



Universitat Autònoma de Barcelona

## RESONANCIA MAGNÉTICA DE LA REGIÓN HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIA EN LA PATOLOGÍA ENDOCRINOLÓGICA DURANTE LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA

J. ELIDA VÁZQUEZ MÉNDEZ

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



**Universitat Autònoma  
de Barcelona**

**DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA**

**RESONANCIA MAGNÉTICA DE LA REGIÓN  
HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIA EN LA  
PATOLOGÍA ENDOCRINOLÓGICA DURANTE  
LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA**

**Tesis Doctoral presentada por  
J. ELIDA VÁZQUEZ MÉNDEZ**

**Para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía**

**Dirigida por  
Profesor Dr. Antonio Carrascosa Lezcano**

**Barcelona 2018**

**Don Antonio Carrascosa Lezcano**, Catedrático de Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona,

## **CERTIFICA**

Que *Josefa Élica Vázquez Méndez*, licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad de Oviedo ha realizado bajo mi dirección la presente Tesis Doctoral, titulada “Resonancia Magnética de la región hipotálamo-hipofisaria en la patología endocrinológica durante la infancia y adolescencia”.

El mencionado trabajo se encuentra en condiciones de ser presentado como Tesis para otorgar el grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Barcelona, 12 de septiembre del 2018

Fdo. **Antonio Carrascosa Lezcano**

**A José Ángel Jiménez**, mi marido, que colabora en mi trabajo en todas las maneras posibles, por todo su apoyo y cariño durante estos años. El mundo me parece mejor cuando tú estás cerca.

**A Marc y Judith**, mis hijos, por hacer más fructífera mi vida, por todas las alegrías y buenos momentos que me aportan, sois un estímulo constante para mí.

**A mis padres**, quienes siempre se sintieron orgullosos de mis logros profesionales y humanos. Os echo siempre de menos.

**Al resto de mi familia**, por arroparme con su cariño y comprensión en los momentos en los que más lo necesito.

## AGRADECIMIENTOS

Al **Prof. Dr. Antonio Carrascosa Lezcano**, catedrático de Pediatría de la UAB, director de esta tesis, por su apoyo y estímulo durante todos estos años, por darme la oportunidad de realizar esta tesis bajo su experto asesoramiento, por su amistad incondicional.

A la **Dra. Marian Albisu**, al **Dr. Miquel Gussinyer**, expertos endocrinólogos pediátricos del hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron, ya jubilados, por compartir conmigo todos los aspectos clínicos de incontables pacientes durante estos años, por su valiosa amistad e incondicional apoyo.

Al **Dr. Diego Yeste**, actual jefe de la Sección de Endocrinología pediátrica del hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron, por su experta visión clínica, así como por su colaboración y amistad durante estos años.

A la **Dra. María Clemente**, médico adjunto de la Sección de Endocrinología pediátrica del hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron, por su confianza en nuestros informes y apoyo inestimable.

A todos los pediatras que realizan los estudios endocrinológicos en pacientes pediátricos en hospitales comarcales, como la **Dra. Judith González**, del hospital de Palamós, o la **Dra. Consuelo Sánchez**, del hospital de Terrasa. Gracias por vuestra confianza en mis diagnósticos de imagen, bastantes de los pacientes que aquí se incluyen fueron aportados por vosotras.

A mis compañeros del servicio de Radiología pediátrica del Hospital Vall d'Hebron, especialmente a mis compañeros de Neurorradiología pediátrica, los **Dres. Ignacio Delgado y Ángel Sánchez-Montañez**, quienes han contribuido al estudio de numerosos pacientes con patología hipotálamo-hipofisaria, además de animarme a finalizar esta tesis. Gracias por vuestro soporte y amistad.

A mis mentores, **Javier Lucaya y Goya Enríquez**, quienes han contribuido de una manera extraordinaria a mi vocación y formación como radiólogo pediátrico.

A nuestro equipo técnico y de enfermería, sin ellos nada de esto hubiera sido posible. Gracias Gemma, Juanfra, Dolors y tantos otros.

A todos los pacientes y sus familiares que nos enseñan cada día a ser mejores profesionales y, aún más, a ser mejores personas.

A todos los que he nombrado y a muchos otros, mil gracias.

# ÍNDICE DE CONTENIDOS

# Páginas

<b>I. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
1. LA RESONANCIA MAGNÉTICA.....	3
2. ANATOMÍA NORMAL DEL EJE HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIO...	8
3. VARIANTES DE DESARROLLO .....	11
4. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	12
<b>II. JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>12</b>
<b>III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....</b>	<b>18</b>
<b>IV. MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>21</b>
<b>V. RESULTADOS GLOBALES .....</b>	<b>23</b>
<b>VI. HIPOPITUITARISMO .....</b>	<b>26</b>
1. INTRODUCCIÓN .....	27
2. HIPOPITUITARISMO IDIOPÁTICO .....	28
3. DIAGNÓSTICO .....	30
4. NUESTRA SERIE .....	32
5. CASOS REPRESENTATIVOS .....	34
6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	38
<b>VII. SÍNDROME DIENCEFÁLICO .....</b>	<b>39</b>
1. DEFINICIÓN .....	40
2. CASOS REPRESENTATIVOS .....	41
3. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	43

<b>VIII. TRASTORNOS DE LA PUBERTAD .....</b>	<b>44</b>
1. INTRODUCCIÓN.....	45
2. PUBERTAD PRECOZ.....	46
3. .	
4. PUBERTAD RETRASADA .....	48
5. REFERENCIAS .....	49
6. CASOS REPRESENTATIVOS .....	50
<b>IX. DIABETES INSÍPIDA CENTRAL .....</b>	<b>54</b>
1. INTRODUCCIÓN.....	55
2. DIABETES INSÍPIDA CENTRAL EN PEDIATRÍA.....	57
3. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO .....	61
4. NUESTRA SERIE .....	62
5. REFERENCIAS .....	59
6. CASOS REPRESENTATIVOS .....	63
<b>X. TRASTORNOS HIPERSECRETORES .....</b>	<b>70</b>
1. INTRODUCCIÓN.....	71
2. PECULIARIDADES DE LOS ADENOMAS PITUITARIOS .....	72
3. NEUROIMAGEN EN LOS ADENOMAS .....	77
4. NUESTRA SERIE .....	79
5. REFERENCIAS .....	80
6. CASOS REPRESENTATIVOS .....	81
<b>XI. HALLAZGOS INCIDENTALS .....</b>	<b>85</b>
1. INTRODUCCIÓN .....	86
2. NUESTRA SERIE .....	88
3. CASOS REPRESENTATIVOS .....	90

4. REFERENCIAS .....	94
<b>XII. DISCUSIÓN .....</b>	<b>95</b>
<b>XIII. CONCLUSIONES .....</b>	<b>97</b>
<b>XIV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>99</b>

# I. INTRODUCCIÓN

## **I. 1. LA RESONANCIA MAGNÉTICA**

La Resonancia Magnética (RM) es el método de elección para la evaluación del eje hipotálamo-hipofisario en la infancia presentando numerosas ventajas sobre otras modalidades como son la ausencia de radiación ionizante, la alta resolución tisular o la capacidad multiplanar.

La RM se basa en la absorción y emisión de energía, dentro del rango de radiofrecuencia del espectro de radiación electromagnética. La radiofrecuencia es una radiación no ionizante, inocua para el organismo, a diferencia de los Rayos X que se utilizan en radiodiagnóstico convencional, TC y angiografía, que son radiaciones ionizantes con efectos biológicos.

### **HISTORIA DE LA RM**

Para introducir algunos aspectos históricos de la RM, cabe recordar que, en el año 1946, y de forma independiente, Felix Bloch y Edward Purcell descubrieron el fenómeno de la resonancia magnética, lo que les valió la concesión del Premio Nobel de Física en 1952. Durante el período comprendido entre 1950 y 1970, la resonancia magnética fue desarrollada y utilizada como un procedimiento de análisis molecular químico y físico. En 1971, Raymond Damadian demostró que los tiempos de relajación de resonancia magnética difieren entre los tejidos sanos y los tumorales, lo que motivó a los científicos a considerar la posibilidad de utilizar la resonancia magnética para la detección de enfermedad.

En 1975, Richard Ernst propuso el procedimiento actual de obtener imágenes de RM, utilizando gradientes de campo magnético en los tres ejes del espacio para efectuar codificación de frecuencia y de fase, utilizando la transformada de Fourier para obtener las imágenes de RM; esta contribución de Ernst, unida a sus investigaciones sobre análisis espectroscópico por resonancia magnética nuclear, le valió el Premio Nobel de Química de 1991.

Posteriormente Peter Mansfield, físico británico, fue Premio Nobel de Medicina en 2003 por sus descubrimientos relativos a la obtención de imágenes mediante resonancia magnética, premio que compartió con el químico estadounidense Paul Lauterbur. Fue en 1977 cuando Mansfield publicó la que se conoce como primera imagen seccional de una región de la anatomía humana: un dedo.

