

HAMARTOMA HIPOTALÂMICO CAUSANDO PUBERDADE PRECOCE CENTRAL: RELATO DE CASO

HAMARTOMA HYPOTHALAMIC CAUSE CENTRAL PRECOCIOUS PUBERTY: CASE REPORT

REJANE NINA MARTINS NEVES*, FERNANDA DE AZEVEDO CORRÊA**

RESUMO: A puberdade precoce central (PPC) ou verdadeira, também chamada de dependente de gonadotrofinas, é causada por ativação prematura do eixo hipotálamo-hipófise-gônadas. Trata-se de uma desordem rara, com incidência de 1:5.000 a 1:10.000 crianças/ano. É mais comum em meninas do que em meninos, em uma proporção de 5-10:1. Apresenta-se com um quadro clínico-laboratorial idêntico ao da puberdade normal, e muitos desses pacientes tornam-se potencialmente férteis. O prejuízo mais significativo da PPC, a longo prazo, é a redução da estatura do adulto. Distúrbio do sistema nervoso central (SNC) é uma das principais causas de PPC, entre eles o hamartoma do túber cinério tema deste relato de caso.

Palavras-chave: Puberdade precoce central, eixo hipotálamo-hipófise-gônadas, hamartoma do túber cinério.

ABSTRACT: Central precocious puberty (CPP) or complete, it is also called dependent of gonadotrofine; it is caused by premature activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. It is a rare disorder, with incidence from 1:5.000 to 1:10.000 children/year. It is more common in girls than in boys, (5-10:1). The clinical and laboratorial picture are identical to the one of normal puberty, and many of these patients become potentially fertile. The most significant damage of CPP is the decreasing of the final height. Central nervous system (CNS) disorder is one of the major causes of CPP, including the tuber cinereum hamartoma which is the theme of this paper.

Keywords: Central Precocious Puberty, hypothalamic-pituitary-gonadal axis, tuber cinereum hamartoma.

INTRODUÇÃO

Hamartomas hipotalâmicos (HHs) ou do túber cinério não são verdadeiros tumores. Trata-se de malformações congênitas compostas de uma massa heterotrópica de neurônios neurosecretores, feixes de fibras e células gliais. Os HHs causam PPC geralmente antes dos três anos de idade por secretarem o hormônio GnRH (Hormônio Liberador de Gonadotrofinas), que estimula a hipófise a produzir LH (Hormônio Luteinizante) e FSH (Hormônio Folículo Estimulante), os quais, por sua vez, estimulam as gônadas a produzir os esteróides sexuais. Em alguns casos, contudo, o HH secreta o fator de crescimento transformante- α (TGF- α) que, por sua vez, estimula a secreção de

GnRH. Outras possíveis manifestações incluem convulsões, sendo as mais características as crises convulsivas gelásticas (o paciente parece estar sorrindo permanentemente), cefaléia, sintomas visuais, retardo mental, distúrbios do comportamento e síndromes dismórficas.

RELATO DO CASO

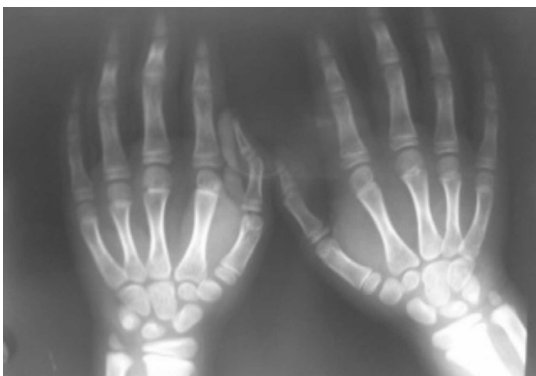
Paciente do sexo masculino, 3 anos, natural e procedente de Manaus/AM, apresentou aos 1 ano e 5 meses de idade aumento do pênis, dos testículos e surgimento de pêlos pubianos. Mãe afirmava que pronunciava poucas palavras, negou déficit auditivo e não relatou crises convulsivas.

* Médica residente de Clínica Médica do Hospital Universitário Getúlio Vargas (HUGV) da Universidade Federal do Amazonas (Ufam).

