

ORIGINAL BREVE

Implicación de los quistes de la glándula pineal en la patogenia de la pubertad precoz central

Z. García Amorín^a, C. Rodríguez Delhi^b, L. Soriano Guillén^c,
J.I. Suárez Tomás^b e I. Riaño Galán^{b,*}

^aServicio de Pediatría, Hospital Valle del Nalón, Servicio de Salud del Principado de Asturias (SESPA), Asturias, España

^bUnidad de Endocrinología Infantil, Servicio de Pediatría, Hospital San Agustín, Servicio de Salud del Principado de Asturias (SESPA), Asturias, España

^cUnidad de Endocrinología Infantil, Servicio de Pediatría, Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

Recibido el 17 de octubre de 2009; aceptado el 10 de enero de 2010
Disponible en Internet el 20 de abril de 2010

PALABRAS CLAVE

Quiste pineal;
Pubertad precoz
central;
Resonancia magnética

KEYWORDS

Pineal cyst;
Central precocious
puberty;

Resumen

Objetivo: Describir las características clínicas de casos con asociación de pubertad precoz central (PPC) y quistes pineales, ya que se desconoce la relación causal entre estas.

Método: Estudio observacional, multicéntrico y retrospectivo de pacientes con PPC en los que se detectó un quiste de glándula pineal.

Resultados: Se presentan cuatro niñas entre 2–7 años diagnosticadas de PPC, sin otros antecedentes y con el hallazgo de quiste de glándula pineal mayor de 5 × 5 mm en la resonancia magnética cerebral, sin signos de hipertensión intracraneal. En todas se frenó el avance puberal de manera efectiva con análogos de hormona liberadora de gonadotropinas. En 3 casos, el quiste persiste sin cambios en los controles de imagen sucesivos. En el cuarto caso, el quiste desapareció tras 4 años de seguimiento.

Comentarios: Se revisa la epidemiología y la evolución clínica de los quistes pineales benignos, así como los diversos mecanismos que pretenden explicar su asociación con la PPC.

© 2009 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Relationship between pineal cysts and central precocious puberty

Abstract

Objective: To describe clinical characteristics of patients with central precocious puberty (CPP) and pineal cyst, whose causal relationship remains unknown.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: isogalan@yahoo.es (I. Riaño Galán).

Magnetic resonance imaging

Method: An observational, multicentre, and retrospective study of patients with CPP and pineal cyst was carried out.

Results: We recorded four girls, aged between 2–7 years, diagnosed with CPP, without other medical problems, with the finding of an asymptomatic pineal cyst bigger than 5×5 mm in Magnetic Resonance Imaging (MRI). All of them were treated with GnRH agonists with regression of pubertal symptoms. Three of the patients had no changes on pineal cyst follow up with successive imaging. In the other, the pineal cyst disappeared after four years.

Comments: We review the epidemiological data and clinical evolution of pineal cysts and the possible mechanisms involved in central precocious puberty.

© 2009 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La pubertad precoz se define como la aparición de caracteres sexuales secundarios antes de los 9 años en niños y de los 8 años en niñas y es de origen central cuando resulta de la activación del eje hipotálamo hipofisogonadal. En las niñas su origen suele ser idiopático, aunque un porcentaje no desdeñable de casos suele asociarse con enfermedad endocraneal; sin embargo, hasta la fecha, se desconoce el mecanismo por el que se activa la pubertad en este tipo de trastornos orgánicos¹. De esta manera, que nosotros conozcamos, se han descrito previamente 4 casos donde se muestra la coexistencia de quistes de la glándula pineal y pubertad precoz central (PPC)^{2–4}. Nuestro objetivo es describir las características clínicas de pacientes en los que aparecen sendas entidades nosológicas, ya que se desconoce la relación causal entre estas.

Pacientes y método

Se trata de un estudio multicéntrico (participaron 3 unidades de endocrinología pediátrica de diferentes centros hospitalarios), observacional y retrospectivo de pacientes diagnosticados de PPC en los que se detectó en la resonancia magnética (RM) cerebral la existencia de un quiste de glándula pineal.

Resultados

Se han detectado 4 niñas con asociación de PPC y de quiste de la glándula pineal, cuyas características clínicas se describen a continuación.

