

Hipopituitarismo congénito: Experiencia en 23 casos

Juan Javier Lammoglia, Francisca Eyzaguirre^a,
Nancy Unanue, Rossana Román, Ethel Codner,
Fernando Cassorla, Verónica Mericq.

Congenital hypopituitarism. Report of 23 cases

Background: Congenital hypopituitarism is an uncommon cause of hypophyseal insufficiency. It is less common than growth hormone deficiency, which has an incidence of 1:4.000 to 1:8.000 live newborns. Early diagnosis of this condition is important to prevent impairment of cognitive function, poor growth and alterations in metabolic profile in these patients. **Aim:** To report 23 patients diagnosed with congenital hypopituitarism. **Material and methods:** Retrospective review of clinical records of 23 patients (12 males) with congenital hypopituitarism, diagnosed during a 21 years period. In a group of 16 patients a molecular study was performed searching for mutations in *HESX1*, *PROP-1* or *POUF-1*. **Results:** Short stature was the most frequent sign at the first evaluation, followed by neonatal hypoglycemia and presence of nistagmus, strabismus, atrophic optic nerve or malformations in the middle line showed in CNS imaging, suggesting septo-optic-dysplasia. All male patients diagnosed during neonatal period, exhibited micropenis. CNS images showed isolated hypophyseal hypoplasia or associated to an ectopic neurohypophysis in most patients. No patient in the subgroup subjected to molecular analysis had any of the mutations in the searched genes. **Conclusions:** The diagnosis of hypopituitarism must be based on clinical grounds, specially when hypoglycemia, prolonged jaundice, micropenis or midline alterations are found in the neonatal period (*Rev Méd Chile 2008; 136: 996-1006*).
(Key words: Homeodomain proteins; Hypoglycemia; Hypopituitarism)

Recibido el 10 de octubre, 2007. Aceptado el 3 de abril, 2008.

Instituto de Investigaciones Materno Infantil, Hospital San Borja-Arriarán, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago de Chile.

^aBecada, Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes

La incidencia de hipopituitarismo congénito es de 1 a 42 casos nuevos por millón de habitantes por año, con una prevalencia de 300-455 por millón de habitantes. La variabilidad de la inciden-

cia de hipopituitarismo congénito se debe a la heterogeneidad de los casos comunicados en cuanto a características clínicas y técnicas de estudio molecular¹. Además, existe variabilidad en la incidencia de casos de presentación familiar con etiología genética más prevalente y lesiones en la región selar asociadas a eventos traumáticos o noxas perinatales².

El hipopituitarismo congénito corresponde a la deficiencia de al menos una hormona adenohipofisaria, con expresión clínica variable, pudiéndose

Correspondencia a: Dra Verónica Mericq, Instituto de Investigaciones Materno Infantil, Universidad de Chile. Casilla 226-3, Santiago, Chile. Tel: 562-424 82 80. Fax: 562 424 72 40. E mail: vmericq@med.uchile.cl

llamar deficiencia múltiple de hormonas adenohipofisarias o deficiencia completa de hormonas adenohipofisarias^{1,3}. Si bien la deficiencia hormonal de la hipófisis anterior y posterior puede ser definida usualmente como panhipopituitarismo, generalmente se menciona la deficiencia asociada de hormona antidiurética (ADH) en forma aislada del resto de las deficiencias hipofisarias anteriores⁴. La presentación clínica de esta patología es variable y heterogénea, desde cuadros graves de hipoglicemia o colestasia neonatal, hasta presentaciones tardías en adolescentes que consultan con retardo puberal o adultos jóvenes, en quienes se diagnostica hipogonadismo hipogonadotrópico por presentar impotencia o infertilidad⁵. La deficiencia de ADH en los hipopituitarismos congénitos es infrecuente, a diferencia del hipopituitarismo secundario a lesiones tumorales o postraumático, donde este déficit puede ser síntoma inicial y predecir del compromiso hipofisario completo posterior^{6,7}.

El hipopituitarismo congénito puede ser secundario a una alteración en el desarrollo embriológico hipofisario, causado por alteraciones en los factores de transcripción que lo modulan. Estos factores regulan la expresión de genes tempranos en el desarrollo de la vesícula hipofisaria y genes que se expresan en forma más tardía, influenciando la diferenciación final de grupos celulares específicos, así como procesos de control de apoptosis hipofisaria a lo largo de la vida^{3,5}.

Este trabajo tiene como objetivo describir las características clínicas y la evolución de un grupo de 23 pacientes con hipopituitarismo en seguimiento en el Servicio de Endocrinología Infantil del Hospital Clínico San Borja Arriarán. A través de éste, nos parece importante dar a conocer cómo se realizó el diagnóstico, se inició el tratamiento y fue la evolución de este grupo de pacientes pediátricos que se presentaron a edades muy variables.

PACIENTES Y MÉTODOS

Este estudio retrospectivo incluyó la revisión de las fichas de 38 pacientes en seguimiento con diagnóstico de hipopituitarismo. Se incluyeron aquellos que estuvieran en tratamiento con al menos dos ejes hipofisarios alterados y que

estuvieran recibiendo terapia de reemplazo para al menos una hormona hipofisaria deficitaria. Se excluyeron todos los pacientes con síndromes genéticos que pueden asociarse a insuficiencia hipofisaria como los síndromes de Wolfram, CHARGE, Smith-Lemli-Opitz, Steinert y holoprosencefalia, entre otros. De la revisión inicial del grupo de pacientes, se descartaron 15 casos correspondientes a diversas causas de insuficiencia hipofisaria tales como craneofaringioma operado (2 casos), 3 casos de astrocitomas tratados, 2 casos de histiocitosis de células de Langerhans, 2 casos de gliomas ópticos, un paciente con neurofibromatosis, un caso secuelado de un TEC, un caso secuelado de meningitis por *Haemophilus influenzae*, un caso de hipofisitis autoinmune y 2 pacientes con datos insuficientes, en quienes no fue posible reconstruir adecuadamente el seguimiento.

