

### CENTRAL PRECOCIOUS PUBERTY WITH INFLAMMATORY SUPRASellar MASS: PROBABLE HISTIOCYTOSIS X

Central precocious puberty is due to premature activation of gonadotropin pulse generator in the hypothalamus-pituitary-gonadal axis. The etiology is known in most cases, but tumors, cranial radiotherapy, traumatic brain injury and inflammatory disorders, such as histiocytosis X, are important options to be considered in the differential diagnosis. Hypothalamic-pituitary involvement is common in histiocytosis X, and in these cases diabetes insipidus is the most common endocrine deficiency at presentation. We report the case of a girl with an inflammatory suprasellar mass, probably histiocytosis X, who presented with central precocious puberty.

*Key words:* Central precocious puberty. Histiocytosis X. Suprasellar mass.

## Pubertad precoz verdadera secundaria a masa supraselar: probable histiocitosis X

JUANA OLIVAR ROLDÁN<sup>a</sup>, TERESA MONTOYA ÁLVAREZ<sup>a</sup>, PALOMA IGLESIAS BOLAÑOS<sup>a</sup>, TERESA ANTÓN BRAVO<sup>b</sup> Y SUSANA MONEREO MEGÍAS<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de Getafe. Getafe. Madrid. España.

<sup>b</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

La pubertad precoz central se debe a la activación prematura del generador de pulsos de gonadotropinas del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal. En la mayoría de los casos se desconoce la etiología, pero siempre se debe descartar afecciones del sistema nervioso central, como tumores, radioterapia craneal, traumatismos craneoencefálicos y procesos inflamatorios como la histiocitosis X. En la histiocitosis X la afección hipotálamo-hipofisaria es muy frecuente, y la manifestación más común es la diabetes insípida. Presentamos el caso de una niña con pubertad precoz central secundaria a masa supraselar inflamatoria, probablemente, histiocitosis X.

*Palabras clave:* Pubertad precoz. Histiocitosis X. Masa supraselar.

### INTRODUCCIÓN

La pubertad precoz se define como la aparición de los caracteres sexuales secundarios antes de los 8 años en niñas y de 9 años en niños. Puede ser central por activación prematura del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal o periférica por hipersecreción autónoma de esteroides sexuales o gonadotropinas. La pubertad precoz central es más frecuente en niñas, y la etiología más frecuente es la idiopática que se diagnostica por exclusión. Por tanto, en todos los casos se debe realizar una resonancia magnética (RM) hipotálamo-hipofisaria para descartar afección del sistema nervioso central (tumores, enfermedades inflamatorias...).

La histiocitosis X es una enfermedad rara cuya base patogénica es la proliferación de las células de Langerhans. Presenta una prevalencia en niños de 3-5 casos por millón según los datos de un estudio danés<sup>1</sup>.

La alteración endocrina más frecuente es la diabetes insípida, que aparece en el 5-50% de los pacientes<sup>2</sup>. La afección de la hipó-

Correspondencia: Dra. J. Olivar Roldán.  
Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de Getafe.  
Carretera de Toledo, Km 12.5. 28905 Getafe. Madrid. España.  
Correo electrónico: juaniolivar@yahoo.es

Manuscrito recibido el 26-2-2007 y aceptado para su publicación el 27-7-2007.

fisis anterior suele aparecer en pacientes que previamente han desarrollado diabetes insípida y los déficit más comunes, en orden de frecuencia, son somatotropina (GH), tirotropina (TSH), gonadotropinas (FSH, LH) y corticotropina (ACTH)<sup>3</sup>. La pubertad precoz central es extremadamente rara. Hasta la fecha sólo se ha comunicado un caso<sup>4</sup>.

