

Puberdade precoce em tumor de sistema nervoso central Relato de um caso

SONIA M. R. VIANNA¹, JOSÉ ROBERTO N. REZENDE¹, EDINÉIA VACILOTO¹, RITA DE CÁSSIA C. H. O. CASTRO¹, MÔNICA GABBAY¹, SARA M. WINIK¹, GUILHERME MATTAR¹, SUZANA P. SIMÃO², JOSÉ MARCOS ROTTA², FLÁVIO A. SETTANI²

Trabalho realizado no Hospital do Servidor Público Estadual - São Paulo, SP.

Resumo

Os autores apresentam um caso de puberdade precoce em um menino de sete anos, em que após investigação clínica, radiológica, tomográfica e laboratorial foi feita a hipótese diagnóstica de tumor da pineal. Após realização da cirurgia para ressecção tumoral, diagnosticou-se germinoma com áreas de coriocarcinoma em pineal. Os autores mostram a evolução, exames laboratoriais incluindo dosagens hormonais e marcadores biológicos, e também os tratamentos cirúrgico e quimioterápico.

Unitermos: puberdade precoce; tumor de pineal

Introdução

Os tumores germinativos intracranianos funcionantes são invariavelmente malignos e requerem tratamento multimodal. Uma das mais proeminentes características destes tumores é a influência de fatores endócrinos no seu crescimento. São mais comuns no Japão (constituindo 12,7% de todos os tumores cerebrais na criança) do que nos Estados Unidos e Europa (constituem 0,3% das neoplasias intracranianas).

Tais tumores são produtores de hormônios (gonadotrofina coriônica, a-fetoproteínas e antígeno carcinoembriogênico), que constituem os marcadores biológicos para esta neoplasia. Por sua vez, esses marcadores são importantes para orientar o tratamento e o prognóstico destes pacientes.

Neste caso, nós descrevemos uma criança do sexo masculino com quadro inicial de puberdade precoce, no qual após ampla investigação diagnóstica (laboratorial, dosagem hormonal e marcadores biológicos, tomográfica e cirúrgica), constatou-se um tumor germinativo misto da pineal. O tratamento foi baseado no tipo histológico do tumor e nos marcadores biológicos,

sendo realizada a cirurgia com ressecção tumoral total, seguida de radioterapia e quimioterapia.

Descrição do caso

Um menino de sete anos de idade, branco, foi levado ao Serviço de Pediatria do Hospital do Servidor Público Estadual (HSPE) em agosto de 1987, com a história de há um mês ter notado o aparecimento de pêlos nas regiões genital e, axilar, bem como na face, com alteração do tom de voz. Ao exame físico apresentava peso = 34 kg (percentil de 97,5) e estatura de 129 cm (dentro do percentil 75-90), com sinais de puberdade como: acne, musculatura aumentada, mudança do timbre de voz, pilificação pubiana (estádio IV), testículos púberes (maior que 2,5 cm), pênis de 7 cm de comprimento, ou seja, estágio IV do desenvolvimento sexual masculino e fundo de olho normal. Encaminhado ao Serviço de Endocrinologia Pediátrica e internado para investigação de puberdade precoce.

Os exames laboratoriais mostraram aumento acentuado da testosterona, do FSH e LH basal e o teste de estímulo com HRF (gonadorrelina) com nível

¹Setor de Oncopediatria e Endócrino-Pediatria; ²Serviço de Neurocirurgia - Endereço do autor para correspondência: Rua Pedro de Toledo, 1.800 - CEP 04039 - São Paulo - SP

elevado, muito acima do que habitualmente se vê em puberdade precoce idiopática (ver Tabela 1). Realizada tomografia computadorizada de crânio (agosto/1987) (Figura 1), em que se interrogou calcificação em região da pineal. Em seguida foi feita angiografia cerebral, não se visualizando áreas hiper ou neovasculares nos territórios estudados, que condicionassem desvios nas artérias cerebrais. A ressonância magnética (Figura 2) realizada em setembro de 1987 levantou a hipótese de microadenoma hipofisário.