** Médica especialista em endocrinologia e endocrinologia pediátrica assistente do Hospital Universitário Getúlio Vargas (HUGV) da Universidade Federal do Amazonas (Ufam).

Ao exame físico inicial com idade cronológica de três anos apresentava acne na face, altura de 106 cm (acima do percentil 95) e com desvio padrão de altura de + 3,0 (Figura 1). O peso na época era de 20,4 kg com índice de massa corpórea de 18 (no percentil 90). A idade óssea aos 3 anos era de 7 anos (Figura 2). A altura-alvo do paciente (altura da mãe + altura do pai + 13 / 2) era de 160,6 cm. O exame dos caracteres sexuais secundários e das gônadas revelou: pênis de 7 cm de comprimento (desvio padrão para a idade de + 2,0); testículos de 3 cm no maior diâmetro, normal para a idade de 12 anos, G2/G3 no critério de Tanner e pêlos pubianos pigmentados e grossos no monte pubiano, P3 no critério de Tanner (Figura 3).

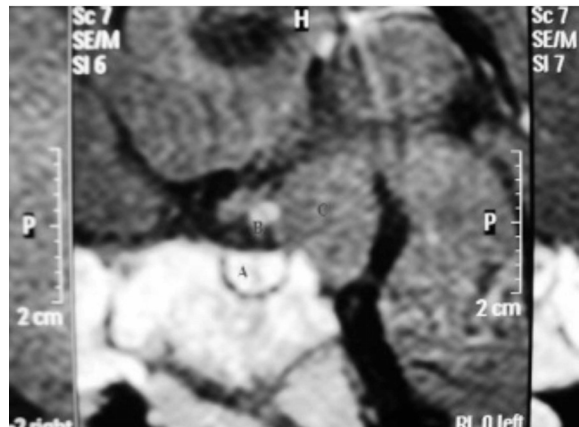
Os exames laboratoriais mostraram LH: 2,3 UI/L (> 0,6); FSH: 2,6 mUI/L (1,5-12,4); Testosterona total: 1,7 ng/ml (1 a 6 anos 0,03-0,32); TSH



(Hormônio Tireostimulante): 7,2 fUI/mL (0,27-4,2); T₄ livre (Tiroxina): 12 pmol/l (12-22); DHEA-S (Sulfato de De-hidroandrosterona): 13 (1 a 4 anos 0,47-19,4); 17-OHP (17- Hidroxiprogesterona): 0,59 mg/24h (3-9), confirmando puberdade precoce central.

Nos exames de imagem, a ultra-sonografia (US) de testículos revelou TD: 3,44 cm³ TE: 3,35 cm³, o valor normal para idade é de 0,8 cm³. A Ressonância Nuclear Magnética (RNM) de hipófise revelou uma formação expansiva, pedunculada, medindo perto de 1,9 x 1,6 cm, isointensa em relação à substância cinzenta em T1 e T2, sem impregnação pós-contraste, sugerindo hamartoma do túber cinério (Figura 4). Foi

então iniciado tratamento preconizado com o acetato de leuprorrelida 3,75 mg intramuscular a cada 28 dias.



DISCUSSÃO

Diante da suspeita de um caso de puberdade precoce (PP), devemos lembrar as variantes normais de desenvolvimento pubertário como a telarca precoce, a telarca exagerada, a adrenarca precoce e a menarca precoce. Nestes casos, em geral, há uma progressão lenta e não compromete a altura final das crianças, raramente necessita de intervenção terapêutica. O primeiro passo para o diagnóstico é colher uma história clínica determinando a idade do início das manifestações. É considerada PP em meninas o surgimento de caracteres sexuais secundários antes dos oito anos de idade, e em meninos antes dos nove anos. Ainda na história clínica, devemos determinar a velocidade de progressão, pesquisar antecedentes mórbidos (infecções do SNC, traumatismo craniano, exposição a esteróides sexuais) e questionar sobre sintomas neurológicos ou sugestivos de hipotireoidismo.¹

No exame físico inicial são dados importantes: altura, peso e altura-alvo da criança. Em seguida, verificar no gráfico de altura e peso se a criança encontra-se muito acima do esperado para a família, fato comum na PP; o exame das mamas e dos pêlos pubianos nas meninas e o exame dos testículos – maior diâmetro em centímetros – pênis e pêlos pubianos em meninos. Os caracteres sexuais devem então ser classificados

de acordo os critérios de Tanner. É importante também buscar manifestações de excesso de androgênios em ambos os sexos (acne, hirsutismo e cliteromegalia), bócio e alterações cutâneas. O exame neurológico deve ser feito incluindo a fundoscopia.

