

Asociación entre lipoma supraselar y pubertad precoz: ¿casualidad o causalidad?

Suprasellar lipoma and central precocious puberty association: chance or causality?

Laura García Alonso¹, María Bauluz Bárcena², Lourdes Rey Codo³, José Luis Chamorro Martín³

¹Pediatria. Hospital de Pontevedra. Pontevedra

²Pediatria. Hospital Álvaro Cunqueiro. Vigo, Pontevedra

³Endocrinología Pediatria. Hospital Álvaro Cunqueiro. Vigo, Pontevedra

Resumen

La pubertad precoz central (PPC) es una patología bastante común en niñas siendo en la mayor parte de los casos la etiología desconocida. Entre las causas más raras de PPC en las niñas se encuentran los tumores del sistema nervioso central (SNC). Los lipomas supraselares se han informado como una causa de PPC. Describimos el caso de una niña de 8 años con pubertad precoz central en la que la RM demostró una lesión compatible con lipoma supraselar. Se presentan su historia clínica y los estudios de laboratorio e imágenes. Respondió al tratamiento médico con un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y, dado el curso generalmente benigno de los lipomas del sistema nervioso central, no se requirió intervención quirúrgica.

Palabras clave: *Lipoma supraselar, pubertad precoz, pubertad precoz central*

Abstract

Central precocious puberty (CPP) is a relatively common pathology in girls which has an unknown etiology in the majority of cases. Among the rarest causes of CPP in girls are tumors of the central nervous system. Suprasellar lipomas have been reported as a cause of CPP. We describe the case of an 8-year-old girl with central precocious puberty in whom MRI demonstrated a lesion compatible with suprasellar lipoma. We present the clinical history and the laboratory and image studies. She responded to medical treatment with a gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist and, given the generally benign course of central nervous system lipomas, no surgical intervention was required.

Key Words: *Suprasellar lipoma, precocious puberty, central precocious puberty*

Introducción

La pubertad es un período de desarrollo físico, hormonal y psicológico que marca la transición de la infancia a la edad adulta, con un crecimiento lineal acelerado y el logro de la función reproductiva. Es un proceso complejo y multifactorial que resulta de la activación del hipotálamo-hipófisis-gonadal (HHG).

Correspondencia:

Laura García Alonso
Pediatria, Hospital de Pontevedra
Pizarro 16 11E, 36204, Pontevedra, Tel: 670520920
E-mail: laura14_01_88@hotmail.com
E-mail: laura.garcia.alonso@sergas.es

La pubertad precoz (PP) se define como la aparición de caracteres sexuales secundarios antes de los 9 años en niños y de los 8 años en niñas; sin embargo, en las últimas décadas se ha producido un adelanto secular de la pubertad en la población general, y algunos autores norteamericanos plantean descender la franja de edad a los 7 años en niñas anglosajonas y a los 6 años en niñas afroamericanas^{1,2}.

Esta entidad plantea problemas derivados directamente del inicio precoz del desarrollo sexual: por un lado, una pérdida de estatura en la talla adulta respecto a la talla genética, sobre todo en los casos de inicio más precoz, y por otro lado existen repercusiones psicológicas relevantes asociadas a un inicio precoz de la pubertad (trastornos del comportamiento, depresión, maladaptación social y agresividad, entre otras)^{1,3}.

Se considera pubertad precoz central (PPC) cuando ésta resulta de la activación del eje HHG. A diferencia de lo que ocurre en niños, la mayoría de los casos de PPC en niñas son de origen idiopático, aunque un porcentaje no desdeñable de casos suele asociarse con lesiones endocraneales^{4,5}.

Los lipomas intracraneales son malformaciones congénitas localizadas en torno a la línea media; la localización más frecuente es el área interhemisférica (45%), seguida por la región cerebelar (25%) y la región supraselar (14%)⁴.

