

M. Buño Soto, M.T. Muñoz Calvo,
L. Seijas Martínez-Echevarría,
J. Pozo Román, J. Argente Oliver

An Esp Pediatr 1998;49:635-637.

Pubertad precoz secundaria a meningitis tuberculosa

Introducción

La meningitis tuberculosa es una entidad nosológica de baja incidencia en los países desarrollados y es considerada una enfermedad que afecta, fundamentalmente, a la infancia. Asimismo, es la manifestación más grave y con mayor mortalidad de la tuberculosis (TBC). En los últimos años, gracias a los avances en el tratamiento y en las medidas de apoyo, la supervivencia es más alta y, en consecuencia, asistimos a un aumento en el número de pacientes con secuelas.

La disminución en la incidencia de tuberculosis que se registraba desde los años ochenta en los países industrializados se ha frenado, en parte, debido a la aparición del SIDA. España siempre ha mantenido unas tasas mayores de TBC que los países de nuestro entorno. El riesgo anual de infección (RAI), que expresa el porcentaje de población que se infectará cada año, en el año 1990 era del 0,01% en Europa; es decir, habría un caso nuevo por cada 100.000 habitantes/año, mientras que en España era del 0,09%⁽¹⁾. En un reciente estudio realizado por March-Ayuela en el área de Barcelona, se estimó que la incidencia de meningitis tuberculosa en niños menores de 5 años era del 1% del RAI⁽²⁾. En la actualidad se estima que la meningitis tuberculosa supone entre el 5% y el 12% de las tuberculosis extrapulmonares en países occidentales, en población no infectada por el virus de la inmunodeficiencia humana⁽³⁾.

Los objetivos de este trabajo son describir dos casos clínicos de meningitis tuberculosa y analizar las secuelas endocrológicas que posteriormente presentaron las pacientes.

Casos clínicos

Caso clínico 1

Niña de 2 años y 9 meses de edad, que 4 meses antes de la primera consulta fue diagnosticada de meningitis tuberculosa (cultivo de *Mycobacterium tuberculosis* en el líquido cefalorraquídeo), precisando ingreso en Cuidados Intensivos, por un cuadro clínico de síndrome extrapiramidal y coma superficial. Posteriormente, desarrolló una diabetes insípida con adipsia, tratada con desmopresina intranasal.

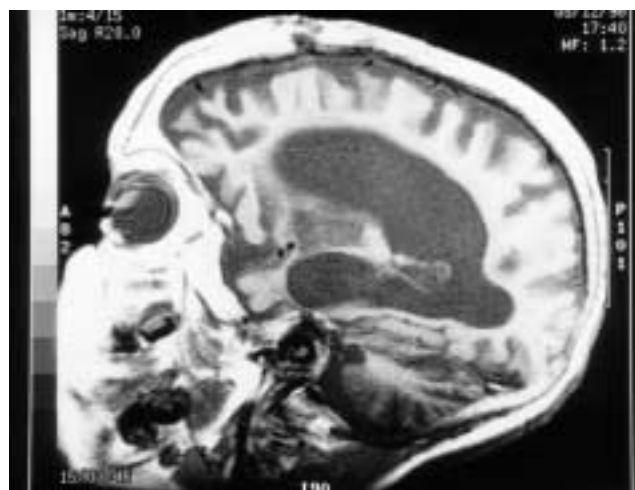


Figura 1. RNM craneal de la paciente del caso 1.

Antecedentes familiares: padre sano, talla 175 cm (P50), con desarrollo puberal normal. Madre sana, talla 167 cm (P75-90), menarquía a los 12 años. Ambos padres presentaron Mantoux negativo y no se detectaron contactos tuberculosos en la familia.

Antecedentes personales: embarazo y parto normales. Período neonatal normal. Sin enfermedades anteriores de interés.

Evolución clínica: a los 4 años y 5 meses de edad se objetivó una aceleración de la velocidad de crecimiento [11,9 cm/año, $\pm 4,7$ desviaciones estándar (DE)], sin desarrollo de caracteres sexuales y con una edad ósea de 5 años (método de Greulich y Pyle). Siete meses más tarde se observó inicio de desarrollo puberal, con telarquía grado II (estadio de Tanner II), una talla de 117,2 cm ($> 2,2$ DE) y una velocidad de crecimiento de 8,3 cm/año (P90-97).

Pruebas complementarias. Estudios hormonales: niveles de estradiol de 27 pg/ml [valores normales (VN): < 10]; IGF-1 de 329 ng/ml (VN: $279,3 \pm 19,2$)⁽⁴⁾. El test de GnRH mostraba un patrón puberal: FSH basal de 2,9 mUI/ml, con pico de 9,1 mUI/ml y LH basal de 1,5 mUI/ml, con pico de 18 mUI/ml. Estudios de imagen: radiografía de mano-muñeca izquierda: edad ósea de 7 años para una edad cronológica de 5 años; y RNM craneal que mostraba lesiones de malacia en el hipotálamo y cuerpo calloso (Fig. 1).