Caso 1

Niña de 7 años y 6 meses con telarquia, sin otros antecedentes de interés. En la exploración física se observa estadio puberal Tanner III (senos S3, vello púbico P1, vello axilar A1), pesa 45,1 kg (+3,3 desviación estándar tipificada [SDS]) y su talla es de 137,5 cm (+2,4 SDS). Se realiza un test de estímulo con análogo de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) con un pico de hormona luteotrópica (LH) de 21,2 UI/l (VN < 7). La paciente tiene 10 años de edad ósea. La ecografía pélvica muestra una longitud uterina de

36 mm sin visualizar una línea endometrial. En la RM se observa un quiste de la glándula pineal de 11×10 mm, sin signos de hipertensión intracraneal (fig. 1). Se frena la pubertad, de manera efectiva, con triptorelina depot. En el último año presenta cefaleas frecuentes, sin otra clínica neurológica. Actualmente tiene 10 años y 6 meses y en la RM de control persiste el quiste pineal sin cambios.

Caso 2

Paciente de 5 años y 6 meses enviada por telarquia y aceleración de la velocidad de crecimiento, sin antecedentes de interés. En la exploración física se observa estadio puberal Tanner II (S2, P1, A1), pesa 26 kg (+1,4 SDS) y su talla es de 119,5 cm (+1,4 SDS). Se realiza un test de estímulo con análogo de GnRH con un pico de LH de 13 UI/l. La paciente tiene 8 años y 6 meses de edad ósea. La ecografía pélvica muestra una longitud uterina de 35 mm y una línea endometrial visible. La RM cerebral muestra un quiste de la glándula pineal de $4,2 \times 5,1$ mm (fig. 2A y B). Los marcadores tumorales (beta-gonadotropina coriónica humana, antígeno carcembrionario y alfafeto-proteína) fueron normales. La paciente recibe tratamiento con triptorelina depot, con frenado efectivo. Posteriormente, comienza con cefaleas frecuentes, sin otra clínica



Figura 1 Corte sagital de la resonancia magnética cerebral del caso 1 en la que se visualiza un quiste de la glándula pineal de 11×10 mm (flecha).

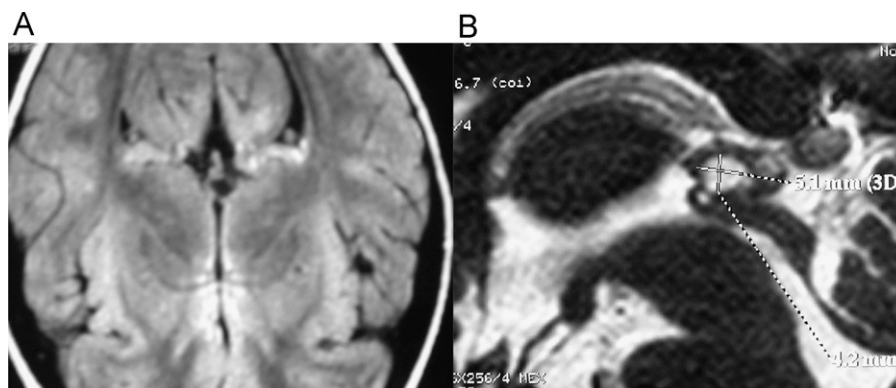


Figura 2 Imágenes de la resonancia magnética cerebral del caso 2. A) Corte axial con imagen de quiste de la glándula pineal. B) Corte sagital a mayor aumento, con medición del quiste de la glándula pineal.

neurológica concomitante y sin cambios en las dimensiones del quiste.

Caso 3

Niña de 7 años que consulta por telarquia, pubarquia e incremento de la velocidad de crecimiento, sin antecedentes de interés. En la exploración física se observa estadio puberal Tanner III (S3, P2, A1), pesa 34,8 kg (+2,1 SDS) y su talla es de 133,4 cm (+2,5 SDS). La paciente tiene 10 años de edad ósea. En la ecografía pélvica se observa una longitud uterina de 32 mm y no se visualiza línea endometrial. Se realiza un test de estímulo con hormona liberadora de hormona luteinizante y se observa un pico de LH de 15,7 UI/l (VN < 7). En la RM se observa un quiste pineal de 5 × 5 mm de paredes lisas. Se trata a la paciente con triptorelina para frenar el desarrollo puberal. A los 11 años, en la RM de control no se define con claridad la presencia del quiste de glándula pineal.

