

Hamartomas Hipotalâmicos: Correlação Clínico-Imagiológica Numa Série Pediátrica

Hypothalamic Hamartomas: Clinical and Imaging Correlation in a Paediatric Series

Fábio Pires de Carvalho¹, Ana Rita Pinto², Pedro Cabral², José Carlos Ferreira²

1. Serviço de Neurorradiologia, Hospital São Francisco Xavier, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

2. Unidade de Cirurgia da Epilepsia, Departamento de Neuropediatria, Hospital São Francisco Xavier, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal

Acta Pediatr Port 2017;48:326-32

Resumo

Introdução: O hamartoma hipotalâmico é uma malformação não neoplásica benigna rara. É feita uma correlação entre os achados clínicos e imagiológicos em doentes pediátricos de um hospital terciário.

Métodos: Análise retrospectiva de casos de hamartoma hipotalâmico diagnosticados em idade pediátrica, tendo como fonte o arquivo neuropatológico do serviço de pediatria de um hospital terciário de Lisboa.

Resultados: Nos oito casos identificados, a idade média de apresentação inicial dos sintomas foi de 27 meses. Crises epiléticas foram a manifestação inicial em 50% dos casos, sendo as mais comuns as crises gelásticas. Puberdade precoce foi o sintoma inicial em apenas um caso. Em 25% dos casos, os hamartomas hipotalâmicos encontrados foram considerados do tipo para-hipotalâmico. Os restantes seis foram classificados como intra-hipotalâmicos. O eixo de maior diâmetro determinado tinha, em média, de 6 mm nos para-hipotalâmicos, sendo de cerca de 15,8 mm nos intra-hipotalâmicos. No segundo grupo, foram descritas em dois dos seis casos malformações da linha média encefálica, nomeadamente agenesia da comissura do corpo caloso.

Discussão: Nesta série, pese embora a geral concordância com os dados disponíveis na bibliografia, a alta percentagem de crises epiléticas como forma de apresentação inicial, bem como a relação da influência dimensional do hamartoma hipotalâmico no desenvolvimento de puberdade precoce, são achados interessantes e a reter. Em crianças que se apresentam com puberdade precoce ou crises epiléticas, massas do terceiro ventrículo com características imagiológicas sugestivas devem suscitar um diagnóstico pré-operatório de hamartoma hipotalâmico.

Palavras-chave: Criança; Doenças Hipotalâmicas/diagnóstico; Epilepsia; Hamartoma/diagnóstico

Abstract

Introduction: Hypothalamic hamartoma is a rare benign non-neoplastic malformation. The authors correlated clinical and laboratory findings in paediatric patients in a tertiary hospital.

Methods: We performed a retrospective analysis of cases of hypothalamic hamartoma diagnosed in children, based on the neuropathological database of our department.

Results: Among the eight cases identified, the mean age of initial presentation of symptoms was 27 months. Epileptic seizures were the initial manifestation in 50% of cases, the most common being gelastic seizures. Early puberty was the initial symptom in only one case. In 25% of cases, hypothalamic hamartomas were of the parahypothalamic type. The remaining six were classified as intrahypothalamic. The mean major axis was 6 mm in parahypothalamic hypothalamic hamartoma, and 15.8 mm in the intrahypothalamic group. In the latter group, midline abnormalities of the brain, including corpus callosum agenesis, were described in two of six cases.

Discussion: Although the results of our series were generally in agreement with data in the literature, the high percentage of seizures as initial presentation and the influence of hypothalamic hamartoma size on the development of early puberty are interesting findings to be borne in mind. In children presenting with precocious puberty or seizures, a third ventricular mass with suggestive imaging features should prompt a preoperative diagnosis of hypothalamic hamartoma.

