

# Hamartoma hipotalâmico: Um caso raro de puberdade precoce central no sexo masculino

Hypothalamic hamartoma: A rare case of central precocious puberty in males

Hamartoma hipotalâmico: Un caso raro de pubertad precoz central en hombres

Recebido: 13/12/2023 | Revisado: 24/12/2023 | Aceitado: 25/12/2023 | Publicado: 28/12/2023

**Ana Cecília Borges Almeida**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1955-2158>  
Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, Brasil  
E-mail: [anabcecia1@gmail.com](mailto:anabcecia1@gmail.com)

**Sandra Regina Chahuan Tobji Hernandes**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-7505-5235>  
Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, Brasil  
E-mail: [tobji@mile.com.br](mailto:tobji@mile.com.br)

## Resumo

Este trabalho teve por propósito, relatar um caso raro de um menino, com pouco mais de 2 anos de idade, histórico de convulsões gelásticas e sinais de puberdade precoce. O paciente, com 1 ano e 8 meses de idade, apresentou pelos pubianos, aumento do tamanho peniano, testicular e surgimento de acnes. Somado a isto, a criança manifestava crises de risos desmotivados (convulsões gelásticas) e alteração comportamental, como agressividade diariamente. No exame de Ressonância Nuclear Magnética da hipófise observou-se uma lesão expansiva em região hipotalâmica com parcial obliteração do aspecto posterior da cisterna supraselar e cisterna interpeduncular, compatível com hamartoma hipotalâmico. Deu-se início ao tratamento, com o análogo do GnRH e carbamazepina. O paciente aqui relatado, segue em tratamento farmacológico.

**Palavras-chave:** Puberdade precoce central; Hamartoma; Hipotalamo.

## Abstract

This study reported a rare case of central precocious puberty in a male child, who was 2 years and 4 months old, with a history of gelastic seizures and signs of precocious puberty. The patient, at 1 year and 8 months old, exhibited pubic hair growth, increased penile and testicular size, and the onset of acne. Additionally, the child experienced unprovoked bouts of laughter (gelastic seizures) and daily behavioral changes, including aggression. An MRI examination of the pituitary gland revealed an expansive lesion in the hypothalamic region with partial obliteration of the posterior aspect of the suprasellar cistern and interpeduncular cistern, consistent with hypothalamic hamartoma. Treatment was initiated with GnRH analog and carbamazepine. The patient described here continues to receive pharmacological treatment.

**Keywords:** Puberty precocious central; Hamartoma; Hypothalamic.

## Resumen

El propósito de este trabajo fue reportar un caso raro de un niño, de poco más de 2 años, con antecedentes de convulsiones gelásticas y signos de pubertad precoz. La paciente, de 1 año y 8 meses, presentaba vello púbico, aumento de tamaño peneano y testicular y aparición de acné. Sumado a esto, el niño presentaba ataques de risa desmotivada (crisis gelásticas) y cambios de comportamiento, como agresividad en el día a día. En el examen de Imagen por Resonancia Magnética Nuclear de hipófisis se observó lesión expansiva en la región hipotalámica con obliteración parcial de la cara posterior de la cisterna supraselar y cisterna interpeduncular, compatible con hamartoma hipotalâmico. Se inició tratamiento con análogo de GnRH y carbamazepina. El paciente aquí reportado aún se encuentra en tratamiento farmacológico.

**Palabras clave:** Pubertad precoz central; Hamartoma; Hipotalâmico.

## 1. Introdução

A puberdade é um processo multifatorial, que ocorre na transição da infância para a idade adulta. O principal mecanismo fisiológico ligado à puberdade é a estimulação gonadal pelo aumento dos níveis de gonadotrofina, que é liberada de forma pulsátil pela glândula pituitária. Alterações na função do sistema nervoso central (SNC) e no eixo hipotalâmico-

hipofisário, em especial, sustentam o processo de liberação de gonadotrofinas hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo estimulante (FSH). O aumento na produção de esteróides sexuais gonadais após a estimulação pelas gonadotrofina é responsável pelo surgimento de características sexuais secundárias, aceleração do crescimento e rápida maturação óssea (Brito et al., 2016). Se a puberdade começar antes dos 8 anos em meninas e 9 anos em meninos, é chamada de puberdade precoce (PP) (Kaplowitz, 2020).

