

Posible complicación endocrinológica de la radiocirugía en el tratamiento del hamartoma hipotalámico

Possible endocrinological complication after hypothalamic hamartoma radiosurgery treatment

Esther González Ruiz de León¹, María Sanz Fernández¹, Amparo Rodríguez Sánchez¹, Concepción Miranda Herrero², Ana Jimenez de Domingo², Maria Dolores Rodríguez Arnao¹

¹Endocrinología Pediátrica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid, Madrid (España)

²Servicio de Neuropediatría. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid, Madrid (España)

Resumen

Introducción: Los hamartomas hipotalámicos (HH) se manifiestan mediante crisis gelásticas, pubertad precoz central, alteraciones del comportamiento y/o retraso mental. El hipotiroidismo central (HC) se caracteriza por una deficiente estimulación de la glándula tiroides por la TSH. Se asocia con frecuencia a otros déficit hormonales. **Caso clínico:** Niño de 7 años y 1 mes diagnosticado de hamartoma hipotalámico por crisis gelásticas y trastorno del comportamiento. Tratado con radiocirugía por refractariedad al tratamiento anticonvulsivo un mes antes. Exploración física: Peso 20,5 Kg (-1,02 DE), talla: 115 cm (-1,6 DE). Tanner I. Resto normal. Se realiza perfil hormonal, normal. A los 7 años y 3 meses, presenta disminución aguda de conciencia. En RM cerebral se objetivan cambios secundarios a radionecrosis de HH con edema en estructuras adyacentes, iniciándose tratamiento con dexametasona a 15 mg/m²/día. Se objetiva T4L 0,5 ng/dL con TSH 0,86 mUI/L confirmado en 2 determinaciones. Inicia levotiroxina 25 mcg/día por hipotiroidismo central en probable relación con edema tras radiocirugía. Al alta se mantiene levotiroxina y se realiza descenso progresivo de corticoterapia hasta los 8 años y 2 meses, cuando no se objetiva edema en nueva RM, por lo que se suspenden ambos. Actualmente tiene 8 años y 6 meses, permanece impúber y ha recuperado

normalidad del eje hipotálamo hipofisario. **Discusión y conclusiones:** En el tratamiento de las crisis epilépticas del HH, la resección quirúrgica presenta numerosas complicaciones. La radiocirugía estereotáctica ofrece resultados similares con menor morbilidad. Es excepcional la aparición de HC secundario a edema cerebral tras radiocirugía de HH, como presenta nuestro paciente.

Palabras clave: hipotiroidismo, hamartoma hipotalámico, radiocirugía, edema cerebral

Abstract

Introduction: Hypothalamic hamartomas (HH) are heterotopic grey matter tumours producing epileptic crisis, central precocious puberty, behavioural disorders and/or intellectual disabilities. Central hypothyroidism (CH) presents as deficient thyroid stimulation by TSH and is frequently associated to other hormonal deficiencies. **Clinical report:** We present a 7 years 1 month old boy diagnosed HH presenting as gelastic crisis and behavioural disorders. Gamma Knife radiosurgery was done 1 month before, as epilepsy was refractory to antiepileptic drugs. Physical examination: weight 20.5 Kg (-1.02 SD), height: 115 cm (-1.6 SD), Tanner stage I and normal physical examination. Hormonal profile was normal. At age of 7 years 3 months, he presented acute low consciousness. Radionecrosis of HH and adjacent edema was observed in MRI, and dexamethasone was initiated at 15 mg/m²/day. An analysis showed T4L 0.5 ng/dL and TSH 0.86 mUI/L. After confirmation in a second sample levothyroxine 25 mcg/day was initiated for treatment of central hypothyroidism related to oedema after radiosurgery

Correspondencia:

Esther González Ruiz de León, Endocrinología Pediátrica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, o'donell, 28009, Madrid, Madrid, España, Tel: 686388220
E-mail: esthergruizdeleon@gmail.com

procedure. This treatment was continued after hospital discharge, and corticotherapy doses were slowly decreased. At 8 years 2 months, in a new MRI oedema was not observed, and both therapies were discontinued. At present, the patient has 8 years and 6 months, he has not initiated puberty and his hypothalamus-pituitary axis is completely normal. *Discussion and conclusions:* For treating HH epileptic crisis, surgical exeresis is associated to several complications. Stereotactic radiosurgery offers similar results having less morbimortality. CH associated to edema after radiosurgery treatment of HH, as presented in our patient, is excepcional.

