

ORIGINAL

Manifestaciones endocrinas de los tumores germinales del sistema nervioso central en niños

Emilio García García^{a,*}, Ana Lucía Gómez Gila^a, Elena Merchante^b,
Mónica Rivero Garvía^c, Eva Venegas Moreno^d, Alfonso Soto Moreno^d
y Catalina Márquez Vega^a

^a Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

^b Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

^c Servicio de Neurocirugía, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

^d Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

Recibido el 9 de julio de 2019; aceptado el 29 de noviembre de 2019

Disponible en Internet el 18 de marzo de 2020

PALABRAS CLAVE

Tumores germinales;
Tumores hipofisarios;
Tumores pineales;
Diabetes insípida
central;
Hipopituitarismo;
Niño

Resumen

Introducción: Los tumores germinales del sistema nervioso central deben ser correctamente diagnosticados, pues su tratamiento suele ser eficaz y no siempre requieren cirugía. Los objetivos del estudio son describir las manifestaciones endocrinas de estas neoplasias y comparar su momento de aparición con el de las alteraciones neurológicas y visuales.

Pacientes y métodos: Revisión de historias de pacientes menores de 14 años atendidos en una unidad de endocrinología pediátrica desde 2000 hasta 2018. Pruebas estadísticas: Wilcoxon y Fisher.

Resultados: Se estudió a 12 pacientes (10 mujeres) con una edad al diagnóstico de $9,4 \pm 1,7$ años y un tiempo de seguimiento de $5,5 \pm 3,0$ años; 10 presentaban tumores de la región selar, uno pineal y uno bifocal. Las alteraciones clínicas que llevaron al diagnóstico eran neurológicas o visuales en 9 casos y hormonales en 3. De los que consultaron por síntomas neurológicos o visuales, 7 refirieron previamente alteraciones hormonales, luego, estas estaban presentes en 10 de los niños al diagnóstico; la más frecuente fue la diabetes insípida central (8 casos). El periodo medio de presencia de síntomas endocrinológicos previos al diagnóstico fue de $25,0 \pm 26,2$ meses, mucho más largo que el de los neurooftalmológicos, de $2,0 \pm 2,1$ meses ($p=0,012$).

Conclusiones: Casi todos los tumores germinales intracraneales presentaron al diagnóstico manifestaciones endocrinas, la más frecuente de las cuales fue la diabetes insípida central. Los síntomas hormonales suelen presentarse bastante antes que los neurooftalmológicos. La correcta valoración clínica y endocrinológica puede adelantar el diagnóstico de estos tumores.

© 2020 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ejgg67@gmail.com (E. García García).

KEYWORDS

Germ cell tumors;
Pituitary tumors;
Pineal gland tumors;
Central diabetes
insipidus;
Hypopituitarism;
Child

Endocrine manifestations of central nervous system germ cell tumors in children**Abstract**

Introduction: Central nervous system germ cell tumors need to be adequately diagnosed because their treatment is usually effective and they do not always require surgery. The study objectives are to describe the endocrine manifestations of these tumors and to compare the time of their onset to that of the occurrence of neurological and visual changes.

Patients and methods: The medical histories of patients under 14 years of age seen at a pediatric endocrinology unit between 2000 and 2018 were reviewed. Wilcoxon and Fisher statistical tests were performed.

Results: We found 12 patients (10 females) with an age at diagnosis of 9.4 ± 1.7 years and a follow-up time of 5.5 ± 3.0 years, 10 with tumors in the sellar region, and each one with a pineal gland and a bifocal tumor. Clinical changes leading to diagnosis were neurological and/or visual in 9 patients and hormonal in three. Seven patients diagnosed on the basis of neurological or visual symptoms had previously reported hormonal changes, giving us a total of 10 children at diagnosis (the most common diagnosis was central diabetes insipidus, found in 8). Endocrine symptoms had been present before diagnosis for 25.0 ± 26.2 months, considerably longer than neuro-ophthalmological complaints (2.0 ± 2.1 months, $p = 0.012$).

Conclusions: Almost all intracranial germ cell tumors have associated endocrine manifestations at diagnosis, with central diabetes insipidus the most common. Hormonal symptoms usually appear long before neuro-ophthalmological manifestations. Adequate clinical and endocrinological assessment may allow for an earlier diagnosis of these tumors.

