



# Hipopituitarismo múltiple congénito, diagnóstico neonatal en un hospital provincial. Reporte de caso

Ana María Silva Chávarro,<sup>1,\*</sup> Federico Bois Melli<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Médica residente de cuarto año de Pediatría, Hospital Alemán de Buenos Aires; <sup>2</sup> Médico Pediatra y residente de primer año de Terapia Intensiva Pediátrica, Hospital Central de Pediatría Dr. Claudio Zin Malvinas Argentinas.

## RESUMEN

El hipopituitarismo se debe al déficit de una o varias hormonas hipofisarias; puede ser congénito o adquirido. La incidencia de la forma congénita es baja: se estima entre 1/4,000 y 1/8,000 nacidos vivos. Presentamos el caso de un lactante masculino de un mes de vida internado por episodios de hipoglucemia grave, convulsiones, ictericia prolongada, además de paladar hendido, hernia umbilical, micropene y baja talla. El diagnóstico se confirmó demostrando el déficit de corticotropina (ACTH), hormona estimulante de la tiroides (TSH), gonadotropinas, hormona del crecimiento (GH) y prolactina. Por resonancia magnética nuclear se detectó neurohipófisis ectópica infraquiasmática. Se inició un tratamiento sustitutivo hormonal, con resolución de los síntomas y buena evolución en el seguimiento ambulatorio. El diagnóstico temprano del hipopituitarismo congénito es fundamental para prevenir daño de la función cognitiva, déficit de crecimiento y las alteraciones metabólicas.

**Palabras clave:** Hipoglucemia neonatal, colestasis neonatal, hipopituitarismo congénito, micropene.

## ABSTRACT

Hypopituitarism is due to the deficiency of one or more pituitary hormones; it may be congenital or acquired. The incidence of the congenital form is low, estimated between 1/4,000 and 1/8,000 live births. We present the case of a one-month-old male infant hospitalized for episodes of severe hypoglycemia, seizures, prolonged jaundice as well as cleft palate, umbilical hernia, micropenis, and short stature. The diagnosis was confirmed by showing a deficiency of corticotropin (ACTH), thyroid stimulating hormone (TSH), gonadotropins, growth hormone (GH) and prolactin. The neuroanatomic defect by nuclear magnetic resonance informed infrachiasmatic ectopic neurohypophysis. Hormone replacement therapy was started, with resolution of symptoms and good evolution in the follow-up. Early diagnosis of congenital hypopituitarism is essential to prevent damage to cognitive function, growth deficits, and metabolic abnormalities.

**Key words:** Neonatal hypoglycemia, neonatal cholestasis, congenital hypopituitarism, micropenis.

## INTRODUCCIÓN

El hipopituitarismo constituye una entidad clínica secundaria al déficit de una o más hormonas hipofisarias. Se puede presentar como déficit aislado de hormona del crecimiento (GH) o déficit múltiple de hormonas hipofisarias. La incidencia de la forma congénita es

baja: se estima entre 1/4,000 y 1/8,000 recién nacidos (RN) vivos.<sup>1</sup>

Puede ser de causa congénita, asociado a traumatismos craneales o idiopático. Se manifiesta en el RN cuando las causas son genéticas y en la infancia o adolescencia cuando es adquirida o si existen alteraciones congénitas de manifestación tardía.

La etiología del hipopituitarismo congénito generalmente se asocia con mutaciones en los genes que codifican los factores de transcripción<sup>2</sup> implicados en la diferenciación de las células hipofisarias desde la bolsa de Rathke hasta la hipófisis anterior, siendo la PROP1 y HESX1 las más frecuentes. La deficiencia hormonal varía de acuerdo al factor de transcripción alterado.

\* Correspondencia: AMSC, ana\_maria\_silva@live.com

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran que no tienen.

**Citar como:** Silva CAM, Bois MF. Hipopituitarismo congénito, diagnóstico neonatal. Rev Mex Pediatr 2017; 84(6):241-244.

[Congenital multiple hypopituitarism, neonatal diagnosis in a provincial hospital. Case report]

El 25% de los casos puede cursar con colestasis, pues se sugiere que la deficiencia de cortisol y/o GH determina un retraso en la maduración de la síntesis y transporte de ácidos biliares, así como de la estructura y funcionalidad del citoesqueleto hepatocitario.<sup>3</sup>

El hipopituitarismo congénito puede asociarse con defectos de línea media que, junto con las alteraciones oftálmicas, componen la tríada de la displasia septo-óptica y pueden presentar como primer síntoma hipoglucemia recurrente y, con menor frecuencia, la presencia de micropene.