Key Words: *hypothyroidism, hypothalamic hamartoma, Gamma Knife radiosurgery, brain edema*

Introducción

Los hamartomas hipotalámicos (HH) son malformaciones compuestas por tejido neural ectópico localizadas en el área hipotalámica. La prevalencia es 1-2 casos por cada 100.000 habitantes ^(1,2). Las manifestaciones clínicas suelen producirse en la primera década de la vida ⁽³⁾. El síndrome típico consiste en crisis gelásticas, pubertad precoz central, alteraciones del comportamiento y retraso mental ⁽⁴⁾. El diagnóstico se realiza mediante resonancia magnética cerebral, mostrándose como nódulos isointensos con la sustancia gris cerebral tanto en T1 como en T2 ⁽⁵⁾.

El hipotiroidismo central (HC) tiene una incidencia de 1 por cada 80-120.000, es mucho menos frecuente que el primario. Se produce por alteraciones patogénicas a nivel de hipófisis (secundario) o hipotálamo (terciario). En niños, la radiación craneal previa como tratamiento de tumores cerebrales o hematológicos es, junto con el craneofaringioma, una de las causas más frecuentes ⁽⁶⁾. Se caracteriza por una deficiente estimulación de la glándula tiroidea por parte de la TSH. El HC se asocia con frecuencia a otros déficit hormonales.

Caso clínico

Niño de 5 años y 5 meses que consulta en Neuropediatría por episodios, durante el sueño, de chupeteo, masticación y mirada fija, sin respuesta a estímulo, con amnesia posterior. En ocasiones asocia revulsión ocular, midriasis, hipertonia o clonismos de miembros superiores. Además está en seguimiento en Centro de Salud Mental de zona por conductas disruptivas e inquietud motora. Sin antecedentes personales ni familiares de interés. La exploración física incluyendo exploración neurológica es normal. El electroencefalograma (EEG) de vigilia y sueño no muestra hallazgos significativos.

Debido al aumento de estos episodios, a su aparición en vigilia, y al empeoramiento de la conducta, hecho que motiva su expulsión del colegio, se pautan progresivamente distintos fármacos antiepilépticos y neurolépticos: levetiracetam, valproato, risperidona y metilfenidato. A pesar de ello presenta empeoramiento progresivo de la conducta, y comienza con crisis de risa inmotivada (gelásticas). A los 6 años y 5 meses se detecta, en un EEG de vigilia y sueño largo, episodios compatibles con crisis. En el estudio de resonancia magnética (RM) (*Figura 1*) se objetiva en región hipotalámica una lesión de 1,3x0,8x1 cm en línea media, en suelo del tercer ventrículo, afectando al tuber cinereum y entre los cuerpos mamilares, que característicamente es isointensa y no presenta realce tras la administración de contraste intravenoso, por lo que es diagnosticado de HH.

Ante la refractariedad al tratamiento médico, a los 6 años 10 meses se decide intervención mediante radiocirugía, con técnica Gamma Knife (RGK). Se trata de radiocirugía estereotáctica administrada con Truebiam mediante arcos dinámicos sobre el HH (dosis 15 Gy al volumen tumoral de 1 cm³ y 13 Gy al volumen marginal de 4 cm³; dosis máxima 15,8 Gy) que transcurre sin incidencias. Es remitido posteriormente a la consulta de Endocrinología para valoración.

A la exploración física presenta peso 20,5 Kg (-1,02 DE), talla 115 cm (-1,6 DE), superficie corporal 0,8 Kg/m², fenotipo armónico, Tanner I con testes de 2 ml de Prader, cuello libre y resto de exploración normal. Se realiza analítica para valoración del eje hipotálamo hipofisario que muestra: TSH 3,79 mUI/L (0,50 - 4,50), T4 libre 0,6 ng/dL (0,6 - 1,4), ACTH 14,8 ng/L (5,0 - 60,0), IGF-I 146 µg/L (89 - 379), cortisol 19,9 µg/dL (5,0 - 25,0).