A pesar de que la mayoría de los casos notificados hasta la fecha han sido hallazgos de autopsias incidentales, existen algunos casos de lipoma sintomático en la literatura. En este sentido, se ha descrito una posible asociación entre quistes supraselares y PPC, aunque con una baja tasa de publicación y con un mecanismo etiopatogénico desconocido⁶.

Exposición del caso

Se expone el caso de una niña de 7 años y 9 meses, sin antecedentes personales de interés, que fue remitida a la consulta de Endocrinología Pediátrica

por aparición de pubarquia y aceleración de la velocidad de crecimiento (VC) en los últimos dos meses sin otra clínica asociada. No existían antecedentes personales ni familiares de interés.

El examen físico mostraba los siguientes datos: peso 32 kg (p70, 0,5 DE), talla 136,7 cm (p93, +1,5 DE), VC 8,8 cm/año (p99, 3,3 DE) con genitales externos femeninos normales, estadio puberal de Tanner II (telarquia grado 2 e inicio de pubarquia). El resto de la exploración no evidenciaba ninguna alteración. Las tablas de referencia utilizadas fueron las de Carrascosa *et al*⁷ para el peso y talla y las de Orbergozo para la velocidad de crecimiento⁸.

Con la sospecha de pubertad precoz se realizó una radiografía de la mano-muñeca izquierda, con lectura de la edad ósea por el método de Greulich-Pyle⁹; fue compatible con una edad ósea de 10 años. Asimismo, se realizó una ecografía pélvica en la que se evidenciaron ovarios de volumen ligeramente por encima del límite alto de la normalidad para la edad de la paciente y un útero de características peripuberales. Finalmente, la realización de un test de estimulación con hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) confirmó el origen central de la pubertad. En nuestro Centro para el test de GnRH se administró acetato de Leuprolide subcutáneo (Procrin[®]) a una dosis de 500 mcg y se tomaron muestras para gonadotropinas y estradiol a las 3, 6 y 24 horas tras la inyección. Los resultados basales y tras estimulación se representan en la Tabla 1. Con el diagnóstico de PPC y con el fin de descartar una patología cerebral primaria, se solicitó una resonancia magnética (RM) cerebral en la que se visualizó una imagen nodular subcentimétrica (4 mm) isointensa con la grasa subcutánea en todas las secuencias, localizado caudalmente al hipotálamo, adyacente a los cuerpos mamílares y dorsal al infundíbulo pituitario (Figura 1), sin signos de hipertensión intracraneal. Todo ello fue sugestivo de lipoma supraselar. El estudio de marcadores tumorales en sangre (alfa-fetoproteína y beta-HCG) fue negativo. Se instauró tratamiento con triptorelina mensual (88 mcg/kg). Tras 6 meses de terapia la velocidad de crecimiento había disminuido y el desarrollo de caracteres sexuales se stabilizó (Figura 2 y Tabla

Tabla 1. Test de estimulación con hormona liberadora de gonadotropinas.

	FSH (mUI/mL)	LH (mUI/mL)	17 Beta estradiol (pg/mL)
BASAL	1,7	<0,1	<5,0
3 HORAS	12,6	2,5	8,81
6 HORAS	16,0	2,4	13,66
24 HORAS	13,6	0,75	83,22

FSH: hormona foliculoestimulante. LH: hormona luteinizante

Tabla 2. Evolución somatométrica durante el tratamiento con triptorelin.

	INICIO	1 AÑO	2 AÑOS	3 AÑOS
EDAD (años)	7,9 años	8,7 años	9,8 años	10,7 años
TALLA (cm)^a	136,7 (p93; 1,5 DE)	142,3 (p93; 1,4 DE)	151,1 (p96; 1,8 DE)	156,8 (P94; 1,6 DE)
PESO (Kg)^a	32 (p70; 0,5 DE)	39,4 (p85; 1,1 DE)	47,9 (p92; 1,4 DE)	55,8 (p93; 1,5 DE)
VC (cm/año)^a	8,8 (p99; 3,3 DE)	6,8 (p77; 0,7 DE)	7,6 (p98; 2,1 DE)	6,1 (p34; -0,4 DE)
Edad ósea (años)	10	10	11	11
Estadio Tanner	II	II	III	III