En 1981 el primer prototipo de tomógrafo RM llega a un hospital, el Hammersmith de Londres, siendo el Dr. Greame M. Bydder el primero en publicar su experiencia sobre las 1.000 primeras exploraciones en humanos. A partir de esta década de 1980 comenzó la paulatina implantación de la RM en la práctica clínica.

El 14 de diciembre de 1983, en el Centre Diagnóstico de Pedralbes de Barcelona, se obtuvo la primera imagen humana mediante Resonancia Magnética en nuestro país. La segunda máquina se instaló en Madrid dos años más tarde.

### **RM EN LA REGIÓN HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIA**

La RM de hipófisis clásicamente incluye imágenes T1 en los planos sagital y coronal sin y con contraste. La administración de contraste paramagnético permite valorar mejor el parénquima glandular y delimitar el tallo hipofisario. Las imágenes T2 ofrecen información adicional en la caracterización de posibles tumores en esta región.

El protocolo de estudio de RM de hipófisis debe incluir imágenes T1 en los planos sagital y coronal, con cortes de alta resolución (2-3 mm), sin contraste y eventualmente con la administración del mismo, ya que mejora la valoración del parénquima y la delimitación del tallo hipofisario. Las imágenes T2 ofrecen información adicional en la caracterización de los tejidos en esta región anatómica. Es recomendable realizar una secuencia potenciada en T2, en el plano axial, de todo el cerebro, para detectar anomalías asociadas.

Nuestro protocolo de estudio de la región hipotálamo-hipofisaria ha sido modificado en estos últimos años debido a la aparición de nuevas secuencias, de modo que actualmente se realiza la llamada "*Neuroimagen moderna del eje hipotálamo-hipofisario*", que incluye lo siguiente:

- Sagital MPR GRE, estudio 3D que permite reconstrucciones posteriores en planos sagital, coronal y axial, obteniendo imágenes de 1.5 mms.
- Sagital CISS 3D (TR = 11 ms, TE = 5 ms, matriz= 512 x 512, FOV =240 x 240)
- Axial FLAIR (Fluid-Attenuated Inversion Recovery) de todo el cráneo.
- Coronal T2 FES ("fast spin-echo") (TR = 5040 ms, TE = 115 ms, matriz= 512 x 512) centrado en la región sellar.
- Axial GRE T2\* ó SWI de toda el área craneal
- Sagital MPR GRE postcontraste
- Sagital +/- coronal T1 postcontraste con supresión grasa de la región sellar.

El tiempo total de adquisición varía entre 20 y 30 minutos. Los niños no colaboradores (aquéllos con edad inferior a 3-4 años) suelen necesitar sedación monitorizada por anestesista pediátrico.

## **I.2 ANATOMÍA NORMAL Y EMBRIOLOGÍA**

La glándula pituitaria o hipófisis es un órgano ovoide que se continua con el infundíbulo, un proceso cónico procedente del tuber cinereum. Se encuentra alojada dentro de la silla turca y está cubierto superiormente por un diafragma circular de duramadre, perforado centralmente por una abertura por la que pasa el infundíbulo. La glándula pituitaria consta de dos partes principales que difieren en su origen, estructura y función: la *adenohipófisis o lóbulo anterior* y la *neurohipófisis o lóbulo posterior*. Ambas partes incluyen parte del infundíbulo, que tiene una parte central infundibular llamada tallo pituitario, continua con la eminencia media del hipotálamo. Rodeando el tallo se encuentra la pars tuberalis, componente de la adenohipófisis (3, 4).

La *adenohipófisis* se divide en pars anterior o distalis y pars intermedia, separadas en la vida fetal y precoz postnatal por la fisura hipofisaria, un vestigio de la bolsa de Rathke, bolsa de la que se desarrolla la adenohipófisis. Normalmente obliterada en la

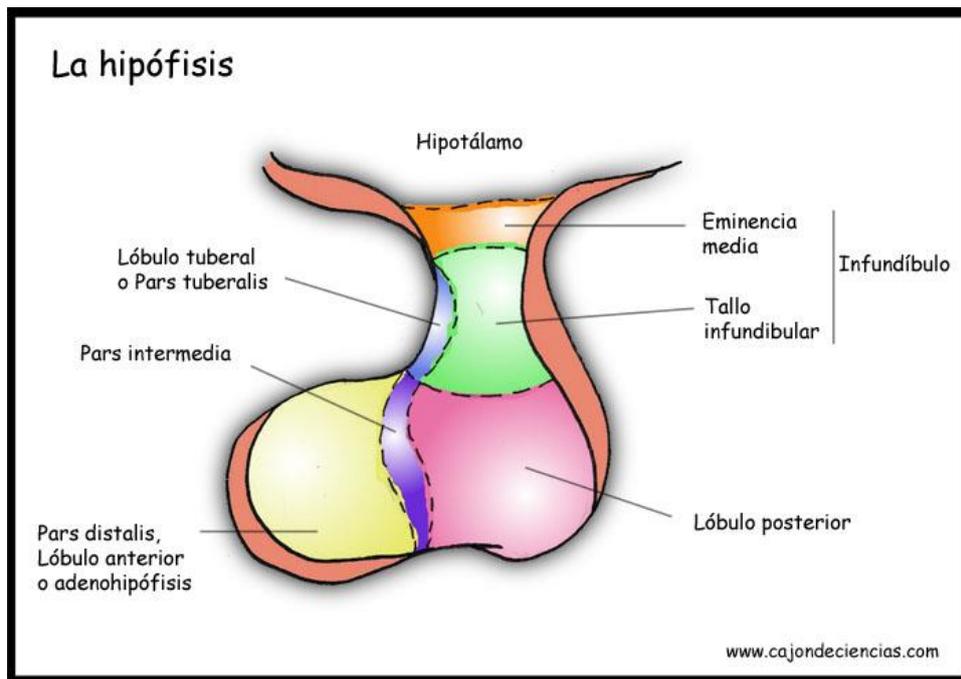
infancia, esta hendidura hipofisaria puede persistir a veces como un quiste de tamaño variable.

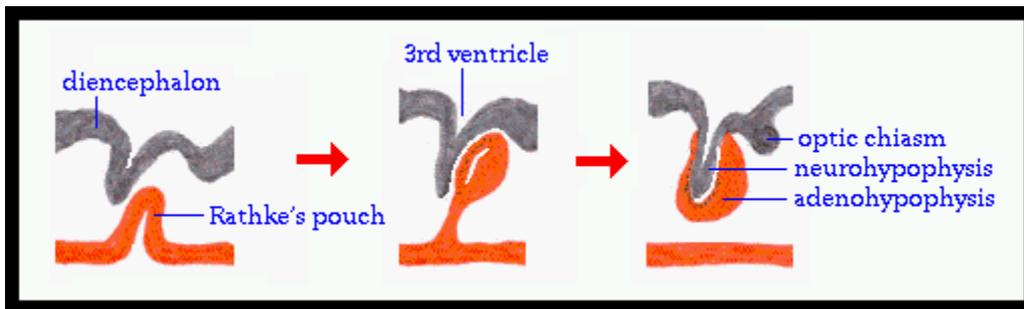
La hipófisis tiene un doble origen embriológico. Al principio de la gestación una evaginación del ectodermo bucal, la bolsa de Rathke formada en el día 28 de edad gestacional, da lugar a la adenohipófisis y, por otro lado, una evaginación neuroectodérmica del diencéfalo forma la neurohipófisis.

Diversos genes y correspondientes factores de transcripción que contribuyen al desarrollo embriológico y a la función definitiva de la glándula pituitaria anterior han sido identificados. Algunos tienen efectos globales sobre el desarrollo de la hipófisis, mientras que otros tienen influencias más limitadas (3-5).