A los 7 años 3 meses presenta un episodio agudo de disminución del nivel de conciencia (Glasgow 13) que requiere ingreso en UCI. Se realizan analíticas de sangre y líquido cefalorraquídeo que son normales y un TC craneal urgente (*Figura 2*) en el que se evidencia una extensa lesión hipodensa de contornos mal definidos que, desde el área hipotálamo-hipofisaria, se extiende superolateralmente hasta alcanzar los núcleos de la base, además de infiltrar el tercer ventrículo y producir una ligera dilatación de los ventrículos laterales e, incluso, infiltrar la protuberancia posteriormente. Se completa el estudio con una resonancia magnética (RM) cerebral (*Figura 3*) que muestra hallazgos sugestivos de cambios secundarios a radionecrosis de hamartoma hipotalámico conocido, con edema bilateral y simétrico en estructuras adyacentes, incluyendo cápsulas internas y quiasma y cintillas ópticas, sin signos de hidrocefalia. Se inicia tratamiento con dexametasona a 15 mg/m²/día.

Figura 1. Resonancia magnética cerebral.

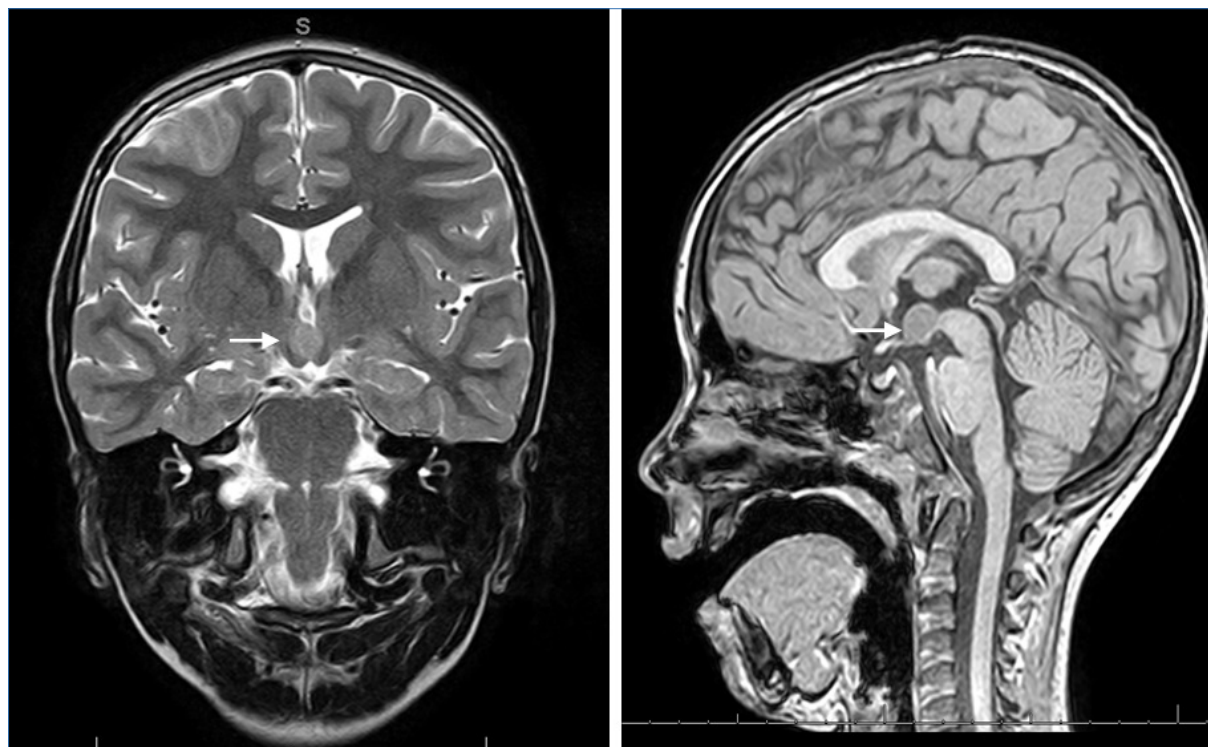


Figura 2. TC craneal urgente.



Durante su ingreso en UCI se evidencia en control analítico previo al inicio de la dexametasona T4L baja (0,5 ng/dL) con TSH inapropiadamente disminuida (0,86 mUI/L) confirmados a las 48 horas (T4L 0,5 ng/dL con TSH 0,49 mUI/L). El paciente permanece asintomático desde el punto de vista endocrinológico. Es diagnosticado de hipotiroidismo central secundario a edema tras radiocirugía de hamartoma hipotalámico. Se inicia tratamiento con levotiroxina 25 mcg/día (1,2 mcg/Kg/día).

