN

Se presentan 5 casos de pubertad precoz, estudiados en el Hospital de niños "J. M. de Los Ríos" de Caracas, todos del sexo masculino, entre 4 y 7 años de edad, con macrogenitosomía precoz, cambio de voz, cefalea, mareos y trastornos psiquiátricos en 2 de ellos. Los cuales fueron evaluados por el Servicio de Neurocirugía.

Todos secundarios a lesiones intracraneanas. T.A.C. mostró lesión de ocupación de espacio supraselar en 3 e hidrocefalia congénita en 1 por T.A.C. y en 1 por ventriculografía.

Las dosificaciones hormonales demostraron elevación de la hormona luteinizante, gonadotrofina coriónica, testosterona, folículo estimulante, androsterona, dihidroepiandrosterona en 4 de los casos.

Recibieron tratamiento radioterápico y quimioterápico 3 casos, con detención de la pubertad precoz en 2 y en 1 caso se realizó orquiectomía bilateral.

Seguimiento total: 2 1/2 y 7 años.

SUMMARY

Five Venezuelans cases of Children's Hospital of Caracas with precocious puberty were presented. They were valorated for Neurosurgery service. All male cases among four and seven years old, precocious puberty, headache and dizziness with alterations of personality in two and obesity in one were the main complaints.

All of them were secondary to intracranial pathology. T.A.C. disclosed suprasellar tumour in three and congenital hydrocephalos in one for T.A.C. and by ventriculography in one.

The endocrinological evaluation were pathological: increased LH, HCG testosterona, FSH, androsterona, and dihidroepiandrosterona in four.

Hospital de Niños "J. M. de Los Ríos".

Three of them received radioteraphy and quimioteraphy were given and TAC control showed resolution of the letions in three. One received quimioteraphy and orquiectomía.

The follow up of patients were among seven and half years.

Palabras Claves: Craneofaringioma. Disgerminoma. Hamartoma suprasellar. Pubertad precoz. Quiste aracnoideo. Teratoma. Hidrocefalia congénita.

INTRODUCCION

La asociación entre lesiones encefálicas y su relación con el sistema endocrino ha sido conocido desde hace mucho tiempo; Heubner, describió el primer caso: un joven con tumor pineal y síntomas endocrinos incluyendo pubertad precoz (4).

La literatura orienta a prevalencia en sexo masculino y su relación con pubertad precoz.

La pubertad precoz verdadera se define como la aparición de manifestaciones puberales consecuentes a la activación del eje hipotálamo-pituitario-gonadal, con la consecuencia de maduración prematura de las células germinales antes de los 6 a 8 años en la niña y de los 8 a 10 años en el niño (6,12,16).

Los más comunes procesos patológicos del sistema nervioso central que causan pubertad precoz son: (4,5,7,12)

- Disgerminoma
- Hidrocefalia primaria y secundaria
- Tumores de la región pineal
- Tumores supraselares y del tercer ventrículo
- Teratomas
- Craneofaringiomas

- Quietas aracnoideas
- Estados post-infecciosos y postraumáticos
- Hamartoma hipotalámico
- Adenoma hipofisario.

En estos pacientes los niveles basales de hormona luteínica (HL) foliculo estimulante (HFE), esteroides sexuales (testosterona), así como también la respuesta gonadotrófica al factor liberador de hormona luteinizante (LHRH), son de tipo post-puberal.

El proceso fisiopatológico a través del cual tales lesiones inducen una pubertad precoz no está enteramente aclarado.

El mecanismo fisiológico normal de la pubertad está influenciado por procesos nerviosos, bioquímicos, ambientales, orgánicos, adaptativos de cuya interrelación ocurre el inicio a la pubertad.

Solamente para los hamartomas, que tienen secreción de LHRH, ha sido propuesto un mecanismo claro (9).

Otras lesiones probablemente envuelven mecanismos destructivos de la parte posterior del hipotálamo, que consecuentemente causarían supresión del efecto inhibitorio de la secreción de gonadotrofinas.

SIGNOS CLINICOS DE PUBERTAD PRECOZ (6.12.16)

En Hembras:

- Pubarquia, vello axilar
- Secreción axilar maloliente (primer síntoma a veces)
- Aumento de la velocidad de crecimiento
- Aceleración de la maduración ósea
- Telarquia, pigmentación de los grandes labios
- Cornificación y secreción de la mucosa vaginal
- Aumento del tamaño del útero y trompas
- Acné, depósito de grasa en pelvis y mamas
- Menarquia (proceso culminante).