Keywords: Child; Epilepsy; Hamartoma/diagnosis; Hypothalamic Diseases/diagnosis

Introdução

Um hamartoma hipotalâmico (HH) ou do *tuber cinereum* é uma lesão não neoplásica benigna cerebral, que ocorre tipicamente na região do hipotálamo, mais propriamente ao nível do *tuber cinereum*, região hipotalâmica localizada entre os corpos mamilares e o quiasma óptico.¹ É geralmente descoberto durante a investigação clínica de uma puberdade precoce ou, mais raramente,

de crises convulsivas. Quanto ao seu estudo por técnicas de imagem, as características apresentadas em tomografia computadorizada (TC) são úteis no diagnóstico diferencial, mas é a imagem obtida em ressonância magnética (RM) que fornece maior detalhe destas pequenas formações.²

O hipotálamo é a parte do diencefalo localizada abaixo do tálamo. É uma estrutura cerebral pequena, mas altamente complexa, que controla funções importantes da homeostase corporal. O hipotálamo pode ser afetado por uma grande diversidade de lesões que podem estender-se a estruturas encefálicas peri-hipotalâmicas como a cisterna selar / supraselar, o terceiro ventrículo ou o tálamo. As lesões que afetam o hipotálamo podem manifestar-se por diferentes distúrbios hormonais, como síndrome diencefálica, puberdade precoce ou deficiência hormonal. Ainda, a epilepsia pode ser a sua manifestação inicial; as crises gelásticas estão especialmente associadas a hamartoma do *tuber cinereum*.³ De acordo com a bibliografia, a maioria dos doentes com HH pertence ao género masculino. Este surge mais comumente na primeira ou segunda década de vida.⁴ Estas lesões podem dividir-se em dois grupos do ponto de vista clínico-anatómico⁵:

- Hamartomas para-hipotalâmicos (PH), massas pedunculadas e ligadas ao hipotálamo por uma base estreita (Figs.1 e 2);
- Hamartomas intra-hipotalâmicos (IH), identificados como massas sésseis, com uma ampla fixação ao hipotálamo ou mesmo dentro da sua estrutura (Figs. 3 e 4). Os primeiros parecem associar-se mais frequentemente a puberdade precoce, estando os segundos mais associados a crises gelásticas.⁶

Do ponto de vista anátomo-patológico, os HH revelam células nervosas e da glia que se assemelham às verificadas no hipotálamo dito normal. Apresentam, contudo, no seu conjunto, uma distribuição e citoarquitetura desorganizadas.⁷

Do ponto de vista da imagem, a bibliografia descreve-os, no exame de RM, como formações pedunculadas ou sésseis bem definidas no *tuber cinereum* e são isointensas ou hipointensas na ponderação T1, sendo isointensas a hiperintensas em imagens ponderadas em T2, sem evidência de calcificações intra-lesionais e sem reforço de sinal após a administração intravenosa de agente de contraste paramagnético (gadolínio).^{8,9}

Dada a escassez de dados nacionais relativamente ao tema das implicações clínico-imagiológicas dos hamartomas hipotalâmicos, os autores procuraram definir o perfil epidemiológico de um grupo de doentes com diagnóstico estabelecido, seguidos num hospital terciário desde o início da sua atividade.

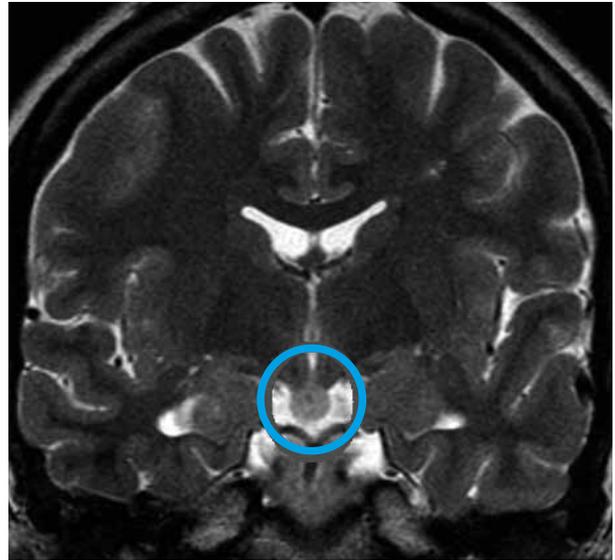


Figura 1. Hamartoma para-hipotalâmico: Estudo de ressonância magnética, ponderação T2, corte coronal.