La presentación clínica es variable y heterogénea, pues comprende desde cuadros graves de hipoglucemia o colestasis neonatal hasta presentaciones tardías en adolescentes con retraso puberal o adultos jóvenes con infertilidad por hipogonadismo hipogonadotrófico.<sup>4</sup> Los signos y síntomas se relacionan con la trofina hipofisaria deficitaria y la magnitud de la deficiencia. Las manifestaciones clínicas suelen ser más graves cuanto más precoz es la edad de inicio. La disminución de la reserva hormonal suele comenzar por la GH y, con menor frecuencia, afecta a las células corticotropas y tirotropas. El déficit de prolactina es muy raro.<sup>5</sup>

El cuadro clínico sugiere la existencia de la patología, pero es preciso disponer de determinaciones hormonales y pruebas dinámicas del eje hipotálamo-hipofisario, así como de estudios de imagen,<sup>6</sup> donde la resonancia magnética nuclear (RMN) de región selar y supraselar es la técnica de elección.

Los hallazgos en la RMN incluyen: silla turca pequeña, lóbulo anterior hipofisario pequeño o agenesia, hipoplasia del tallo hipofisario, o neurohipófisis ectópica.<sup>7</sup> Las alteraciones anatómicas que afectan el tallo y las que cursan con hipoplasia hipofisaria suelen tener mayor compromiso.<sup>8</sup> El tratamiento es específico según la trofina hipofisaria afectada.

Clásicamente, el déficit de gonadotropinas se ha tratado con esteroides sexuales en la edad puberal. El inicio de los esteroides sexuales depende de la edad ósea, y en caso de que se haya iniciado la sustitución de la hormona de crecimiento desde etapas tempranas, no sería necesario demorar el tratamiento con testosterona, ya que las hormonas sexuales son de gran importancia para el depósito de calcio que se realiza en la etapa puberal, y retrasar esta situación puede condicionar algún problema óseo a largo plazo.

Debido a la incidencia del hipopituitarismo congénito y las secuelas relacionadas con retraso en el tratamiento, presentamos el caso de un neonato que ingresó por hipoglucemia de repetición.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de un mes de vida, producto de un embarazo de bajo riesgo, parto por vía vaginal a las 38 semanas de gestación, con Apgar 9/10, sin antecedente de retraso del crecimiento intrauterino. Datos al nacer: peso 3,100 g; en percentilo 75, talla: 48 cm, en percentilo 10, y perímetro cefálico: 35 cm, en percentilo 50.

Ingresó por crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas, de duración menor a cinco minutos, asociados a hipoglucemia grave de 12 mg/dL. Como antecedentes, ictericia prolongada, sin incompatibilidad de grupo ni RH.

Al examen físico presentaba tinte icterico mucocutáneo generalizado así como paladar hendido, hernia umbilical, longitud peneana de 1.9 cm (menor a 2.5 desviaciones estándar (DE) de la media para su edad),<sup>9</sup> peso de 3,500 g y talla de 50 cm (*Figuras 1 y 2*).

Se inició tratamiento con lorazepam, 0.1 mg/kg/dosis, para las convulsiones, y quedó bajo aporte parenteral de glucosa a flujos paulatinamente progresivos de hasta 15 mg/kg/min. Bilirrubina total de 19 mg/dL, bilirrubina directa: 3.2 mg/dL, gamma-glutamyl-transpeptidasa: 499 U/L; ecografía abdominal: hígado, vías biliares y vesícula biliar normales.

Se descartaron causas infecciosas con LCR normal y hemocultivos negativos, así como hiperinsulinismo y errores congénitos del metabolismo (deficiencia de biotinidasa, fenilcetonuria y galactosemia). Anión GAP, urea, amonio, ácido láctico, CPK, colesterol, ácido úrico normales y orina sin cetonuria ni alteraciones del PH urinario, indicadoras de tubulopatía.



**Figura 1.** Características fenotípicas del hipopituitarismo múltiple congénito: paladar hendido.

Los estudios hormonales y RMN de región selar y supraselar se realizaron en el Hospital de Pediatría SAMIC Prof. Dr. Juan P. Garrahan de Buenos Aires.

Para enfocar el abordaje de estudios endocrinológicos, se obtuvo muestra crítica bajo hipoglucemia inducida de 40 mg/dL—por prueba de ayuno—y se realizaron dosajes de hormonas de la contrarregulación periférica, que reportaron déficit múltiple (*Cuadro 1*): ACTH: 14 pg/mL, TSH: 2.1  $\mu$ U/mL y T4 libre: 0.3 ng/dL, LH: 0.15 U/L, FSH: 0.1 U/L, GH: 9 ng/mL y prolactina: 1.8 ng/mL. Los ejes comprometidos fueron el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, tiroideo, gonadal, de la hormona de crecimiento y prolactina, todos relacionados con la adenohipófisis.