VC: velocidad de crecimiento.^a Percentil y desviación estándar

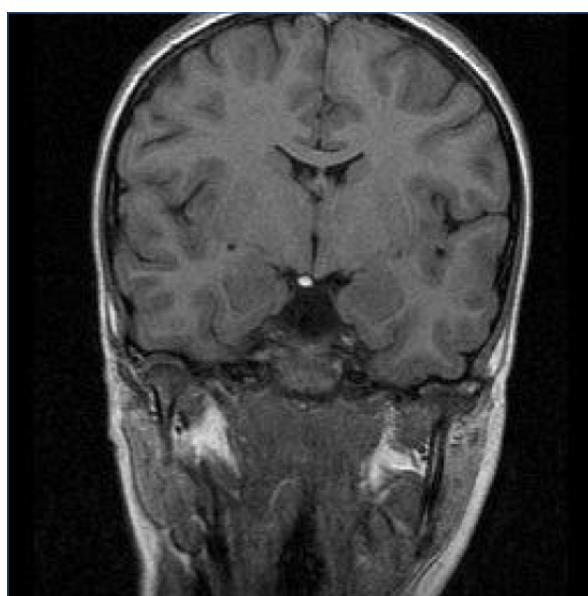


Figura 1. Corte coronal de resonancia magnética craneal. Visualización de lipoma subcentimétrico.

2). Durante el seguimiento posterior presentó cefaleas de manera puntual, sin otra clínica neurológica. A la edad de 11 años se finalizó el tratamiento y 10 meses después no había presentado menarquia. Desde el punto de vista neurológico la paciente se encuentra asintomática y se han ido realizando RM del SNC de manera seriada, sin objetivarse cambios en el quiste supraselar.

Discusión

Los lipomas son tumores benignos del tejido adiposo que pueden encontrarse a cualquier nivel de la anatomía en el tejido celular subcutáneo. Se trata de las neoplasias más frecuentes de tejidos blandos en la población adulta¹⁰. En raras ocasiones se encuentran en el SNC (predominantemente en la línea media y el cuerpo calloso), abarcando el 0,1-1% del total de tumores endocraneales¹¹. Cuando aparecen a este nivel, más que verdaderas neopla-