Figura 2. Hamartoma para-hipotalâmico: Estudo de ressonância magnética, ponderação T1, corte sagital.

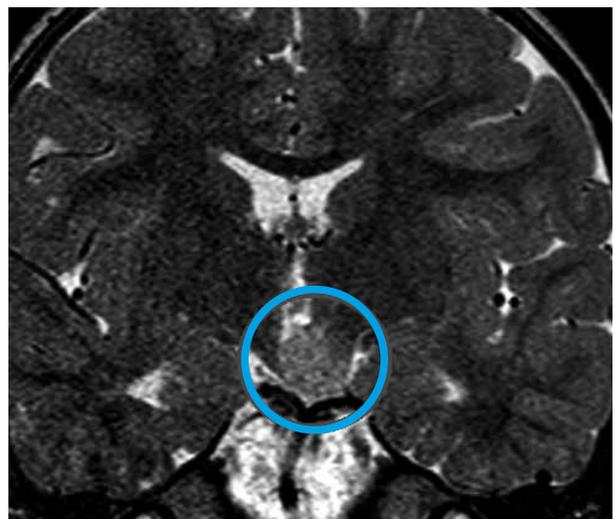


Figura 3. Hamartoma intra-hipotalâmico: Estudo de ressonância magnética, ponderação T2, corte coronal.

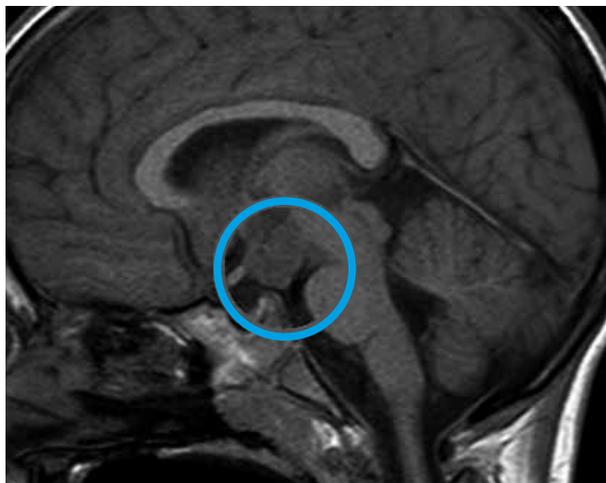


Figura 4. Hamartoma intra-hipotalâmico: Estudo de ressonância magnética, ponderação T1, corte sagital.

Métodos

Foi realizada uma análise retrospectiva e longitudinal de todos os casos de hamartoma hipotalâmico diagnosticados e seguidos em regime de internamento e/ou consulta externa de todo o serviço de pediatria, no período compreendido entre 1996 e 2014, tendo como fonte o seu arquivo clínico.

As lesões foram diagnosticadas com base em sinais e sintomas dos doentes e no resultado dos consequentes estudos de imagem.

Todos os doentes têm estudos de imagem por RM, orientados em cortes com diferentes orientações ortogonais, nos planos axial, coronal e sagital, e realizados em equipamentos de campo magnético de 1,5 e 3 Tesla. Um dos doentes realizou ainda um estudo por TC e um outro um estudo por ecografia transfontanelar.

Todas as imagens foram estudadas por profissionais médicos com experiência na área da neurorradiologia pediátrica e classificadas em dois grupos, de acordo com a sua posição em relação ao hipotálamo. No tipo PH foram considerados os casos em que o hamartoma se encontrava “suspenso” a partir do pavimento do terceiro ventrículo por um pedúnculo mais estreito, ou apenas ligado ao mesmo, não havendo ou sendo mínimo o efeito de massa sobre a referida cavidade cisternal. Por outro lado, os hamartomas que se encontraram inseridos na estrutura do próprio hipotálamo e, por conseguinte, distorcessem a habitual morfologia do terceiro ventrículo, foram inseridos no grupo IH.