### Como puntos a recordar de este apartado,

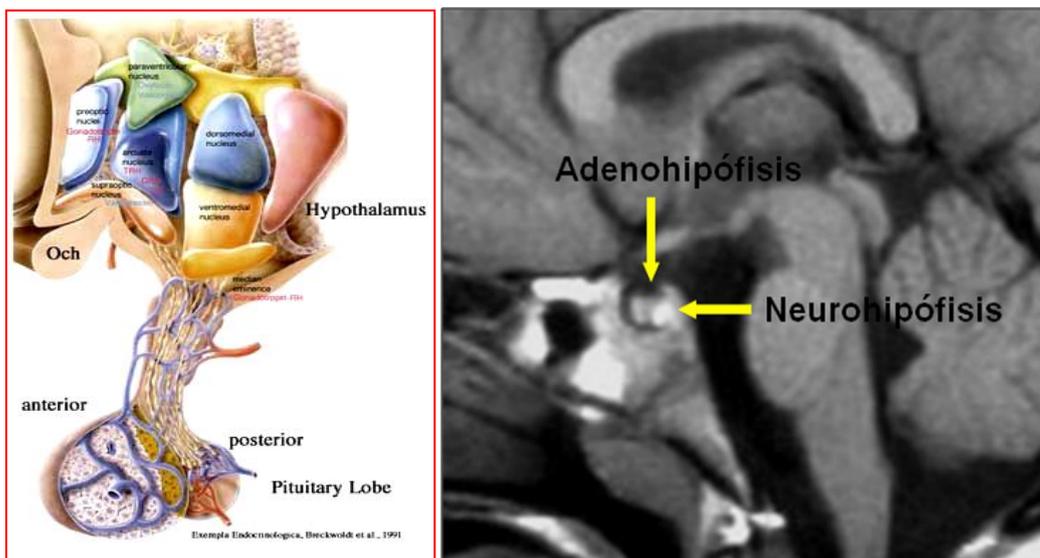
- La neurohipófisis incluye la pars posterior, el tallo pituitario y la eminencia media.
- La adenohipófisis, la cual constituye alrededor del 75% de la glándula, incluye la pars anterior, la pars intermedia y la pars tuberalis.





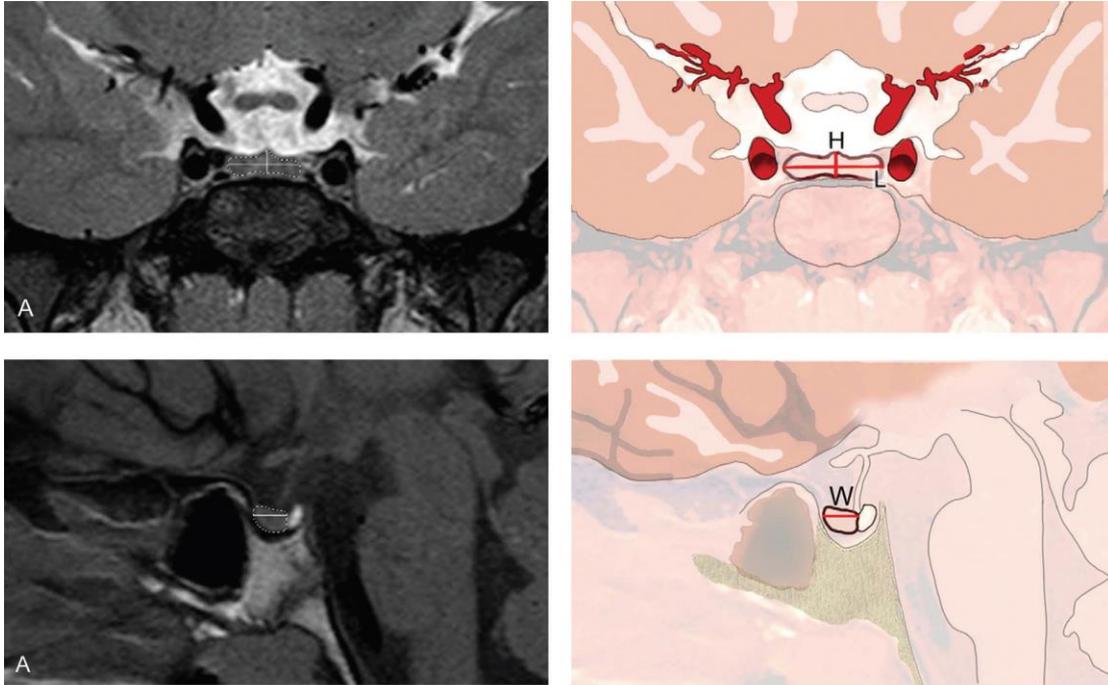
El hipotálamo es una fina capa de tejido que forma el suelo y las paredes laterales del tercer ventrículo, separando la cavidad ventricular de la cisterna supraselar. Su superficie inferior, llamada tuber cinereum, es una cresta de materia gris que se extiende desde el quiasma óptico anteriormente a los cuerpos mamilares posteriormente.

La adenohipófisis se conecta con el hipotálamo a través del sistema porta hipofisario por el que circulan las sustancias hipotalámicas que estimulan o inhiben la secreción de hormonas hipofisarias. La neurohipófisis está constituida por la eminencia media o extensión caudal del hipotálamo, el infundíbulo, por el que los axones de las células neurosecretoras hipotalámicas transportan dos hormonas principales, la vasopresina y la oxitocina, y el lóbulo posterior hipofisario que funciona como un reservorio hormonal (5).

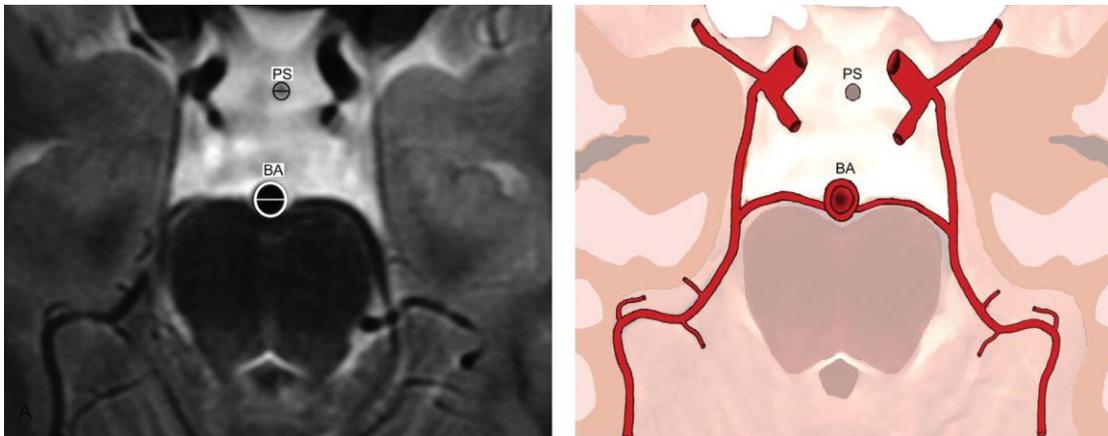


Los datos sobre los diámetros normales de la glándula y el tallo pituitarios son limitados, especialmente en niños. Hay diferentes estudios que miden el volumen glandular en las imágenes de RM (6-9). Así, por ejemplo, siguiendo el artículo de Sari S, Sari E, Akgun V, et al. (10), mediremos la glándula en planos sagital y coronal, calculando posteriormente el volumen total con la fórmula siguiente,

$$\text{Altura} \times \text{anchura en coronal} \times \text{anchura en sagital} \times 0,5$$



**(A) Altura y anchura de la glándula pituitaria en el plano coronal. (B) Ancho de la glándula pituitaria en el plano sagital.**



**(C) Tallo pituitario y arteria basilar en plano axial.**

Los resultados en un total de 517 niños de todas las edades quedan reflejados en la tabla siguiente,

**Table 1** Pituitary gland diameters and volumes; pituitary stalk/basilar artery (PS/BA) ratio in girls.

Age	n = 261	Pituitary height	Pituitary coronal width	Pituitary width	Pituitary volume	PS/BA
<1	14	3.81±0.68	8.82±1.02	4.37±0.43	73.86±17.99	0.73±0.12
1	15	4.68±0.62	10.04±1.22	4.99±0.79	119.03±36.5	0.64±0.10
2	10	4.48±0.82	9.37±2.94	4.93±0.58	102.62±44.64	0.64±0.13
3	13	4.25±0.68	11.45±1.39	4.76±0.67	116.02±29.82	0.61±0.14
4	12	4.37±0.92	11.30±1.81	5.85±0.61	141.83±28.92	0.62±0.14
5	14	4.96±0.91	11.29±1.48	5.67±0.84	158.81±40.88	0.61±0.08
6	12	3.82±1.06	11.58±1.67	5.40±0.72	121.41±45.29	0.62±0.13
7	14	4.26±1.25	12.30±1.53	5.44±0.50	146.39±55.40	0.60±0.10
8	13	4.63±1.30	11.84±1.82	6.11±0.81	167.23±55.98	0.59±0.10
9	10	4.43±0.92	12.96±1.84	5.99±0.89	172.44±56.35	0.65±0.13
10	10	5.09±1.36	11.81±1.69	6.19±1.05	191.87±80.94	0.59±0.13
11	11	4.75±0.76	13.26±1.59	6.22±1.16	198.92±61.80	0.65±0.10
12	13	4.92±1.51	13.13±2.02	6.91±1.09	238.57±144.5	0.65±0.15
13	21	6.15±1.09	14.21±2.32	7.43±1.27	329.75±105.01	0.62±0.13
14	16	6.00±1.02	14.50±1.21	7.26±1.05	320.87±99.41	0.64±0.10
15	17	6.18±1.01	13.62±1.90	7.57±0.84	325.54±106.96	0.61±0.11
16	18	7.42±1.18	13.93±1.53	6.14±1.02	318.37±83.33	0.65±0.13
17	17	8.09±1.23	13.69±2.08	5.82±1.26	323.57±97.45	0.63±0.14
18	11	8.48±1.08	13.95±1.89	5.90±1.09	349.95±93.77	0.65±0.15