Caso 4

Niña de 2 años y 10 meses que consulta por telarquia, pubarquia y aceleración del crecimiento en los últimos 3 meses, sin antecedentes de interés. En la exploración física se observa estadio puberal Tanner II (S2, P2, A1), pesa 19,7 kg (+2,5 SDS) y su talla es de 100,5 cm (+2,5 SDS). La paciente tiene 5 años de edad ósea. En la ecografía pélvica se observa una longitud uterina de 35 mm con línea endometrial visible. Se realiza un test de hormona liberadora de hormona luteinizante y se observa un pico de LH de 50,9 UI/l. En la RM cerebral se observa un quiste de la glándula pineal de 8 × 6 mm, sin signos de hipertensión intracraneal. Los marcadores tumorales son negativos. Tras tratamiento con triptorelina se normaliza la velocidad de crecimiento y se frena la progresión puberal. Se repite la prueba de imagen con una periodicidad anual, sin observar aumento de la lesión ni clínica neurológica asociada.

Discusión

Nuestro interés al hacer esta comunicación se sustenta en el hecho de que mostramos la mayor serie de casos de quiste de glándula pineal y PPC recogida hasta la fecha.

Los quistes benignos de la glándula pineal son formaciones bien delimitadas, detectadas como hallazgo casual en el 1,3–4,3% de los estudios de RM cerebral y alcanzan el 25–40% en las series necrópsicas, puesto que los inferiores a 5 mm de diámetro quedaban por debajo del poder de resolución de la RM⁵. Recientes publicaciones con RM de alta resolución detectan quistes desde 2 mm de diámetro hasta en el 23%⁶, próximo a los estudios necrópsicos. En una serie de 1.000 RM no se detecta ningún quiste pineal de diámetro igual o superior a 5 mm en menores de 12 años, un 1,8% en adolescentes de 13–17 años y un 2,6% en adultos⁷. Sin embargo, Schmidt et al, en 332 RM realizadas en niños hasta los 15 años, visualizan la glándula pineal en 277 RM (83%) e identifican quistes en el 26%⁸.

La historia natural del quiste pineal es permanecer asintomático durante años y puede desaparecer espontáneamente. En 32 pacientes con quiste pineal seguidas mediante RM seriadas, el 75% permanecía estable, el 16% disminuía de tamaño o desaparecía completamente y el 8% aumentaba⁹. En ocasiones, los quistes se hacen sintomáticos, con clínica de hipertensión intracraneal o síntomas oculares similares al síndrome de Parinaud por compresión del tubérculo cuadrigémino superior o del techo mesencefálico¹⁰. Además, otros pueden hacerse sintomáticos al producirse una hemorragia intraquística¹¹. Por otra parte, se han implicado factores hormonales como causantes de su crecimiento por el predominio en mujeres alrededor de la adolescencia y por la aparición de casos con clínica neurológica durante el embarazo^{5,12}.

Desde hace tiempo, aunque en un número reducido de casos, se ha descrito una posible asociación de los tumores pineales y la PPC y se han barajado distintas teorías para intentar explicarla. Un mecanismo podría ser la presión del tumor sobre el eje hipotálamo hipofisario, que desactiva la inhibición de los pulsos de GnRH. Así, el análisis del contenido de un quiste pineal mayor de 1 cm en una niña de 7 años con PPC y cefaleas periódicas invalidantes fue negativo para LH, FSH y GnRH. Por esto, Dickerman et al consideran que la PPC puede deberse a la pérdida de la inhibición del eje hipotálamo hipofisario por un efecto de masa ejercido por el quiste. Otra teoría postula que la secreción alterada de melatonina secundariamente aumentaría la secreción de gonadotropinas². Por otra parte, el grupo de Fetell defiende que la PPC se debería a la secreción de gonadotropinas o a sustancias similares a gonadotropinas

por parte de algunos tumores pineales¹³. Finalmente, otra explicación a esta posible interacción sería por la liberación de sustancias que favorecerían la secreción de análogos de la GnRH¹⁴.