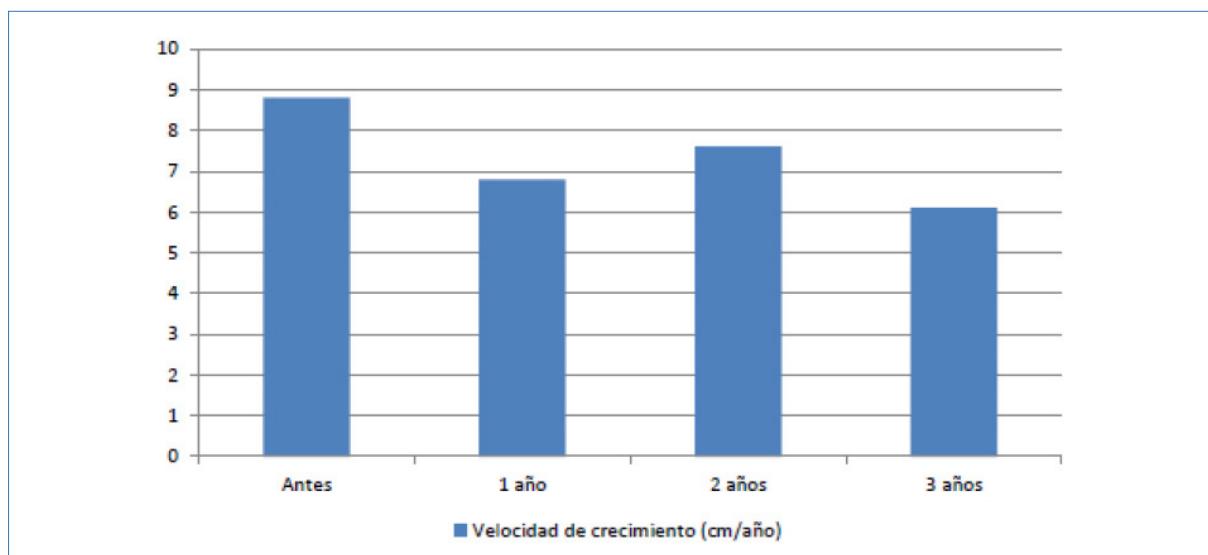


Figura 2. Evolución de la velocidad de crecimiento media (cm/año) durante el tratamiento con triptorelin.

sias se consideran malformaciones congénitas. Actualmente se postula como origen más probable que derivan de anomalías en la diferenciación del tejido mesenquimal, con la persistencia de meninges primitivas, donde aparecerían células adiposas de características histológicas normales^{10,12}. La bibliografía existente indica que la mayoría de lipomas intracraneales son lesiones asintomáticas, localizadas en la línea media, y diagnosticadas de manera incidental en pruebas de neuroimagen solicitadas por otros motivos. No obstante, hay algunos casos descritos, tanto en población infantil como adulta, que asociaban clínica como cefalea o convulsiones, estas últimas más asociadas a la localización pericallosa^{10,13,14}.

Por otro lado, la PPC es una entidad que se da predominantemente en el sexo femenino, con una incidencia de 20/1000015. Consiste en una activación prematura del eje HHG. A la aparición de caracteres sexuales secundarios se añade una aceleración de la velocidad de crecimiento y una edad ósea avanzada. Analíticamente, existe elevación de LH y FSH, mientras que en los test de estimulación con GnRH hay un pico de LH que confirma la situación de pubertad. Todos estos datos están presentes en nuestra paciente. En este punto, es esencial llevar a cabo un estudio completo (que incluye ecografía ovárica-uterina y resonancia magnética hipotálamo-hipofisaria) para llegar a un diagnóstico etiológico. Lo más habitual en la práctica clínica es que estos estudios no arrojen ninguna anomalía, resultando así en una PPC idiopática en un 80-90% de las niñas. En caso de existir lesión en el SNC, las anomalías más frecuentes son el hamartoma hipotalámico, el glioma óptico y el astrocitoma. En el sexo masculino (en el que, recordemos, esta entidad es mucho menos prevalente) se encuentran lesiones orgánicas en un porcentaje nada desdenable: en esta revisión de 45 niños con PPC, se encontró causa neurogénica en el 40% de ellos¹⁵. Otra revisión de Hee-Choi *et al*¹⁶ reclutó a 61 varones con PPC y recogió una tasa de lesiones orgánicas intracraneales del 37%, tales como tumores o hidrocefalia.

A raíz del aumento de estudios de neuroimagen realizados sobre pacientes pediátricos en las últimas décadas, tanto en el contexto de PPC como por otros motivos, se han encontrado hallazgos que en muchas ocasiones tienen dudoso significado o implicación clínica. Mogensen *et al*¹⁷ recogieron en un estudio unicéntrico los resultados de RM realizados a 208 niñas previamente sanas estudiadas por PPC; detectaron lesiones orgánicas del SNC en un 6,3% y hallazgos incidentales en 20 casos, el 9,6% del total. Los más comunes fueron: 5 quistes pineales, 5 agrandamientos hipofisarios y 4 microadenomas hipofisarios. Por otro lado, en el estudio ya mencionado anteriormente de Hee-Choi *et al*¹⁶ las

lesiones de comportamiento incierto abarcaban un 26% del total, incluyendo 3 quistes de la bolsa de Rathke, 2 microadenomas hipofisarios y 2 quistes pineales. En ninguna de estas fuentes se menciona el lipoma supraselar, que es la lesión objetivada en nuestro caso, como hallazgo incidental.