Todos os doentes apresentaram registos da atividade eletroencefalográfica cerebral com monitorizações, cada um deles, em diferentes estádios evolutivos. Os registos foram efetuados em contexto hospitalar ou em ambulatório. No âmbito deste estudo, consideraram-se

apenas os registos efetuados no equipamento de eletroencefalografia (EEG) do serviço, com *software* XLTEK. Em cinco doentes este registo foi ainda complementado por suporte de imagem em vídeo, de caráter permanente, através da realização de vídeo-EEG, com recurso ao equipamento do serviço (equipamento de monitorização vídeo-EEG Micromed®, modelo SDLTM64, com recurso a elétrodos do sistema 10-10 e 10-20).

A apresentação e evolução clínicas dos doentes foram investigadas retrospectivamente.

Resultados

Os resultados, no que diz respeito a clínica, achados de imagem, terapêutica instituída e *follow-up* encontram-se registados na Tabela 1.

O grupo de estudo consistiu num total de oito doentes. Entre estes, cinco eram do género masculino, sendo os restantes três do género feminino. A idade média de apresentação inicial dos sintomas foi de 27 meses, com um mínimo de 2 meses e um máximo de 9 anos de idade. Independentemente do tipo de hamartomas, os sintomas iniciais foram detetados em idade mais precoce no género masculino (18 meses), sendo mais tardia no género feminino (42 meses).

Em dois dos casos os hamartomas hipotalâmicos encontrados foram considerados do tipo PH. Os restantes seis foram classificados como IH. De entre os primeiros, apenas em metade (um caso) o sintoma de apresentação inicial foi puberdade precoce, telarca em estágio 3 de Tanner aos 17 meses. No outro, a apresentação inicial foi do tipo crises tónico-clónicas generalizadas (CTCG). Alterações de desenvolvimento psicomotor não foram detetadas em nenhum caso do grupo que apresentou hamartomas PH.

Quanto aos seis casos de hamartomas IH, quatro manifestaram-se como crises convulsivas e, destes, três tinham crises gelásticas. Alterações de comportamento, marcadas por agressividade e agitação foram analisadas em um caso, sendo as alterações do desenvolvimento psicomotor encontradas em três casos. O recurso a anti-epiléticos orais (AEO) foi tentado neste grupo nos quatro casos sintomáticos, com resultados bastante díspares, sendo a cirurgia (cirurgia de desconexão por via endoscópica) efetuada em um deles, com redução acentuada do número de crises. Todos os doentes que apresentaram crises epiléticas foram submetidos a monitorização vídeo-EEG. Seis tipos de crises foram observados: crises tónico-clónicas generalizadas, crises gelásticas, crises focais simples, crises focais complexas, crises dacroicísticas e espasmos infantis. As crises gelás-

ticas consistiram em episódios de sorriso ou gargalhada não provocados, sendo encontradas em três doentes. Em nenhum dos casos as crises gelásticas ocorreram de forma isolada, coexistindo CTCG, crises focais simples, crises daciocísticas e espasmos infantis. Como se pode constatar pela análise da Tabela 1, os casos nos quais houve registo de crises por vídeo-EEG, a atividade ictal detetada à superfície foi muito variável, assim como as crises documentadas. Nos restantes três casos, nos quais não foram registadas alterações compatíveis com crises epiléticas, o registo vídeo-EEG não foi realizado ou não revelou alterações.

Em três dos casos o método de avaliação inicial por imagem foi a TC. Em apenas uma das situações foram descritas alterações, no caso, verificada distorção do pavimento da cisterna do terceiro ventrículo, por aparente formação isointensa comparativamente ao córtex cerebral.