© 2020 SEEN y SED. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Los tumores de células germinales representan el 3-15% de los tumores intracraneales primarios de la infancia y se consideran la neoplasia maligna del sistema nervioso central (SNC) más curable. Suelen localizarse en la glándula pineal, en la región selar, en ambas a la vez o, más raramente, en otras estructuras de la línea media (4.º ventrículo, ganglios basales, tálamo, hemisferios cerebrales, bulbo y cerebelo). Un 10% presentan diseminación leptomeningea, pero excepcionalmente metastatizan por vía hematogena. Los secretantes de marcadores tumorales alfa-fetoproteína (α FP) o de beta-gonadotropina coriónica (β HCG) son más agresivos y tienen peor pronóstico¹⁻⁵.

Cuando se presentan en el área selar (hipotálamo-hipofisaria-quiasmática), hay que hacer el diagnóstico diferencial con lesiones heterogéneas en su naturaleza y en su abordaje terapéutico^{6,7}. Mientras que el craneofaringioma, la neoplasia más frecuente en esta localización en las 2 primeras décadas de la vida, suele requerir cirugía, siempre hay que descartar otras entidades que no sean quirúrgicas, tales como el prolactinoma, la hiperplasia hipofisaria secundaria a un hipotiroidismo primario crónico y, precisamente, el tumor germinal, cuyo tratamiento de primera elección es quimio- y radioterapia⁸⁻¹⁰. Por tanto, la determinación de α FP y β HCG, así como la valoración hormonal hipofisaria, son prioritarias en el diagnóstico diferencial inicial de una masa selar, sobre todo antes de establecer su indicación quirúrgica.

Los objetivos de nuestro estudio fueron describir las manifestaciones endocrinas de los tumores germinales del SNC en niños y adolescentes y comparar su momento de

aparición con el de las alteraciones neurológicas y visuales y con la detección radiológica del tumor.

Pacientes y métodos

Se trata de un estudio retrospectivo de los pacientes menores de 14 años remitidos a una unidad de endocrinología pediátrica de un hospital terciario por la presencia de un tumor germinal del SNC durante un periodo de 19 años (2000-2018). Las lesiones fueron diagnosticadas por resonancia magnética nuclear (RMN) y biopsia (en las no secretantes) o por nivel elevado de β HCG o α FP en plasma o en líquido cefalorraquídeo en las secretantes.

Se recogieron de las historias clínicas las siguientes variables: sexo, edad, síntomas y signos de presentación clínica (y su tiempo de evolución) y diámetro del eje mayor de la masa en la RMN en el momento del diagnóstico de la neoplasia, tratamiento primario y aparición de endocrinopatías a lo largo del periodo de seguimiento.

Los síntomas y signos de presentación clínica se definieron como los primeros relacionados con la lesión que llevan al diagnóstico, pero, además, se recogieron todos aquellos referidos u observados antes. Se distinguieron distintas formas de presentación según estos fueran neurológicos (cefalea, signos de hipertensión craneal, convulsiones, signos focales), oftalmológicos (disminución de la agudeza o del campo visual, estrabismo, nistagmo) o endocrinológicos. El periodo de clínica previa se definió como el tiempo entre el inicio de los síntomas atribuibles a la lesión (aunque no fueran motivo de consulta) y el diagnóstico.

Como endocrinopatías se incluyeron los problemas de origen hipotalámico (obesidad de nueva aparición, trastornos

de conducta alimentaria, de la sed, del sueño o de la temperatura) e hipofisario, ya sea por déficit de alguna de las hormonas de la hipófisis anterior (hormona del crecimiento, hormona corticotropa, hormona tirotrópica, hormonas luteinizante y foliculoestimulante) o de la posterior (diabetes insípida central, DIC) o por hiperproducción (hiperprolactinemia, pubertad precoz y gigantismo). Las evaluaciones clínicas y analíticas fueron las habituales en el protocolo asistencial de estos pacientes y se realizaron al diagnóstico de la lesión y, después, al menos, semestralmente.

Las variables cuantitativas se expresaron con su media $\pm$ desviación típica y se compararon mediante la prueba estadística de Wilcoxon. Las variables cualitativas se expresaron en proporciones y se compararon mediante la prueba de Fisher.