**Table 2** Pituitary diameters and volumes, pituitary stalk/basilar artery (PS/BA) ratio in boys.

Age	n = 256	Pituitary height	Pituitary coronal width	Pituitary width	Pituitary volume	PS/BA
<1	13	3.91±0.75	9.62±1.06	4.68±0.59	88.70±25.71	0.65±0.12
1	14	3.77±0.50	10.02±1.77	4.83±0.67	92.64±31.24	0.63±0.05
2	13	4.17±0.77	11.22±1.48	5.48±2.06	127.94±51.03	0.62±0.09
3	11	4.50±0.81	10.47±0.89	5.00±0.83	118.67±34.67	0.60±0.06
4	14	4.63±0.96	11.69±1.09	5.41±0.94	147.79±48.61	0.64±0.08
5	15	4.32±0.80	11.99±0.96	5.89±0.93	153.79±39.68	0.59±0.08
6	10	4.56±0.89	11.00±1.62	6.31±0.96	157.54±43.52	0.62±0.10
7	17	4.59±1.20	11.97±1.30	5.90±0.66	163.25±51.52	0.60±0.09
8	11	5.05±0.75	11.75±1.55	6.47±0.92	195.21±61.63	0.58±0.08
9	12	4.14±0.87	12.66±1.98	5.90±0.52	153.77±39.95	0.56±0.11
10	12	4.24±1.20	12.62±1.80	6.26±1.09	167.81±63.37	0.57±0.13
11	13	4.45±1.14	12.57±1.39	6.04±0.99	171.11±59.81	0.56±0.11
12	15	4.22±1.17	13.04±1.88	6.19±1.21	172.82±71.92	0.60±0.12
13	10	5.33±0.81	13.55±1.06	6.53±0.56	237.32±52.65	0.64±0.11
14	17	5.24±1.08	13.66±1.79	6.59±1.16	237.17±78.71	0.60±0.09
15	14	5.05±1.62	13.77±1.34	6.58±1.59	242.39±124.01	0.60±0.15
16	22	5.13±1.22	13.73±1.31	7.20±1.13	256.29±91.66	0.67±0.11
17	11	5.24±0.88	13.62±1.54	8.12±1.32	286.88±63.11	0.67±0.12
18	12	6.19±0.88	12.98±1.94	7.46±1.07	305.43±98.30	0.70±0.12

ActiveWindow  
Microsoft

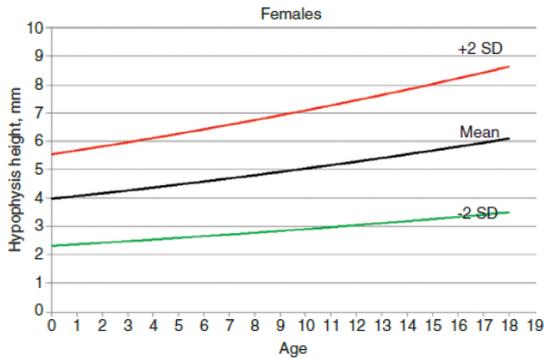


Figure 3 Pituitary height plotted against age for girls.

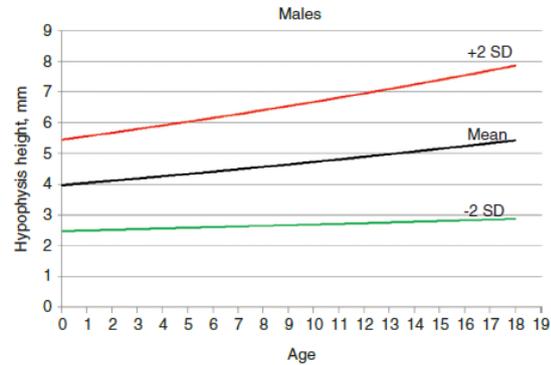
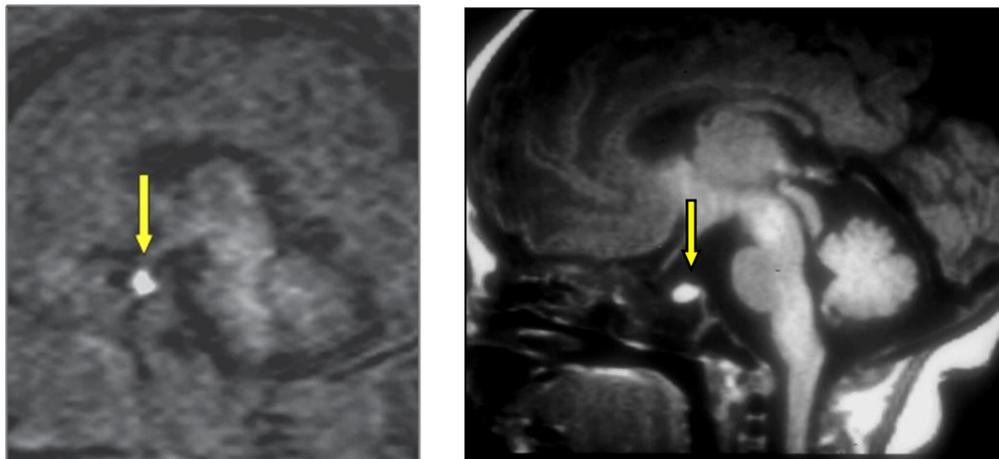


Figure 4 Pituitary height plotted against age for boys.

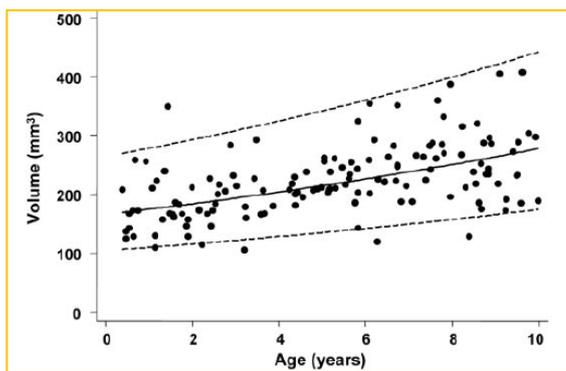
### I.3. VARIANTES DEL DESARROLLO

La glándula hipófisis en fetos y lactantes menores de 2 meses es globulosa e hiperintensa en las secuencias en T1, sin poder diferenciar adenohipófisis de neurohipófisis, apariencia que es atribuida a la intensa actividad celular glandular durante este período del desarrollo, con altos niveles de síntesis proteica (3, 4). Esta hiperintensidad de señal relativa de la adenohipófisis va disminuyendo durante el primero año de vida, probablemente por la disminución progresiva de niveles de la hormona de crecimiento (GH), secundariamente a la retroalimentación negativa del factor de crecimiento I insulina-like (IGF-I). Así mismo, el lóbulo posterior o neurohipófisis normal muestra una señal hiperintensa, atribuible a los fosfolípidos presentes en las membranas de las vesículas que contienen una proteína transportadora (neurofisina) y la hormona antidiurética (ADH). Entre los lóbulos anterior y posterior, se encuentra un lóbulo intermedio, la pars intermedia, que es vestigial, un sitio potencial para la formación de pequeños quistes de Rathke no funcionales (6-8).



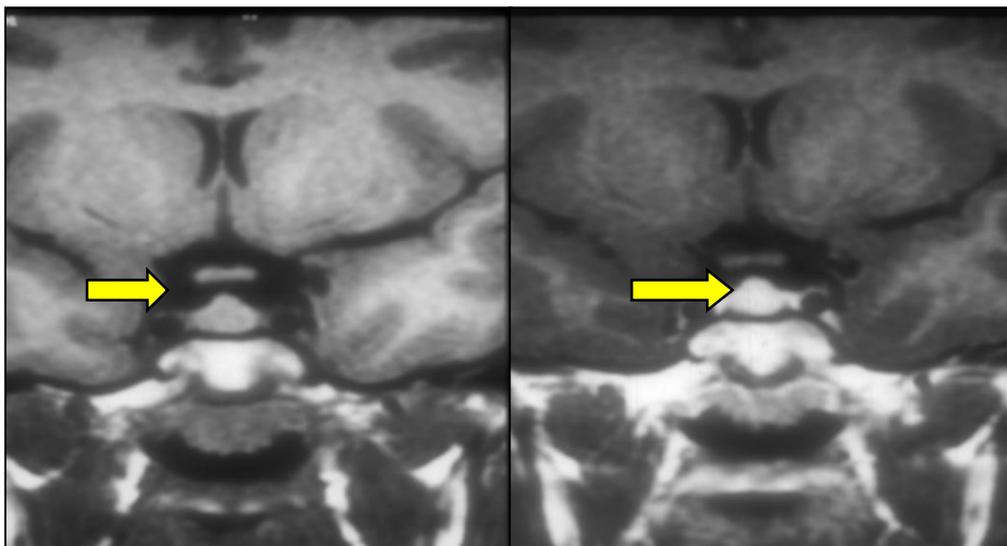
**Figura 1.** En los fetos y 2 primeros meses postnatales, toda la hipófisis es grande y brillante en T1 y no se diferencian los lóbulos anterior y posterior