No que respeita à evolução de sinal RM apresentado, todas as lesões, independentemente da classificação, apresentaram-se isointensas na ponderação T1,

enquanto em T2, a quase totalidade (87% de todos os casos) foi considerada hiperintensa, sendo apenas um caso (pertencente ao grupo dos hamartomas IH), classificado como isointensa. De referir que em estudos RM, a comparação do sinal emitido pelas lesões se faz em relação ao sinal emitido pelo córtex cerebral em tal ponderação. Ainda, em todos os casos, o hipersinal esperado na ponderação T1 ao nível da região da pituitária posterior estava presente. Em dois casos, produto de contraste paramagnético, no caso gadolínio, foi administrado por via intravenosa, não se tendo verificado realce de sinal após aquisição imagiológica.

Considerando a morfologia grosseiramente ovalada das lesões hamartomatosas identificadas, de entre o grupo das PH, o eixo maior determinado foi, em média, de 6 mm, ao passo que a mesma dimensão avaliada no grupo IH foi, em média, de cerca de 15,8 mm. Ainda, no primeiro grupo, o hamartoma do *tuber cinereum* foi considerado achado imagiológico anómalo único, ao passo que no segundo grupo, quatro casos em seis apresenta-

Tabela1. Caracterização clínico-imagiológica da população em estudo

Caso – Género	Sintomas iniciais	Idade de início	Achados RM	Terapêutica	Follow-up	Achados eletroencefalográficos
1 – M	CFS	4 m	Lesão IH (10 mm maior eixo)	VPA	Sem crises	Atividade de pontas rítmicas centrais esquerdas
2 – M	Crises gelásticas + CFC + alteração do comportamento + ADPM	4 a	Lesão IH (13 mm de maior eixo) + (polimicrogiria) e agenesia do corpo caloso	TPM, CBZ, VPA, LEV	CFC	Eletrogénese compatível com disfunção cortical difusa. Atividade paroxística interictal restrita ao hemisfério direito
3 – M	Crises gelásticas + CFS, CFC, daciocísticas	9 m	Lesão IH (23 mm de maior eixo)	Cirurgia (desconexão do HH por via endoscópica) + CBZ, LTG	Menor número de crises	Abundante atividade paroxística occipital e frontal esquerda; Atividade ictal sugere envolvimento cortical precoce da região temporo-occipital esquerda
4 – M	Crises gelásticas + espasmos infantis + ADPM	6 m	Lesão IH (25 mm de maior eixo)	AEO	Mantém crises	Eletrogénese de base dominado por padrão de hipsarritmia e atividade epileptiforme interictal nas regiões posteriores (parieto-occipitais), mais à esquerda
5 – F	CTCG	9 a	Lesão PH (8 mm)	AEO + provável cirurgia	Menor número de crises	Discreta atividade paroxística generalizada
6 – F	Achado ocasional por estudo de fissura do palato e massa do <i>cavum</i> faríngeo+ ADPM	2 m	Lesão IH (16 mm) + agenesia corpo caloso	Cirurgia corretiva da fissura palatina	EN normal, sem crises ADPM Vigilância	Sem alterações relevantes
7 – F	Telarca com estágio 3 de Tanner	17 m	Lesão PH (4 mm de maior eixo)	-	Vigilância Puberdade precoce em evolução	Não realizou
8 – M	Marcha parapariética espástica e hipertonia espástica ligeira dos membros inferiores	2 a	Lesão IH (8 mm) + áreas de hipomielinização peritrigonais	-	Vigilância	Não realizou

a - anos; ADPM - atraso do desenvolvimento psicomotor; AEO - anti-epiléticos orais; CBZ - carbamazepina; CFC - crises focais complexas; CFS - crises focais simples; CTCG - crises tónico-clónicas generalizadas; EEG - eletroencefalograma; EN - exame neurológico F - feminino; IH - intra-hipotalâmico; LEV - levetiracetam; LTG - lamotrigina; m - meses; M - masculino; MID - membro inferior direito; PH - para-hipotalâmico; RM - ressonância magnética; TPM - topiramato; VP - valproato.

vam alterações consideradas anómalas concomitantes. Entre estas, as malformações da linha média encefálica, nomeadamente agenesia da comissura do corpo caloso, foram as mais notadas (dois casos).

