

## Reporte de Caso

# Panhipopituitarismo congénito secundario a interrupción del tallo hipofisario: informe de caso

## Congenital panhypopituitarism secondary to pituitary stalk interruption: case report

## Pan-hipopituitarismo congênito secundário na interrupção da haste hipofisária: relato de caso

*Sergio Agudelo P.*<sup>1</sup>

*María José Maldonado C.*<sup>2</sup>

*Ximena Tovar S., Claudia Marcela Salinas J.*<sup>3</sup>

### RESUMEN

La disrupción del tallo hipofisario es una patología infrecuente que causa hipogenesia de la pituitaria anterior y agenesia o ectopia de la hipófisis posterior. El diagnóstico se realiza tardíamente cuando aparecen mayores alteraciones antropométricas o disminuciones en la velocidad de crecimiento. Se estima que solo el 23% de los casos se diagnostica en el periodo neonatal, con lo cual se logra disminuir la mortalidad y morbilidades secundarias. Este estudio describe el caso de un recién nacido con hipoglicemia persistente desde el nacimiento, micropene e incisivo único central. Se solicitó resonancia magnética cerebral y determinación sérica hormonal para confirmar el diagnóstico de panhipopituitarismo congénito secundario a la disrupción del tallo hipofisario. Se inició el reemplazo hormonal de forma temprana.

**Palabras clave:** hipopituitarismo, adenohipófisis, hormona del crecimiento, recién nacido, hipoglicemia.

Recibido: 2014-08-14; aprobado: 2015-01-28

1. Médico, pediatra, neonatólogo, perinatólogo. Profesor, Universidad de La Sabana, Clínica Universidad de La Sabana. Chía, Colombia. Correo electrónico: sergioap@clinicaunisabana.edu.co

2. Médico, pediatra. Clínica Universidad de La Sabana. Chía, Colombia.

3. Médico, residente de Pediatría. Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana. Chía, Colombia.

## ABSTRACT

The disruption of the pituitary stalk is a rare disease that causes hypogenesis of the anterior pituitary and agenesis or ectopic posterior hypophysis. The diagnostic is carried out late, when greater anthropometric alterations or decreases in the growth speed materialize. Only 23% of the cases are diagnosed during the neonatal period, therefore decreased in mortality and secondary morbidities is achieved. This study describes the case of a newborn that had persistent hypoglycemia from birth, micropenis, and a single central incisor. A brain magnetic resonance and determination of serum hormones were requested to confirm the diagnostic of congenital panhypopituitarism secondary to the disruption of the pituitary stalk. Hormone replacement was initiated early.

**Key words:** hypopituitarism, anterior pituitary gland, growth hormone, newborn, hypoglycemia.

## RESUMO

A interrupção da haste hipofisária é uma patologia pouco frequente que causa hipogênese da pituitária anterior e agênese, ou ectopia, da hipófise posterior. O diagnóstico é realizado tardiamente quando aparecem maiores alterações antropométricas ou diminuições na velocidade do crescimento. Estima-se que apenas 23% dos casos são diagnosticados no período neonatal, com o que se atinge redução da mortalidade e morbidades secundárias. Este estudo descreve o caso de um recém-nascido com hipoglicemia persistente desde o nascimento, micro pênis e incisivo central único. Foi solicitada ressonância magnética cerebral e determinação sérica hormonal para confirmar o diagnóstico de pan-hipopituitarismo congênito secundário na interrupção da haste hipofisária. A reposição hormonal foi iniciada precocemente.

**Palavras-chave:** hipopituitarismo, adeno-hipófise, hormônio do crescimento, recém-nascido, hipoglicemia.

## INTRODUCCIÓN

Hablar de panhipopituitarismo congénito secundario a la interrupción del tallo hipofisario (PSIS) representa un reto en pleno siglo XXI cuando el auge tecnológico, genético y molecular permite tipificar entidades emergentes. Sin embargo, la poca incidencia de PSIS en el mundo favorece el desconocimiento de esta entidad y la insuficiencia de estudios cuantitativos que permitan identificar factores de riesgo y aspectos clínicos que lleven a sospechar este infrecuente diagnóstico, para así establecer un tratamiento oportuno capaz de disminuir el riesgo de mortalidad y morbilidades asociadas a largo plazo. Dada la poca existencia de estudios observacionales descriptivos y analíticos se puede considerar este informe de caso como un aporte a la literatura médica.