La clasificación antropométrica en todos los casos se realizó con las curvas NCHS 2000. Para el diagnóstico de las diferentes deficiencias endocrinas se usaron los siguientes criterios: en el caso de hormona de crecimiento (GH), se consideró deficiencia en aquel caso que presentara talla baja (estatura menor a -2 desviaciones estándar (DS) para la edad), niveles de IGF-1 o IGFBP-3 menores a -2 desviación estándar (DS) para la edad, acompañados de dos pruebas de estímulo para GH con insulina o clonidina, con un valor máximo de GH por RIA menor a 10 ng/ml en el periodo neonatal y a 7 ng/ml, posterior al periodo neonatal. En los casos de sospecha en periodo neonatal, se indicó el estudio en presencia de hipoglicemia, micropene o alteraciones en las neuroimágenes. El diagnóstico se confirmó con un valor máximo de GH inferior a 10 ng/ml en presencia de hipoglicemia. Para el diagnóstico de hipotiroidismo secundario o terciario, se consideraron valores de T4 libre inferiores al límite de corte para la edad, acompañado de un valor de TSH normal o disminuido para la edad. El déficit de ACTH se documentó con un valor de cortisol inferior a 18 ug/dl en presencia de hipoglicemia o posterior a 250 microgramos de Synacthen®. Para el diagnóstico de deficiencia de gonadotropinas se consideró la falta de inicio puberal espontáneo a los 14 años en varones y a los 13 años en niñas, después de al menos dos cursos de inducción puberal con esteroides sexuales y ausencia de

respuesta puberal de gonadotropinas en una prueba con 100 microgramos de GnRH nativo. Para el diagnóstico de diabetes insípida central se realizó un test de restricción hídrica, en el cual se evidenció una respuesta positiva a la administración de desmopresina al finalizar la prueba (cambio mayor de 50% en la osmolaridad urinaria, con normalización de la natriemia y disminución de la diuresis horaria a menos de 50%). Todos los pacientes con déficit de cortisol y hormonas tiroideas estaban recibiendo tratamiento sustitutivo, ya sea previo a la evaluación del eje somatotrófico o de la evaluación de función neurohipofisaria.

Neuroimágenes. Las imágenes de resonancia magnética nuclear fueron realizadas en una unidad de 1,5 tesla, usando secuencias en T1 y T2 con cortes sagitales y coronales de 3 mm. Si bien las imágenes no fueron evaluadas por un mismo observador, dado el periodo prolongado de tiempo de inclusión de pacientes, se utilizaron los mismos criterios para caracterizar las neuroimágenes. Se consideró criterio de adelgazamiento de tallo hipofisario un diámetro menor de 2,67 mm, en su diámetro transversal a nivel del quiasma óptico o menor a 1,5 mm en la inserción hipofisaria^{8,9}. Se clasificó ectopia neurohipofisaria a la presencia del brillo hipofisario por fuera de la región selar, considerándose como posición en la eminencia media si se encontraba en el piso del tercer ventrículo y en tallo, si se encontraba bajo el techo del tercer ventrículo. Se informó como hipoplasia hipofisaria aquellos casos con altura hipofisaria inferior a -2 DS para la edad del paciente^{9,10} y como malformación de Arnold Chiari a la migración caudal de las amígdalas cerebelosas mayor a 5 mm bajo el foramen magno^{11,12}. En sólo uno de los 23 pacientes el estudio de imagen cerebral se realizó antes del advenimiento de la resonancia magnética cerebral y se hizo mediante tomografía axial simple con contraste computada de sistema nervioso central, con cortes de 1 cm de silla turca y región supraselar.

Estudio molecular. Se obtuvo una muestra de ADN genómico de sangre mediante extracción por técnica estándar, previo consentimiento de los padres de los pacientes. Este procedimiento se realizó en el Instituto de Investigaciones Materno Infantil (IDIMI) en Chile. Posteriormente, pre-

vio consentimiento de los pacientes o de los padres/tutores, las muestras fueron enviadas al Servicio de Endocrinología del Hospital de Clínicas de Sao Paulo, Brasil, para realizar el estudio molecular. Mediante PCR fueron amplificados con partidores intrónicos los tres exones codificantes para PROP1 y los 4 exones codificantes para el marco de lectura de HESX1¹³⁻¹⁵. Mediante esta misma técnica, 6 exones de LHX4 con sus correspondientes secuencias intrónicas, se amplificaron con partidores intrónicos, con el primer estudio para la mutación IVS4-IGTC de LHX4 de acuerdo a técnicas validadas previamente publicadas¹⁶.

RESULTADOS

De un total de 23 pacientes evaluados, 12 de ellos eran de sexo masculino (52% del grupo). El 30% de los pacientes fueron prematuros, con un solo caso menor de 32 semanas (26 semanas). Nueve de los 23 (39%) fueron clasificados como pequeños para la edad gestacional, con un peso al nacer menor al percentil 10, siendo 3 de éstos, prematuros. Sólo un paciente del grupo fue postérmino y presentó asfixia perinatal (parto a las 42 semanas con APGAR 3 y 5 a los 5 y 10 min, respectivamente; en este paciente se encontró en neuroimágenes esquizencefalia y agenesia de septum pellucidum). Todos los pacientes nacieron por parto vaginal y ninguno de ellos en presentación podálica.