En nuestra paciente, las características de la lesión encontrada nos sugieren que se trata de un lipoma supraselar. A pesar de que la localización es muy infrecuente para este tipo de lesiones, los hallazgos radiológicos son casi patognomónicos: se trata de lesiones hipointensas en la TC, mientras que en la RM son hiperintensas en T1 e hipointensas o isointensas en T2, y de forma característica no presentan realce con contraste de gadolinio¹¹. Por este motivo, es excepcional que se llegue al diagnóstico anatómo-patológico ya que en general son lesiones benignas y no subsidiarias de cirugía.

En cuanto a la asociación de PPC y lesiones supraselares similares a la encontrada por nosotros, encontramos escasa casuística descrita en la literatura. Se han sugerido en la literatura varios mecanismos mediante los cuales los lipomas y otros quistes supraselares podrían contribuir a la PPC: compresión de la hipófisis, inhibición de la secreción de la GnRH endógena y secreción de sustancias análogas a la GnRH por parte del quiste¹⁸.

En esta línea, ya en 2005, Alyaarubi y Rodd¹⁹ publicaron un caso de PPC asociada a lipoma supraselar. Se trataba de un varón de 7 años con clínica de pubarquia y aceleración de la velocidad de crecimiento. Tras diagnóstico de PPC, se instauró tratamiento con análogos de GnRH objetivándose una regresión clínica y analítica de la pubertad, similar a lo ocurrido en nuestro caso clínico.

Dos artículos adicionales han reportado sendas niñas que presentaban una PPC, en las que se detectó un osteolipoma, localizado en el tuber cinereum, esto es en la zona caudal del hipotálamo, lo que guarda semejanzas con nuestro caso. En el primero de ellos⁶, tras exéresis del mismo se frenó el desarrollo puberal clínico y analítico, hecho que apoya la teoría de que dicha lesión intracraneal pudiera causar PPC. En el otro caso publicado se optó por tratamiento con análogos de GnRH, objetivándose una regresión del desarrollo puberal y de la velocidad de crecimiento²⁰. Hasta donde los autores conocemos, a fecha de hoy no se recogen en la literatura otros casos similares.

En cuanto al abordaje terapéutico de estas lesiones supraselares, a pesar de no existir una amplia evidencia publicada, se suele optar por un tratamiento conservador si el tamaño de la lesión es inferior a 1 cm y no hay clínica de hipertensión intracraneal. En cualquier caso, es conveniente solicitar una valora-

ción neuroquirúrgica. Por último, es esencial no olvidar otros aspectos derivados de un desarrollo puberal precoz, como la implicación psicológica y social del menor^{1,3}.

Conclusiones

La PPC secundaria a patología orgánica del SNC es una entidad muy infrecuente. No obstante, desconocemos el papel de muchos de los hallazgos en las RM realizadas por éste y otros motivos. Se han postulado varios mecanismos que relacionan las lesiones supraselares con la aparición de PPC, pero la casuística es escasa siendo necesarios más estudios.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno en relación a este artículo.