El paciente presenta buena evolución clínica, con mejoría progresiva del nivel de conciencia, por lo que es dado de alta a la semana del ingreso con pauta descendente de dexametasona, manteniendo el tratamiento con levotiroxina, además de su tratamiento antiepiléptico.

Durante su seguimiento en consultas externas se realizan controles periódicos de función tiroidea, manteniéndose T4L en rango normal sin precisar cambios de dosis, así como del resto de función hipotálamo-hipofisaria. Se objetiva a los 8 años 2 meses, resolución del edema cerebral en resonancia magnética de control ([Figura 4](#)), por lo que se suspende la levotiroxina. En el control analítico a las 6 semanas se mantiene eutiroideo. Se realiza asimismo descenso lento y progresivo de corticoterapia, que se suspende definitivamente 2 semanas después de la levotiroxina. Ha presentado adecuado desarrollo ponderoestatural, permaneciendo im-púber hasta la actualidad (8 años 6 meses).

Discusión y conclusiones

Los HH son lesiones que presentan nódulos de pequeñas interneuronas gabaérgicas con actividad eléctrica intrínseca. Pueden provocar diferentes tipos de crisis epilépticas (parciales simples, parciales complejas, generalizadas), siendo características las crisis gelásticas: episodios breves, estereotipados y frecuentes (clusters), sin sensación de alegría, sin pérdida o breve alteración del

Figura 3. RM cerebral urgente.

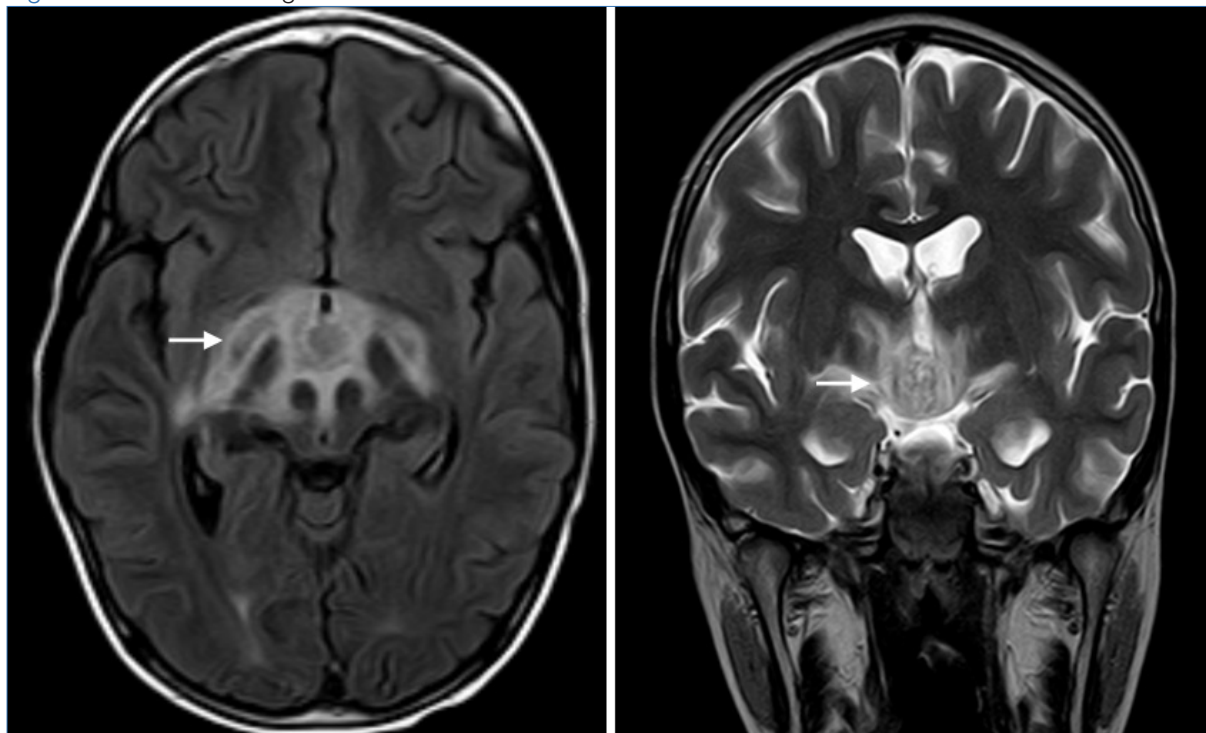
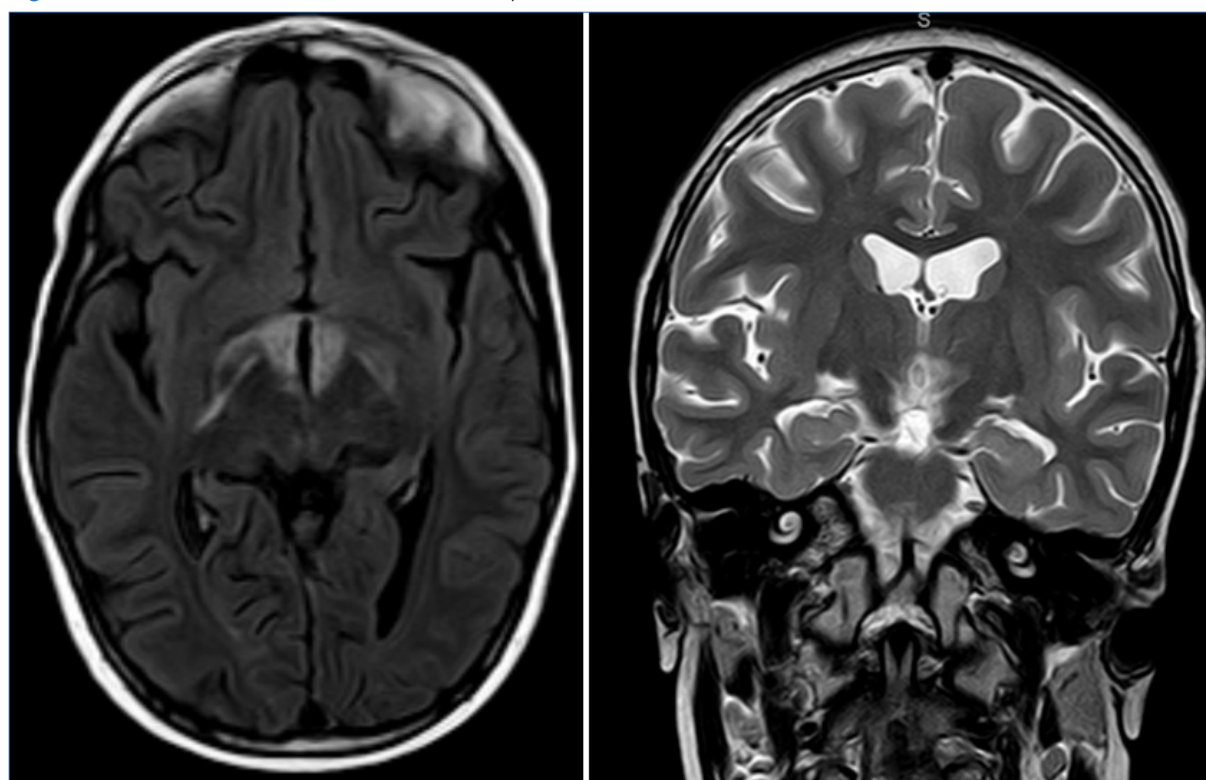