Discussão

Nesta série de oito casos, apenas em um a apresentação inicial foi a de puberdade precoce, o que se desvia da linha de seguimento da maioria das séries descritas, em que esta condição clínica estava presente na maior parte dos doentes.¹⁰ Este facto é particularmente interessante, se for tido em conta que as diferentes séries analisadas e a presente série tiveram critérios de inclusão muito próximos, bem como semelhante recurso a técnicas de diagnóstico.

Atendendo ao facto de que em três casos o método de avaliação inicial por imagem foi a TC e em apenas um deles se detetaram sinais sugestivos de alterações estruturais compatíveis com formação expansiva em topografia hipotalâmica, constatou-se, pela análise final dos dados, que a RM (efetuada em todos os doentes) se perfila como o exame complementar de diagnóstico de excelência na avaliação dos hamartomas em tal topografia, permitindo avaliar a sua evolução de sinal, bem como avaliar as relações com as estruturas cerebrais vizinhas. Além disso, o facto de se tratar de uma modalidade não invasiva permite estudos de seguimento, muitas vezes essenciais para o diagnóstico. Os achados descritos nesta investigação corroboram estes dados.¹¹⁻¹⁶ Contudo, e pese embora os achados semiológicos por imagem sugestivos de formação com comportamento não agressivo, porque estamos a tratar apenas de imagem, não é possível diferenciar com exatidão um tumor maligno de um hamartoma (benigno) apenas pelos achados em RM. Não obstante a díspar frequência individual já acima abordada, de um modo geral a apresentação clínica destes oito doentes reflete a experiência geral descrita na literatura, ou seja, puberdade precoce e crises epiléticas. O mecanismo exato pelo qual um hamartoma desencadeia uma puberdade precoce não foi ainda definitivamente esclarecido, admitindo-se como hipóteses mais prováveis a de que as vias inibitórias do hipotálamo para a neuro-hipófise e *infundibulum* sejam interrompidas por compressão mecânica,^{17,18} bem como a possibilidade de uma função neurosecretora do próprio hamartoma.^{19,20} Um estudo recente revelou que são as características anatómicas, mais do que os padrões de expressão de moléculas - hormona libertadora da gonadotrofina (GnRH), recetor de GnRH (GnRHR), fator de transformação do crescimento alfa (TGF α), gene

KISS1, recetor acoplado à proteína G (GPR54) e gene *GRM1A* -, que se associam ao aparecimento da condição clínica considerada.²¹ O mesmo estudo demonstrou por isso que os hamartomas de maiores dimensões estavam aqui mais implicados. Este último dado não vai de encontro ao achado do presente estudo, uma vez que no único caso associado a puberdade precoce foi detetado o hamartoma de menores dimensões (4 mm de maior diâmetro). Isto permite colocar como mais provável, no presente estudo, o padrão de expressão molecular como o fator mais determinante.

Por seu lado, alguns artigos científicos encontraram uma associação entre convulsões e hamartomas de maiores dimensões.²² Esta premissa vai de encontro aos achados do presente estudo. As crises gelásticas são a marca do HH, embora não sejam o único tipo nem o mais incapacitante.²³ Na presente série foram observados padrões de progressão de crises diferentes. As crises gelásticas progrediram, assim, tanto para crises focais complexas como generalizadas. Nos dois casos em que as crises gelásticas foram a apresentação inicial, os registos vídeo-EEG foram compatíveis com origem epilética na região hipotalâmica com propagação secundária. No caso em que numa fase mais *a posteriori*, por vídeo-EEG, foram descritas salvas de risos de curta duração e com características estereotipadas, as mesmas foram associadas a atividade teta rítmica nas regiões frontotemporais. Assim, pela interpretação dos resultados acima descritos e por enquadramento com a bibliografia relacionada, a hipótese de que as crises observadas nos doentes com HH se originam de atividade ictal desta região, com progressão para outras regiões corticais e subcorticais, parece a mais fundamentada. Também, no único caso em que foi efetuada cirurgia de desconexão por via endoscópica, o número de crises diminuiu de forma muito acentuada, reforçando esta hipótese concordante com os dados da bibliografia, que mostram um controlo positivo das crises pós intervenção cirúrgica com o HH como alvo.