**Figura 2.** Características fenotípicas de hipopituitarismo múltiple congénito, como: micropene, hernia umbilical asociada.

Se realizó RMN de hipófisis y se identificó el defecto neuroanatómico asociado, que correspondió a neurohipófisis ectópica infraquiasmática (*Figura 3*).

Se inició un tratamiento con hidrocortisona a 25  $\mu$ g/m<sup>2</sup>/día, dosis de carga, y mantenimiento a 17.5  $\mu$ g/m<sup>2</sup>/día, que resolvió las hipoglucemias. Posteriormente, recibió tratamiento sustitutivo con HC recombinante humana a 0.025  $\mu$ g/kg/día y levotiroxina a 8  $\mu$ g/kg/día, presentando resolución completa los episodios de hipoglucemia; convulsiones y con función hepática normal.

Luego de dos semanas de tratamiento, egresó con buena evolución y continuó en control por los servicios de pediatría y endocrinología del hospital.

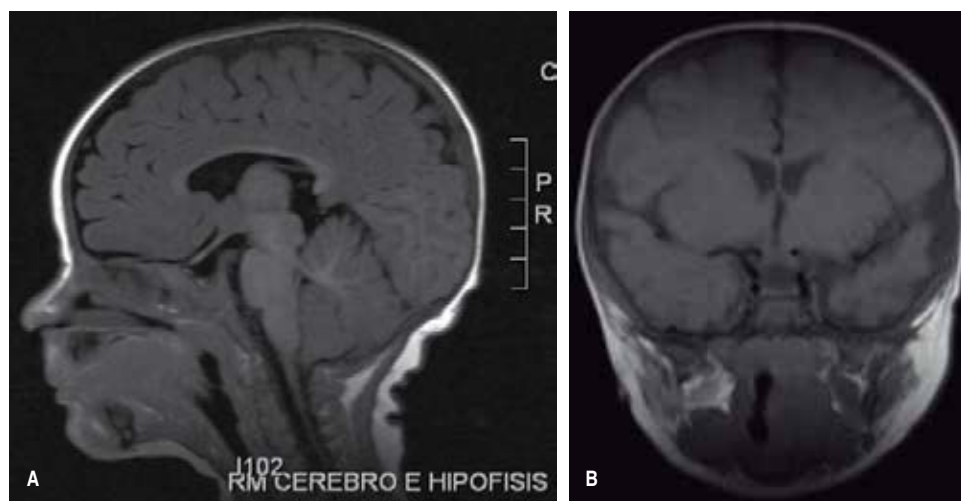
## DISCUSIÓN

El hipopituitarismo congénito es una enfermedad infrecuente que puede mostrar un espectro clínico muy variable. Una de las formas habituales de presentación es la hipoglucemia neonatal, y se debe sospechar ante la asociación con defectos cerebrales de línea media, del paladar, dentición y columna, malformaciones craneofaciales,<sup>10</sup> micropene y retardo del crecimiento.

En nuestro paciente, la hipoglucemia fue la manifestación principal, lo cual se relacionó con déficit de GH y cortisol, hormonas contrarreguladoras que, en condiciones fisiológicas, actúan incrementando la glucemia durante los periodos de ayuno. En RN, la hipoglucemia es un síntoma relativamente frecuente que, de ser persistente y refractaria al tratamiento debe ser estudiada para descartar causas metabólicas y endocrinológicas, principalmente.

**Cuadro 1.** Estudios endocrinológicos.

ACTH <sup>1</sup> : 14 pg/mL (15.7-96.9 pg/mL)	TSH <sup>2</sup> : 2.1 $\mu$ U/mL (0.8-2.6 $\mu$ U/mL)	LH <sup>4</sup> : 0.15 U/L (0.2-1.8 U/L)	FSH <sup>5</sup> : 0.3 U/L (0.5-1.9 U/L)	GH <sup>6</sup> : 9 ng/mL (> 10 ng/mL)	Prolactina: 1.8 ng/mL (3.7-81.2 ng/mL)
Cortisol: 3 $\mu$ g/dL (5-25 $\mu$ g/dL)	T4 <sup>3</sup> libre: 0.3 ng/dL (0.48-2.32 ng/dL)	Testosterona: 1.4 ng/dL (29-326 ng/dL)			
Insulina sérica: 18 $\mu$ U/mL (7-24 $\mu$ U/mL)					
Se presentan los resultados de los niveles hormonales; los valores normales se encuentran entre paréntesis.					
<sup>1</sup> Hormona adrenocorticotropa, <sup>2</sup> Hormona estimulante de la tiroides, <sup>3</sup> Tiroxina, <sup>4</sup> Hormona luteinizante, <sup>5</sup> Hormona foliculoestimulante, <sup>6</sup> Hormona del crecimiento o somatostatina.					