Figura 4. RM de control a los 11 meses del episodio de disminución del nivel de conciencia.



nivel de consciencia. Con frecuencia las crisis son refractarias a los fármacos antiepilépticos^(3,7). Otras manifestaciones clínicas resistentes a tratamiento farmacológico son deterioro cognitivo (retraso del lenguaje, dificultades de aprendizaje e incluso en algunos casos encefalopatía) y trastornos de con-

ducta (TDAH, trastorno oposicionista-desafiante, ansiedad, agresividad...).

Los HH también pueden manifestarse como pubertad precoz hasta en un 40% de los casos, debido a la presencia de neuronas liberadoras de GnRH. El

tratamiento con análogos de GnRH, sin embargo, es altamente efectivo.

En el tratamiento de las crisis epilépticas, la resección quirúrgica presenta un alto índice de complicaciones. En los últimos años se han desarrollado técnicas de radiocirugía estereotáctica como la RGK con resultados similares a la cirugía convencional con disminución de la morbimortalidad. La RKG es una técnica de radioterapia externa que permite tratar pequeñas lesiones cerebrales con radiosensibilidad similar al parénquima cerebral normal. Un fino haz de radiación puede alcanzar por completo un HH con una dosis de radiación suficiente como para dañar la lesión sin afectar a estructuras adyacentes sensibles. La mayor desventaja de esta técnica es el período de latencia de 6-18 meses hasta conseguir control de las crisis ^(7,8), puesto que apenas se han descrito efectos secundarios. En nuestro paciente persisten las crisis tras la radiocirugía, por lo que se mantiene el tratamiento con fármacos antiepilépticos temporalmente ⁽⁵⁾.