Foi descrita em trabalhos prévios a associação entre HH menores do ponto de vista dimensional e desenvolvimento psicomotor mais preservado.^{24,25} No presente estudo, três doentes revelaram défice nesse parâmetro e os respetivos hamartomas incluíram-se entre os quatro maiores da série, revelando concordância com a bibliografia.

Ainda, e contrariamente ao que vem sendo descrito em séries de HH, encontrou-se uma associação entre HH e anomalias congénitas da linha média encefálica, da qual a agenesia do corpo caloso foi a mais comum, ocorrendo em 25% da totalidade dos casos. Estes achados encontram paralelo em estudos mais antigos e sugerem malformações que ocorrem em torno do primeiro mês de gestação.^{1,23}

Como limitações deste trabalho refere-se o tamanho da amostra e a limitação característica de um estudo retrospectivo. No entanto, permite enquadrar uma vez mais os achados de puberdade precoce e crises gelásticas como altamente sugestivos de alterações da região hipotalâmica e confirma aspetos interessantes, relativamente ao modo de início e propagação de crises epiléticas, bem como achados encefálicos anómalos e concomitantes. Em crianças que se apresentam com manifestações clínicas de puberdade precoce ou crises epiléticas, nomeadamente do tipo crises gelásticas, a investigação imagiológica que identifique formações expansivas intracranianas, ao nível do terceiro ventrículo com características sugestivas, deve suscitar o diagnóstico de hamartoma hipotalâmico. A RM crânio-encefálica é o estudo complementar de diagnóstico considerado *gold standard* na sua caracterização. A classificação dos HH em duas categorias (intra-hipotalâmico e para-hipotalâmico), baseado na relação do tumor com o hipotálamo, revela-se bastante útil na correlação com as manifestações clínicas.

O QUE ESTE ESTUDO TRAZ DE NOVO

- Os hamartomas hipotalâmicos manifestam-se frequentemente por crises epiléticas, nomeadamente gelásticas, e nem sempre se associam a puberdade precoce.
- O registo eletroencefalográfico das crises gelásticas sugere atividade ictal com origem na região hipotalâmica.
- Os hamartomas de maiores dimensões e localização intra-hipotalâmica associam-se com maior frequência a crises epiléticas e atraso de desenvolvimento.

Referências

1. Wu J, Gao M, Shen JX, Qiu SF, Kerrigan JF. Mechanisms of intrinsic epileptogenesis in human gelastic seizures with hypothalamic hamartoma. *CNS Neurosci Ther* 2014;21:104-11.
2. Maixner W. Hypothalamic hamartomas - clinical, neuropathological and surgical aspects. *Childs Nerv Syst* 2006;22:867-73.
3. Harvey AS, Freeman JL. Epilepsy in hypothalamic hamartoma: Clinical and EEG features. *Semin Pediatr Neurol* 2007;14:60-4.
4. Brenningstall G. Gelastic seizures, precocious puberty, and hypothalamic hamartoma. *Neurology* 1985;35:1180-3.
5. Arita K, Ikawa F, Kurisu K, Sumida M, Harada K, Uozumi T, et al. The relationship between magnetic resonance imaging findings and clinical manifestations of hypothalamic hamartoma. *J Neurosurg* 1999;91:212-20.
6. Téllez-Zenteno J, Serrano-Almeida C, Moien-Afshari F. Gelastic seizures associated with hypothalamic hamartomas. An update in the clinical presentation, diagnosis and treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008;4:1021-31.
7. Saleem SN, Said AH, Lee DH. Lesions of the hypothalamus: MR imaging diagnostic features. *Radiographics* 2007;27:1087-108.