Cinco de 23 pacientes (22%) fueron evaluados en el periodo neonatal por la presencia de hipoglicemia. En el grupo restante, el promedio de edad en la primera consulta fue de 5,6 años, con un rango de 6 meses a 14 años. La principal causa por la cual los pacientes fueron derivados a endocrinología fue talla baja asociada a una disminución en la velocidad de crecimiento (60% de los pacientes). Entre los 9 niños de sexo masculino que consultaron posterior al periodo neonatal por talla baja, se encontró micropene en 6 y criptorquidia en 5 de ellos (55%), respectivamente, presentando asociación de ambas condiciones en 3 de ellos. Cuatro pacientes fueron derivados por nistagmus, atrofia óptica o alteraciones en la línea media encontradas en las neuroimágenes, hallazgos compatibles con displasia septoóptica. De éstos, sólo 2 de ellos tenían talla

baja al momento de la primera evaluación por endocrinología. Uno de ellos fue derivado a los 2 años por talla baja y tenía asociada obesidad severa de difícil manejo, por lo que se consideró como diagnóstico probable, obesidad hipotalámica. Una vez realizado el diagnóstico de hipopituitarismo y comenzado el reemplazo hormonal con levotiroxina y hormona de crecimiento, a los 3 años esta obesidad se redujo.

De acuerdo a la presentación clínica, esta serie de pacientes se dividió en tres grupos: hipoglicemia

neonatal, talla baja o mal incremento ponderoestatural y sospecha de displasia septoóptica. El primer grupo conformado por 5 pacientes (4 varones) (Tabla 1), presentó hipoglicemia como síntoma de presentación principal, la que se presentó antes de las 12 h de vida en 80% de los casos y fue de difícil control en 40% de ellos. Dentro de este grupo, un niño nació prematuro de 30 semanas y pequeño para la edad gestacional. En todos los varones se encontró la asociación de micropene y criptorquidia. Uno de estos pacientes

Tabla 1. Características clínicas de 5 pacientes con presentación neonatal de panhipopituitarismo (a) y los 4 pacientes con derivación con observación de displasia septoóptica (b)

Edad	Motivo evaluación	Talla inicial (SDS)	Déficit endocrino asociado	Imágenes
10 h ^a	Hipoglicemia Nistagmus Micropene	-0,66	1 semana de vida: TSH, GH, LH, FSH, ACTH	NE
8 h ^a	Hipoglicemia Micropene Criptorquidia Facies hipofisaria	-1,06	1 semana de vida: TSH, GH, LH, FSH, ACTH	NE
8 h ^a	Hipoglicemia Micropene Criptorquidia Facies hipofisaria	1,06	1 semana de vida: TSH, GH, LH, FSH, ACTH	Hipoplasia hipofisaria
7 días ^a	Hipoglicemia recurrente Micropene Criptorquidia Facies hipofisaria	-4,83	TSH y GH : 2 años 12 años: ACTH 15 años: LH y FSH	Ectopia e hipoplasia neurohipofisaria
4 h ^a	Hipoglicemia refractaria de difícil manejo	0,33	1 semana de vida GH y ACTH 3 meses: TSH	Hipoplasia hipofisaria
10 años ^b	Estrabismo Talla baja	-2,38	10 años: TSH 16 años: GH, LH, FSH	Hipoplasia quisma óptico
10 meses ^b	Atrofia óptica Estrabismo Displasia septum pellucidum Hipotonía, RDSM	-1,95	15 meses: GH y TSH	Displasia en septum pellucidum y cuerpo calloso, atrofia óptica
6,5 años ^b	Estrabismo, nistagmus Facies hipofisaria	-1,35	7,5 años: GH y TSH 10 años: ACTH	Esquizencefalia Displasia de nervio óptico
4 años ^b	Talla baja Nistagmus y estrabismo	-4,14	4 años: TSH 4,5 años: GH 11 años: ACTH 15 años: LH y FSH	Esquizencefalia agenesia septum pellucidum

presentaba nistagmus detectado a las 2 semanas de vida, asociado a deficiencia completa adenohipofisiaria. Las tallas al nacer estuvieron en los 5 sujetos entre $-1,23$ DS y $1,13$ DS. En cuanto al compromiso hormonal, en 3 de los 5 pacientes con debut neonatal, se encontró deficiencia combinada de hormonas hipofisiarias (LH/FSH/GH/TSH/ACTH). En los otros dos, se demostró deficiencia congénita de GH y TSH en un caso, con diagnóstico posterior de deficiencia de ACTH a los 12 años y de gonadotropinas a los 15 años. El segundo caso presentó deficiencia neonatal de GH y ACTH y 3 meses después se asoció la deficiencia de TSH.

El segundo grupo corresponde a pacientes que fueron derivados por nistagmus o estrabismo pesquisado al examen físico o alteraciones en el septum pellucidum, quiasma o nervio óptico o cuerpo calloso en las neuroimágenes (Tabla 1). Este grupo corresponde a 4 pacientes (17%). De estos casos, uno solamente era de sexo masculino. Solamente en tres de estos pacientes se encontró talla baja al momento del diagnóstico. El déficit inicial correspondió a déficit de GH y TSH en 2 pacientes y déficit de GH o TSH aislada al debut, en los otros 2 pacientes. En la progresión en el tiempo, el segundo déficit endocrino encontrado fue de ACTH y en 2 de las 3 pacientes que son mayores de 12 años, se ha diagnosticado deficiencia de gonadotropinas. Es interesante que una de las 4 pacientes que había sido derivada a estudio por esquizencefalia con agenesia de septum pellucidum, primero presentó un hipotiroidismo primario, apareciendo posteriormente deficiencia adenohipofisiaria completa.