Neste contexto, a PP pode ser resultante do início prematuro da secreção pulsátil do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), isto é, uma puberdade precoce dependente de gonadotrofina (PPDG), também chamada de puberdade precoce central (PPC); ou, estar relacionada ao aumento da produção de esteroides sexuais, independente de GnRH, em outras palavras, puberdade precoce independente de gonadotrofinas (PPIG), também conhecida como puberdade precoce periférica (PPP) (Guaraldi et al., 2016).

A PPC é mais comumente observada em meninas e, raramente, acomete meninos. Ela ocorre pela ativação do eixo hipotálamo – hipófise – gônadas resultando, nas meninas, no aumento do estrogênio, levando ao aumento das mamas, secundário à secreção do hormônio luteinizante (LH). Já em meninos, ocorre o aumento da testosterona, acarretando em aumento do volume testicular bilateral, surgimento de pelos pubianos e aumento do pênis (Kaplowitz, 2020).

Atualmente, as etiologias associadas à puberdade precoce central incluem: causas genéticas, puberdade precoce idiopática, formas sindrômicas, disruptores endócrinos, exposição hormonal e lesões do sistema nervoso central. (Maione et al., 2021). Dentre as etiologias mais prováveis da PPC, estão os tumores que abrangem o hipotálamo, como por exemplo, o Hamartoma Hipotalâmico (HH).

O hamartoma apresenta uma localização heterotópica. Os HHs pedunculados ou amplamente ligados à base do hipotálamo, geralmente estão associados à maturação sexual precoce e/ou convulsões gelásticas, podendo ocorrer desde a infância até a vida adulta. Normalmente, os sintomas se iniciam na infância, na maioria das vezes, como crises gelásticas breves e frequentes (Corbet Burcher et al., 2019). A crise gelástica relacionada ao hamartoma hipotalâmico, manifesta-se por crises epilépticas raras, tipificada por gargalhadas ou sorrisos (Mirandola et al., 2023).

Sendo assim, mediante à importância do tema exposto acima, este trabalho teve por propósito, relatar um caso raro de um menino, com pouco mais de 2 anos de idade, com histórico de crises convulsivas gelásticas e sinais de puberdade precoce (aumento de volume testicular bilateral, acne em face e pelos pubianos, caracterizando um desenvolvimento puberal de Tanner G3P3), tendo sido diagnosticado com Hamartoma Hipotalâmico.

## **2. Materiais e Métodos**

Trata-se de um estudo qualitativo, de relato de caso raro de puberdade precoce, no sexo masculino, causado por Hamartoma hipotalâmico. De acordo com Pereira et al., (2018), um estudo ou relato de caso é um tipo particular de pesquisa centrada ou focada em um fenômeno que é descrito com a maior profundidade possível para o momento.

Neste relato, as imagens e informações do paciente foram autorizadas pelo seu responsável através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), respeitando-se os princípios éticos da Declaração de Helsinque. Este estudo teve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (108447/2023).

## **3. Relato de Caso**

Paciente do sexo masculino, 1 ano e 8 meses de idade, procurou atendimento médico, acompanhado de sua mãe, devido ao surgimento de caracteres sexuais secundários, percebido pelo pediatra. Durante a anamnese, relatou aumento de volume testicular bilateral, seguido de aumento peniano e surgimento de pelos pubianos e acne em face. Apresentava ainda, atraso de fala e motor (marcha motora a partir dos 2 anos). Negou déficit visual e auditivo. Observou-se durante a consulta,

crises de risos desmotivados e alteração comportamental, como agressividade e manipulação de genitália externa pelo menor. Ao exame físico inicial, apresentava desenvolvimento puberal de TANNER G3P3 (volume testicular pelo orquidômetro de PRADER, Figura 1 A-B), comprimento de 98cm (acima do percentil 95, idade estatural de 2 anos e 5 meses), peso de 21,5 kg (acima do percentil 95, idade peso de 4 anos) com índice de massa corpórea de 22,3 (escores-z >3). Estatura alvo de 1,76m. A idade óssea avaliada pelo raio x de mão e punho, pela metodologia de GREULICH-PYLE era de 6 anos.