Posteriormente, la altura de la glándula pituitaria va disminuyendo con la edad y el margen superior de la glándula se torna más aplanado. El tamaño posterior en la infancia puede ser variable y no siempre se correlaciona con la actividad hormonal, pero menos de 3 mm en altura o más de 5 mm es considerada sospechosa de patología. Para una referencia más exacta del tamaño pituitario normal según la edad hay excelentes artículos en la literatura correlacionando los tres diámetros, aunque el más utilizado es el diámetro vertical o altura, así como el volumen de la glándula, volumen que se calcula como el de un elipsoide (producto de los tres diámetros dividido entre 2 (9). El tallo pituitario no debería exceder 2-3 mm en su diámetro transverso.



$$\text{Volume} = (\text{length} \times \text{height} \times \text{width})/2$$

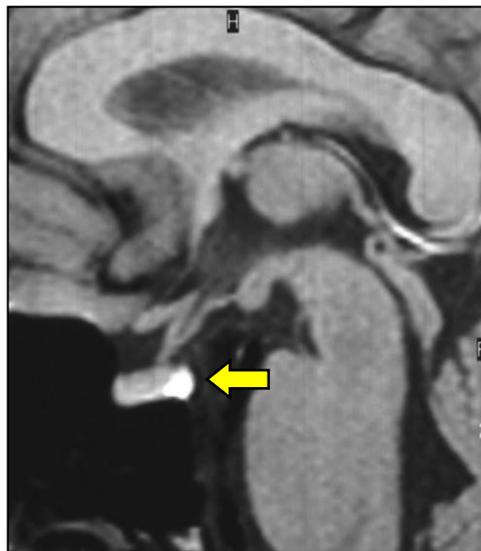
En la pubertad, se observa una hipertrofia hipofisaria fisiológica, con cambios en el tamaño y forma de la glándula (margen superior convexo) en las niñas y cambios sólo en el tamaño en los varones, alcanzando 7-8 mms en altura en niños y hasta 10 mms en niñas (4, 11).



**Figura 2.** La glándula aumenta en tamaño hasta la pubertad, alcanzando 7-8 mm en altura en niños y 10 mm en niñas. (a) Coronal T1. (b) Postcontraste.

Después de la pubertad, la hipófisis disminuye su tamaño y se visualiza la hiperseñal en T1 de la neurohipófisis en la parte posterior de la silla turca atribuida al acúmulo del complejo vasopresina-neurofina. Esta hiperseñal se considera un marcador de integridad funcional neurohipofisaria (12, 13).

La señal de la glándula hipófisis normal y del tallo hipofisario se refuerzan marcadamente por la inyección del medio de contraste intravenoso. Los lóbulos anterior y posterior difieren en su vascularización: las arterias hipofisarias superiores irrigan la eminencia media, mientras que la neurohipófisis y el tallo están irrigados por las arterias hipofisarias inferiores; los vasos portales hipofisarios irrigan el lóbulo anterior (3, 14).



**Figura 3. Presencia de neurohipófisis brillante en T1.** Marcador de integridad funcional neurohipofisaria, Imagen de RM T1 sagital.

La adenohipófisis contiene seis tipos de células diferentes que se caracterizan por su secreción hormonal: corticotropas, que secretan la hormona adrenocorticotropa o corticotropina (ACTH); somatotrofos, que secretan la hormona del crecimiento (GH); tirotrofos, producen la hormona estimulante de la tiroides o tirotropina (TSH); gonadotropos, secretan la hormona luteinizante (LH), hormona estimulante del folículo (FSH), y lactotropos, que producen prolactina (PRL). Las hormonas del lóbulo pituitario posterior incluyen la hormona antidiurética (ADH) o vasopresina y la oxitocina. Estas hormonas son sintetizadas por los núcleos hipotalámicos supraóptico y paraventricular, transportadas a través del axón, se almacenan en la neurohipófisis o lóbulo pituitario posterior, desde donde se liberan a la circulación general. El hipotálamo también segrega los factores tróficos y hormonas de liberación (RH) que regulan la función de la adenohipófisis (13-15).

#### I. 4. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Conlan R, Ernst R, Hahn DK, et al. Una ventana abierta a la curación de la mente y el cuerpo: El desarrollo de la resonancia magnética. *Beyond Discovery: The Path from Research to Human Benefit*. Academia Nacional de las Ciencias) de Estados Unidos.
2. Canals M Historia de la Resonancia Magnética de Fourier a Lauterbur y Mansfield: en ciencias, nadie sabe para quien trabaja. *Revista Chilena de Radiología*. 2008; 14(1); 39-45.
3. Alatzoglou KS, Dattani MT. *Early Human Development* 2009; 85:705–712.
4. Menor F. El eje hipotálamo-hipófisis en el niño: consideraciones de imagen. *Radiología*. 2005; 47(6):305-321.
5. Kollias SS, Ball WS, Prenger EC. Review of the embryologic development of the pituitary gland and report of a case of hypophyseal duplication detected by MRI. *Neuroradiology* 1995; 37:3-12.
6. Cox TD, Elster AD. Normal pituitary gland: changes in shape, size and signal intensity during the 1st year of life at MR imaging. *Radiology* 1991; 179:721–724.
7. Dietrich RB, Lis LE, Greensite FS, et al. Normal MR appearance of the pituitary gland in the first 2 years of life. *AJNR* 1995; 16:1413–1419.
8. Argyropoulou MI, Xydis V, Kiortsis DN, et al. Pituitary gland signal in pre-term infants during the 1st year of life: an MRI study. *Neuroradiology* 2004; 46:1031–1035.
9. Marziali S, Gaudiello F, Bozzao A, Scirè G, Ferone E, Colangelo V, et al. Evaluation of anterior pituitary gland volume in childhood using three-dimensional MRI. *Pediatr Radiol*. 2004; 34:547-551.
10. Sari S, Sari E, Akgun V, Ozcan E, Ince S, Saldır M, et al. Measures of pituitary gland and stalk: from neonate to adolescence. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2014; 27(11-12):1071-1076.
11. Elster AD, Chen MY, Williams DW 3rd, Key LL. Pituitary gland: MR imaging of physiologic hypertrophy in adolescence. *Radiology* 1990; 174:681-685.
12. Fujisawa I, Asato R, Nishimura K, et al. Anterior and posterior lobes of the pituitary gland: assessment by 1.5 T MR imaging. *J Comput Assist Tomogr* 1987; 11:214–220.
13. Loes DJ, Barloon TJ, Yuh WT, DeLaPaz RL, Sato Y. MR anatomy and pathology of the hypothalamus. *AJR Am J Roentgenol*. 1991; 156:579–585.
14. Delman BN. Imaging of pediatric pituitary abnormalities. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2009; 38:673–698.
15. Morana G, Maghnie M, Rossi A. Pituitary tumors: advances in neuroimaging. *Endocr Dev*. 2010; 17:160-174.

## **II. JUSTIFICACIÓN**

## II. JUSTIFICACIÓN

Esta tesis aporta una revisión general de la utilidad de la técnica de RM en las anomalías del eje hipotálamo-hipofisario en el grupo pediátrico y de sus principales aplicaciones en la clínica.

Para ello contamos con un centro hospitalario terciario, de referencia nacional en pacientes pediátricos con sintomatología endocrinológica que nos ha permitido ir aumentando la profundidad en el conocimiento de esta patología.



**Figura 4.** Vista del hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron

En nuestro servicio recibimos consultas continuas de los hospitales comarcales, con exploraciones de RM no indicadas, mal interpretadas, que aumentan el gasto sanitario, generando angustia innecesaria en el paciente o en sus progenitores, e incluso en los pediatras y endocrinólogos a cargo de estos pacientes. Ello viene condicionado porque estas exploraciones son realizadas por radiólogos generales que aplican los protocolos y diagnóstico diferencial de la edad adulta, sin tener en cuenta las variantes del desarrollo que se pueden ver en la edad pediátrica o las características clínicas específicas de este grupo de edad.

El niño no es un adulto pequeño, puede parecer un cliché, pero de hecho es la verdad básica. Niños y adolescentes sufren de enfermedades diferentes que los adultos y requieren terapias diferentes, así como aproximaciones de imagen diferentes. Las estrategias en el diagnóstico por la imagen son diferentes, a pesar de que las técnicas sean iguales o similares a aquéllas que se utilizando dentro de la radiología de adulto. La técnica de elección, algunos de los parámetros técnicos y los protocolos de seguimiento son diferentes en radiología pediátrica.