Resultados

Se incluyó en el estudio a 12 pacientes (10 mujeres) con un rango de edad al diagnóstico de la neoplasia de 7-12 años (media $9,4 \pm 1,7$ años) y un tiempo de seguimiento de $5,5 \pm 3,0$ años. De los tumores, 10 se localizaron en la región selar, uno en la glándula pineal y uno era bifocal (en ambas localizaciones). En 11 casos el diámetro mayor de la lesión en la RMN al inicio era superior a 10 mm, aunque en uno de ellos las primeras resonancias habían sido normales, mientras que en una niña la lesión inicial era un ligero ensanchamiento del tallo hipofisario. Se llegó al diagnóstico específico por la elevación plasmática de β HCG y α FP en 6 casos («secretantes») y por biopsia en los otros 6 («no secretantes», que no presentaban tales marcadores ni en plasma ni en líquido cefalorraquídeo). Todos los niños recibieron tratamiento con quimio- y radioterapia y 3, además, resección quirúrgica de la lesión (aquellos en los que la quimioterapia no consiguió la remisión).

La clínica que lleva a diagnosticar el tumor fue neurológica o visual en 9 casos y endocrinológica en 3 (DIC en los 3). Además, 7 de los 9 que se diagnostican por alteraciones neurovisuales refirieron otras endocrinológicas de meses

e incluso varios años de evolución (en 5 niños, síndrome poliúrico; en uno pubertad precoz a los 7 años y en otro, trastorno de conducta alimentaria) que no habían sido diagnosticadas, salvo en 2 casos de DIC, que ya eran seguidos en nuestra consulta: una «idiopática» de 5 años de evolución, clasificada así por la negatividad de las RMN previas, y otra con ensanchamiento del tallo hipofisario de 3 años de evolución. En total, 10 de los 12 pacientes presentaron manifestaciones endocrinas al inicio, 8 de ellos DIC. El periodo medio de síntomas hormonales previos al diagnóstico fue de $25,0 \pm 26,2$ meses, mucho más largo que el de los neurooftalmológicos, de $2,0 \pm 2,1$ meses ($p=0,012$).

Todos los casos de localización selar desarrollaron panhipopituitarismo, 2 de ellos de forma secuencial: el que mostró el ensanchamiento del tallo hipofisario tras consultar por poliuria por DIC aislada, desarrolló los déficits de la hipófisis anterior 3 años más tarde, coincidiendo con crecimiento del tumor (fig. 1), lo que indicaba su biopsia, pues no había secreción de marcadores, mientras que el de DIC «idiopática» asoció, 4 años más tarde, un déficit de hormona del crecimiento también «idiopático», pues la RMN seguía siendo normal, y meses más tarde presentó la clínica neurológica que llevó al diagnóstico de la neoplasia. El resto de los pacientes con tumores de la silla turca presentaron el panhipopituitarismo tras el inicio de la quimioterapia. Otras complicaciones endocrinas observadas durante el seguimiento fueron obesidad en 4 casos y trastornos del mecanismo de la sed en otros 2, ambos tras la cirugía.

El único tumor pineal de nuestra serie presentó, además del déficit neurológico agudo que llevó al diagnóstico, una pubertad precoz de meses de evolución por la que no había consultado. Tras su tratamiento y remisión, los niveles de testosterona volvieron a ser prepuberales, al desaparecer la β HCG que segregaba, lo que demostró que era esta la causante de la pubertad.

La tabla 1 muestra las variables estudiadas en los 2 subgrupos de pacientes, con tumores secretantes y no secretantes, sin mostrar ninguna diferencia significativa entre los 2 subgrupos en ninguna de ellas.

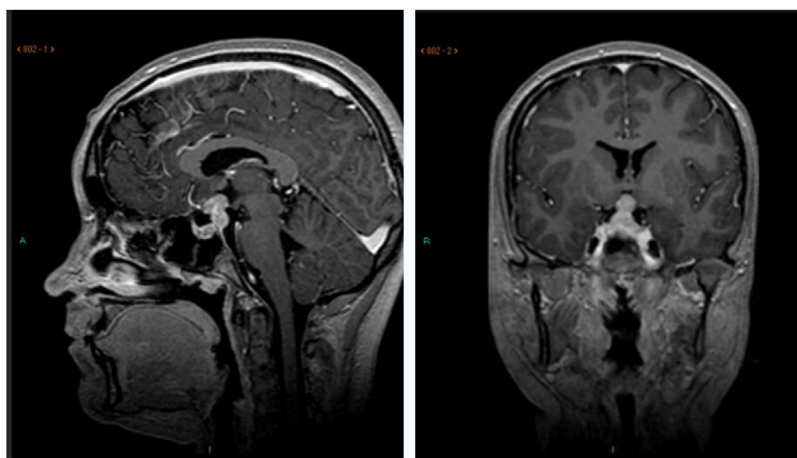


Figura 1 Resonancia magnética nuclear de una niña de 15 años que muestra un tumor supra- e intraselar; 3 años antes se había diagnosticado de diabetes insípida central aislada y ensanchamiento del tallo hipofisario. La biopsia demostró que era un tumor germinal no secretante.