Referencias Bibliográficas

1. Kaplowitz PB, Oberfield SE. Reexamination of the age limit for defining when puberty is precocious in girls in the United States: Implications for evaluation and treatment. Drug and Therapeutics and Executive Committees of the Lawson Wilkins Pe-diatic Endocrine Society. Pediatrics. 1999;104:936-41.2.
2. Lee PA, Kulin HE, Guo SS. Age of puberty among girls and the diagnosis of precocious puberty. Pediatrics. 2001;107:149.
3. Officiso A, Salerno M, Lettieri T, Micillo M, Pisaturo L, DiMaio S. Adolescent girls with idiopathic central precocious puberty: Typical character traits. J Pediatr Endocrinol Metab. 2000;13 Suppl 1:835-9.
4. Truwit CL, Barkovich AJ. Pathogenesis of intracranial lipoma. Am J Roentgenol 1990; 155.
5. Faizah MZ, Zuhanic AH, Rahmah R, Raja AA, Wu LL, Dayang AA et al. Precocious puberty in children: a review of imaging findings. Biomed Imaging Interv J 2012;8(1):e6.
6. Bognar L, Balint K, Bárdóczi. Symptomatic osteolipoma of the tuber cinereum. Case report. J Neurosurg 2002; 96:361-3.
7. A. Carrascosa, J.M. Fernández, A. Ferrández, J.P. López-Siguero, D. López, E. Sánchez. Estudios españoles de crecimiento 2010. Rev Esp Endocrinol Pediatr 2011; 2 (Suppl): 59-62. doi: <https://doi.org/10.3266/Pulso.ed.RevEspEP.2011.vol2.SupplCongSEEP>.
8. B. Sobradillo, A. Aguirre, U. Aresti, A. Bilbao, C. Fernández-Ramos, A. Lizárraga. Curvas y tablas de crecimiento. Estudio longitudinal y transversal. Fundación Faustino Orbegozo Eizagirre, 2004.
9. Greulich W, Pyle S J. Radiographic atlas of skeletal development of the hand wrist. 2º ed. California: Stanford University Press; 1959.
10. Durão C, Pedrosa F. Undiagnosed intracranial lipoma associated with sudden death. Human Pathology: Case Reports 7. 2017: 39-40.
11. Díaz P, Pavón I, Iglesias P, Olivar J, Montoya T, Monereo S. Un lugar extraño para un lipoma: lipoma supraselar. Endocrinol Nutr 2007;54:553-5.
12. Zhari B, Mattiche H, Boumdine H, Amil T, Ennouali H. Lipoma of the corpus callosum: about a case with literature review. Pan Afr Med J. 2015; 21: 245.
13. Bilir O, Yavasli O, Ersunay G, Kayayurt K, Durakoglugil T. Incidental Finding in a Headache Patient: Intracranial Lipoma. West J Emerg Med. 2014; 15(4):361-362.
14. Davutoglu M, Yesil Y, Asan A, Dolu H, Karabiber H. Non-febrile seizure associated with pericallosal lipoma. Pediatr Neonatol 2008; 49(6):245-247.
15. De Sanctis V, Corrias A, Rizzo V, Bertelloni S, Urso L, Galluzzi F, et al. Etiology of central precocious puberty in males: the results of the Italian Study Group for Physiopathology of Puberty. J Pediatr Endocrinol Metab. 2000 Jul;13 Suppl 1:687-93.
16. Choi KH, Chung SJ, Kang MJ, Yoon HY, Lee JE, Lee JA, et al. Boys with precocious or early puberty: incidence of pathological brain magnetic resonance imaging findings and factors related to newly developed brain lesions. Ann Pediatr Endocrinol Metab 2013;18:183-190.
17. Mogensen SS, Akslaaede L, Mouritsen A, Sørensen K, Main K, Gideon P, et al. Pathological and Incidental Findings on Brain MRI in a Single-Center Study of 229 Consecutive Girls with Early or Precocious Puberty. PLoS ONE 7(1): e29829.
18. R.D. Dickerman, Q.E. Stevens, J.A. Steide, S.J. Schneider. Precocious puberty associated with

- pineal cyst: Is it disinhibition of the hypothalamic-pituitary axis? *Neuroendocrinol Lett*, 25 (2004): 173-175.
19. Alyaarubi S, Rodd C. Central Precocious puberty with an incidental suprasellar lipoma. *J Pediatr Endocr Met* 2005; 18:1027-8.
20. Vivanco-Allende A, García-González M, González-Jiménez D, Pérez-Guirado A, Fernández I, Gómez-Illan R. Precocious puberty produced by an osteolipoma of the tuber cinereum. *J Pediatr Endocr Met* 2012; 25 (11-12):1165-8.