Tabela 1. Dosagens hormonais.

Idade cronológica	Idade óssea	17 a-OH P (VN-0,1-0,34 ng)	SDHEA (VN-100-600 ng/ml)	Testosterona(VN-10-20 ng/ml)
7 anos	8 anos 6 meses	1,9	16	1.565
HRF				
LH	Basal	735 m UI/ml		
	Pico	1.087 m UI/ml		
FSH	Basal	95,6 m UI/ml		
	Pico	141 m UI/ml		

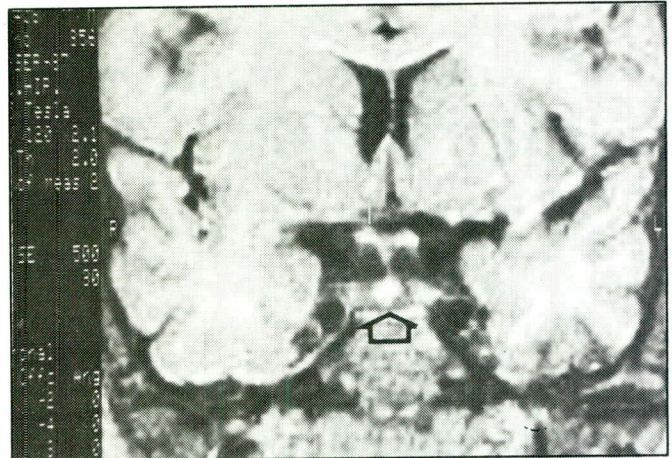


Figura 2. Ressonância magnética cerebral (setembro de 1987).

na que mantinha calcificação em região selar, sem ser evidenciada outra alteração.

Após quatro meses de início do quadro em 27.12.87, o paciente é internado de urgência na Neurocirurgia Pediátrica, com queixa de cefaléia e diplopia de início súbito. Ao exame físico estava consciente, orientado, com presença de estrabismo convergente bilateral, anisocoria, síndrome de Parinaud e fundo de olho normal. Foi instituída terapêutica com corticosteróides e a seguir feita nova tomografia computadorizada de crânio, que evidenciou processo expansivo na região da pineal comprimindo o III ventrículo e aqueduto cerebral (Figura 3).

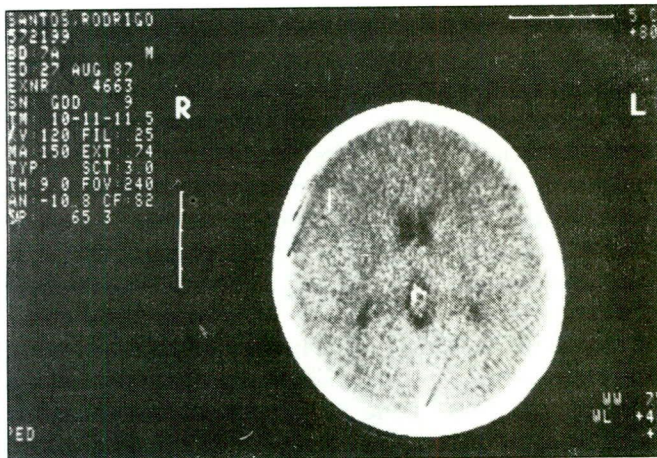


Figura 1. Tomografia computadorizada de crânio (agosto de 1987).

Em virtude dos exames não conclusivos para fechar o diagnóstico de tumor de sistema nervoso central, foi tentado tratamento com acetato de ciproterona - 100 mg/m² para bloqueio do eixo hipotálamo-hipofisário. Nova observação clínica após três meses mostrava ausência de resposta clínica à medicação e progressão dos sinais de puberdade e aumento da velocidade de crescimento (cresceu 5 cm nesse período); feito novo teste com HRF que comprovou níveis elevados de LH, sendo indicada nova tomografia computadorizada de crânio com contraste em cister-



Figura 3. Tomografia computadorizada de crânio (dezembro de 1987).