Com a história clínica compatível e o exame físico alterado e/ou não esperado para a idade, devemos prosseguir solicitando radiografia de punho e mão para avaliar a idade óssea, a qual está usualmente avançada, US de testículos visando descartar neoplasia em caso de aumento testicular unilateral e US pélvica para avaliar a morfologia do útero e ovários, cujo tamanho está aumentado na PPC e normal nas variantes normais citadas acima. A RNM de hipófise ou a tomografia computadorizada (TC) de crânio são úteis para pesquisar a etiologia da PPC, mas devem ser realizadas somente após a confirmação bioquímica da PPC.

Os exames bioquímicos são extremamente úteis no diagnóstico diferencial das formas de precocidade sexual e compreendem as dosagens hormonais em condição basal e o teste após estímulo com GnRH exógeno. Com o advento de novos imunoenaios mais sensíveis, como o IFMA (imunofluorométrico), tem sido proposto que a dosagem basal do LH poderia indicar o início da secreção aumentada de gonadotrofinas, distinguindo entre PPC, outras causas de PP e indivíduos pré-púberes. Níveis basais, portanto, de LH > 0,6 UI/L em indivíduos com PP seriam indicativos de PPC em ambos os sexos. No nosso paciente, o LH basal foi de 2,3 UI/L. O teste do GnRH se faz necessário apenas nos casos com valores basais d» a 0,6 UI/L com forte suspeita clínica.¹ O teste consiste na administração de GnRH 75 µg/m², máximo de 100 µg, e dosagem do LH e FSH nos tempos: 0, 15, 30, 45 e 60 min. O teste é considerado positivo se houver pico de 6,9 UI/L em meninas e 9,6 UI/L em meninos. A avaliação do FSH basal não é útil para o diagnóstico de PP. Quanto aos esteróides sexuais, os níveis de testosterona total têm maior sensibilidade

diagnóstica em meninos do que os níveis de estradiol (E2) em meninas.

Se os exames bioquímicos iniciais mostrarem o eixo hipotálamo-hipófise-gônadas bloqueado, deve-se prosseguir a investigação para puberdade precoce periférica (PPP), por meio da dosagem de 17-OHP, androstenediona, DHEA e cortisol basais e após estímulo com ACTH na suspeita de hiperplasia adrenal congênita (HAC); testes de supressão com dexametasona para diferenciar tumor adrenal de HAC; e dosagem da hCG na pesquisa de tumores secretores de hCG.¹

Embora os análogos agonistas GnRH tenham se tornado um tratamento estabelecido para PP, há poucos estudos a longo prazo sobre a recuperação do eixo hipófise-gonadal (função reprodutiva) e a saúde geral após a interrupção da terapia.² A indicação de tratamento deve estar vinculada à idade de apresentação dos caracteres puberais, como também à rapidez de sua progressão. Vários estudos correlacionam a eficiência terapêutica à menor idade de manifestação e de tratamento da PP, em especial antes dos cinco ou seis anos de idade.¹

No caso apresentado neste artigo, o curto tempo de tratamento não permite que sejam feitas conclusões a respeito da eficácia do tratamento em longo prazo, principalmente com relação à altura final atingida.