### CASO CLÍNICO

Niña de 4,3 años de edad remitida a la consulta de endocrinología para seguimiento por pubertad precoz central. Nacida de embarazo gemelar mediante cesárea en la semana 36, al nacimiento pesó 2.330 g y tenía una talla de 48 cm. Los períodos neonatal y de primera infancia transcurrieron sin complicaciones. Entre los antecedentes familiares destacan: padre con talla de 175 cm y desarrollo puberal normal, madre con talla de 158 cm y menarquia a los 12 años, hermana gemela sana y no hay antecedentes de pubertad precoz. La paciente consultó a su pediatra a los 3,6 años de edad por la aparición de un botón mamario bilateral sin otros signos de desarrollo puberal (pubarquía, axilarquía, menstruación) ni características de hiperandrogenismo. En la exploración física se objetivó una niña de fenotipo y facies normales, con exploración por aparatos normal, salvo aumento del tamaño de las mamas bilateral. Se realizaron las siguientes pruebas complementarias: test LH-RH con FSH basal, 8,3 U/l (pico, 22,4 U/l); LH basal, 2,5 U/l (pico, 29,8 U/l); ecografía abdominal sin hallazgos significativos; ecografía genital con genitales internos estimulados (útero de 50 mm, longitud de 10 × 15 mm, predominio de cuerpo sobre el cérvix, ovario derecho de 24 mm y ovario izquierdo de 20 mm), edad ósea de 5,6 años (edad cronológica, 3,6 años) y RM hipotálamo-hipofisaria (fig. 1) informada como lesión seudonodular supraselar derecha hipointensa en secuencias T1 y T2 que no realiza tras la administración de contraste y, por tanto, correspondiente a artefacto frente a lesión vascular, por lo que se realiza angio-RM, sin datos patológicos. Con el diagnóstico de pubertad precoz central de etiología idiopática se inició tratamiento con agonistas de LH-RH. Acude a nuestra consulta para seguimiento. Revisando las pruebas de imagen, se decide repetir la RM hipotálamo-hipofisaria (fig. 2) que evidenció un discreto engrosamiento del tallo hipofisario y una lesión hiperintensa en la región supraselar izquierda con mejoría radiológica respecto a estudios previos, lo que indicaba una afección inflamatoria; dada la edad de la paciente y la epidemiología, la primera posibilidad diagnóstica era la histiocitosis X. Considerando este último diagnóstico se realizaron las siguientes pruebas: hemograma y bioquímica completas con medida de la osmolaridad que fueron normales, y determinaciones hormonales basales hipofisarias cuyos resultados se muestran en la tabla 1. Se realizó una gammagrafía ósea que no mostró procesos patológicos. Con el diagnóstico de pubertad precoz central secundaria a masa supraselar inflamatoria y probable histiocitosis X, se decidió realizar una vigilancia clinicoradiológica.

### DISCUSIÓN

La pubertad precoz central se caracteriza por la aparición de los caracteres sexuales secundarios de forma

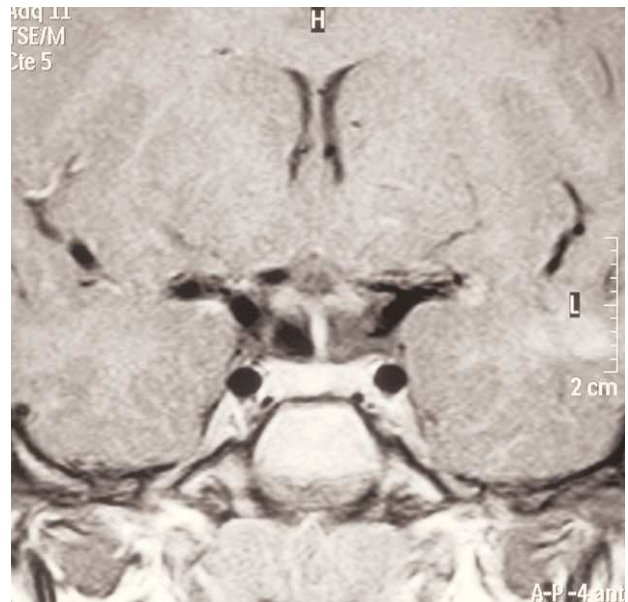


Fig. 1. Lesión seudonodular hipointensa en la región supraselar derecha.