**Figura 1** - Exame físico do paciente. A) Volume testicular de 8ml pelo orquidômetro de PRADER. B) Raio x do punho correspondente ao de uma criança de 6 anos, do sexo masculino, pela metodologia de GREULICH-PYLE.



Fonte: Autoria própria. Imagens autorizadas pelo responsável do paciente.

Interessante observar, na Figura 1, o volume testicular do paciente, acima da média para sua idade. Na figura 1 B, nota-se que o nível de maturação óssea está bem avançado, correspondendo ao de uma criança de 6 anos.

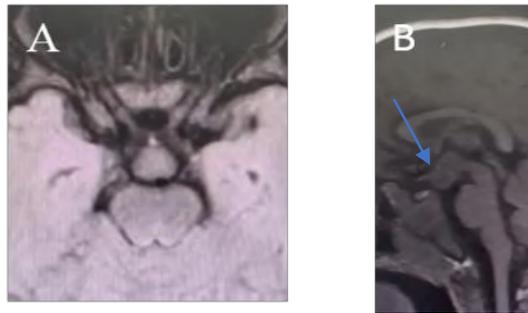
Resultado dos exames laboratoriais na entrada do paciente em nosso serviço:

- LH (Hormônio Luteinizante): 5,7 mUI/mL (Valor de referência: 1,7 a 8,6);
- FSH (Hormônio Folículo Estimulante): 3,28 mUI/mL (Valor de referência: 1,5-12,4);
- Testosterona total: 8,36 ng/mL (Valor de referência: 1 a 6 anos 0,03- 0,32);
- dehidroepiandrosterona (DHEA): 9,83 ug/dL (Valor de referência: 1 a 4 anos 0,47 – 19,4);
- 17 alfa hidroxiprogesterona (17-OHP): 154 ng/dl (Valor de referência: 10-120 ng/dL);
- Cortisol: 5,21 mcg/dL (Valor de referência: 6,2 – 19,4mcg/dL);
- Gonadotrofina Coriônica Humana Beta (BETA HCG): 0,1 mUI/mL (Valor de referência: inferior a 10mUI/mL: negativo);
- Alfa feto proteína (AFP): 1,98UI/mL (Valor de referência: até 5,8UI/mL);
- TSH: 1,73 mcUI/mL (Valor de referência: 0,27-4,2);
- T4 livre: 1,09 ng/dL (Valor de referência: 0,93-1,7);

Como o LH basal encontrava-se em valores púberes, confirmou-se o diagnóstico de puberdade precoce central, por ativação do eixo hipotalâmico hipofisário gonadal.

Nos exames de imagem, a ultrassonografia de bolsa escrotal revelou testículo direito com volume de 3,13 cm<sup>3</sup>. Testículo esquerdo com volume de 2,7 cm<sup>3</sup> (Valor de referência: 1-2cm<sup>3</sup> para faixa etária). A Figura 2 (A-B), mostra RNM do paciente relatado, onde foi observado HH.

**Figura 2** - Ressonância Nuclear Magnética. A) Corte coronal. B) Corte sagital em que mostra o hamartoma hipotalâmico no paciente relatado.



Fonte: Autoria própria. Imagens autorizadas pelo responsável do paciente.

A Ressonância Nuclear Magnética (RNM) de hipófise revelou uma lesão expansiva com sinal similar ao córtex, discreto alto sinal em FLAIR centrada na região hipotalâmica, com parcial obliteração do aspecto posterior da cisterna supraselar e cisterna interpeduncular, medindo 2,0x1,3x1,4cm.

Foi solicitada avaliação do neurologista pediátrico, onde foi constatado atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, hiperreflexia global, episódios sugestivos de crises gelásticas e alteração comportamental. Na avaliação oftalmológica, a fundoscopia não detectou alterações, tendo sido orientado acompanhamento ambulatorial, associado a exames de imagem seriada e potencial visual evocado. Após avaliação do serviço de neurocirurgia, foi orientado conduta expectante com acompanhamento clínico e de imagem a cada 4 meses ou antes, caso surjam sintomas neurológicos que indiquem progressão do tumor.