Del total de pacientes de esta serie, 14 pacientes fueron derivados por talla baja y en 2 de los 4 pacientes derivados por sospecha de displasia septoóptica se encontró también talla baja al momento de la evaluación, conformando un grupo de 16 pacientes con talla baja al momento de la evaluación inicial (Tabla 2). En este grupo que constituye 69,5% del total de la serie evaluada, tres (19%) presentaban estrabismo y seis (38%) micropene, sin antecedentes de hipoglicemia en el periodo neonatal. Solamente dos casos fueron diagnosticados antes del año de vida. En dos pacientes con talla baja y micropene la primera evaluación fue a los 10,6 y 13,7 años, respectivamente. Al momento del diagnóstico de aquellos

pacientes que fueron evaluados por déficit estatural, la deficiencia de TSH se encontraba presente en forma aislada en 6 de los 16 pacientes (37,5%) y asociada a GH en 6 de los 16 (37,5%). El déficit inicial de GH sin déficit de TSH se encontró en 4 de 16 pacientes (25%). De estos 16 pacientes, el déficit asociado de ACTH se encontró en 8 pacientes o de LH/FSH en 6 de ellos. Asimismo, 11 tenían edad igual o mayor a 12 años y seis (54%) debieron iniciar sustitución hormonal por retraso puberal con confirmación de hipogonadismo hipogonadotrópico.

En nueve de los 23 pacientes de la serie (39%), se encontró una fascie característica dada por frente amplia y prominente, puente nasal deprimido y ligera desproporción craneofacial del tipo llamado "querubín". Estas características faciales eran acompañadas de manos ligeramente pequeñas, lo que configuraba un aspecto típicamente hipofisiario.

Tratamiento, talla final y estudio molecular. El déficit de estatura fue más severo a mayor edad de la primera evaluación por endocrinología. Al diagnóstico, el promedio de estatura en el grupo de pacientes evaluados fuera del periodo neonatal era de $-3,32 \pm 1,28$ DS y este déficit corregido con la talla media parental al diagnóstico era de $-1,8 \pm 1,5$ DS. De los 23 pacientes de esta serie, seis han logrado talla final con una estatura promedio de $-2,36 \pm 0,8$ DS. Sólo cuatro de ellos recibieron tratamiento con hormona de crecimiento (GH) (1 a 3 años) o péptidos relacionados con hormona de crecimiento (GRP) (total 5 años). Ambas terapias fueron administradas en forma intermitente y en dosis subóptimas por falta de recursos. Estos cuatro pacientes obtuvieron una estatura final de $-2,2 \pm 1$ DS. De los 17 pacientes que no han alcanzado su estatura final, 10 recibieron GH, pero en la mayoría, al igual que los casos anteriores, su uso ha sido en forma intermitente y por periodos de tiempo variable. Solamente hay 4 pacientes que la han recibido sin interrupción desde el diagnóstico, en dosis de 0,03 a 0,1 U/kg/día por 1,5 a 8 años. La mejoría en puntaje Z (DS) de estatura en este grupo respecto a su talla inicial es de $+0,58$ (1,5 años) a $+1,57$ DS (8 años).

Once de los 23 pacientes tienen una edad actual mayor de 12 años y en 55% de éstos se ha diagnosticado hipogonadismo hipogonadotrópico. En 19 de ellos se realizaron neuroimágenes (18 resonancia nuclear y 1 tomografía axial com-

Tabla 2. Características clínicas en 16 pacientes evaluados por talla baja en quienes se encontraron deficiencias hipofisarias múltiples durante el seguimiento

Edad	Motivo evaluación	T inicial SDS	Déficit endocrino	Imágenes
14 años	Micropene, criptorquidea	-2,05	14 años: GH y TSH 15 años: ACTH, LH y FSH	Ectopia neurohipofisaria
11 meses	Talla baja, micropene	-2,62	2,5 años: TSH 3 años: GH	Ectopia neurohipofisaria
6 meses	Desaceleración de crecimiento micropene, criptorquidea	-2	2 años: TSH 3 años: GH	Hipoplasia hipofisaria
13,7 años	Talla baja	-5,1	14,7: TSH 15: GH	Ectopia neurohipofisaria
8,3 años	Pubertad inicio tardío	-3,4	8 años: GH 9 años: TSH	NE
2 años	Talla baja, desaceleración de crecimiento, obesidad severa micropene, facies hipofisaria	-5,81	2,7 años: TSH y GH	Hipoplasia hipofisaria
2 años	Talla baja, retraso edad ósea, micropene, criptorquidia facies hipofisaria	-3,6	2 años: TSH 13 años: GH 20 años: LH, FSH y ACTH	NE
10,6 años	Talla baja, micropene, facies hipofisaria	-3,76	10,7 años: GH y TSH	Ectopia neurohipofisaria
4,5 años	Talla baja, criptorquidea facies hipofisaria	-2,66	4,5 años: TSH y GH 5,1 años: ACTH	Ectopia neurohipofisaria Disgenesia de cuerpo caloso
1 año	Desaceleración de crecimiento facies hipofisaria	-3,1	1 año: GH 2 años 7 meses: TSH	Hipoplasia hipofisaria malformación de Chiari I
7,6 años	Desaceleración de crecimiento	-5,5	8 años: GH 9 años: TSH 13 años: ACTH 15 años: LH y FSH	NE
3,5 años	Talla baja clitoromegalia	-2,7	2 años: TSH 4 años: GH 7,7 años: HSC late onset	Esquizencefalia Hipófisis normal
19 meses	Desaceleración de crecimiento hipoglicemia neonatal prolongada	-1,71	2 años: TSH, GH y ACTH	Hipoplasia neurohipofisaria
4 años	Diabetes insípida, talla baja, criptorquidea hipoglicemia/RM y síndrome convulsivo	-1,78	2 años: ADH 4 años: GH 16 años: LH/FSH 17 años: ACTH TSH a los 23 años normal	Ectopia hipofisaria silla turca vacía aracnoidocele
10 años	Estrabismo, talla baja, amenorrea primaria	-2,38	10 a: TSH 16 a: GH, LH, FSH	Hipoplasia de quiasma óptico
4 años	Nistagmus, estrabismo, talla baja	-4,14	4 años: TSH 4,5 años: GH 11 años: ACTH 15 años: LH y FSH	Esquizencefalia agenesia septum pellucidum

putada). Los hallazgos en estas imágenes fueron: 8 casos con hipoplasia hipofisaria, 7 pacientes con ectopia neurohipofisaria y 4 mostraron alteraciones en las vías ópticas o en el septum pellucidum. Cabe destacar que 3 pacientes tenían esquizence-

falia y 1 tenía una malformación de Arnold Chiari tipo 1. Catorce de los 23 pacientes (60%) en quienes se ha realizado estudio molecular para los genes PROP1, HESX1 y LHX3, hasta ahora no se han encontrado mutaciones (Tabla 3).