Esta entidad presenta una incidencia de 0,5/100.000 nacidos vivos (1); solo el 23% de los casos se diagnostica en el periodo neonatal, lo cual implica un incremento en las complicaciones posnatales hasta del 52%(2). Se define como un trastorno de la conexión entre la pituitaria y el hipotálamo, capaz de conducir anatómicamente a una hipogénese de la pituitaria anterior y agénese o ectopia de la hipófisis posterior.

Su presentación clínica es heterogénea: va desde el déficit de la hormona de crecimiento (GH) hasta múltiples deficiencias hipotalamopituitarias, siendo particularmente alarmante el déficit de corticotropina (ACTH) puesto que se relaciona con un índice de mortalidad más alto (1, 3). Teniendo en cuenta que de la sospecha clínica depende la confirmación diagnóstica, es fundamental determinar signos clínicos que obliguen a descartar esta entidad y así determinar la pertinencia de estudios imagenológicos y paraclínicos de extensión.

## REPORTE DE CASO

Recién nacido a término, con peso adecuado para la edad gestacional, fruto de primera gestación, madre de 17 años y padres consanguíneos (primos hermanos). Nace por cesárea secundaria a distocia de presentación y ruptura prematura de membranas con peso 3000 g y talla 48 cm. Presenta alteraciones craneofaciales dadas por hipertelorismo, frente amplia, puente nasal deprimido, presencia de incisivo central inferior y micropene de 1,2 cm (véase Figuras 1, 2 y 3).



Figura 1. Alteraciones craneofaciales



Figura 2. Incisivo central único



Figura 3. Micropene

Requiere hospitalización en unidad de recién nacidos durante quince días por hipoglucemias persistentes de difícil control asociadas a problemas para la succión y falla de medro. Dadas las características clínicas del paciente, se sospecha panhipopituitarismo congénito, por lo que se solicita resonancia magnética cerebral y determinación sérica hormonal (véase Tabla 1).

Hormona	Concentración	Valores de referencia
FSH	0,3 mUI/ml	0-0,5mUI/ml
LH	0,3 mUI/ml	2-12 mUI/ml
Testosterona	0,10 ng/ml	4-20 ng/ml
TSH	19,7 mUI/ml	1,36-8,8 mUI/ml
Prolactina	14,6 ng/ml	2,5-17 ng/ml
Cortisol AM	6,4 Ug/dl	7-23 Ug/dl
DHEA-S	4,2 Ug/dl	30-250 Ug/dl

Tabla 1. Resultados de concentraciones hormonales

Las concentraciones séricas hormonales comprueban la sospecha clínica de panhipopituitarismo con compromiso de los ejes: somatotro, gonadotropo tireotropo y corticotropo. La resonancia magnética cerebral determina la disrupción del tallo hipofisario como causa. En la Figura 4, imagen de resonancia magnética T1, se evidencia neurohipófisis ectópica proyectada sobre la porción posterior del quiasma (A); no se logra determinar el infundíbulo hipofisario (B) e importante aracnoidecele selar que desplaza la adenohipófisis en sentido posterior (C).



Figura 4. Resonancia magnética cerebral

Una vez establecido el diagnóstico y el compromiso de múltiples ejes, el paciente es remitido a endocrinología pediátrica para iniciar reemplazo hormonal con somatotropina, levotiroxina, fludrocortisona e hidrocortisona.

## DISCUSIÓN

El panhipopituitarismo congénito secundario a la interrupción del tallo hipofisario (PSIS) podría considerarse un diagnóstico reciente gracias a la introducción de la resonancia magnética, ya que los hallazgos imagenológicos permiten confirmar este diagnóstico. Sin embargo, no se puede olvidar que los diagnósticos surgen después de integrar una completa anamnesis y el examen físico, lo cual permite orientar una impresión diagnóstica y confirmarla con estudios de extensión.

Los factores de riesgo prenatales que demuestran mayor asociación con PSIS son la cesárea (56% pacientes) y la distocia de presentación (22% casos); también se ha señalado la asociación con sífilis congénita (2, 4, 5).

Muchas teorías han postulado el origen genético de esta entidad, aunque solo se han identificado mutaciones en pacientes con interrupción del tallo aislado o asociada a displasia septo-óptica a nivel del factor de transcripción HESX1 (3p21.2-2-p21.1) en pacientes con PSIS aislado y con PSIS asociado a displasia septo-óptica (5). Sin embargo, el estudio molecular relacionado con el desarrollo de la región hipotalámica sería una excelente opción para determinar la patogénesis de esta entidad y brindar un adecuado asesoramiento genético (4).