Decidiu-se por iniciar o tratamento com análogo do hormônio liberador de gonadotropina de ação prolongada (GnRH), acetato de leuprorrelina 11,25mg, a cada 84 dias, para controle da puberdade precoce central e o uso da carbamazepina, por orientação da neurologia pediátrica. O menor segue em acompanhamento no ambulatório de endocrinologia pediátrica, fazendo uso da medicação acima descrita.

#### 4. Discussão

Hamartomas hipotalâmicos (HH) são malformações congênitas não neoplásicas incomuns, compostas por células neuronais e da glia, incluindo oligodendrócitos, astrócitos fibrilares, distribuídos de maneira desarmônica, citologicamente normais que expressam ácido gama-aminobutírico (GABA). O HH é uma doença neuroendócrina complexa que se apresenta com os sintomas de puberdade precoce central, convulsão gelástica e/ou atraso no desenvolvimento (Bourdillon et al., 2021).

Os fenótipos clínicos do HH são, principalmente, baseados na imagem de RNM. Nesse sentido, Boyko et al., (1991) foram os primeiros pesquisadores a proporem uma classificação, em dois subtipos, isto é, sésseis e pedunculados. O subtipo sésseis, clinicamente foi correlacionado à disfunção cognitiva e convulsões e, anatomicamente, apresenta uma fixação sésseis ou um componente intra-hipotalâmico, com deslocamento das estruturas circundantes. Por outro lado, o subtipo peduncular tem uma ligação pedunculada ao hipotálamo sem deslocamento das estruturas circundantes sendo associado, tipicamente, à puberdade precoce.

Pouco depois, Valdueza et al., (1994), também propuseram uma classificação levando em consideração a localização (tubérculo cinéreo ou corpos mamilares), tipo de inserção (pedunculada ou sésseis), extensão do deslocamento hipotalâmico (ausente ou marcado) e tamanho (pequeno ou grande) do HH.

Mais tarde, Arita et al., (1998) sugeriram outra categorização, pautada no tipo de inserção, isto é, subtipos intra (sésseis) e para-hipotalâmicos (pedunculados). No subtipo intra-hipotalâmico, o hamartoma encontra-se incrustado no hipotálamo, deslocando tanto o terceiro ventrículo como o próprio hipotálamo. Nesses subtipos, a disfunção comportamental,

deficiência intelectual e convulsões são mais frequentes. Já no subtipo para-hipotalâmico, o HH encontra-se ligado ao assoalho do terceiro ventrículo via pedúnculo, de base larga ou curta, mas sem deslocar o ventrículo. A Puberdade precoce sem convulsões ou deficiência intelectual, geralmente são mais comuns em indivíduos com esse subtipo.

Por fim, Delalande e Fohlen, (2003), distinguiram quatro tipos de HH, baseado no tamanho e plano de fixação da lesão ao hipotálamo (horizontal, vertical com localização de sela túrcica, intraventricular, combinação de ambos ou HH gigante). O HH, quando é do tipo sésil, é visto junto aos corpos mamilares, podendo se expandir até o III ventrículo. Já o pedunculado é ligado ao tuber cinereum e se estende até a cisterna supraselar (D'Souza et al., 2008). No caso relatado, a criança apresentou características clínicas, tanto de hamartomas sésseis, quanto pedunculados, pois ocorreu envolvimento dos corpos mamilares III, ventrículo e cisterna supraselar

A puberdade precoce central refere-se à ocorrência de alterações puberais em resposta à ativação prematura da secreção de GnRH (Alomari et al., 2020). Assim, o HH tem sido o tumor mais comum associado à puberdade precoce central, sendo responsável por cerca de, 33-85% dos casos (Cheuiche et al., 2021).