Tabla 3. Correlación entre las mutaciones reportadas a la fecha, con el déficit endocrino asociado y alteraciones radiológicas hipofisarias

Deficiencia hipofisaria	Neuroimágenes	Gen alterado
GH	Normal	GH-N
GH, parcial de PRL	Normal o hipoplasia adenohipofisaria	GHRH-R
GH, PRL, TSH	Normal o hipoplasia adenohipofisaria	POUF-1
GH, PRL, TSH, LH, FSH, ± ACTH	Normal o hipoplasia adenohipofisaria o hiperplasia adenohipofisaria	PROP-1
GH, PRL, TSH, LH, FSH, ACTH	Normal o hipoplasia adenohipofisaria, ectopia neurohipofisaria	HESX1
GH, PRL, TSH, LH, FSH	Hipoplasia o hiperplasia hipofisaria	LHX3
GH, PRL, TSH, LH, FSH, ACTH	Ectopia neurohipofisaria, alteraciones base de cráneo	LHX4
GH, PRL, TSH, LH, FSH, ACTH	Ectopia neurohipofisaria	SOX3

DISCUSIÓN

Presentamos características diagnósticas y del seguimiento de 23 pacientes con hipopituitarismo, dentro de los cuales el diagnóstico neonatal se realizó por la presencia de hipoglicemia y micropene, en un subgrupo minoritario de los pacientes estudiados. La hipoglicemia ocurre tanto por déficit aislado de GH o asociado a déficit de cortisol. En ambos casos, el mecanismo es la falla de las hormonas contrarreguladoras que tienden a aumentar la glicemia durante los períodos de ayuno. Nuestros pacientes no presentaron colestasia asociada al panhipopituitarismo neonatal, condición producida por disminución en el número de canalículos biliares secundaria a la deficiencia de hormona de crecimiento y a un retardo en la maduración de algunas enzimas necesarias para el metabolismo de ácidos biliares que requieren cortisol, tiroxina y hormona de crecimiento^{17,18}. El micropene se atribuye a deficiencia de la producción de testosterona cuando la deficiencia de gonadotropinas se origina desde el período fetal y también como evento asociado a la deficiencia de hormona de crecimiento aislada, ya que se puede encontrar en pacientes con síndrome de Laron¹⁹. En ocasiones, la alteración metabólica pasa desapercibida, pero puede aparecer un déficit neurocognitivo tardío como único signo. Es importante destacar que el principal síntoma de consulta a edades posteriores fue la talla baja, lo que repre-

senta un importante retraso en el diagnóstico. En este grupo de pacientes con deficiencia de GH, es importante buscar las deficiencias concomitantes de otras hormonas que pueden presentarse al diagnóstico o tardíamente, especialmente ACTH y gonadotropinas^{6,20}. Asimismo, los pacientes con displasia septoóptica fueron derivados en forma temprana a evaluación, lo que permitió que el déficit endocrino fuera detectado oportunamente. Es importante destacar que la displasia septoóptica puede no tener compromiso endocrino inicial y que éste puede desarrollarse en el largo plazo. No está claro el plazo de este seguimiento en caso de no detectarse déficit endocrino inicial, por lo que recomendamos al menos evaluación anual durante la niñez¹³.

Dentro de las alteraciones anatómicas encontradas en este grupo, se evidenció en las neuroimágenes presencia de hipoplasia hipofisaria, ectopia neurohipofisaria, esquizencefalia, hipoplasia del nervio óptico, agenesia del septum pellucidum y malformación de Arnold Chiari. Todas estas anomalías anatómicas pueden asociarse a deficiencias endocrinas específicas que se correlacionan con la ontogenia del desarrollo hipofisario, debidas a alteraciones en factores de transcripción^{6,8,16} (Figura 1). Las alteraciones anatómicas que cursan con adelgazamiento hipofisario o interrupción del tallo y ectopia neurohipofisaria con hipoplasia hipofisaria, tienden a tener mayor compromiso de ejes hormonales que las lesiones



Figura 1. Paciente con hipopituitarismo con déficit inicial de GH, diagnosticado a los 18 meses por desaceleración en la dinámica de crecimiento y facies hipofisaria, 1 año después se detectó déficit de ACTH.

que no comprometen el tallo o el volumen de la hipófisis de acuerdo la edad del paciente^{21,22}. Como se ha expuesto, el uso de neuroimágenes en la orientación diagnóstica del hipopituitarismo es muy importante. En nuestra serie, estas imágenes se encontraron alteradas en 100% de los pacientes. El hallazgo de ectopia neurohipofisaria hace necesario evaluar las características del tallo

hipofisario. Cuando éste se encuentra adelgazado o incluso seccionado, la deficiencia hipofisaria en general es menos severa que cuando aparece la ectopia neurohipofisaria asociada a un tallo hipofisario no visible, incluso después de realce con gadolinio²². Otro aspecto importante de destacar en el uso de las imágenes del sistema nervioso central es descartar malformaciones mayores del sistema nervioso central como esquizencefalia, holoprosencefalia, lizencefalia o lesiones tumorales, especialmente en escolares y adolescentes donde el craneofaringioma puede debutar con una clínica de hipopituitarismo^{23,24}.