La primera diferencia es la seguridad en la radiación puesto que los niños son especialmente sensibles a la radiación ionizante. Los tejidos inmaduros son extremadamente sensibles a la radiación y no hay ninguna dosis de seguridad mínima

que se considere absolutamente inocua. Además, debido a la esperanza de vida más larga en niños, la dosis acumulativa de radiación natural y artificial implica un riesgo más alto por el desarrollo de enfermedades malignas. Una mejor protección empieza para minimizar o incluso evitar completamente el uso de ionizar radiación en niños. Esto, por un lado, significa supervisión y control estricto de las indicaciones de técnicas como el TC, y, por otro lado, cuando sea posible, el uso de exámenes no ionizantes como ultrasonidos o RM. Los exámenes de TC sólo tendrían que ser hechos si son absolutamente necesarios y si se hacen siempre con el uso de especial protocolos de bajo dosis, siguiendo el principio ALARA – “As Low As Reasonably Achievable”.



**Figura 5.** Sedación previa a la exploración de RM

La otra perspectiva de seguridad en el paciente pediátrico es la sedación-anestesia, muchas veces necesaria en la RM para conseguir una exploración de calidad en niños pequeños. Por ello, por la dificultad y riesgo que supone la sedación-anestesia, se deben evitar repeticiones innecesarias por una técnica inadecuada. Algunas medidas adicionales que pueden obviar la sedación incluyen protectores acústicos, crema anestésica para reducir el dolor de la venopunción, sueño natural para reducir la ansiedad y movimiento, o un adulto o miembro familiar que acompañe al niño durante el estudio. El personal técnico y de enfermería, así como un entorno adecuado, tienen que ayudar al paciente y al padre o guardián para sentirse seguro durante el examen de RM.

La RM del eje hipotálamo-hipofisario en pediatría presenta, por tanto, retos únicos que se relacionan principalmente con las diferencias anatómicas y del desarrollo, enfermedades características en este grupo de edad, parámetros fisiológicos diferentes, y los comportamientos típicos de los niños que limita la actuación adecuada en un estudio diagnóstico de RM. La información cuantitativa puede ser hoy día proporcionada por técnicas avanzadas de RM, como la difusión, la espectroscopia o la perfusión. Cada vez más, estas técnicas funcionales y cuantitativas están siendo incorporadas a los protocolos rutinarios o estándar.



**Figura 6. Equipo de retroproyección para mejorar la colaboración de pacientes y minimizar la sedación en RM.** Este equipo consta de un reproductor de DVD, un retroproyector y una pantalla semitransparente.



**Figura 7. Compañía de un progenitor en la RM.** Disminuye la ansiedad del niño durante la prueba.

Por todo lo dicho anteriormente, es necesario ser minucioso a la hora de plantearse el estudio del eje hipotálamo-hipofisario en un paciente pediátrico. Nuestro protocolo de estudio en nuestro hospital ha ido evolucionando a medida que hemos ido aprendiendo más de la anatomía, fisiología y fisiopatología de estas estructuras anatómicas.

Nuestro protocolo de RM incluía la obtención de cortes de 3 mm de espesor, con secuencias fast-spin-echo (FSE), ponderadas en T1 y T2, en planos sagital y coronal,

además de una secuencia de cortes axiales de 5 mm del encéfalo completo, ponderada en T2 y/o FLAIR. Las imágenes adicionales T1 tras la administración de contraste paramagnético, mejoraban la sensibilidad en la detección de lesiones glandulares y la visualización del tallo. Este protocolo ha ido evolucionando para incorporar nuevas técnicas, como son el uso preferencial por su mayor resolución de la RM de alto campo, 3 Teslas, secuencias de alta resolución como 3D GRE, o 3D CISS, o los estudios de difusión.

Una preocupación seria en los últimos años se refiere al uso de contrastes paramagnéticos (gadolinio) en el paciente pediátrico. Los casos descritos de fibrosis nefrogénica tras la administración de gadolinio hacen ser cautos en su uso, estando relativamente contraindicados en niños menores de 1 año.

A raíz de varios artículos que demostraban la permanencia de gadolinio en el cuerpo de los pacientes, incluyendo el cerebro, durante meses y hasta años después de recibir estos contrastes, la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) lanzó una advertencia respecto a los medios de contraste basados en gadolinio. El depósito de gadolinio no ha sido directamente relacionado con efectos adversos en los pacientes con función renal, pero entre los pacientes que se consideran que pueden tener un mayor riesgo de retención de gadolinio se incluyen los que requieren mujeres embarazadas y niños.

Existen dos tipos de contrastes según su estructura química: lineales y macrocíclicos (Tabla a continuación).

**Tabla 1. MCBG aprobados por la FDA\***

Nombre comercial	Nombre genérico	Estructura química
Dotarem†	gadoterato de meglumina	Macrocíclica
Eovist	gadoxetato disódico	Lineal
Gadavist†	gadobutrol	Macrocíclica
Magnevist	gadopentetato de dimeglumina	Lineal
MultiHance	gadobenato de dimeglumina	Lineal
Omniscan‡	gadodiamida	Lineal
OptiMARK‡	gadoversetamida	Lineal
ProHance†	gadoteridol	Macrocíclica

\*Los MCBG lineales depositan más gadolinio en el cuerpo que los MCBG macrocíclicos.

†Los niveles de gadolinio que permanecen en el cuerpo son MÁS BAJOS y similares después del uso de estos medios de contraste.

‡Los niveles de gadolinio que permanecen en el cuerpo son MÁS ALTOS después del uso de estos medios de contraste.

[www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM591270.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM591270.pdf)

Desde el descubrimiento del mayor depósito de gadolinio cerebral, muchos departamentos de radiología pediátrica se han alejado del uso de los contrastes lineales. Los niños, dada su larga esperanza de vida y potencial para la exposición repetitiva a estos contrastes, podrían ser más vulnerables a los efectos adversos. Aunque se requiere aún mayor investigación, particularmente sobre el depósito de gadolinio cerebral, como radiólogos pediátricos, es nuestra responsabilidad explicar y discutir estos temas con los pediatras de referencia (6).

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. U.S. Food and Drug Administration FDA drug safety communication: FDA evaluating the risk of brain deposits with repeated use of gadolinium-based contrast agents for magnetic resonance imaging (MRI). 2017. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm455386.htm>.
2. Pooley RA. AAPM/RSNA physics tutorial for residents fundamental physics of MR imaging. *Radiographics*. 2005; 25:1087-1099.
3. Slovis TL. Sedation and anesthesia issues in pediatric imaging. *Pediatr Radiol*. 2011; 41:514-516.
4. Grant PE, Matsuda KM. Application of new MR techniques in pediatric patients. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2003; 11:493-522.
5. Sundgren PC, Leander P. Is administration of gadolinium-based contrast media to pregnant women and small children justified? *J Magn Reson Imaging*. 2011; 34(4):750-757.
6. Rozenfeld MN, Podberesky DJ. Gadolinium-based contrast agents in children. *Pediatr Radiol*. 2018;48(9):1188-1196.

### **III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

## **III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

### **III.1 HIPÓTESIS**

La RM es la técnica de imagen de elección para la evaluación del eje hipotálamo-hipofisario en la infancia y adolescencia.

### **III.2. OBJETIVOS**

#### **- OBJETIVOS PRINCIPALES**

1. Evaluar las alteraciones encontradas en la Resonancia Magnética (RM) de la región hipotálamo-hipofisaria en niños y adolescentes remitidos por sospecha de patología desde el servicio de Endocrinología Pediátrica de nuestro centro terciario durante un período de 11 años (2007-2017).
2. Relacionar y clasificar los hallazgos encontrados por RM con las principales entidades patológicas o síndromes clínico-radiológicos (hipopituitarismo, trastornos del desarrollo puberal, diabetes insípida central y trastornos hipersecretorios).

#### **- OBJETIVOS SECUNDARIOS**

1. Poner de manifiesto que la RM es el método de elección para la evaluación del eje hipotálamo-hipofisario en la infancia y adolescencia, por sus numerosas ventajas como son la ausencia de radiación ionizante, la alta resolución tisular y la capacidad multiplanar.
2. Determinar el porcentaje de exploraciones negativas o que muestran sólo hallazgos incidentales, sin relación con la sintomatología referida.
3. Basándome en los puntos anteriores, establecer un protocolo moderno y actualizado de indicaciones de RM de la región hipotálamo-hipofisaria en la patología endocrinológica pediátrica.

## **IV. MATERIAL Y MÉTODOS**

## IV. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realiza un estudio observacional retrospectivo de las exploraciones de RM realizadas en el departamento de Radiología Pediátrica del Hospital Vall d'Hebron en un total de **279** niños y adolescentes enviados desde el servicio de Endocrinología pediátrica por trastornos hipotálamo-hipofisarios durante un período de 10 años (2007-2017).