**Figura 3.**

Resonancia magnética nuclear (RMN), región selar y supraselar. **A.** Corte sagital. **B.** Corte coronal. Se presentan cortes sagital y coronal de RMN de 3mm en T1 con contraste endovenoso, que evidencian adenohipófisis homogénea con concavidad superior. La neurohipófisis se encuentra ausente en su topografía habitual e impresiona ectópica infraquiasmática. El tallo pituitario es medial y la cisterna supraselar libre. Quiasma y cintillas ópticas, sin alteraciones.

La presencia de colestasis asociada a hipoglucemia neonatal aumenta marcadamente la sospecha de insuficiencia hipofisaria, la cual se produce por déficit hormonal que genera disminución en el número de canalículos biliares y retraso en la maduración de enzimas implicadas en el metabolismo de ácidos biliares que requieren del cortisol, tiroxina y GH para su maduración.<sup>11</sup>

El micropene se atribuye a los bajos niveles de gonadotropinas y testosterona desde el periodo fetal, aunque también hay casos de déficit aislado de GH.<sup>12</sup>

Las características clínicas son fundamentales para sospechar la patología, pero se requiere de estudios hormonales y de imagen, como RMN de región selar y supraselar para la confirmación diagnóstica.

El tratamiento es específico según la trofina hipofisaria afectada. En el caso del déficit de GH, se indica su reposición diaria; respecto al déficit de ACTH, se administran glucocorticoides (siendo la hidrocortisona de elección) y para el hipotiroidismo, levotiroxina.

## CONCLUSIÓN

En el abordaje integral del hipopituitarismo congénito se requiere conocer los signos y síntomas principales, a fin de establecer una ruta crítica para el diagnóstico y tratamiento sustitutivo temprano con el fin de prevenir el daño neurológico, retraso del desarrollo pondoestatural y sexual.

## Agradecimientos

Los autores agradecen al Dr. José Gabriel Soto y la Dra. Pamela Gutte por sus aportes para la presentación del caso.

## REFERENCIAS

1. Schoenmakers N, Alatzoglou KS, Chatterjee VK, Dattani MT. Recent advances in central congenital hypothyroidism. *J Endocrinol.* 2015; 227: 51-71.
2. Kelberman D, Dattani MT. Role of transcription factors in midline central nervous system and pituitary defects. *Endocr Dev.* 2009; 14: 67-82.
3. Maia C, Veiga C, Mirante A, Gonçalves I. Congenital hypopituitarism and neonatal cholestasis. *Acta Paediatr Port.* 2008; 39 (3): 102-105.
4. Martul P. Hipogonadismo: diagnóstico y tratamiento. *An Esp Pediatr.* 2000; 52(1): 59-62.
5. Ascoli P, Cavagnini F. Hypopituitarism. *Pituitary.* 2006; 9(4): 335-342.
6. Herrera JL. Panhypopituitarismos. *Medicine.* 2000; 8(16): 855-859.
7. Chen S, Leger J, Garel C, Hassan M, Czernichow P. Growth hormone deficiency with ectopic neurohypophysis: anatomical variations and relationship between the visibility of the pituitary stalk asserted by magnetic resonance imaging and anterior pituitary function. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84: 2408-2413.
8. Kant SG, Wit JM, Breuning MH. Genetic analysis of short stature. *Horm Res.* 2003; 60: 157-165.
9. Anigstein CR. Longitud y diámetro del pene en niños de 0 a 14 años de edad. *Arch Argent Pediatr.* 2005; 103(5): 401-405.
10. Traggiai C, Stanhope R. Endocrinopathies associated with midline cerebral and cranial malformations. *J Pediatr.* 2002; 140(2): 252-255.
11. Machado MK, Bernardini A, Giachetto G. Colestasis neonatal e hipoglucemia como forma de presentación de hipopituitarismo congénito. *Arch Argent Pediatr.* 2011; 109(3): 59-61.
12. Lammoglia JJ, Eyzaguirre F, Unanue N, Román R, Codner E, Cassorla F et al. Hipopituitarismo congénito: experiencia en 23 casos. *Rev Méd Chile.* 2008; 136: 996-1006.