Os primeiros estudos sobre o HH revelaram que este atua no eixo hipotálâmico-hipofisário-gonadal através da produção e liberação do GnRH (Judge et al., 1977). Mais tarde, viu-se que o uso do análogo do hormônio liberador de gonadotrofina de ação prolongada, para o tratamento das convulsões gelásticas e puberdade precoce, apresentava resultados satisfatórios e eficazes (Zaatreh et al., 2000).

Sendo o HH uma das causas orgânicas mais comuns de puberdade precoce central. Suh et al., (2021) acompanharam a evolução dos pacientes com HH, em um intervalo de 15 anos, e compararam as características clínicas destes, antes e depois do tratamento com agonista do GnRH. Um total de 30 pacientes fizeram parte do estudo (14 pacientes masculinos e 16 femininos). A idade média de início do primeiro sintoma foi de 2 anos e seis meses e a idade média de diagnóstico do HH foi de 2 anos e 11 meses.

Nosso paciente apresentou o início dos sintomas com 1 ano e 8 meses e a idade do diagnóstico de HH foi aos 2 anos e 4 meses. A literatura mostra que, a idade média dos pacientes diagnosticados com HH varia de 1 ano e 10 meses a 3 e 8 meses (Harrison et al., 2017; Ramos et al., 2017).

Dentre os pacientes do estudo de (Suh et al., 2021), 80% apresentaram puberdade precoce central, 30% convulsão gelástica e, cerca de, 3% atraso no desenvolvimento. A puberdade precoce central foi o sintoma mais comum encontrado, seguido de convulsão gelástica. Todos os pacientes detectados com puberdade precoce central receberam tratamento com agonista do GnRH, que se mostrou seguro e eficaz, diminuindo a diferença entre a idade óssea e a idade cronológica dos pacientes, isto é, aumentou significativamente a altura adulta prevista nas meninas e apresentou uma tendência crescente nos meninos.

De acordo com estudos publicados, o tratamento do HH pode incluir cirurgia ou agonistas do GnRH, dependendo das manifestações clínicas mas, frequentemente, os análogos do GnRH de ação prolongada são escolhidos com o propósito de melhorar a estatura adulta (Eugster, 2019), pois com a secreção precoce dos esteróides sexuais, a epífise óssea se funde prematuramente, comprometendo a altura adulta final (Chen & Eugster, 2015).

Assim, recomenda-se o início da terapia com análogos do GnRH o mais cedo possível, de preferência antes dos 6 anos de idade, onde os melhores resultados são observados. Por outro lado, iniciar após os 8 anos não trás nenhum benefício em relação a estatura predita na vida adulta; benefícios modestos são obtidos quando a terapia é iniciada entre 6 a 8 anos de idade (Chen & Eugster, 2015). Em relação ao tratamento cirúrgico, este raramente é a escolha terapêutica para a puberdade precoce quando hamartoma hipotalâmico é a causa orgânica, exceto quando aquela vem em conjunto com a epilepsia refratária (Harrison et al., 2017).

Recentemente, (Kosteria et al., 2023) apresentaram o caso de um menino de 4 anos de idade, diagnosticado com puberdade precoce central e salientaram a importância do uso da espectroscopia por ressonância magnética (ERM) para o esclarecimento da etiologia dos tumores selares. Os autores encontraram que, dentre os sintomas apresentados, assim como em nosso relato, estavam presentes a combinação de convulsões gelásticas, atraso no desenvolvimento e puberdade precoce central. Dessa forma, os autores realizaram o exame de tomografia computadorizada, que revelou uma lesão lobulada bem definida na área supraselar-hipotalâmica. A identificação da lesão e diagnóstico puderam ser confirmados através do espectro obtido no exame de ERM, sem a necessidade da realização de uma biópsia. Dessa forma, os pesquisadores destacaram a importância deste método e sua utilidade em diferenciar HHs de outras lesões supraselares mais comuns, como gliomas hipotalâmicos e craniofaringiomas (Kosteria et al., 2023).