A patogênese da PPC e das convulsões gelásticas em função de um HH ainda está em debate. Foi avaliada em um estudo a relação dos sintomas clínicos com a morfologia e a localização dos HHs em 34 pacientes. A maioria dos HHs dos pacientes com PPC isolada (86,4%) era do sexo feminino (N = 22; 68,2%). Os HHs apresentaram uma posição para-hipotalâmica sem afetar o terceiro ventrículo em 91% dos casos, metade deles era pedunculada e 40,9% apresentaram um diâmetro < 10 mm. Em contrapartida, 11 dos 12 pacientes com crises epilêpticas apresentaram hamartoma sésil intra-hipotalâmico, em dez dos quais havia distorção do terceiro ventrículo. É mais provável que a posição do HH e envolvimento do terceiro ventrículo sejam mais preditivos das

características clínicas do que o tamanho e a forma do HH.³

Em outro estudo com dez crianças apresentando sinais físicos de puberdade (cinco meninas e cinco meninos) com PPC em função de HH com idade média de 2,2 +/- 1,6 ano. Dois dos dez tinham uma massa pedunculada, e oito dos dez tinham uma massa séssil. O HH variou de diâmetro de 4-25 mm e não mudou com o tempo (3,5-8,7 anos). Quatro pacientes tinham crises epiléticas: três com convulsões gelásticas e um com convulsão tônico-clônica. As formas do HH, séssil ou pedunculado, não se relacionaram com a ocorrência de convulsões. Os dados clínicos eram comparáveis as dez pacientes do sexo feminino com puberdade precoce idiopática (PPI). Nove dos dez pacientes com HH e todos com PPI foram tratados com o agonista do GnRH. A resposta ao tratamento foi excelente em ambos os grupos e indistinguível. Embora ressecção cirúrgica do HH tenha sido recomendada em alguns artigos, observou-se um aumento da morbi-mortalidade, e se a remoção for incompleta, não há melhora clínica. Na experiência do estudo em questão, a terapia com agonistas do GnRH é preferível à abordagem cirúrgica.⁴

Para estudar a resposta terapêutica ao agonista GnRH, foi realizado um estudo de seguimento com 11 meninos com HH após 8,8 ± 3,2 anos do tratamento. Os níveis de FSH e LH, testosterona, volume dos testículos e índice de massa corporal (IMC) foram comparados com os de seis rapazes normais em estágio puberal IV-V. Verificou-se que o LH, o FSH e a testosterona normalizaram por um ano após a interrupção terapêutica. Os pacientes com testículos de volumes menores permaneceram normais até dois anos após a terapêutica. Após quatro anos do tratamento, todos os pacientes tinham pêlos pubianos em estágio puberal V; seu IMC não foi diferente dos rapazes normais. Os HHs não se alteraram durante ou após a terapêutica, e nenhum paciente relatou novos sintomas neurológicos ou sinais sugestivos de aumento da lesão.⁵

Este relato de caso chama a atenção para a importância do reconhecimento e da investigação da PP por ter um impacto psicossocial significativo nas famílias dos pacientes que quase sempre desconhecem as etiologias e o prognóstico da PP.

O controle da progressão puberal propicia redução do grau de ansiedade dos familiares e do maior risco de abuso sexual a que as crianças com PP estão sujeitas. Pode ainda atuar de maneira benéfica na fertilidade futura e na redução do risco de câncer de mama associado à menarca precoce,¹ além de preservar a estatura final destes indivíduos.

REFERÊNCIAS

1. VILAR, L. *Endocrinologia Clínica*. 3. ed. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan, 2006, p. 204 a 217.
2. Feuillan P. P., et al. «Reproductive Axis after Discontinuation of Gonadotropin-Releasing Hormone Analog Treatment of Girls with Precocious Puberty: Long Term Follow-Up Comparing Girls with Hypothalamic Hamartoma to Those with Idiopathic Precocious Puberty». *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 84, n. 1, p. 44-49, 1999.
3. Jung, H., Probst, et al. «Association of Morphological Characteristics with Precocious Puberty and/or Gelastic Seizures in Hypothalamic Hamartoma». *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 88, n. 10, p. 4.590-4.595, 2003.
4. Mahachoklertwattana P., Kaplan S. L., GRUMBACH M. M. «The luteinizing hormone-releasing hormone-secreting hypothalamic hamartoma is a congenital malformation: natural history». *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 77, p. 118-124, 1993.
5. Feuillan P. P., et al. «Boys with Precocious Puberty Due to Hypothalamic Hamartoma: Reproductive Axis after Discontinuation of Gonadotropin-Releasing Hormone Analog Therapy». *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 85, n. 11, p. 4.036-4.038, 2000.