Las exploraciones de RM fueron realizadas en tres aparatos de RM o imanes, dos de 1.5 Teslas –Magnetom y Avanto (Siemens, Erlangen, Germany)- y otro de 3.0 Teslas –Trio (Siemens, Erlangen, Germany).

El rango de edad de los pacientes incluye desde los 2 meses hasta los 22 años (media 9.63 años), siendo la distribución por sexos de 56.39% varones y 43.61% hembras.

Respecto a los síndromes clínicos, un 55% fueron remitidos por hipopituitarismo; 26% por trastornos de la pubertad; 8% presentaban diabetes insípida y un 11%, presentaban trastornos hipersecretorios (aumento de prolactina, ACTH, ó GH), con sospecha de adenoma pituitario u otro tipo de tumor

Los hallazgos de las exploraciones son correlacionados con los hallazgos clínicos y los parámetros hormonales referidos en la información suministrada por los endocrinólogos pediátricos.

Se realiza también un seguimiento de los pacientes con consulta de las historias clínicas digitales de nuestro hospital, así como en la historia acĺínica compartida.

Los resultados se agrupan en diferentes series de hallazgos y patología siguiendo los principales síndromes clínico-radiológicos. Se comparan dichos resultados con los reportados en la revisión bibliográfica de la literatura reciente.

Se completa la revisión con un apartado dirigido a los hallazgos incidentales, habitualmente quistes pituitarios, definiendo los criterios de RM útiles para un diagnóstico fidedigno de los mismos.

Este proyecto no ha sido financiado por ninguna entidad pública ni privada.

## **V. RESULTADOS GLOBALES**

Los principales **síndromes clínicos** o trastornos endocrinos incluyen:

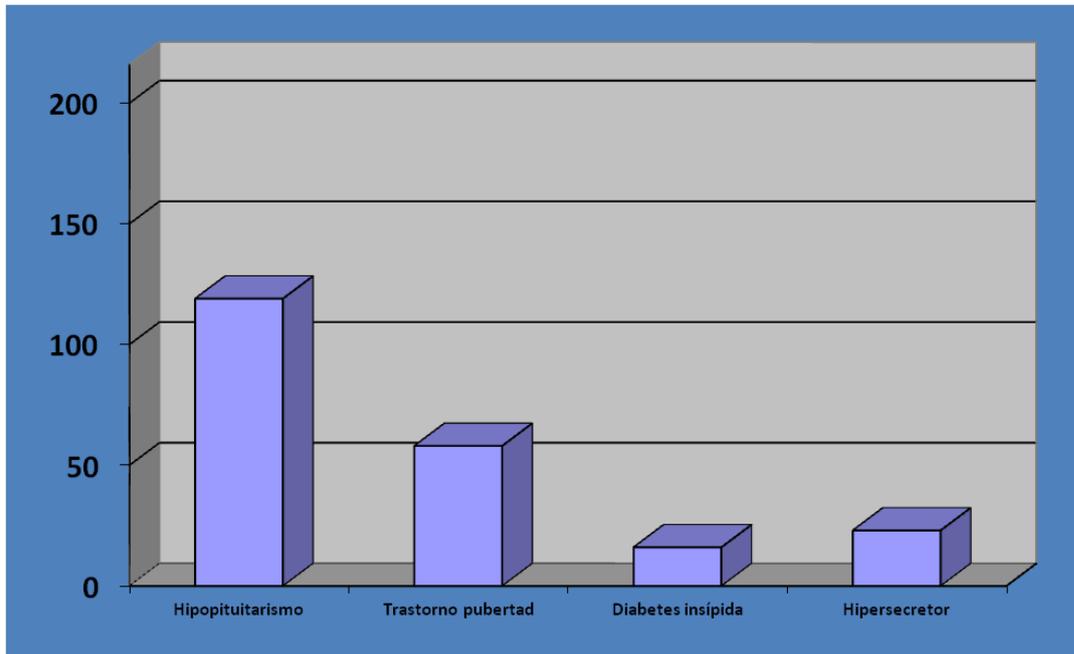
1. Hipopituitarismo
2. Síndrome diencefálico
3. Pubertad retrasada
4. Pubertad precoz
5. Diabetes insípida
6. Hiperpituitarismo o trastornos hipersecretorios.

- En la revisión retrospectiva de **279 pacientes** realizada:

- 56.39% eran de sexo masculino
- 43.61% eran de sexo femenino
- Edad: De 2 meses a 22 años (media 9.63 años)

- Los pacientes fueron referidos a la Unidad de RM por los **síntomas/síndromes** endocrinos siguientes:

- 154 pacientes (55%) por hipopituitarismo: 132 (47%) por déficit aislado de GH y 22 (8%) por déficits múltiples
- 72 pacientes (26%) trastornos de la pubertad: 53 (19%) pubertad precoz y 19 (7%) hipogonadismo
- 22 (8%) presentaban diabetes insípida
- 31 (11%), presentaban trastornos hipersecretorios (aumento de prolactina, ACTH, ó GH), con sospecha de adenoma pituitario u otro tipo de tumor.



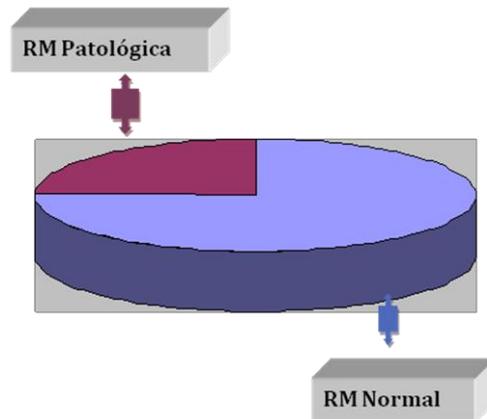
Hipopituitarismo	Trastorno pubertad	Diabetes insípida	Trastorno hipersecretor
154	72	22	31

La RM se clasificó como normal o con hallazgos de anomalías del eje hipotálamo-hipofisario, tales como,

- Malformaciones congénitas o de desarrollo, incluyendo la aplasia o hipoplasia hipofisaria, la neurohipófisis ectópica, la duplicación de la glándula pituitaria o el síndrome de la silla turca vacía
- Tumores, principalmente craneofaringioma, adenoma hipofisario, glioma hipotálamo-quiasmático, hamartoma hipotalámico o tumor de células germinales.
- Lesiones quísticas, como quistes de la bolsa de Rathke, quistes aracnoideos, o pequeños quistes de la pars tuberalis
- Lesiones inflamatorias y autoinmunes, como histiocitosis de células de Langerhans o hipofisitis linfocítica.

En nuestra revisión de **n= 279 pacientes**,

<b><i>RM Normal</i></b>	<b><i>Anomalías en RM</i></b>
<b>209 (75%)</b>	<b>70 (25%)</b>



De los **76 pacientes** en los que la RM demostró patología en la región hipotálamo-hipofisaria, la distribución de hallazgos fue la siguiente:

Hipoplasia	N. ectópica	Atrofia	Hipertrofia	Displasia SO	Ausencia neurohipófisis	Adenoma	Hamartoma
7	9	5	5	3	4	5	3

Craneofaringioma	Astrocitoma	T. Germinales	Quistes	Kallmann	Hemangioblastoma
4	3	3	15	3	1

## **VI. HIPOPITUITARISMO**

## VI. 1. INTRODUCCIÓN

La hipofunción de la hipófisis es un trastorno raro que puede ser parcial o completo (panhipopituitarismo). Está causado por diversos procesos que pueden afectar a la misma hipófisis directamente (hipopituitarismo primario) o al hipotálamo (hipopituitarismo secundario).

La presentación clínica de esta patología es variable y heterogénea, desde cuadros graves de hipoglicemia o colestasis neonatal, hasta presentaciones tardías en adolescentes que consultan con retardo puberal o adultos jóvenes, en quienes se diagnostica hipogonadismo hipogonadotrópico por presentar impotencia o infertilidad.

En este apartado hablaré en primer lugar del hipopituitarismo no tumoral, el cual incluye el déficit aislado de GH (“isolated growth hormone deficiency”, IGHD), la forma más común, con frecuencia idiopático, y el déficit combinado o múltiple (“Combined pituitary hormone deficiency”, CPHD o MPHD), con deficiencia de GH y al menos otra hormona de la adenohipofisis, menos frecuente que el déficit aislado.