Os exames pré-operatórios mostraram aumento de gonadotrofina coriônica, fração b, no líquor 657 ml UI/ml (normal até 10) e fração b no soro 1.462 U/ml (normal até 10), antígeno carcinoembriogênico no soro de 0,1 ng/ml (normal até 10) e a-fetoproteína menor que 3 IU/ml (normal até 7). No dia 13 de janeiro

de 1988, o paciente foi submetido a craniectomia suboccipital bilateral com abordagem da região da pineal, com exérese total do processo expansivo. O laudo anatomopatológico foi de germinoma com áreas de coriocarcinoma. Os exames de controle do pós-operatório são apresentados na Tabela 2.

Em fevereiro de 1988 realizou radioterapia, totalizando 5.000 cGy em área tumoral. No mês de abril de 1988 realizou exames de controle laboratorial e tomográfico (Figura 4), que não evidenciaram atividade tumoral. Nessa época foi iniciada quimioterapia em vimblastina, bleomicina e cisplatina, com intervalo de 21 dias entre cada ciclo, sendo propostos seis ciclos no total.

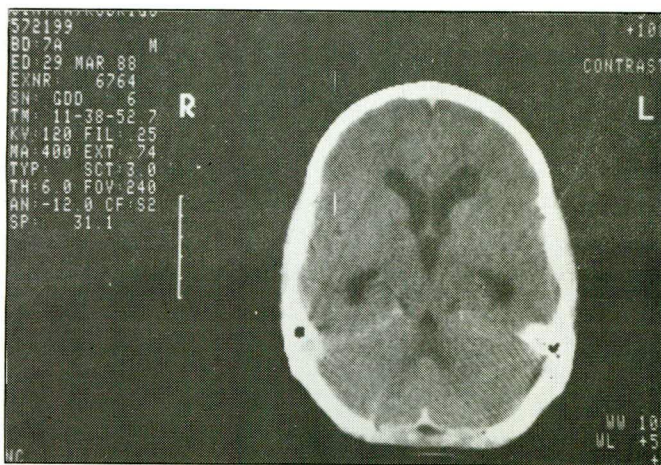


Figura 4. Tomografia computadorizada de crânio (março de 1988).

Atualmente o paciente permanece assintomático com todos os exames normais, com desaparecimento da acne, diminuição acentuada da pilificação e genitais inalterados.

Discussão

A puberdade precoce é freqüentemente ligada a tumores que se desenvolvem no soalho do terceiro

ventrículo, no hipotálamo posterior, no *tuber cinereum* e, particularmente, na eminência medial.

As crianças afetadas, na sua maior parte meninos (proporção masculino:feminino - 5:1), são altas para a sua idade e têm todos os sinais de puberdade associados à maturação gonadal. Os tumores mais freqüentemente descritos nessa síndrome são o hamartoma do *tuber cinereum*, o glioma óptico, teratoma, astrocitoma, endimomas e tumores de glândula pineal [1].

Como no caso apresentado, uma criança do sexo masculino, de sete anos, com clínica de puberdade precoce central, em virtude de apresentar testículos púberes (maiores que 2,5 cm), que demonstra a ação de gonadotrofinas hipotalâmicas (FSG, LH), reforça a hipótese de causa central pelo teste de HRF, que demonstrou eixo púbere em níveis bem mais altos que os encontrados em causas idiopáticas. A suspeita de tumor (pinealoma, hamartoma) esteve sempre presente pelo que foi demonstrado e dito acima.

Atualmente as causas de puberdade precoce central em crianças, segundo estudos de Pescovitz, Florence Cornite, Kenin Barnes et al., são [2].

Puberdade precoce central	Meninos (90%)	Meninas (60%)
▣ Idiopática	10%	65%
▣ Hamartoma hipotalâmico	30%	15%
▣ Outras lesões SNC	20%	15%

Por estes dados, há a preocupação de afastar os tumores do sistema nervoso central como causa de puberdade precoce central, principalmente em meninos.