El tratamiento quirúrgico del quiste se reserva para los sintomáticos, que casi siempre son los mayores de 1 cm. No obstante, no existe un consenso claro en cuanto al seguimiento de los pacientes con quistes menores de 1 cm sin sintomatología neurológica concomitante y, especialmente, para aquellos que presentan PPC; sin embargo, parece razonable recomendar un seguimiento periódico (semestral o anual) consistente en un riguroso examen neurológico apoyado con una prueba de imagen, como la RM cerebral¹⁵.

Queda por aclarar si la coexistencia de la PPC en niñas y la aparición del quiste pineal en los estudios de RM se debe a una relación de causa-efecto o es tan solo un hallazgo casual debido a un hecho meramente estadístico, dada la frecuencia con que se encuentra el quiste pineal en las series de RM cerebral publicadas, es decir, que se trate de un incidentaloma. Por esto, pensamos que serían necesarios estudios multicéntricos y de series amplias con el fin de clarificar el posible papel de la glándula pineal en el inicio de la pubertad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Carel JC, Léger J. Precocious puberty. *N Engl J Med*. 2008;358:2366-77.
2. Dickerman RD, Stevens QE, Steide JA, Schneider SJ. Precocious puberty associated with pineal cyst: Is it disinhibition of the hypothalamic-pituitary axis? *Neuroendocrinol Lett*. 2004;25:173-5.
3. Franzese A, Buongiovanni C, Belfiore G, Moggio G, Valerio G, Ciccarelli NP, et al. Pineal cyst in a girl with central precocious puberty. *Clin Pediatr*. 1997;36:543-5.
4. Benítez Fuentes R, Velázquez de Cuellar Paracchi M, Blanco Rodríguez M, Soriano Guillén L. Pubertad precoz central y quiste de la glándula lineal: ¿asociación o hallazgo casual? *An Pediatr (Barc)* 2008;68:72-3.
5. Pérez López-Fraile I, Bestué Cardiel M, Usón M, Barrena R. Quistes de la glándula pineal: evolución clínica y radiológica. *Neurología*. 1997;12:232-7.
6. Pu Y, Mahankali S, Hou J, Li J, Lancaster JL, Gao JH, et al. High prevalence of lineal cyst in healthy adults demonstrated by high-resolution, noncontrast brain MR imaging. *Am J Neuroradiol*. 2007;28:1706-9.
7. Sener RN. The pineal, gland: A comparative MR imaging study in children and adults with respect to normal anatomical variations and pineal cysts. *Pediatr Radiol*. 1995;25:245-8.
8. Schmidt F, Penka B, Trauner M, Reinsperger L, Ranner G, Ebner F, et al. Lack of pineal growth during childhood. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:1221-5.
9. Barboriak DP, Lee L, Provenzale JM. Serial MR imaging of pineal cysts: Implications for natural history and follow-up. *Am J Roentgenol*. 2001;176:737-43.
10. Fetell MR, Bruce JN, Burke AM, Cross DT, Torres RA, Powers JM, et al. Non neoplastic pineal cyst. *Neurology*. 1991;41:1034-40.
11. Wisoff JF, Epstein F. Surgical management of symptomatic pineal cysts. *J Neurosurg*. 1992;77:896-900.
12. Sawamura Y, Ikeda J, Ozawa M, Minoshima Y, Saito H, Abe H. Magnetic resonance images reveal a high incidence of asymptomatic pineal cyst in young women. *Neurosurgery*. 1995;37:11-5.
13. Fetell MR, Stein BM. Neuroendocrine aspects of pineal tumours. *Neurol Clin*. 1986;4:877-905.
14. Rivarola, Belgorosky A, Mendilaharsu H, Vidal G. Precocious puberty in children with tumours of the suprasellar and pineal areas: Organic central precocious puberty. *Acta Paediatr*. 2001;90:751-6.
15. Michielsen G, Benoit Y, Baert E, Meire F, Caemaert J. Symptomatic pineal cyst: Clinical manifestations and management. *Acta Neurochir (Wien)*. 2002;144:233-42.