Conflitos de Interesse

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Proteção de Pessoas e Animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Confidencialidade dos Dados

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Correspondência

Fábio Pires de Carvalho
f.m.p.carvalho84@gmail.com
Bairro São João Rua Carlos Manuel, nº 310, 5370 Mirandela

Recebido: 16/10/2016

Aceite: 06/06/2017

8. Chong BW, Newton TH. Hypothalamic and pituitary pathology. *Radiol Clin North Am* 1993;31:1147-53.
9. Chaudhary V, Bano S. Imaging of the pituitary: Recent advances. *Indian J Endocrinol Metab* 2011;15:S216-23.
10. Shenoy SN, Raja A. Hypothalamic hamartoma with precocious puberty. *Pediatr Neurosurg* 2005;40:249-52.
11. Grosvalet A, Ernest C, Diebler C, Sauvegrain J. Computed tomography in precocious puberty of central origin. *Ann Radiol* 1981;24:32-8.
12. Li CD, Luo SQ, Tang J, Jia G, Ma ZY, Zhang YQ. Classification of hypothalamic hamartoma and prognostic factors for surgical outcome. *Acta Neurol Scand* 2014;130:18-26.
13. Amstutz DR, Coons SW, Kerrigan JF, ReKate HL, Heiserman JE. Hypothalamic hamartomas: Correlation of MR imaging and spectroscopic findings with tumor glial content. *Am J Neuroradiol* 2006;27:794-8.
14. Kizilkilic O, Yalcin O, Yildirim T, Sener L, Parmaksiz G, Erdogan B. Hypothalamic hamartoma associated with a craniopharyngeal canal. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26:65-7.
15. Karnaze MG, Sartor K, Winthrop JD, Gado MH, Hodges FJ. Suprasellar lesions: Evaluation with MR imaging. *Radiology* 1986;161:77-82.

16. Nishio S, Fujiwara S, Aiko Y, Takeshita I, Fukui M. Hypothalamic hamartoma. *J Neurosurg* 1989;70:640-5.
17. Parvizi J, Le S, Foster BL, Bourgeois B, Riviello JJ, Prenger E, et al. Gelastic epilepsy and hypothalamic hamartomas: Neuroanatomical analysis of brain lesions in 100 patients. *Brain* 2011;134:2960-8.
18. Alvarez-Garijo J, Albiach VJ, Vila MM, Mulas F, Esquembre V. Precocious puberty and hypothalamic hamartoma with total recovery after surgical treatment. *J Neurosurg* 1983;58:583-5.
19. Stephen MD, Zage PE, Waguespack SG. Gonadotropin-dependent precocious puberty: Neoplastic causes and endocrine considerations. *Int J Pediatr Endocrinol* 2011;2011:184502.
20. Culler FL, James HE, Simon ML, Jones KL. Identification of gonadotropin-releasing hormone in neurons of a hypothalamic hamartoma in a boy with precocious puberty. *Neurosurgery* 1985;17:408-12.
21. Chan YM, Fenoglio-Simeone KA, Paraschos S, Muhammad L, Troester MM, Ng YT, et al. Central precocious puberty due to hypothalamic hamartomas correlates with anatomic features but not with expression of GnRH, TGF α , or KISS1. *Horm Res Paediatr* 2010;73:312-9.
22. Naidich TP, Zimmerman RA. Primary brain tumors in children. *Semin Roentgenol* 1984;19:100-14.
23. Berkovic S, Andermann F, Melanson D, Ethier RE, Feindel W, Gloor P. Hypothalamic hamartomas and ictal laughter: Evolution of a characteristic epileptic syndrome and diagnostic value of magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1988;23:429-39.
24. Striano S, Striano P, Sarappa C, Boccella P. The clinical spectrum and natural history of gelastic epilepsy-hypothalamic hamartoma syndrome. *Seizure* 2005;14:232-9.
25. Sturm JW, Andermann F, Berkovic SF. "Pressure to laugh": An unusual epileptic symptom associated with small hypothalamic hamartomas. *Neurology* 2000;54:971-3.