

Pubertad precoz e incidentaloma hipofisario

B. Bonet Serra^a, A. García Pérez^a, A. Quintanar Rioja^a, J. López Lafuente^b, M. Alavés Buforn^c y F. Echávarri Olavarría^a

^aUnidad de Pediatría. ^bUnidad de Diagnóstico por Imagen. Fundación Hospital Alcorcón. Universidad Rey Juan Carlos. ^cCentro de Salud María Auxiliadora. Madrid.

(An Esp Pediatr 2001; 55: 561-564)

Se describe el caso de una niña de 9 años con pubertad precoz y el hallazgo casual de un adenoma hipofisario no funcional, así como su evolución a lo largo de 2 años y medio de seguimiento. También se realiza una revisión bibliográfica de la prevalencia de "incidentalomas" hipofisarios en la infancia y en la edad adulta, su evolución y las opciones terapéuticas.

Palabras clave:

Hipófisis. Incidentalomas. Adenomas.

PRECOCIOUS PUBERTY AND PITUITARY INCIDENTALOMA

The case of an 9-year-old girl with precocious puberty and a non-functioning pituitary adenoma is described. A review of the literature on the incidence, evolution and therapeutic options of pituitary incidentalomas in children and adults is performed.

Key words:

Pituitary gland. Incidentaloma. Adenoma.

INTRODUCCIÓN

El adenoma hipofisario asintomático (incidentaloma) es un proceso relativamente común, que afecta al 10-25% de la población adulta, según se desprende de los estudios efectuados en autopsias¹ y de un trabajo prospectivo donde se realizaron resonancias magnéticas (RM) cerebrales, a una población de 100 adultos sanos². En ambos estudios la mayoría de los adenomas fueron menores de 1 cm de diámetro (microadenomas) y no eran funcionales. Los tumores hipofisarios son infrecuentes en niños, sólo el 2% de los adenomas hipofisarios se producen en la edad pediátrica. Se presenta el caso de una niña de 9 años con lesión hipofisaria, compatible con un micro-

adenoma, no funcional, y se revisa la actitud a tomar frente a los incidentalomas hipofisarios.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Paciente de 9 años y 7 meses sin antecedentes personales de interés que fue referida por su pediatra a la consulta de endocrinología infantil por presentar inicio de la pubertad. Al parecer el desarrollo de la mama comenzó a los 7 años y medio, a los 9 años empezó la aparición de vello en el pubis y en las axilas. La talla del padre y de la madre era respectivamente de 165 y 160 cm. No existían antecedentes de pubertad precoz en ninguna de las dos familias.

Exploración física

A los 9 años y 7 meses, fecha de la primera visita a la consulta, presentaba una talla de 144 cm (P₉₀₋₉₇) y un peso de 34 kg (P₇₅). La exploración física era normal (incluida la exploración neurológica y el fondo de ojo), y sólo destacaba la presencia de un desarrollo mamario compatible con un estadio de Tanner III-IV y la presencia de abundante vello oscuro en pubis y axilas (pubarquia III-IV).

Exploraciones complementarias

Inicialmente se llevó a cabo una determinación de la edad ósea, que fue de 11 años y medio, compatible con el grado de desarrollo puberal que presentaba la paciente en el momento de su primera visita. Se realizaron otras pruebas complementarias.

El test de adrenocorticotropina (ACTH) se llevó a cabo para descartar una hiperplasia suprarrenal congénita de presentación tardía que hubiera podido inducir una aceleración en la maduración ósea, con el consiguiente de-

Correspondencia: Dr. B. Bonet Serra.
Unidad de Pediatría. Fundación Hospital Alcorcón.
Avda. Budapest, 1. 28922 Alcorcón. Madrid.
Correo electrónico: bbjbonet@fhacorcon.es

Recibido en noviembre de 2000.

Aceptado para su publicación en febrero de 2001.

TABLA 1. Resultados del test de ACTH

Tiempo de extracción (min)	Hormona	
	17-OH progesterona (unidades)	Cortisol (µg/dl)
0	0,90	23,2
30	1,00	25,1
60	1,20	28,8

Este se realizó con la administración de 250 µg de Synacten® por vía intravenosa.

TABLA 2. Concentraciones plasmáticas de hormonas hipofisarias y de sus órganos diana

Hormona	Concentración plasmática
ACTH (pg/ml)	15,0
Cortisol (µg/dl)	10,30 23,20
LH (mU/ml)	0,41 4,02
FSH (mU/ml)	4,70 3,77
Estradiol (pg/ml)	34,60 60,00
TSH (µU/ml)	3,51
T ₄ libre (ng/ml)	0,74
Prolactina (ng/ml)	12,00 29,00

Todos los valores están dentro del rango de normalidad de nuestro laboratorio. En algunos casos se llevan a cabo dos determinaciones de la misma hormona. ACTH: adrenocorticotropina; LH: hormona luteinizante; FSH: hormona foliculoestimulante; TSH: hormona tiroestimulante.