En cuanto al estudio genético por biología molecular, se han descrito mutaciones en 6 genes responsables del desarrollo hipofisario en humanos que pueden dar origen a panhipopituitarismo congénito (Figura 1, Tabla 3). Una de ellas corresponde al espectro de presentación de la displasia septoóptica. Esta anomalía anatómica se ha asociado a mutaciones en el gen HESX1. Este gen aparece temprano en el desarrollo de la bolsa de Rathke, vesícula óptica y plegamiento y formación de la adenohipófisis. Se han descrito manifestaciones diversas como atrofia óptica aislada, alteraciones en cuerpo calloso y septum pellucidum, así como también alteraciones hipofisarias tales como ectopia hipofisaria con adelgazamiento del tallo hipofisario, hasta hipoplasia hipofisaria aislada. Puede cursar con deficiencia adenohipofisaria completa, pero la severidad y la expresión de la deficiencia absoluta puede ser progresiva en el tiempo¹³. Sin embargo, en series de pacientes con displasia septoóptica el hallazgo de mutaciones en este gen es bajo^{8,13}, por lo que se especula que

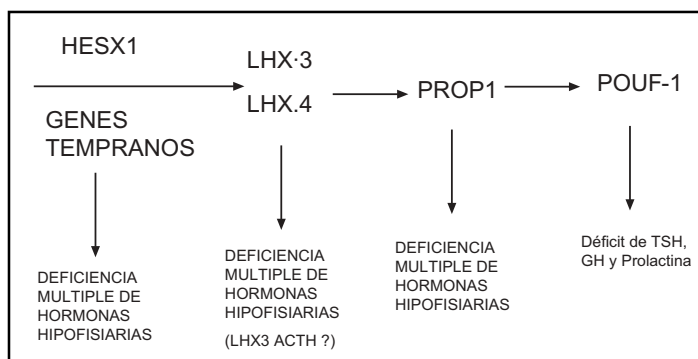


Figura 2. Ontogenia del desarrollo hipofisario.

existen otros genes involucrados en la patogenia de esta enfermedad^{2,13}. En el caso del PROP-1, que es la alteración genética más frecuente, el compromiso adenohipofisario es completo y siempre progresivo. La mutación del PROP-1 corresponde a 30%-60% de las mutaciones^{3,5,8,12} y es la única donde se han descrito *hot spots*. Las neuroimágenes en estos casos pueden mostrar atrofia hipofisaria y desarrollar en el tiempo un aumento de volumen hipofisario, que puede ser confundido con una masa tumoral. Esta masa desaparece posteriormente, dejando una hipoplasia hipofisaria residual. La segunda mutación en frecuencia corresponde a las alteraciones del POUF 1 (o PIT1) con 5%^{5,12}. Pacientes con mutaciones en el POUF1, presentan deficiencia de GH, TSH y prolactina (PRL). Es importante recordar que la deficiencia de TSH puede desarrollarse en el tiempo y no estar presente al momento del diagnóstico^{5,8,18,20}. Otras mutaciones de genes como SOX3, LHX4 y LHX3, se han publicado a la fecha como reportes de casos en series pequeñas en la literatura^{2,5,6,12}. En el caso de mutaciones de LHX3, sólo se han descrito 3 casos caracterizados por deficiencia de GH, TSH, LH, FSH y PRL y se asocian a disminución de la capacidad de rotación cervical²⁰, aunque en forma inconstante²⁵. En cuanto a las mutaciones de LHX4, éstas se caracterizan por compromiso adenohipofisario completo, asociado a malformaciones en la base de cráneo, especialmente fosa posterior pequeña, malformación de Chiari¹¹, ectopia o hipoplasia hipofisaria¹⁹. En algunos pacientes con síndrome de Rieger en los que hay deficiencia de hormona de crecimiento, se pueden encontrar alteraciones oculares, tales como adherencias entre el iris y el humor vítreo, que dan un aspecto rasgado del iris, junto a defectos de la acomodación ocular por alteraciones del aparato ciliar. Este síndrome se produce por alteración del PITX2, un gen temprano en la ontogenia del desarrollo neurohipofisario que actúa en conjunto con POUF-1. Además de las alteraciones oculares, estos pacientes presentan alteraciones dentales, hernia umbilical y lesiones en la zona perineal⁵. En nuestra serie, el rendimiento de la evaluación de mutaciones para hipopituitarismos fue bajo. Este hallazgo puede ser explicado por la presencia de sólo un caso familiar de los 23 casos evaluados ya que se sabe que ante casos esporádicos el rendimiento de los estudios moleculares de factores de

transcripción adenohipofisarios, disminuye. Sin embargo, un enfoque clínico apropiado sumado a neuroimágenes sugerentes puede racionalizar los recursos de estudio hacia el posible gen responsable^{5,6} (Figura 2).

Sumadas a las alteraciones genéticas descritas, se consideran causas probables de hipopituitarismo congénito el trauma en el momento del parto en aquellos recién nacidos por vía vaginal en presentación podálica y la asfixia perinatal severa². En esta serie, ninguno de los pacientes nació en presentación podálica, pudiendo descartarse ese factor asociado en estos casos. Osorio y cols, en una serie de pacientes en Brasil² en búsqueda de defectos moleculares asociados a panhipopituitarismo, encontraron ectopia neurohipofisaria como hallazgo frecuente en pacientes sin alteraciones en factores de transcripción. Estos pacientes tenían presentación esporádica de hipopituitarismo y en su serie, la incidencia de parto en presentación podálica fue mayor. Estos autores concluyen que la ectopia neurohipofisaria puede estar asociada a trauma selar, por estiramiento del tallo hipofisario. Esto es además reforzado por hallazgos en pacientes que han sido sometidos a cirugías de adenomas hipofisarios. En estos pacientes, la neurohipófisis reaparece posteriormente en el tercio medio del tallo hipofisario e incluso a nivel de la eminencia media con o sin diabetes insípida residual². En el caso que esta ectopia neurohipofisaria se asocie a alteraciones en la vía óptica o línea media, se puede orientar el diagnóstico hacia una displasia septoóptica, donde habitualmente se encuentra una deficiencia hipofisaria progresiva^{6,13}.