Tabla 1 Variables en los 2 subgrupos de tumores germinales, secretantes y no

	No secretantes (n = 6)	Secretantes (n = 6)
Sexo	6 mujeres	4 mujeres/2 varones
Edad diagnóstico en años	9,5 ± 1,2	9,4 ± 1,0
Localización	6 selares (1 bifocal)	5 selares/1 pineal
Diámetro >10 mm neuroimagen (casos)	5/6	6/6
Clínica al diagnóstico de la neoplasia (casos):		
<i>Alteraciones neurooftalmológicas</i>	4/6	5/6
<i>Alteraciones endocrinológicas</i>	5/6	5/6
Motivo de diagnóstico del tumor	2/6	1/6
Síntomas en la anamnesis dirigida	3/4	4/5
Diabetes insípida central	4	4
Pubertad precoz	0	1
Trastorno de conducta alimentaria	1	0
Tiempo de evolución de los síntomas endocrinos previos (meses)	24,5 ± 23,2	24,8 ± 19,9
Endocrinopatías desarrolladas en la evolución (casos)		
<i>Panhipopituitarismo</i>	6	5
<i>Obesidad</i>	1	1
<i>Adipsia/hipodipsia</i>	1	1

Discusión

Nuestros datos demuestran la importancia de identificar precozmente los síntomas y signos de endocrinopatía en la infancia y la adolescencia, pues, en ocasiones, serán la primera manifestación de una neoplasia, sobre todo la DIC. Como vemos en nuestros pacientes, la mayoría de las lesiones selares presentan clínica endocrinológica al diagnóstico y muchas de ellas son de larga evolución previa. En una amplia serie de 176 pacientes pediátricos con tumores de la silla turca, 2/3 referían alteraciones hormonales en un intervalo medio de 6 meses previos al inicio, con los síntomas de compromiso de espacio¹⁰. Dentro de las neoplasias selares, las de estirpe germinal son las que producen hipopituitarismo más frecuente y precozmente. Suelen comenzar presentando DIC y, más tarde, déficits de la hipófisis anterior. En la revisión más amplia de la literatura que incluyó 97 casos infantiles de tumores germinales del SNC, se muestra que más del 90% tienen síntomas endocrinos al inicio, el más precoz y frecuente de los cuales, en más del 80% de los casos, es la DIC¹¹. Aquellos que no presentan panhipopituitarismo en el diagnóstico lo desarrollan o lo completan tras el inicio del tratamiento oncológico¹¹⁻¹⁴.

En nuestros pacientes es llamativa la presencia de varios casos con DIC de muy larga evolución (entre 1 y 5 años) que no habían sido derivados para estudio de poliuria. Otros autores también reflejan esta demora como habitual; cuando es mayor de un año puede asociarse con riesgo de diseminación tumoral¹⁵.

Las formas de presentación con imagen radiológica normal o atípica suponen otro reto. Como hemos visto, los tumores germinales pueden iniciarse con un ensanchamiento del tallo hipofisario. Ante este hallazgo hay que hacer seguimiento clínico y radiológico y, si hay progresión de los déficits hormonales o aumento de tamaño radiológico, biopsiar¹⁶⁻¹⁸. De igual forma, también es muy importante la reevaluación clínica y radiológica periódica de los déficits hipofisarios «idiopáticos», aquellos con RMN normal, pues a veces tarda años en aparecer la imagen patológica^{19,20}.

Con respecto a los tumores de origen pineal, suelen manifestarse con síntomas neurológicos, pero tenemos que recordar que la producción de β HCG puede causar pubertad precoz, sobre todo en el varón (muy raramente en la niña), e incluir esta determinación bioquímica en su estudio²¹.