Enquanto a puberdade precoce se manifesta pela disfunção endócrina, as convulsões gelásticas se caracterizam por eventos epiléticos retratados por crises de riso. Nosso paciente apresentou episódios sugestivos de crises gelásticas e alterações comportamentais. As convulsões de riso começam logo na primeira infância (Wu et al., 2015) e, geralmente, são curtas e bem estereotipadas. O riso comumente, é involuntário e sem motivação. Durante as crises, sinais autonômicos são vistos, como, por exemplo, a dilatação pupilar e o rubor facial (Striano e Striano, 2017). Em alguns casos, as convulsões gelásticas podem aparecer mais tarde, na vida adulta (Kerrigan et al., 2017).

Por outro lado, em pacientes com lesões localizadas fora da região hipotalâmica, as crises com riso não envolviam um componente emocional, sendo mais semelhante a uma ação mecânica. Desta forma, os autores concluíram que, principalmente em crianças, o envolvimento emocional e a expressão de alegria durante a crise gelástica, estão correlacionadas ao hamartoma hipotalâmico mas, quando o riso parece ser uma ação mecânica, deve-se considerar outras regiões, que não a hipotalâmica, na investigação das causas das crises (Mirandola et al., 2023).

As regiões cerebrais envolvidas no riso emocional incluem áreas do córtex cingulado anterior, amígdala, ínsula ventral anterior, hipotálamo e substância cinzenta peri-aquedutal (Talami et al., 2020). Já a rede do riso mecânico envolve o sulco temporal superior, o córtex pré-motor ventral, a área motora pré-suplementar e o setor anteriorventral da ínsula (Lombardi et al., 2023)

As convulsões em pacientes com HH, geralmente são tratadas com drogas antiepiléticas, como a carbamazepina e clonazepam mas, normalmente, os resultados não são bem-sucedidos (Iapadre et al., 2020). Nosso paciente iniciou o tratamento com carbamazepina e até a última avaliação clínica, a genitora relatava diminuição do número de crises.

Nesse sentido, Lu et al., (2021), analisaram o padrão metabólico cerebral geral de 27 pacientes com hamartoma hipotalâmico usando a Tomografia por emissão de pósitrons-18F-fluorodesoxiglicose-PET e sugeriram uma explicação anatômica para o insucesso do tratamento com drogas antiepiléticas. As estruturas responsáveis pela intercomunicação entre o córtex cerebral, regiões subcorticais e regiões cerebelares, isto é, o trato dentato-rubro-talâmico e o trato cerebro-ponto-cerebelar, podem estar envolvidos em uma via de propagação de crises gelásticas, o que poderia justificar o motivo pelo qual a epilepsia relacionada ao HH é de difícil controle.

Dessa maneira, em pacientes com convulsões intratáveis, o tratamento cirúrgico é considerado. Várias técnicas cirúrgicas foram desenvolvidas para o tratamento do HH, como ressecção microcirúrgica, desconexão endoscópica, radiocirurgia estereotáxica, ablação por radiofrequência e estimulação do nervo vago. O desenvolvimento de novas tecnologias como a terapia térmica intersticial a laser guiada por ressonância magnética (MRg-LiTT) e a termocoagulação por radiofrequência estereotáxica (RF-TC), tem proporcionado um tratamento eficiente para as convulsões em HH, minimizando os riscos associados às craniotomias (Lu et al., 2023).

## 5. Considerações Finais

Portanto, este trabalho apresentou um caso raro de puberdade precoce central em um menino, causado por um hamartoma hipotalâmico. A confirmação do diagnóstico foi dada pela imagem de RNM de sela túrcica. O paciente aqui relatado, segue em tratamento farmacológico e acompanhamento ambulatorial.

## Agradecimentos

Ao Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian/Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, a minha orientadora Dra. Sandra Regina Chahuan Tobji Hernandez, ao meu paciente e seu responsável.