En conclusión, el diagnóstico del hipopituitarismo debe basarse en la sospecha clínica especialmente en el periodo neonatal frente a una hipoglicemia, ictericia prolongada con colestasia, o en casos de micropene o en alteraciones de línea media. El diagnóstico temprano evita la aparición de secuelas neurológicas visuales y cognitivas. El déficit de crecimiento, en especial si se asocia a un fenotipo característico ya descrito o micropene o criptorquidia, debe alertar la posibilidad de una deficiencia hipofisaria. Si el diagnóstico se realiza por talla baja durante la infancia, generalmente indica un retraso en el diagnóstico más que un inicio tardío de la deficiencia hormonal²⁶.

Es importante destacar que el déficit endocrino es variable y los grupos hormonales más comprometidos inicialmente son GH y TSH y posteriormente

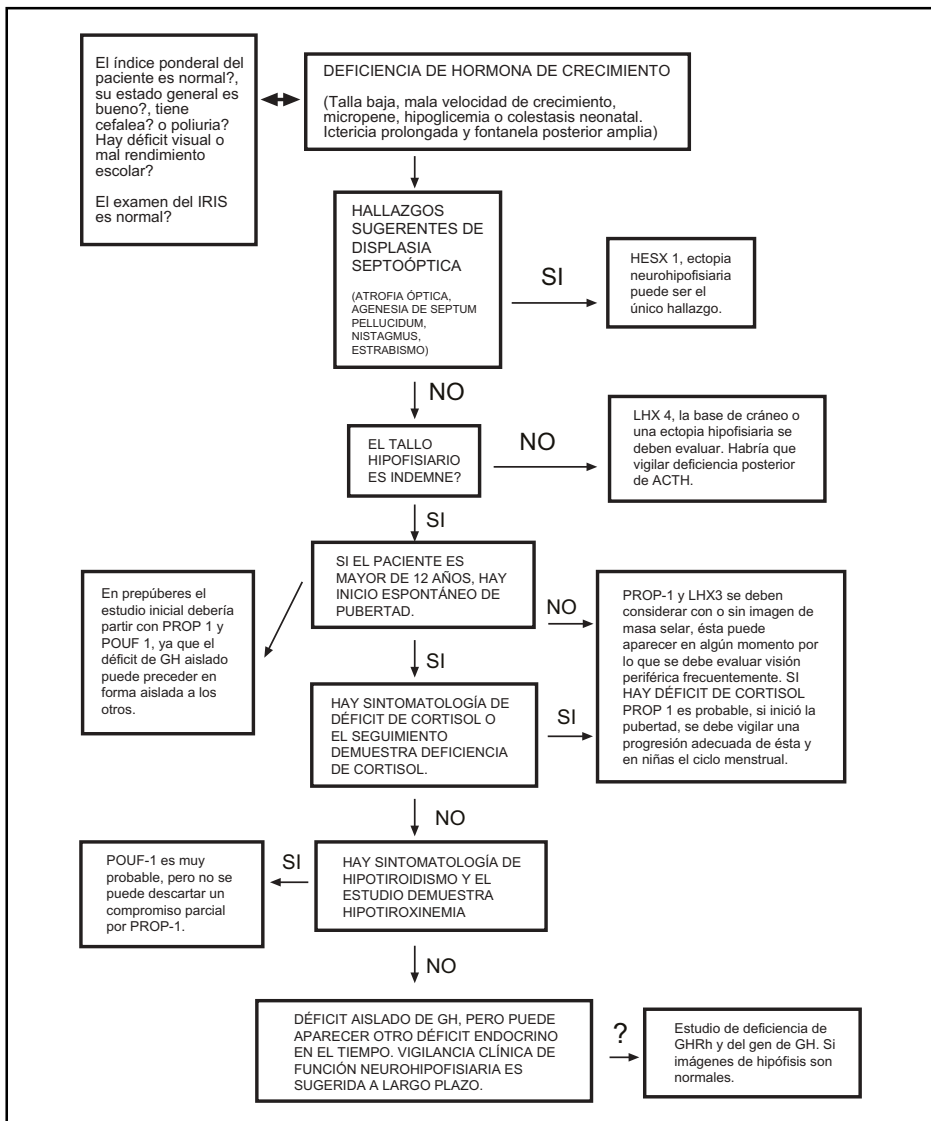


Figura 3. Secuencia de estudio sugerida para pacientes con hipopituitarismo. Modificado de Baumann¹ y Reynaud⁶.

ACTH o LH/FSH. El hipopituitarismo congénito no debe ser considerado una patología exclusiva de la primera infancia. Muchas veces, el déficit endocrino puede detectarse tan tarde como en la adolescencia, aunque es claro que a esta edad, una lesión grave de sistema nervioso central debe plantearse por anamnesis, examen físico y estudios de neuroimágenes, donde claramente la resonancia nuclear magnética es la técnica de elección.

El tratamiento del hipopituitarismo congénito, sigue los principios del manejo endocrinológico pediátrico. Considerando mantener un desarrollo pondoestatural, neuropsicológico y sexual adecuados, que permitan una capacidad reproductiva y desempeño acorde en la vida adulta. Finalmente pero no menos importante, disminuir los riesgos metabólicos y cardiovasculares a un nivel similar al de la población general sana.