Desde el punto de vista clínico, el diagnóstico se realiza tardíamente después del primer año de vida, cuando aparecen mayores alteraciones antropométricas o disminuciones significativas en la velocidad de crecimiento (3). Debe sospecharse esta patología en el periodo neonatal cuando está presente la siguiente tríada: ictericia, hipoglicemia y microcefalia. Adicionalmente se pueden encontrar signos y síntomas inespecíficos como letargia, convulsiones, colestasis, dificultad para la alimentación, hiponatremia sin alteraciones del potasio, anomalías anatómicas como testículos no descendidos, micropene (pene  $\leq$  a 2,5 centímetros) y malformaciones

craneofaciales como el síndrome de incisivo único central (SIUM) que indica errores en el desarrollo de la línea media facial (2, 5).

Después de establecer la sospecha clínica por los hallazgos mencionados, es necesario realizar estudios imagenológicos y paraclínicos para confirmar este diagnóstico, así como la determinación sérica de las hormonas hipotálamo-pituitarias para establecer si solo existe déficit de hormona de crecimiento o se asocian otros déficit hormonales que requieran reemplazo.

Los estudios muestran que en el panhipopituitarismo congénito secundario a la interrupción del tallo hipofisario, el 100% de los casos presentan compromiso del eje somatotropo, el 95,8% del eje gonadotropo, el 81,8% del eje corticotropo y el 76,3% del eje tireotropo; en contraposición a estados de hiperprolactinemia evidentes en el 36,4% de los casos (1, 3, 5).

Finalmente, la variabilidad clínica y paraclínica de este síndrome se correlaciona con las múltiples variaciones imagenológicas a nivel cerebral que se evidencian en la resonancia magnética. Entre ellas se destacan: hipófisis anterior ausente o normal, lóbulo posterior de la hipófisis ectópico a nivel de la base del hipotálamo o a lo largo de todo el tallo hipofisario, aunque también puede estar ausente o normal, y forma del tallo hipofisario interrumpida, delgada, grande, ausente o normal (4, 5 6).

## CONCLUSIONES

Hablar de panhipopituitarismo congénito secundario a la interrupción del tallo hipofisario significa un enigma por los pocos estudios realizados en el mundo sobre las asociaciones genéticas, las manifestaciones clínicas y variabilidad paraclínica e imagenológica. Es necesario desarrollar estudios observacionales y experimentales que permitan establecer con mayor claridad la patogénesis de esta entidad. La poca evidencia existente debe permitir un análisis reflexivo e integral desde la edad neonatal a fin de establecer un diagnóstico oportuno.

La variabilidad del PSIS se encuentra determinada por múltiples aspectos, entre los cuales se incluyen tanto los antecedentes antenatales y neonatales como la aparición de los signos y síntomas que

tienen su principal asociación con la naturaleza de la deficiencia hormonal a nivel del eje hipotalamohipofisario (sea aislada o múltiple), así como las malformaciones sindrómicas u oftálmicas asociadas (5). Es fundamental diagnosticar el PSIS al nacer para evitar la hipoglicemia y la insuficiencia suprarrenal secundaria, a fin de disminuir los riesgos cerebrales y vitales asociados a corto y largo plazo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guo Q, Yang Y, Mu Y, Lu J, Pan Ch, Duo J et ál. Pituitary stalk interruption syndrome in chinese people: clinical characteristic analysis of 55 cases. PLoS ONE. 2013; 8(1):e53579. doi:10.1371/journal.pone.0053579.
2. Rodríguez O, Roldán M, Rodríguez A. Panhipopituitarismo congénito como parte del síndrome de incisivo único medial. An pediatr (Barc). 2011. doi: 10.1016/j.anpedi.2010.09.027.
3. Gascoin-Lachambre G, Brauner R, Duche L, Chalumeau M. . Pituitary stalk interruption syndrome: diagnostic delay and sensitivity of the auxological criteria of the growth hormone research society. PLoS ONE. 2011; 6(1): e16367. doi: 10.1371/journal.pone.0016367.
4. Pinto G, Netchine I, Sobrier ML, Brunelle F, Souberbielle JC, Brauner R. Pituitary stalk interruption syndrome: a clinical-biological-genetic assessment of its pathogenesis. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1997; 82 (10): 3450-54.
5. Pham L-L, Lemaire P, Harroche A, Souberbielle J-C, Brauner R. Pituitary stalk interruption syndrome in 53 postpubertal patients: factors influencing the heterogeneity of its presentation. PLoS ONE. 2013; 8(1): e53189. doi: 10.1371/journal.pone.0053189.
6. Triulzi F, Scotti G, Di Natale B et ál. Evidence of a congenital midlinebrain anomaly in pituitary dwarfs: a magnetic resonance imaging study in 101 patients. Pediatrics. 1994; 93: 409-16.