En varones:

- Crecimiento de los escrotos, pene, testículos
- Aumento de la velocidad de crecimiento, de la edad ósea, desarrollo muscular
- Vello pubiano y axilar
- Secreción sudoral axilar maloliente
- Bozo, barba y cambios en la voz a grave
- Aumento del tamaño de la próstata
- Secreción prostática y de vesículas seminales
- Erección y eyaculación conteniendo espermatozoides fértiles.

SIGNOS Y SINTOMAS GENERALES DE TUMOR SUPRASELLAR Y AREA PINEAL (10,11)

Síntomas:

- Cefalea
- Vómitos, náuseas
- Diplopia
- Marcha inestable
- Cambios de conducta
- Convulsiones
- Letargo
- Irritabilidad
- Poliuria, polidipsia
- Debilidad motora

Signos:

- Papiledema
- Síndrome de Parinaud
- Parálisis del VI par
- Ataxia
- Hemiparesia
- Disminución de la agudeza visual
- Coma
- Parálisis facial
- Pubertad precoz

MATERIALES Y METODOS:

Se realiza el análisis clínico y paraclínico de los casos. He aquí nuestros casos:

Caso 1:

R.E.A. Hist. 011058; Edad: 3 años; Ingreso: 2-10-75; Sexo: Masculino; Inic. Enfermedad: 3 años; Sintomatología: Macrogenitosomía, aumento peso, talla, hidrocefalia derivada. Severo retraso psicomotor. 1978 (6 años) erecciones y masturbaciones.

Estudios hormonales: Gonadotrofina hipofisaria: ↑
HCG : ↑
6-3-79: Testosterona: N LH-FSH: N.

Tratamiento:

Medroxiprogesterona. Deprovera: 100 mgrs IM c/15d. por persistir sintomatología se aumenta dosis a 300 mgrs c/15 d. 1-8-79 omite medroxiprogester. por falta respuesta. Se decide orquiectomía bilateral el 26-2-80. Biopsia: Testículos histológicamente adultos.

Seguimiento: 7 años. Evolución: Severo retraso psicomotor. Sin alteración de la conducta sexual.

Caso 2:

F.T.G. Hist. 045840; Edad: 7 años; Ingreso: Mayo 79; Sexo: Masculino; Inic. Enfermedad 7 años; Sintomatología: Macrogenitosomía, cefalea, mareos, masturbaciones, cambio sw tono de voz a grave.

Estudios Radiológicos: Rx de cráneo: Calcificación supraselar. Junio 79: TAC LOE hipotalámica supraselar. Edad ósea: 8 1/2 años. Neumoencefalog.: normal. 7-9-79: TAC control disminuc. tamaño TU supraselar y de captación de contraste. Gammagrafía imagen hipercaptante supraselar. Edad ósea: 12-13 años. TAC 23-5-80: Normal. TAC Julio 80: TU. TAC Mayo 84: Normal.

Estudios hormonales: LH, FSH, HCG: ↑

Pruebas hormonales alteradas
17 hidro y 17 cetoesteroides: ↑

Tratamiento:

Radioterapia: 5.000 rads. Medroxi-progest. 150 mgrs c/15d. Vincristina: 1,5 mgrs/m2/mensual. PCNU: 50 mgrs/m2/mensual. Metotrexate intratecal: 5 mgrs c/15 d; luego c 10 5 dosis.

Seguimiento: 5 años. Evolución: Persiste macrogenitosomía con cambios a adultos de genitales. TAC normal. Sin tratamiento actual. Trastornos psiquiátricos.

Seguimiento: 4 años. Evolución: Complicación quirúrgica: perforación colon peritonitis sepsis. Drenaje quirúrgico abdominal y drenaje externo de LCR. Meningitis. Trastornos hidroelectrolíticos. Bronconeumonía. Muerte por broncoaspiración.

AUTOPSIA: Obesidad, signos de pubertad precoz, hepatoesplenomegalia séptica, bronconeumonía bilateral. Talla: 1.30 mts.

Caso 3:

F.R.E.; Hist. 105787; Edad: 4 años; Ingreso: 21-1-81; Sexo: Masculino; Inic. Enfermedad 11 meses; Sintomatología: Macrogenitosomía, vello pubiano, peso mayor percentil 97, macrocefalia, hipertrofia muscular, genu varus.

Estudios Radiológicos: Rx de cráneo: Normal. Edad ósea: 5 años. TAC Enero 82: Normal. TAC 25-12-82: LOE densa ocupando cisterna quiasmática suprasellar.