REFERENCIAS

1. ASCOLI P, CAVAGNINI F. Hypopituitarism. *Pituitary* 2006; 9: 235-42.
2. OSORIO MG, SUEMI M, ALEXANDER AL, LATRÓNICO A, LEONARD SS, LETTE C ET AL. Pituitary magnetic resonance imaging and function in patients with growth hormone deficiency with and without mutations in GHRH-R, GH-1 or PROP-1 genes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5076-84.
3. LAMBERTS SW, DE HERDER WW, VAN DER LELY AJ. Pituitary Insufficiency. *Lancet* 1998; 352: 127-34.
4. BOUAZIZ H, KAFFEL N, CHARFI N, FOURATI M, ABID H, ABID M. Panhypopituitarism revealing metastasis of small-cell lung carcinoma associated with sarcoidosis. *Ann Endocrinol (Paris)* 2006; 67: 259-64.
5. BAUMAN G. Genetic characterization of growth hormone deficiency and resistance: implications for treatment with recombinant growth hormone. *Am J Pharmacogenomics* 2002; 2: 93-111.
6. REYNAUD R, GUEYDAN M, SAVEANU A, VALLETE-KASIC S, ENJALBERT A, BRUE T ET AL. Genetic screening of combined pituitary hormone deficiency: Experience in 195 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3329-36.
7. YAGI H, NAGASHIMA K, MAYAKE H, TAMAL S, ONIGATA K, YUTANI S ET AL. Familial congenital hypopituitarism with central diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 884-9.
8. RAINBOW LA, REEST SA, SHAIKH MG, SHAW NJ, COLET T, BARRETT TG ET AL. Mutation analysis of POUF 1, PROP 1 and HESX1 show low frequency of mutations in children with sporadic forms of combined pituitary hormone deficiency and septo-optic dysplasia. *Clinical Endocrinol (Oxf)* 2005; 62: 163-8.
9. KORNREICH L, HOREV G, LAZAR L, SCHWARZ M, SULKES J, PERTZELAN A. MR findings in growth hormone deficiency: correlation with severity of hypopituitarism. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998; 19: 1495-9.
10. FINK AM, VIDMAR S, KUMBLA S, PEDREIRA CC, KANUMAKALA S, WILLIAMS C ET AL. Age related pituitary volumes in prepubertal children with normal endocrine function: volumetric magnetic resonance data. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3274-8.
11. TUBBS RS, WELLONS JC, SMYTH MD, BARTOLUCCI AA, BLOUNT JP, OAKES WJ ET AL. Children with growth hormone deficiency and Chiari I malformation: a morphometric analysis of the posterior cranial fossa. *Pediatric Neurosurg* 2003; 38: 324-8.
12. DATTANI M, PREECE M. Growth hormone deficiency and related disorders: insights into causation, diagnosis and treatment. *Lancet* 2004; 363: 1977-87.
13. HELLSTRÖM A, ARONSSON M, AXELSON C, KYLLERMAN M, KOPP S, STEFFENBURG S ET AL. Children with septo-optic dysplasia - how to improve and sharpen the diagnosis. *Horm Res* 2000; 53 (suppl 1): 19-25.
14. CARVALHO LR, WOODS KS, MENDONÇA BB, MARCAL N, ZAMPARINI A, STIFANI S ET AL. A homozygous mutation in HESX1 is associated with evolving hypopituitarism due to impaired repressor-corepressor interaction. *J Clin Invest* 2003; 112: 1192-201.
15. ABRÃO MG, LETTE MV, CARVALHO LR, BILLERBECK AE, NISHI MY, BARBOSA AS ET AL. Combined pituitary hormone deficiency (CPHD) due to a complete PROP1 deletion. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65: 294-300.
16. MELO ME, MARUI S, CARVALHO LR, ARNHOLD IJ, LETTE CC, MENDONÇA BB ET AL. Hormonal, pituitary magnetic resonance, LHX4 and HESX1 evaluation in patients with hypopituitarism and ectopic posterior pituitary lobe. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66: 95-102.
17. CHOO-KANG LR, SUN CC, COUNTS DR. Cholestasis and hypoglycemia: manifestations of congenital anterior hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2786-9.
18. SHEEHAN AG, MARTIN SR, STEPHURE D, SCOTT RB. Neonatal cholestasis, hypoglycemia and congenital hypopituitarism. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992; 14: 426-30.
19. EGGERS M, AROS S, PÉREZ P, CASSORLA F. Talla baja por resistencia a la hormona de crecimiento. *Rev Chil Pediatr* 1993; 64: 32-5.
20. MULLIS PE. Genetic control of growth. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 11-31.
21. KANT SG, WIT JM, BREUNING MH. Genetic analysis of short stature. *Horm Res* 2003; 60: 157-65.
22. CHEN S, LEGER J, GAREL C, HASSAN M, CZERNICHOV 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: 2408-13.
23. GAREL C, LÉGER J. Contribution of magnetic resonance imaging in non tumoral hypopituitarism in children. *Horm Res* 2007; 67: 194-202.
24. ARGYROPOULOU M, KIORTSIS DN. MRI of the hypothalamic pituitary axis in children. *Pediatr Radiol* 2005; 35: 1045-55.
25. PFAEFFLE JJ, SAVAGE JJ, HUNTER CS, PALME C, AHLMANN M, KUMAR P ET AL. Four novel mutations of the LHX3 gene cause combined pituitary hormone deficiencies with or without limited neck rotation. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1909-19.
26. PENA-ALMAZAN S, BUCHLIS J, MILLER S, SHINE B, MACGILLIVRAY M. Linear growth characteristics of congenitally GH-deficient infants from birth to one year of age. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5691-4.