## Referências

- Alomari, S. O., Houshiemy, M. N. E., Bsat, S., Moussalem, C. K., Allouh, M., & Omeis, I. A. (2020). Hypothalamic hamartomas: A comprehensive review of the literature – Part I: Neurobiological features, clinical presentations and advancements in diagnostic tools. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 197(1), 106076. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.106076>
- Arita, K., Kurisu, K., Iida, K., Hanaya, R., Akimitsu, T., Hibino, S., Pant, B., Hamasaki, M., & Shinagawa, S. (1998). Subsidence of seizure induced by stereotactic radiation in a patient with a hypothalamic hamartoma: Case report. *Journal of Neurosurgery*, 89(4), 645–648. <https://doi.org/10.3171/jns.1998.89.4.0645>
- Bourdillon, P., Ferrand-Sorbet, S., Apra, C., Chipaux, M., Raffo, E., Rosenberg, S., Bulteau, C., Dorison, N., Bekaert, O., Dinkelacker, V., Le Guérinel, C., Fohlen, M., & Dorfmueller, G. (2021). Surgical treatment of hypothalamic hamartomas. *Neurosurgical Review*, 44(2), 753–762. <https://doi.org/10.1007/s10143-020-01298-z>
- Boyko, O. B., Curnes, J. T., Oakes, W. J., & Burger, P. C. (1991). Hamartomas of the tuber cinereum: CT, MR, and pathologic findings. *American Journal of Neuroradiology*, 12(2), 309–314.
- Brito, V. N., Spinola-Castro, A. M., Kochi, C., Kopacek, C., Silva, P. C. A. da, & Guerra-Júnior, G. (2016). Central precocious puberty: Revisiting the diagnosis and therapeutic management. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, 60(1), 163–172. <https://doi.org/10.1590/2359-399700000144>
- Chen, M., & Eugster, E. A. (2015). Central precocious puberty: Update on diagnosis and treatment. *Pediatric Drugs*, 17(1), 273–281.
- Cheuiche, A. V., da Silveira, L. G., de Paula, L. C. P., Lucena, I. R. S., & Silveiro, S. P. (2021). Diagnosis and management of precocious sexual maturation: An updated review. *European Journal of Pediatrics*, 180(10), 3073–3087. <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04022-1>
- Corbet Burcher, G., Liang, H., Lancaster, R., Cross, J. H., Tisdall, M., Varadkar, S., Spoudeas, H. A., Caredda, E., Bennett, S., & Heyman, I. (2019). Neuropsychiatric profile of paediatric hypothalamic hamartoma: Systematic review and case series. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 61(12), 1377–1385. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14241>
- Delalande, O., & Fohlen, M. (2003). Disconnecting Surgical Treatment of Hypothalamic Hamartoma in Children and Adults With Refractory Epilepsy and Proposal of a New Classification. *Neurologia medico-chirurgica*, 43(2), 61–68. <https://doi.org/10.2176/nmc.43.61>
- D'Souza, D., El-Feky, M., & Knipe, H. (2008). Hypothalamic hamartoma | Radiology Reference Article | Radiopaedia.org. *Radiopaedia.org*, 1(1), 11. <https://doi.org/10.53347/rID-1485>
- Eugster, E. A. (2019). Treatment of Central Precocious Puberty. *Journal of the Endocrine Society*, 3(5), 965–972. <https://doi.org/10.1210/js.2019-00036>
- Guaraldi, F., Beccuti, G., Gori, D., & Ghizzoni, L. (2016). Management of endocrine disease: Long-term outcomes of the treatment of central precocious puberty. *European Journal of Endocrinology*, 174(3), R79–R87. <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0590>
- Harrison, V. S., Oatman, O., & Kerrigan, J. F. (2017). Hypothalamic hamartoma with epilepsy: Review of endocrine comorbidity. *Epilepsia*, 58(S2), 50–59. <https://doi.org/10.1111/epi.13756>
- Iapadre, G., Zagaroli, L., Cimini, N., Belcastro, V., Concolino, D., Coppola, G., Del Giudice, E., Farello, G., Iezzi, M. L., Margari, L., Matricardi, S., Orsini, A., Parisi, P., Piccioli, M., Di Donato, G., Savasta, S., Siliquini, S., Spalice, A., Striano, S., & Verrotti, A. (2020). Gelastic seizures not associated with hypothalamic hamartoma: A long-term follow-up study. *Epilepsy & Behavior*, 103(1), 5. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.106578>
- Judge, D. M., Kulin, H. E., Page, R., Santen, R., & Trapukdi, S. (1977). Hypothalamic hamartoma: A source of luteinizing-hormone-releasing factor in precocious puberty. *New England Journal of Medicine*, 296(1), 7–10.
- Kaplowitz, P. B. (2020). Update on Precocious Puberty: Who Should Be Treated? *Advances in Pediatrics*, 67(1), 93–104. <https://doi.org/10.1016/j.yapd.2020.04.003>
- Kerrigan, J. F., Parsons, A., Tsang, C., Simeone, K., Coons, S., & Wu, J. (2017). Hypothalamic hamartoma: Neuropathology and epileptogenesis. *Epilepsia*, 58(1), 22–31.