As neoplasias mais comuns da região pineal são os tumores derivados das células germinativas. O restante é uma combinação de tumores do parênquima pineal, gliomas da pineal, uma variedade rara de lesões neuroectodérmicas ou mesenquimais, tumores metastáticos ou malformações. Dentro desta dis-

Tabela 2. Marcadores biológicos e dosagens hormonais pré e pós-cirurgia

	b HCG	a FP	CEA	Testosterona	H	PSH	GH	Prolactina
Pré-operatório	S = 1.462 LCR = 657	< 3	0,1	1.152	208	132	24,8	210
Pós-operatório	S = 3 LCR = 5	2,6	1,6	0,6	1,5	0,9	10,7	0,5
Valores normais	S = até 10 ml U/ml LCR = até 10 ml/U/ml	2,5 IV/ml	até 10 ng/ml	10-20 ng/dl	25 ml U/ml	20 ml U/ml	8 ng/ml	41-289 m IU/ml

tribuição, os tumores do parênquima pineal correspondem a 0,1% dos tumores intracranianos [3], os neoplasmas astrocíticos da glândula pineal são uma raridade bem como os tumores das células germinativas, porém são os mais comumente encontrados, tendo uma maior incidência no Japão do que nos Estados Unidos ou Europa [5].

O pico de maior incidência desses tumores ocorre entre a primeira e segunda décadas de vida (entre 10 e 25 anos de idade).

Em relação ao sexo, verificou-se que esses tumores se desenvolvem mais freqüentemente em homens que nas mulheres, nos adultos. Nas crianças com menos de 10 anos de idade não há predominância de sexo. A partir dos 10 anos aos 14 anos de idade, a incidência é de cinco homens para cada mulher. Isto vem demonstrar um controle endócrino no crescimento e desenvolvimento desses tumores.

Muito importante também é a histogênese dos tumores de células germinativas (Figura 5), ressaltando que esses tumores no Japão constituem 12,7% [9] de todos os tumores cerebrais na criança, sendo que 60% dos tumores germinativos são germinomas.

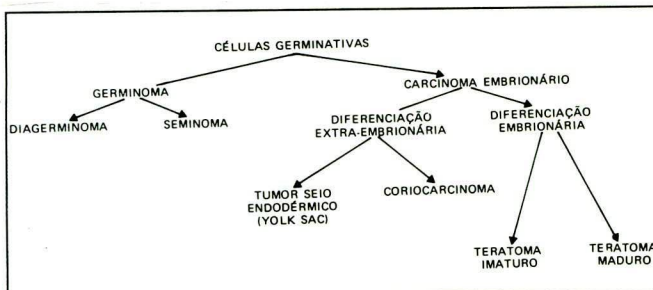


Figura 5. Histogênese dos tumores de células germinativas.

Os tumores germinativos intracranianos são funcionantes e podem produzir marcadores biológicos como a gonadotrofina coriônica fração b (b HCG), a-fetoproteína (a FP) e o antígeno carcinoembrionário (CEA). O prognóstico desses pacientes depende da freqüência desses marcadores tumorais.

Em estudo feito no Japão [9], verificou-se que em cinco casos os níveis de HCG foram maiores que 1.000 UI/ml, sendo que quatro destes morreram até quatro anos após o diagnóstico e em sete casos nos quais os níveis de HCG foram menores que 1.000 UI/ml, todos se encontram vivos. Em três casos com a-fetoproteína maior que 10.000 ng/ml, todos morreram dentro de quatro anos após o tratamento inicial, enquanto que em nove casos com a-fetoproteína menor que 10.000 ng/ml, sete ainda estão vivos, num período de um até cinco anos.