Departamento de Pediatría, Universidad Autónoma de Madrid. Sección de Endocrinología, Hospital «Niño Jesús». Madrid.
Correspondencia: Dr. Jesús Argente Oliver. Sección de Endocrinología Pediátrica. Hospital Infantil «Niño Jesús». Avda. Menéndez Pelayo, 65. 28009 Madrid.
Recibido: Marzo 1998
Aceptado: Junio 1998



Figura 2. RNM craneal de la paciente del caso 2.

Se diagnosticó de pubertad precoz central y se instauró tratamiento con análogos de GnRH (triptorelina), a dosis habituales. Posteriormente, la telarquía regresó de forma parcial.

Caso clínico 2

Niña de 4 años y 8 meses de edad, que consultó por presentar telarquía de unos ocho meses de evolución y pubarquía desde hacía un mes, presumiblemente sin aceleración del ritmo de crecimiento. Estaba siendo controlada en el Servicio de Neurología por parálisis cerebral infantil y epilepsia secundaria a meningoencefalitis tuberculosa, de la que fue diagnosticada a los 16 meses y medio de edad.

Antecedentes familiares: padre con prueba de Mantoux positiva y talla no conocida. Madre sana, talla de 159,9 cm (P25-50) y menarquía a los 14 años. Dos primos paternos que conviven con la niña tuvieron neumonía tuberculosa, y un tío adicto a drogas por vía parenteral, con antecedentes de TBC pulmonar, también en contacto ocasional con la paciente.

Antecedentes personales: embarazo y parto normales. Peso al nacimiento, 3.350 g (P25-50). Período neonatal normal. Desarrollo psicomotor normal hasta la edad de 16 meses y medio, momento en que presentó el cuadro de meningoencefalitis TBC. Desde entonces, presenta parálisis cerebral infantil, epilepsia secundaria (en tratamiento con ácido valproico y vigabatrina) y retraso mental severo.

La exploración física a la edad de 4 años y 8 meses mostraba una talla de 100,3 cm (P10), peso de 14 kg (P3) y perímetro craneal de 49 cm (P10-25), facies hipopsíquica, escaso contacto con el medio, hipertonía generalizada, rigidez articular y otras secuelas propias de su patología. Presentaba telarquía bilateral grado II y pubarquía II, sin axilarquía (estadio de Tanner II). El resto de la exploración fue normal.

Estudios complementarios. Hormonales: función tiroidea normal. Niveles basales de andrógenos suprarrenales (androstendiona, dehidroepiandrosterona sulfato, 17-hidroxiprogesterona), dentro de límites normales. Niveles de estradiol: 15 pg/ml (normal hasta 10 pg/ml, para su edad). Test de GnRH: LH

basal de 1,7 mUI/ml, con pico máximo de 14,4 mUI/ml; FSH basal de 5,4 mUI/ml, con pico máximo de 12,4 mUI/ml. Niveles de IGF-1, 44 ng/ml (VN: $279,3 \pm 19,2$)⁽⁴⁾ y de IGFBP-3, 1,19 mg/L (VN: $3,4 \pm 0,1$)⁽⁴⁾. Estudios de imagen: radiografía de mano-muñeca izquierda con edad ósea de 4 años y 6 meses (método de Greulich y Pyle). La RNM craneal evidenció una intensa atrofia cerebral, tanto infra, como supratentorial, con ampliación del espacio subaracnoideo y marcada pérdida de parénquima cortical y de sustancia blanca, con zonas de malacia quística que tienen un predominio frontal izquierdo y en ganglios basales (Fig. 2). Previamente en las TAC craneales realizadas, ya desde el momento del diagnóstico de meningoencefalitis tuberculosa, se objetivan imágenes de múltiples infartos hemisféricos, de predominio en ganglios basales y área frontal izquierda, así como zonas de isquemia cerebral de forma parcheada, hidrocefalia y lesiones de tipo porencefálico.

Evolución clínica: la paciente fue diagnosticada de pubertad precoz central y se instauró tratamiento con análogos de GnRH (triptorelina), a dosis habituales, con regresión parcial de la telarquía y normalización de los valores de gonadotrofinas en el test de GnRH a niveles prepuberales. La velocidad de crecimiento (VC) desde el comienzo se ha mantenido por debajo de límites normales. Actualmente, y tras un año de tratamiento, su VC es de 1,77 cm/año (-5,5 DE). Asimismo, no ha habido aceleración de la maduración ósea, presentando a la edad cronológica de 5 años y 9 meses, una edad ósea de 5 años.

Discusión

En los países desarrollados la meningitis tuberculosa como causa de pubertad precoz central es excepcional. Sin embargo, en la India, donde la prevalencia de tuberculosis es muy alta, la meningitis tuberculosa supone el origen del 31% de las pubertades precoces centrales orgánicas o neurogénicas⁽⁵⁾.

La pubertad precoz se define como la aparición de los caracteres sexuales antes de los 8 años en la niña y de los 9 en el varón⁽⁶⁾. Se distinguen tres tipos de pubertad precoz: la central, debida a una activación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, que conlleva un aumento del tamaño y de la actividad gonadal; la periférica, debida a una hipersecreción autónoma de esteroides sexuales, sin existir activación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal; y, finalmente, la pubertad precoz mixta o combinada, que tiene lugar cuando una pubertad precoz periférica es capaz de producir una impregnación hipotalámica, que pone en marcha el generador de pulsos de GnRH, induciendo una pubertad precoz central.