Estudios hormonales: perfil tiroideo: normal.
Gonadotrofinas: ↑

Tratamiento:

Radioterapia: 5.000 rads/1 mes. Depropovera 150 mgrs c/15 días; luego c/10 días.

Seguimiento: 2 1/2 años. Evolución: Hipopituitarismo. Disminución del crecimiento. Pubertad precoz estacionaria.

Caso 5:

R.M.G.; Hist. 102307; Edad: 7 años; Ingreso: 14-3-79; Sexo: Masculino; Inic. Enfermedad: 7 años. Sintomatología: Macrogenitosomía, vello pubiano, voz grave, sudor maloliente, desarrollo óseo y muscular de adolescente. 24-10-80: cefalea, vello axilar y mentoniano. 4-6-82: ginecomastia unilateral.

Estudios radiológicos: Rx: cráneo normal, puentes interclinoideos calcificados. Edad ósea 12 años.

TAC: Sept. - 79: dilatación del sistema ventricular, ausencia del septum lúcidum, hipodensidad en 3er ventrículo. 8-7-80: TAC normal. Edad ósea: 13 años 6 meses.

Estudios hormonales: LH: FSH: ↑
Testosterona: : 14-3-79.
Testosterona: LH: FSH:
5-6-80:
Testosterona: LH, FSH:
Androstenodiona 17 ceto-17 hidroxil:
DHEH:
Gonadotrofina coriónica:

Tratamiento:

Depropovera: 150 mgrs c/15 días. Aumento dosis de Depropovera a 300 mgrs c/15 días. 2.226 rads en 2 campos por 1 mes.

Seguimiento: 3 años. Evolución: Continúa proceso puberal. Espera TAC control. En tratamiento por psiquiatría el paciente y el grupo familiar por inmadurez sexual emocional.

Caso 4:

J.J.B.V.; Hist. Edad: Ingreso: Mayo 84; Sexo: Masculino; Inic. Enfermedad: 4 años. Sintomatología: Hidrocefalia congénita. Antecedente de toxoplasmosis materna, retraso psicomotor severo. Macrogenitosomía.

Estudios Radiológicos: Rx de cráneo: macrocefalia sin signos de hipertensión endocraneana. TAC a los 6 meses de edad revela quistes ventriculares. TAC: 1 1/2 años: dilatación ventricular, no se observan quistes.

Tratamiento:

DVP: al tercer día de edad. Se infecta. DVP: a los 6 meses de edad. Junio 84: cambio de catéter peritoneal por acortamiento. Tratamiento médico.



Fig. 1 - Uno de los casos (No. 3) de pubertad precoz. Se trata de pre-escolar masculino de 4 años de edad. Se observa la macrogenitosomía, bozo, vello pubiano, hipertrofia de la musculatura y aumento de la estatura.