Na revisão da literatura [9-10], mostrou-se que os tumores produtores de HCG e a-fetoproteína são

malignos e requerem adequada radioterapia e quimioterapia. A recidiva destes tumores funcionantes deve ser sempre lembrada. O acompanhamento dos casos estudados sugeriu que o tratamento inadequado predispondo à recidiva.

Na conceituação de tratamento adequado para os tumores da região pineal, considerando a origem, se forem de células germinativas, preconiza-se cirurgia com a tentativa de ressecção total do tumor, seguida de radioterapia [6-8], pois o germinoma é muito sensível a essa modalidade de tratamento. A quimioterapia [4, 5, 8] é proposta para os casos onde o prognóstico é pior, e isto pode ser determinado pelos marcadores biológicos tumorais.

No caso aqui relatado, após estudo de vários trabalhos e com base na experiência do grupo japonês¹⁰, o tratamento proposto foi multidisciplinar, iniciado pela cirurgia com exérese total do tumor, seguida de radioterapia.

Para finalizar, e de acordo com o estudo dos marcadores biológicos, foi proposta a quimioterapia combinada para prevenir possível recidiva tumoral, sabendo que casos como esse são de pior prognóstico.

Summary

A case of pineal tumor with precocious puberty is presented. The patient was a seven-year old boy; after clinical investigation followed by RX, laboratory studies and computerized tomography, pineal tumor diagnosis was made and surgery followed. Total resection of a pineal tumor (pineal germinoma with areas of coriocarcinoma) was successfully undertaken. The authors comment on clinical and therapeutic data concerning this lesion.

Key Words: *pubertas praecox; CNS tumor*

Referência bibliográfica

1. COSTIN V, GERTRUDE MD. Distúrbios Endócrinos Associados a Tumores da Hipófise e Hipotálamo. Clínicas da América do Norte, fevereiro de 1979, pág. 15-32.
2. ORA HIRSCH PESCOVITZ MD, FLORENCE CORNITE MD, KAREN MENON RN, KEVIN BARNES BSC, ANN MCNEMAR PNP, CAROL FORTEN MD, DANIEL KENIGSBURG MD, D. LYNN LONAU MD, PH.D, GORDON B, CUTTER JR. MD. The NIH experience with precocious puberty: Diagnostic subgroups and response to short term luteinizing hormone releasing hormone analogue therapy. J Pediatr 1986: 47-54.
3. LAWS ER, ABAY III EO, FORBER GS, GRADO GL, BRUCKMAN JE, SCOTT M. Conservative Management of pineal tumors - Mayo Clinic experience. In: Diagnosis and Treatment of Pineal Region Tumors, edited by E.A. Neuwelt. Baltimore: Williams & Wilkins 1984: 323-332.
4. NEUWELT EA, FRENKEL EP. Germinomas and other pineal

- tumors chemotherapeutic responses. In: *Diagnosis and Treatment of Pineal Region Tumors*. Edited by E.A. Neuwelt, Baltimore: Williams e Wilkins 1984: 332-343.
5. SCHUTE FJ. Intracranial tumors in childhood - Concepts of treatment and prognosis. *Neuropediatrics* 1984; 15: 3-12.
 6. SALAZAR OM. Radiation Therapy for tumors of the pineal region. *Int J Radiation Oncology* 1979; 5: 491.
 7. SUNG DH, HATISYADIS L, CHANG CH. Midline pineal tumors and suprasellar germinomas. Highly curable by irradiation. *Radiology* 1978; 128: 745-751.
 8. TAKAKURA K. Synchronized chemoradiotherapy for brain tumors. *Diag Nerv Res (JPN)* 1982; 26: 105-112.
 9. TAKAKURA K. Nonsurgical pineal tumor therapy - The Japanese experience. In: *Diagnosis and Treatment of Pineal Region Tumors*. Baltimore: Williams & Wilkins 1984: 309-332.
 10. TAKAKURA K, MD, DM, SC. Intracranial Germ Cell Tumors. *Clinical Neurosurgery*, Cap. 22, 1986: 429-444.