TABLA 3. Test de LHRH tras la administración intravenosa de 100 µg de Luforan®

Tiempo de extracción (min)	Hormona	
	FSH (mU/ml)	LH (mU/ml)
0	4,92	2,81
15	3,51	23,2
30	7,44	37,7
60	8,00	29,0
90	7,98	26,2

FSH: hormona foliculoestimulante; LH: hormona luteinizante.

desarrollo de la pubertad precoz. Los resultados del test fueron normales (tabla 1).

La ecografía abdominal y genital fue normal, si bien el grosor del endometrio era compatible con el inicio de la pubertad.

La determinación basal de estrógenos, hormona luteinizante (LH) y hormona foliculoestimulante (FSH) mostraba valores compatibles con el grado de desarrollo puberal que presentaba la paciente (tabla 2). Inicialmente no se llevó a cabo un test de hormona liberadora de go-

nadotropina (LHRH), por el escaso rendimiento clínico que se esperaba de él. Sin embargo, tras observar en la RM una lesión compatible con un microadenoma, dicho estudio se realizó para valorar la respuesta hipofisaria y determinar si ésta era la esperada al grado de desarrollo puberal que presentaba la paciente. Los resultados de la prueba de estimulación fueron efectivamente compatibles con el mismo (tabla 3).

En la RM del eje hipotálamo-hipofisario se observó en la parte posterior de la adenohipófisis un área de menor captación de contraste 0,4 × 0,8 × 1 cm compatible con un microadenoma (fig. 1).

Ante la presencia de un microadenoma se determinaron las diferentes hormonas hipofisarias en condiciones basales (tabla 2), estando todas ellas dentro de límites normales.

Tras 2 años de seguimiento, la paciente ha seguido un desarrollo normal, iniciando la menarquia a los 10 años y medio, y presentando desde ese momento menstruaciones regulares. A los 12 años, momento de su última revisión, tenía una talla de 157,5 cm y un peso de 46 kg, el examen físico era normal y su desarrollo puberal resultaba compatible con el estadio V de Tanner. Los posteriores controles de RM no han mostrado cambio en el tamaño del microadenoma.

DISCUSIÓN

En niñas, el inicio del desarrollo puberal entre los 7 y los 8 años es un hallazgo relativamente frecuente, que en la mayoría de los casos es atribuido a causas idiopáticas o variantes de la normalidad (en niñas se considera normal el inicio de la pubertad a partir de los 8 años)^{3,4}. En estos casos la realización de estudios de imagen del sistema nervioso central (SNC) raramente muestra alteraciones; no obstante, con el fin de descartar alteraciones hipotalámicas que induzcan el desarrollo precoz de la pubertad, su realización es una recomendación ampliamente extendida en todos los tratados de endocrinología infantil^{3,4}. Las causas más frecuentes de las lesiones hipotalámicas y pubertad precoz son: hamartomas del *tuber cinereum*, gliomas hipotalámicos, coriocarcinomas y teratomas; todo ello además de la hipertensión intracraneal y la hidrocefalia^{3,4}. En el presente caso la RM mostraba una imagen compatible con un microadenoma hipofisario. Según estimaciones de los trabajos desarrollados en adultos, el 10% de los estudios de imagen realizados en pacientes con disfunciones endocrinológicas potencialmente atribuibles a alteraciones hipofisarias muestran lesiones independientes de la endocrinopatía que se esté estudiando². Los estudios analíticos llevados a cabo en el seguimiento del paciente no mostraron aumento de la secreción de hormonas hipofisarias, lo que está de acuerdo con los datos descritos en adultos, donde la presencia de incidentalomas hipofisarios raramente se asocia a hipersecreción de hormonas hipofisarias^{1,2}.

Figura 1. Diferentes imágenes de la resonancia magnética de la hipófisis. **A)** Imagen sagital de RM obtenida con secuencia SE ponderada en T1 (TR, 400; TE, 15) sin contraste. Se puede ver una silla turca de dimensiones normales y el área hipotálamica y la región pineal sin hallazgos relevantes. Son identificables tanto la adenohipófisis como la neurohipófisis. **B)** Cortes sagitales con secuencia SE ponderados en T1 (TR 400; TE 15) tras introducción de contraste i.v. En ambas imágenes, obtenidas con un intervalo de más de 1 año, se puede observar una zona ovalada (señalada con una flecha blanca) que realza en menor medida con el contraste situada entre adeno y neurohipófisis. Estas características (la imagen es hipointensa en T2) sugieren una lesión sólida que podría corresponder inicialmente a un adenoma. No existe modificación en cuanto a tamaño a lo largo del tiempo. Las restantes estructuras siguen mostrando características dentro de la normalidad. **C)** Cortes coronales con secuencia SE en T1 (TR, 400; TE, 15) tras introducción de contraste i.v. (izquierda) y con secuencia FSE en T2 (TR, 3.000; TE, 85) (derecha), obtenidos a la altura de la lesión (en ambos cortes la hipófisis viene señalada por una flecha blanca). Al tratarse de una zona hipointensa en T2 (compárese con la señal del LCR de los ventrículos laterales) se descartan las posibilidades quísticas. Se trataría de una lesión muy probablemente sólida con menor captación de contraste que el resto de la glándula. Aunque no patognomónicas, estas características de imagen son compatibles con la posibilidad de un adenoma. La lesión no se extiende hacia el hipotálamo y no se ven otros hallazgos que sugieran lesiones de mayor agresividad, observándose una clara integridad del tallo hipofisario.