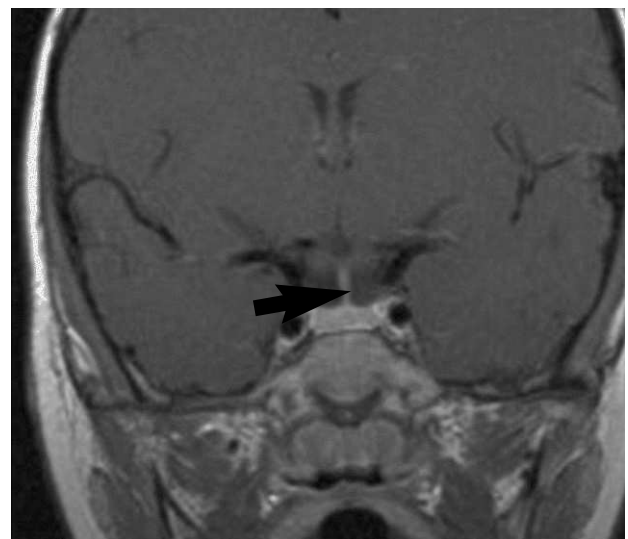


Fig. 2. Lesión hiperintensa en la región supraselar izquierda con mejoría respecto a previa.

**TABLA 1. Resultados de las determinaciones hormonales con tratamiento con triptorelina**

Magnitud hormonal	Concentraciones plasmáticas
Folotropina	2,5 (U/l)
Lutropina	1,9 (U/l)
Estradiol	2,9 (pg/ml)
T4 libre (0,8-2)	1,4 ng/dl
Tirotropina (0,3-5)	1,1 mU/l
T3 libre (1,4-4,4)	4,3 pg/ml
IGF-I	268 ng/ml
Prolactina (3,6-19)	26,9 ng/ml
Corticotropina (5-77)	33,5 pg/ml

IGF-I: factor de crecimiento insulinoide tipo 1; T3 libre: triyodotironina libre; T4 libre: tiroxina libre.

precoz pero con la secuencia fisiológica. Se produce por activación del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal. El diagnóstico se establece con la activación de las gonadotropinas: concentraciones basales de FSH y de LH en rango puberal y test de LH-RH con respuesta positiva. Siempre se debe realizar RM hipotálamo-hipofisaria para determinar la etiología. En el caso que aportamos se encontró una masa supraselar de naturaleza inflamatoria, probablemente histiocitosis X.

Entre las masas supraselares las enfermedades más frecuentes son el craneofaringioma, los gliomas, el germinoma, el astrocitoma, las metástasis y fístulas y los aneurismas arteriovenosos. Con menos frecuencia corresponden a quistes aracnoideos, hamartoma del tuber cinereum o enfermedades inflamatorias (histiocitosis X, sarcoidosis, tuberculosis). Estas últimas 2 entidades inflamatorias son menos probables en el caso que presentamos, puesto que aparecen a edades medias de la vida y afectan preferentemente a las leptomeninges.

La histiocitosis X puede aparecer a cualquier edad, desde neonatos hasta ancianos, y presenta un pico de incidencia de 1 a 3 años<sup>1</sup>. La forma de presentación puede ser localizada o multisistémica y, por tanto, las manifestaciones clínicas son variadas dependiendo del órgano afectado: piel (pápulas purpúricas), hueso (lesiones osteolíticas), ganglios (adenopatías), hígado (hepatomegalia y disfunción), bazo (esplenomegalia y pancitopenia), médula ósea (pancitopenia), pulmón (nódulos), tracto gastrointestinal (diarrea, enteropatía pierde proteínas) y sistema endocrino<sup>5</sup>.