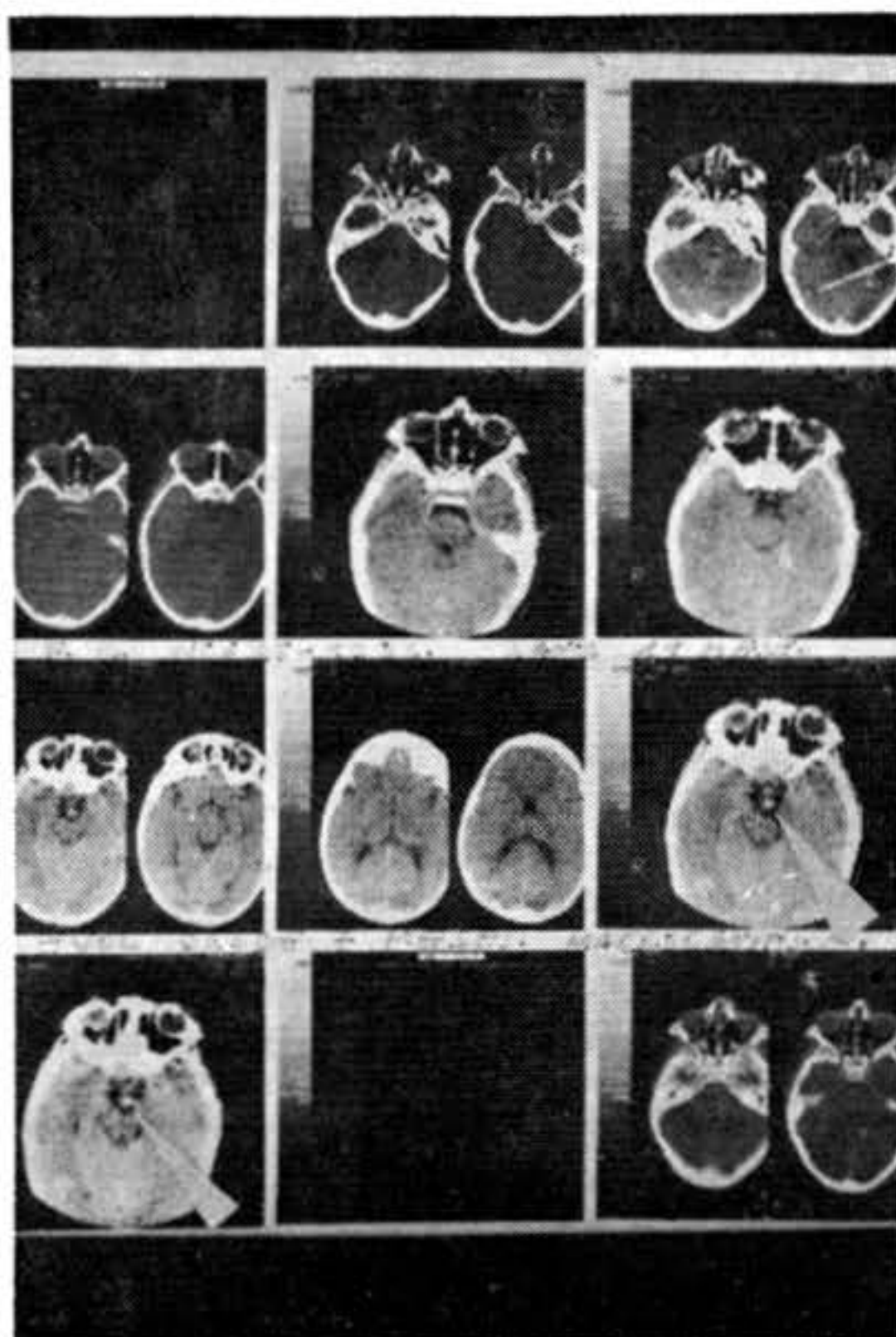


Fig. 2 - Tomografía axial computada cerebral del caso No. 3. Se observa una imagen hipercaptante suprasellar ocupando la cisterna quiasmática.

DISCUSION

La pubertad precoz verdadera, consecuente a patología cerebral, es un síndrome clínico no común. Hay pocos reportes detallados en la literatura médica especialmente describiendo los estados endocrinos.

- I. La glándula pineal produce dos grupos de principios activos antigonadales en respuesta a los cambios del desarrollo (especialmente relacionados con la luz y la obscuridad). Martini demostró que la actividad de estos compuestos (un Indol: melatonina; un 5-hidroxi-triptophol y otros péptidos de bajo peso) es alcanzada indirectamente a través del eje hipotálamo-hipofisario, sin embargo en animales muy jóvenes suprime la secreción de LH, actuando directamente sobre la pituitaria. Como regla la producción de estas sustancias antigonadales aumenta en la obscuridad. Ha sido demostrado en el hombre que la secreción de melatonina es paralela a la fase 4 del sueño profundo (8,11,17).

- II. Hay un control de retroalimentación en la actividad pineal para las hormonas reproductivas. En la pineal de la rata, la presencia de receptores citoplasmáticos y nucleares ha sido demostrado.
- III. La norepinefrina liberada en las terminaciones nerviosas pineales es crítica en la guía del metabolismo pineal. La integridad de las vías simpáticas es un requerimiento absoluto para la síntesis de esteroides y el aumento de las proteínas a nivel de la pineal, pero hay evidencia de que algunos efectos esteroideos gonadales de la pineal ocurren en la ausencia de una inervación simpática intacta (1,2,11).
- IV. Los esteroides sexuales no solamente son las únicas sustancias capaces de modificar la función pineal, por vía del ganglio cervical espinal. La FSH, LH, prolactina y probablemente la HCG promueven la síntesis de melatonina pineal en ratas castradas y este efecto desaparecería después de la simpatectomía cervical.

Los tumores pineales pueden ser vistos extendiéndose distalmente envolviendo el hipotálamo, el infundíbulo, el quiasma óptico y la pituitaria anterior, pero no se ha demostrado relación anatómica de estas estructuras (3).

Para entender los síntomas y signos endocrinológicos debe ser recordado que en el cuerpo de la pineal se ha aislado LHRH y TRH, lo que no sabemos es si es secretada o acumulada en la glándula.