No existen datos en la bibliografía en la que se haya descrito la asociación de pubertad precoz en niñas como consecuencia de adenomas hipofisarios secretores de gonadotropinas. Probablemente ello sea consecuencia de dos hechos bien conocidos. En primer lugar, la estimulación funcional del ovario femenino requiere la concurrencia tanto de LH como de FSH, a diferencia de los niños, en que un tumor secretor de FSH podría estimular la células de Leydig, con el consiguiente aumento en la secreción de testosterona y el desarrollo de la pubertad. Y en segundo lugar, los adenomas hipofisarios hipersecretores de gonadotropina son extremadamente infrecuentes^{5,6}. Los adenomas pituitarios hormonalmente activos en la edad pediátrica suelen ser secretores de prolactina (retraso puberal), de ACTH (síndrome de Cushing) y de hormona de crecimiento (gigantismo). La inmensa mayoría de los casos de pubertad precoz secundarios a lesiones en el SNC son consecuencia de tumores que afectan el hipotálamo y que alterarían los mecanismos intrínsecos de regulación de las zonas del hipotálamo productoras de LHRH³⁻⁶. Los raros casos descritos de adenomas hipofisarios inductores de la pubertad precoz se han observado en tumores productores de ACTH (síndrome de Cushing) o productores de GH⁶. Ambos tipos de lesiones condicionan una aceleración en la maduración ósea: los adenomas productores de GH por el aumento del factor de crecimiento insulínico (IGF-1) y los efectos de dicho factor acelerando la maduración ósea, y en el caso de los síndromes de Cushing por el aumento en los andrógenos suprarrenales, que también aceleran la maduración ósea. En ambos casos el desarrollo de la pubertad sería condicionado por el incremento en la edad ósea.

En adultos, ante la presencia de un microadenoma hipofisario se recomienda el seguimiento mediante RM, inicialmente cada año y posteriormente cada 2 años, o antes si presentan manifestaciones clínicas que pudieran estar relacionadas con el crecimiento del adenoma². Los casos de microadenomas no funcionales que aumentan de tamaño podrían producir síntomas visuales, invasión de senos cavernosos y de sus estructuras, además de disfun-

ciones endocrinas. Por ello, en adultos el tratamiento de elección en caso de crecimiento del tumor es la cirugía, dado el escaso porcentaje de los mismos que responden al tratamiento farmacológico. En las series publicadas tan sólo el 10-15% de los adenomas hipofisarios no funcionales responden al tratamiento con bromocriptina con una disminución del tamaño⁷. En nuestro caso, se decidió llevar a cabo las RM seriadas con una frecuencia mayor que en los adultos por los elevados niveles de factores de crecimiento que existen durante el desarrollo puberal, fenómeno que podría acelerar el crecimiento del adenoma. Inicialmente se optó por la realización de RM cada 6 meses. Durante el primer año de seguimiento no se observaron cambios en el tamaño del microadenoma, por lo que posteriormente las RM se llevaron a cabo anualmente, tal como se ha expuesto con anterioridad. Nos parece que en estos casos una actitud vigilante con estudios de imagen, cuya frecuencia podrá irse espaciando a medida que se confirme la falta de crecimiento de la lesión es la actitud correcta.

BIBLIOGRAFÍA

1. Molitch, ME, Russell EJ. The Pituitary "Incidentaloma". *Ann Internal Med* 1990; 112: 925-931.
2. Hall WA, Luciano MG, Doppman JL, Patronas NJ, Oldfield EH. Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: Occult adenomas in the general population. *Ann Internal Med* 1994; 120: 817-821.
3. Rosenfield RL. The ovary and females sexual maturation. En: Kaplan SA, ed. *Clinical Pediatric Endocrinology*. Philadelphia: Saunders, 1990; 259-324.
4. Kelch RP. Sexual precocity and retardation. En: Becler KL, ed. *Principles and practice of endocrinology and metabolism*. Philadelphia: Lippincott, 1990; 747-759.
5. Lafferty AR, Chrousos GP. Pituitary tumors in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4317-4323.
6. Kunwar S, Wilson CB. Pediatric pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4385-4389.
7. Molitch ME. Clinical review 65. Evaluation and treatment of the patient with a pituitary incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3-6.