El diagnóstico de HC se realiza al evidenciarse T4L disminuida con valores de TSH anormalmente bajos o normales, como ocurre en nuestro paciente. El objetivo del tratamiento del HC es alcanzar la normofunción tiroidea, teniendo en cuenta que para la optimización de dosis de levotiroxina deben vigilarse, a diferencia del hipotiroidismo primario, únicamente los niveles de T4L, que deben mantenerse en el límite normal superior ⁽⁶⁾. Sin embargo, en nuestro caso, en el que se sospecha que pueda ser un trastorno transitorio, sí son útiles los niveles de TSH para valoración de la posible recuperación.

En la literatura está bien descrita la relación del HC con la radioterapia intracraneal previa, entendiendo como tal a la radioterapia convencional empleada en el tratamiento de tumores cerebrales o hematológicos ^(6,9). Esta complicación está descrita años después de la radioterapia, como consecuencia del efecto de la radiación ionizante sobre las células hipotálamicas (y/o hipofisarias), y está relacionado con la dosis de radiación recibida. Sin embargo es excepcional la aparición de HC secundario a edema cerebral tras RKG de HH. En la literatura no se han descrito, de hecho, efectos secundarios clínicos de la RGK en el tratamiento del HH más allá del empeoramiento temporal de la clínica previa en los primeros meses. Por otro lado, el hallazgo de edema cerebral tras RGK de HH es excepcional (no así en el tratamiento de otras patologías), y más aún el hecho de que se asocie a clínica como disminución del nivel de conciencia, como ocurre en nuestro paciente ⁽⁵⁾. Por tanto, creemos que este puede ser el primer caso comunicado de hipotiroidismo central secundario a edema cerebral como complicación del tratamiento con RGK del HH. En nuestro paciente no se han producido alteraciones de otros

ejes hormonales, pero podrían igualmente producirse en situaciones similares.

En conclusión, cualquier agresión del área hipotálamica, tanto patógena como yatrógena, puede ocasionar HC. Ante un diagnóstico de HH es mandatorio descartar una pubertad precoz central. Además, tras la intervención del mismo mediante RGK, se debe evaluar periódicamente el eje hipotálamo-hipofisario para diagnosticar posibles déficit hormonales secundarios a los efectos de la técnica.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen Conflictos de Interés Potenciales

Referencias Bibliográficas

1. Catli G, Abaci A, Anik A, Güleriyüz H, Özer E, Öcal I et al. A Case of Central Precocious Puberty Due to Concomitant Hypothalamic Hamartoma and Juvenile Pilocytic Astrocytoma. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2014;6(3):183-186.
2. Jimenez de Domingo A, Haro Díaz A, Miranda Herro C, Sanz Fernandez M, Aguado del Hoyo A. Formas de presentación clínica del hamartoma hipotalámico. *An Pediatr* 2015;83:60-2.
3. Grech R, Looby S, Thornton J, Brennan P. Hypothalamic Hamartoma. *BMJ Case Rep*. Epub 2013 Jul 7.
4. Drees C, Capman K, Prenger E, Baxter L, Maganti R, Rekate H et al. Seizure outcome and complications following hypothalamic hamartoma treatment in adults: endoscopic, open, and Gamma Knife procedures. *J Neurosurg* 2012;117:255-261.
5. Thorington K, Zeiler FA, McDonald PJ. Novel MRI changes after Gamma Knife for hypothalamic hamartoma in a child. *Can J Neurol Sci*. 2012; 39: 541-43.
6. Gupta V, Lee M. Central Hypothyroidism. *IJEM* 2011; 15(suppl 2):99-106.
7. O'Connor LM, Curl-Roper T, Reeves N, Kemeny AA, Josan VA. Image-defined resolution following radiosurgery for hypothalamic hamartoma. *J Neurosurg Pediatrics* 2013; 11:464-468.
8. McGonigal A, Bartolomei F, Gavaret M, Chauvel P, Régis J. Gamma Knife radiosurgery of paracentral epilepsy. *Stereotact Funct Neurosurg* 2014;92:346-53.
9. Rose, SR. Cranial irradiation and central hypothyroidism. *Trends Endocrinol Metab* 2001;12(12):97-104.