En conclusión, es fundamental reconocer los síntomas y signos de endocrinopatía en la infancia y la adolescencia para adelantar el diagnóstico de los tumores germinales del SNC y disminuir así su morbimortalidad, pues muchos de estos pacientes los presentan bastante antes que los síntomas neurológicos y visuales y, en ocasiones, que los hallazgos radiológicos. La DIC, endocrinopatía más frecuente, suele diagnosticarse tardíamente. Siempre hay que intentar filiar su causa y, en aquellos casos «idiopáticos» o con hallazgos radiológicos mal definidos, como el ensanchamiento del tallo hipofisario, persistir en la investigación de un posible tumor germinal.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Fetcko K, Dey M. Primary central nervous system germ cell tumors: A review and update. *Med Res Arch*. 2018;6:1719–34.
2. Kong Z, Wang Y, Dai C, Yao Y, Ma W, Wang Y. Central nervous system germ cell tumors: A review of the literature. *J Child Neurol*. 2018;33:610–20.
3. Dufour C, Guerrini-Rousseau L, Grill J. Central nervous system germ cell tumors: An update. *Curr Opin Oncol*. 2014;26:622–6.
4. Kaatsch P, Häfner C, Calaminus G, Blettner M, Tulla M. Pediatric germ cell tumors from 1987 to 2011: Incidence rates, time trends, and survival. *Pediatrics*. 2015;135:e136–43.
5. Faure-Contier C, Rocourt N, Sudour-Bonnange H, Vérité C, Martelli H, Patte C, et al. Pediatric germ cell tumours. *Bull Cancer*. 2013;100:381–91.
6. Jagannathan J, Dumont AS, Jane JA Jr. Diagnosis and management of pediatric sellar lesions. *Front Horm Res*. 2006;34:83–104.

7. Regal Vázquez M, García-Mayor RV. Epidemiología del hipopituitarismo y los tumores hipofisarios. *Med Clin (Barc)*. 2002;119:345–50.
8. Jane JA Jr. Management of pediatric sellar tumors. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2008;5 Suppl. 2:720–6.
9. Torpiano J, Vanderpump M, Stanhope R. The management of sellar masses: Not all pituitary tumours require surgery for diagnosis and/or therapy. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2004;17:663–4.
10. Taylor M, Couto-Silva AC, Adan L, Trivin C, Sainte-Rose C, Zerah M, et al. Hypothalamic-pituitary lesions in pediatric patients: Endocrine symptoms often precede neuro-ophthalmic presenting symptoms. *J Pediatr*. 2012;161:855–63.
11. Jorsal T, Rørth M. Intracranial germ cell tumours. A review with special reference to endocrine manifestations. *Acta Oncol*. 2012;51:3–9.
12. Crawford JR, Santi MR, Vezina G, Myseros JS, Keating RF, LaFond DA, et al. CNS germ cell tumor (CNSGCT) of childhood: Presentation and delayed diagnosis. *Neurology*. 2007;68:1668–73.
13. Echevarría ME, Fangusaro J, Goldman S. Pediatric central nervous system germ cell tumors: A review. *Oncologist*. 2008;13:690–9.
14. Odagiri K, Omura M, Hata M, Aida N, Niwa T, Ogino I, et al. Treatment outcomes, growth height, and neuroendocrine functions in patients with intracranial germ cell tumors treated with chemoradiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;84:632–8.
15. Sethi RV, Marino R, Niemierko A, Tarbell NJ, Yock TI, MacDonald SM. Delayed diagnosis in children with intracranial germ cell tumors. *J Pediatr*. 2013;163:1448–53.
16. Jain V, Ravindranath A. Diabetes insipidus in children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2016;29:39–45.
17. Corredor Andrés B, Muñoz Calvo MT, López Pino MÁ, Márquez Rivera M, Travieso Suárez L, Pozo Román J, et al. Engrosamiento del tallo hipofisario en niños y adolescentes con diabetes insípida central: causas y consecuencias. *An Pediatr (Barc)*. 2019;90:293–300.
18. Robison NJ, Prabhu SP, Sun P, Chi SN, Kieran MW, Manley PE, et al. Predictors of neoplastic disease in children with isolated pituitary stalk thickening. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60:1630–5.
19. Richards GE, Thomsett MJ, Boston BA, DiMeglio LA, Shulman DI, Draznin M. Natural history of idiopathic diabetes insipidus. *J Pediatr*. 2011;159:566–70.
20. Di Iorgi N, Allegri AE, Napoli F, Calcagno A, Calandra E, Fratangeli N, et al. Central diabetes insipidus in children and young adults: Etiological diagnosis and long-term outcome of idiopathic cases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:1264–72.
21. Nogueira K, Liberman B, Pimentel-Filho FR, Goldman J, Silva ME, Vieira JO, et al. hCG-secreting pineal teratoma causing precocious puberty: Report of two patients and review of the literature. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2002;15:1195–201.