La endocrinopatía más común es la diabetes insípida cuya prevalencia varía entre el 5 y el 50%<sup>2</sup>. El desarrollo de diabetes insípida suele preceder al diagnóstico de histiocitosis en un período variable de meses a años, pero generalmente ocurre en los 5 años previos y es más frecuente en pacientes con afección ósea y sistémica<sup>3</sup>. El déficit de hormona de crecimiento es el más común en casos de afección de hipófisis anterior seguido de tirotropina, gonadotropina y corticotropina<sup>3</sup>. La prolactina suele estar elevada como consecuencia de afección del tallo hipofisario, como en el caso que aportamos. La pubertad precoz central es extremadamente rara y parece deberse a lesión del aparato neurosecretor que inhibe la generación de pulsos de gonadotropinas por citocinas producidas en el contexto inflamatorio de histiocitosis X<sup>4</sup>. Los hallazgos típicos en la RM son engrosamiento del tallo hipofisario, ausencia de la hiperintensidad de la neurohipófisis<sup>5</sup> y masa en región supraselar, como en el caso que presentamos.

El diagnóstico de histiocitosis X se establece mediante el estudio de la biopsia de la lesión por microscopía electrónica, en la que se detecta los gránulos de Birbeck intracitoplasmáticos en las células de Langerhans, y/o técnicas inmunohistoquímicas para la proteína S100 y las células CD1<sup>6</sup>.

El tratamiento consiste en corticoides asociados a citostáticos (vinblastina, etopósido, vincristina, metotrexato, ciclofosfamida...) durante un tiempo variable que depende del grado de afección<sup>7</sup>.

Presentamos un caso de pubertad precoz central secundaria a un proceso inflamatorio en la región supraselar, probablemente histiocitosis X considerando la edad de la paciente. Queda pendiente la confirmación histológica para realizar tratamiento etiológico. En cualquier caso, el tratamiento de la pubertad precoz se realiza con análogos de LH-RH en inyección intramuscular cada 4 semanas.

En conclusión, la precocidad sexual puede ser la primera manifestación de procesos neoplásicos o inflamatorios localizados en la región hipotálamo-hipofisaria. En caso de pacientes con histiocitosis X se debe realizar seguimiento estrecho del crecimiento y del desarrollo puberal y reevaluación periódica de diabetes insípida.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Carstensen H, Ornvold K. The epidemiology of LCH in children in Denmark, 1975-89. *Med Pediatr Oncol.* 1993;21:387-93.
2. Dunger DB, Broadbent V, Yeoman E, Seckl JR, Lightman SL, Grant DB, et al. The frequency and natural history of diabetes insipidus in children with Langerhans-cell histiocytosis. *N Engl J Med.* 1989;321:1157-62.
3. Nanduri VR, Bareille P, Pritchard J, Stanhope R. Growth and endocrine disorders in multisystem Langerhans' cell histiocytosis. *Clin Endocrinol.* 2000;53:509-15.
4. Municchi G, Marconcini S, D'Ambrosio A, Berardi R, Acquaviva A. Central precocious puberty in multisystem Langerhans cell histiocytosis: A case report. *Pediatr Hematol Oncol.* 2002; 19:273-8.
5. Maghinie M, Bossi G, Klersy C, Cosi G, Genovese E, Arico M. Dynamic endocrine testing and magnetic resonance imaging in the long term follow up of childhood langerhans cell histiocytosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;3089-94.
6. Writing Group of the Histiocyte Society. Histiocytosis syndromes in children. *Lancet.* 1987;1:208-9.
7. Morimoto A, Ikushima S, Kinugawa N, Ishii E, Kohdera U, Sako M, et al. Improved outcome in the treatment of pediatric multifocal Langerhans cell histiocytosis. Results from the Japan Langerhans Cell Histiocytosis Study. *Cancer.* 2006;107: 613-9.