- Kosteria, I., Gavra, M. M., Verganelakis, D. A., Dikaiakou, E., Vartzelis, G., & Vlachopapadopoulou, E.-A. (2023). In vivo magnetic resonance spectroscopy for the differential diagnosis of a cerebral mass in a boy with precocious puberty: A case report and review of the literature. *Hormones*, *1*(1), 7. <https://doi.org/10.1007/s42000-023-00458-2>
- Lombardi, G., Gerbella, M., Marchi, M., Sciutti, A., Rizzolatti, G., & Di Cesare, G. (2023). Investigating form and content of emotional and non-emotional laughing. *Cerebral Cortex*, *33*(7), 4164–4172. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhac334>
- Lu, D., Wang, T., Yang, Y., Fan, X., Chen, S., Wei, P., Shan, Y., & Zhao, G. (2023). Advances in hypothalamic hamartoma research over the past 30 years (1992–2021): A bibliometric analysis. *Frontiers in Neurology*, *14*(1), 11.
- Mirandola, L., Cantalupo, G., d’Orsi, G., Meletti, S., Vaudano, A. E., Di Vito, L., Vignoli, A., Tassi, L., & Pelliccia, V. (2023). Ictal semiology of gelastic seizures. *Epilepsy & Behavior*, *140*(1), 109025. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2022.109025>
- Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., & Shitsuka, R. (2018). *Metodologia da pesquisa científica*. Brasil. <http://repositorio.ufsm.br/handle/1/15824>
- Ramos, C. O., Latronico, A. C., Cukier, P., Macedo, D. B., Bessa, D. S., Cunha-Silva, M., Arnhold, I. J., Mendonca, B. B., & Brito, V. N. (2017). Long-Term Outcomes of Patients with Central Precocious Puberty due to Hypothalamic Hamartoma after GnRH Treatment: Anthropometric, Metabolic, and Reproductive Aspects. *Neuroendocrinology*, *106*(3), 203–210. <https://doi.org/10.1159/000477584>
- Suh, J., Choi, Y., Oh, J. S., Song, K., Choi, H. S., Kwon, A., Chae, H. W., & Kim, H.-S. (2021). Management of Central Precocious Puberty in Children with Hypothalamic Hamartoma. *Children*, *8*(8), Artigo 8. <https://doi.org/10.3390/children8080711>
- Talami, F., Vaudano, A. E., & Meletti, S. (2020). Motor and Limbic System Contribution to Emotional Laughter across the Lifespan. *Cerebral Cortex*, *30*(5), 3381–3391. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhz316>
- Valdúeza, J. M., Cristante, L., Dammann, O., Bentele, K., Vortmeyer, A., Saeger, W., Padberg, B., Freitag, J., & Herrmann, H.-D. (1994). Hypothalamic Hamartomas: With Special Reference to Gelastic Epilepsy and Surgery. *Neurosurgery*, *34*(6), 949.
- Wu, J., Gao, M., Shen, J.-X., Qiu, S.-F., & Kerrigan, J. F. (2015). Mechanisms of intrinsic epileptogenesis in human gelastic seizures with hypothalamic hamartoma. *CNS neuroscience & therapeutics*, *21*(2), 104–111.
- Zaatreh, M., Tennison, M., & Greenwood, R. S. (2000). Successful treatment of hypothalamic seizures and precocious puberty with GnRH analogue. *Neurology*, *55*(12), 1908–1910. <https://doi.org/10.1212/WNL.55.12.1908>