Las pruebas complementarias que apoyan el diagnóstico de pubertad precoz central consiste en detectar niveles elevados de gonadotrofinas, tanto basales, como en respuesta al test de GnRH, con un predominio de LH sobre FSH, y un pico máximo de LH > 10 mUI/ml, además de concentraciones elevadas de esteroides sexuales; en este caso, niveles de estradiol.

Los cambios somáticos que acompañan a la pubertad implican una aceleración de la velocidad de crecimiento y también de la maduración ósea. En la primera paciente, los datos auxo-

lógicos y la edad ósea adelantada así lo indican; en cambio, en la segunda, cabe destacar que su velocidad de crecimiento no sólo no se ha acelerado, sino que desde el principio ha estado por debajo de límites normales. Asimismo, tampoco ha habido aceleración de la maduración ósea. Ambos hechos, sumados a la presencia de niveles plasmáticos bajos de IGF-I e IGFBP-3, sugiere la existencia de una posible deficiencia de hormona de crecimiento (GH) asociada a la pubertad precoz central.

En las niñas, la causa más frecuente de pubertad precoz central es la forma idiopática (a diferencia de los varones, en los cuales predominan las causas orgánicas)⁽⁵⁾. En segundo lugar, se encuentran los tumores intracraneales, seguidos de malformaciones del sistema nervioso central (SNC) y de causas postinfecciosas, tales como meningitis o encefalitis, como es el caso en nuestras pacientes. La infección tuberculosa en los tejidos produce una reacción granulomatosa, que en función del número de microorganismos, puede experimentar en su interior una necrosis caseosa. La asociación de meningitis tuberculosa y tuberculoma cerebral obligan a practicar TAC o RNM craneales a todo paciente con sospecha de meningitis tuberculosa. La aparición de lesiones tuberculosas en el hipotálamo o la hipófisis será la causa de las posibles secuelas endocrinológicas y, en concreto en nuestras pacientes, la aparición de pubertad precoz central puede haber sido debida a una interferencia sobre los tractos inhibitorios de la secreción de GnRH hipotalámica.

No se conoce la prevalencia de la disfunción hipotálamo-hipofisaria secundaria a meningitis tuberculosa. En un trabajo retrospectivo de la Universidad de Hong-Kong documentaron un 20% de hipopituitarismos en un grupo de 49 pacientes con antecedentes de meningitis tuberculosa. La alteración que encontraron con mayor frecuencia fue el déficit de GH y de gonadotrofinas, seguido del déficit de ACTH e hiperprolactinemia⁽⁷⁾. Las alteraciones más frecuentes descritas en la literatura son deficiencia de GH, hipogonadismo y diabetes insípida⁽⁸⁾. En

la fase aguda de la enfermedad, hasta un 71% de los pacientes desarrollan un síndrome de secreción inadecuada de ADH⁽⁹⁾. En el primer caso expuesto se inició un cuadro de diabetes insípida con adiposidad, agresividad y alteraciones del sueño, manifestando la naturaleza hipotalámica de sus trastornos.

En beneficio de estos pacientes si se hace un diagnóstico precoz de sus alteraciones endocrinológicas, nos induce a sugerir la necesidad de realizar más estudios sobre la prevalencia y factores pronósticos de la meningitis tuberculosa en la infancia.

Bibliografía

- 1 Mata M, Pallarés J. Infecciones frecuentes en Atención Primaria, 3ª ed. Mosby/Doyma Libros, 1995. p. 1005-1031.
- 2 March-Ayuela P. Trend in tuberculous meningitis in Barcelona in children aged 0-4 years: correlation with the annual risk of tuberculous infection. *Tuber Lung Dis* 1994; **75**:432-438.
- 3 Arzuaga JA, De la Fuente J. Meningitis tuberculosa en pacientes no infectados por VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1992; **10**:576-580.
- 4 Argente J, Barrios V, Pozo J y cols. Normative data for insulin-like growth factors (IGFs), IGF-binding proteins, and growth hormone-binding protein in a healthy Spanish pediatric population: age-and sex-related changes. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; **77**:1522-1528.
- 5 Desai M, Colaco MP. Isosexual precocity: the clinical and etiology profile. *Indian Pediatr* 1993; **30**:607-623.
- 6 Cassorla F, Ugarte F. Pubertad precoz y adelantada. En: Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. J. Argente, A. Carrascosa, R. Gracia, F. Rodríguez (eds). Madrid: Edimsa, 1995. p. 699-700.
- 7 Lam K, Sham M. Hypopituitarism after tuberculous meningitis in childhood. *Ann Intern Med* 1993; **118**:701-706.
- 8 Haslem R, Winternitz W. Selective hypopituitarism following tuberculous meningitis. *Am J Dis Child* 1969; **118**:903-908.
- 9 Cotton M, Donald P. Plasma arginine vasopressin and the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion in tuberculous meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1991; **10**:837-842.