La pubertad precoz es mucho más frecuente en presencia de tumor no parenquimatoso, que determina la pérdida o la disminución de la secreción pineal; por el contrario, los tumores parenquimatosos son más frecuentemente asociados con hipogonadismo y retraso sexual ya que producirían las sustancias inhibitoras (11).

Las mujeres con tumores pineales no presentan como regla ni pubertad precoz ni retraso sexual a pesar de la incidencia similar de tumores parenquimatosos y no parenquimatosos.

En algunos casos los tumores pineales acompañados de pubertad precoz se explicaría por la presencia de tejido trofoblástico secretante de HCG (pero con la excepción de que todos los casos fueron observados en el hombre (14,15,16)).

Algunos de estos tumores producen alfa-feto-proteínas, evidenciándose que es un tumor del saco vitelino y de nuevo el sexo masculino prevaleció, sólo dos mujeres en la literatura mundial presentaron pubertad precoz atribuible a lesión ocupante de espacio.

Los tumores de la región pineal pueden producir diabetes insípida y en algunos casos preceden a los signos y síntomas. Debe diferenciarse bioquímicamente de la diabetes psicógena (determinando niveles de vasopresina, la cual no es detectable en la diabetes insípida verdadera; en la psicógena está normal y en la diabetes insípida nefrógena está elevada).

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1 Cardinali, D. P.; Vacas, M. I.- Mechanisms Underlying hormone effects on pineal function: a model for study of integrative neuroendocrine processes. *J. Endocr. Invest.* 1:99, 1978.

2 De Galolani, U.; Schemideck, H.- Clinicopathological Study of 53 tumors of the pineal region. *J. Neurosurg.* 39:455-462, 1973.

3 Demakas, J.; Volker, K. H. et al.- Surgical Management of pineal area tumors in childhood. *17:6* 435-440, 1982.

4 Giovanelli, Giorgio.- Pineal Region Tumors: Endocrinological Aspects. *Child's Brain* 9:267-273, 1982.

5 González, J. E.; Ayala, N. O.; Céspedes, G.; García Tamayo, J.- Células germinales. Discusión de hallazgos clínicos y morfológicos en 8 casos. *Patología* 18:37-56, México, 1980.

6 Gunzler, P. y col.- Hipopituitarismo asociado a anecefalocele de la cara. *Boletín Hospital de Niños "J. M. de Los Ríos"*. 20:11-21, 1980.

7 Jamieson, K.- Excision of Pineal tumors. *J. Neurosurg.* 35: 550-553, 1971.

8 Jenkin, R. D. T. et al.- Pineal and suprasellar germinoma, Results of radiation treatment. *Journal Neurosurgery* 48:99-107, 1978.

9 Joude, D. M.; Kulin, H. E.; Page et al.- Hypotalamic Hamartoma. A source of luteinizing hormone releasing factor in precocious puberty. *New Engl. J. Med.* 296:7-10,

10 Krivoy, A.- Tumores del sistema nervioso central en niños. *Gaceta Médica de Caracas.* (LXXXVIII) 21-41, 1981.

11 Poppen, J.; Marino, R.- Pinealomas and Tumors of the Posterior Portion of the Third Ventricle. *J. Neurosurg.* 22: 357-364, 1968.

12 Nieves, B. H.- Desarrollo sexual precoz. *Boletín Hospital de Niños "J. M. de Los Ríos"*, 20:59-65, 1980.

13 Raimondi, A.; Tomita, T.- Pineal Tumors in Childhood. Epidemiology, Pathophysiology, and Surgical Approaches. *Child's Brain.* 9:239-266, 1982.

14 Rashid, J. et al.- Diagnosis and management of Pineal Tumors. *J. Neurosurg.* 58:654-665, 1983.

15 Reid, W.; Clark, Kemp.- Comparison of the Infratentorial and Transtentorial approaches of the Pineal Region. *Neurosurgery* 3:1-7, 1978.

16 Santander, R.- Mecanismo Hormonal de la Pubertad. *Boletín Hospital de Niños "J. M. de Los Ríos"* 20:39-41, 1980.

17 Waga, W.; Handa, H.; Yamashita, J.- Intracranial Germinoma: Treatment and results. *Surg. Neurol.* 11:167-172, 1979.

18 Yamamoto, I.; Kageyama, N.- Microsurgical Anatomy of the Pineal Region. *J. Neurosurg.* 53:205-221, 1980.