### ETIOLOGÍA

Las principales causas del hipopituitarismo, se agrupan en:

#### A. Causas genéticas

##### 1.a. *Disfunción hipofisaria congénita:*

- aplasia/hipoplasia de hipófisis
- neurohipófisis ectópica
- síndrome de silla turca vacía
- anomalías del desarrollo cráneo-facial

##### 1.b. *Trastornos hereditarios asociados a insuficiencia hipofisaria:*

- mutaciones de los factores de transcripción que intervienen en el desarrollo y diferenciación de las células hipofisarias: PROP1, PIT1, HESX1, LHX3.
- síndromes que asocian déficit hormonal hipofisario: Lawrence-Moon-Bield, Prader-Willi, Kallmann

#### B. Causas adquiridas

- *Traumática:* resección quirúrgica, radioterapia, traumatismos craneales.
- *Infiltrativa o inflamatoria:* hipofisitis primaria o secundaria.
- *Infecciones:* tuberculosis, hongos...
- *Vascular:* aneurisma, apoplejía, diabetes, hipotensión, arteritis, drepanocitosis
- *Neoplásica:* adenoma hipofisario, craneofaringioma, hamartoma hipotalámico.
- *Funcional:* nutricionales, enfermedad grave, hormonal
- *Fármacos*

## VI.2. HIPOPITUITARISMO IDIOPÁTICO

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La deficiencia de hormona de crecimiento (GH) provoca manifestaciones clínicas distintas, según su etiología y la etapa del desarrollo, pero siempre existe un denominador común: retraso crónico de crecimiento asociado a baja talla armónica. El diagnóstico bioquímico está mal definido en función de la variabilidad de respuesta de GH a sus estímulos secretores y la falta de armonización de los ensayos bioquímicos que analizan las concentraciones de GH y de la hormona de crecimiento-Factor de crecimiento insulinoide tipo I (IGF-1). El diagnóstico molecular está bien definido para las mutaciones conocidas. A pesar de ello, hasta un 75% de los casos de deficiencia de GH se consideran idiopáticos

En el período neonatal, la deficiencia combinada típicamente se presenta con micropene, episodios de hipoglucemia y una hiperbilirrubinemia prolongada. Se asocia con la presentación de nalgas, los incidentes adversos en el embarazo y el ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales.

Aunque de estatura baja, los niños con hipopituitarismo conservan las proporciones entre los segmentos superior e inferior del cuerpo. La maduración esquelética, evaluada a través de la determinación de la edad ósea, es > 2 años inferior a la edad cronológica.

El panhipopituitarismo puede también presentarse asociado a colestasis. Existen diversas teorías patogénicas para explicar la disfunción hepática en forma de colestasis que acontece en muchos de estos pacientes. La mayor parte de los estudios experimentales sugieren 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/o funcionalidad del citoesqueleto hepatocitario. Con la terapia hormonal sustitutiva es posible revertir la colestasis y normalizar la función hepática, si bien la prontitud en el diagnóstico y el tratamiento constituye un factor fundamental en la rapidez de dicha resolución y en evitar la fibrosis hepática a largo plazo (1, 2).

. El gen codificante de la GH, denominado GH1, forma parte del conjunto génico de GH, localizado en el brazo largo del cromosoma 17 (17q22-24). Se conocen al menos cuatro tipos mendelianos de déficit de GH que varían en cuanto a la gravedad, el patrón de transmisión hereditaria, el gen afectado y la respuesta al tratamiento.

- La forma *IGHD tipo 1a* se hereda de manera autosómica recesiva y se debe a supresiones homocigóticas y mutaciones en el gen GH1 que conducen a una ausencia completa de la proteína GH del suero. La presentación clínica es una deficiencia grave de la hormona del crecimiento a partir de los 6 meses, si bien pueden presentar episodios de hipoglucemia grave durante el período neonatal.
- La forma *IGHD tipo 1b* también es autosómica recesiva y es causada por mutaciones en el gen GH1, o por mutaciones dentro del GHRHR (el gen que codifica el receptor de GHRH). El fenotipo clínico en IGHD tipo 1b es más leve.
- La forma *IGHD tipo 2* es un trastorno autosómico dominante causado por mutaciones en el gen GH1. La gravedad de la deficiencia de GH es muy variable. Si bien el nombre de la condición sugiere que solo se ve afectada la GH, en la práctica se ha informado la pérdida de otras hormonas hipofisarias, como TSH,

ACTH, prolactina y gonadotropinas, recomendando un seguimiento del paciente para identificar estas deficiencias hormonales adicionales.

- La *IGHD tipo 3* es de herencia recesiva ligada a X y en los varones afectados, la hipogammaglobulinemia es una constante que acompaña al déficit de GH (3, 4).

La deficiencia combinada de hormonas hipofisarias se caracteriza por presentar deficiencia de una o más de las hormonas tróficas hipofisarias (ACTH, TSH, FSH, LH y PRL) junto a la deficiencia de GH. El patrón de transmisión hereditaria es variado, incluyendo tanto el AR como el AD y el ligado al cromosoma X. Las alteraciones genéticas responsables de la mayoría de los casos han sido recientemente establecidas y consisten en mutaciones que afectan a distintos factores de transcripción hipofisarios implicados tanto en la regulación del desarrollo fetal de las distintas líneas celulares de la hipófisis anterior como en el control transcripcional del gen de GH (3).

TABLA 1. Genes y síndromes genéticos implicados en la deficiencia hipofisaria múltiple<sup>23</sup>.

Gen	Cromosoma	OMIM	Frecuencia	Tipo de herencia	Hormonas hipofisarias deficitarias	Anomalías adicionales
<i>LHX3</i>	9q34.3	600577 221750		Recesiva	GH, LH, FSH, PRL y TSH ACTH más tardío	Hipoplasia hipófisis anterior Distrés respiratorio; Sordera Columna cervical corta y rígida (limitación rotación del cuello)
<i>LHX4</i>	1q25	602146		Dominante Penetrancia variable	GH, TSH, LH, FSH y ACTH	Anomalías craneales y cerebelares
<i>HESX1</i>	3p14.3	601802 182230		Recesiva Dominante	GH, PRL, TSH, LH, FSH y ACTH	Displasia septo-óptica (asociada o no)
<i>PITX2</i>	4q25	601542 180500		Dominante	GH, PRL, TSH, LH, FSH	Hipoplasia hipófisis anterior Síndrome de Axenfeld-Rieger tipo 1: - malformación segmento anterior ocular - hipoplasia dental - anomalías cerebrales
<i>PROP1</i>	5q35.3	601538 262600	El más frecuente	Recesiva	GH, TSH, LH, FSH, PRL ACTH normal aunque algún paciente con cortisol bajo	
<i>POU1F1 (PIT1)</i>	3p11	613138 173110		Recesiva Alguna dominante	GH, TSH y PRL	
Microdelección incluye: <i>POU1F1</i> , <i>CHMP2B</i> , <i>VGLL3</i>	3p11.2-p.12.1				GH, TSH y PRL	Fenotipo similar a síndrome de Laron (frente abombada, raíz nariz plana, barbilla disminuida, esclerótica azul, acromicria) Discreto retraso mental
<i>SOX2</i>	3q26.3-q27	184429 164177		Dominante	GH, LH y FSH	Anoftalmia/microftalmia Retraso del desarrollo Atresia esofágica Sordera nerviosa
<i>OTX2</i>	14q21	613982		Dominante negativa	GH, TSH, LH, FSH y ACTH GH aislada Secreción hipofisaria normal	Malformaciones oculares graves
<i>GLI2</i>	2q14.2	165230 610829		Dominante	Déficit múltiple GH aislada en algunos	Neurohipófisis ectópica (frecuente) Holoprosencefalia (no siempre)
<i>TBCE</i>	1q42.3	604934 241410		Recesiva	GH, ACTH	Hipoparatiroidismo-Retraso-Dismorfia
Desconocido					Déficit múltiple	Agnesia arteria carótida interna Hipoplasia hipófisis anterior Silla turca plana, ausencia tallo hipofisario Neurohipófisis ectópica
Desconocido					GH, TSH, LH y FSH	Fenotipo de síndrome de Silver-Russell

Tabla de Ref. 1. Carrascosa A, et al. Revista Española de Pediatría 2013; 69(6): 286..

### VI. 3. DIAGNÓSTICO

Ante la sospecha de déficit de GH basada en los datos clínicos y auxológicos, para el diagnóstico hay que realizar determinaciones hormonales de GH tras estímulos, determinación de IGF1 e IGFBP3, si es necesario estudio de secreción nocturna de GH, y, ante la sospecha de déficit genético de GH, realizar los estudios moleculares oportunos. Ante toda situación de talla baja extrema en la infancia, es necesario determinar junto con la GH, la TSH y la prolactina, por si se trata mutaciones de los genes PIT1 o PROP1. En todos los casos se debe realizar RM craneal (1-3).

## DIAGNÓSTICO POR RM

Los artículos iniciales sugirieron que solo alrededor del 12% de los casos de deficiencia aislada de la hormona del crecimiento se asociaron con anomalías del hipotálamo o la hipófisis en la RM. Estudios más recientes han indicado que hasta el 26% de los casos se asocian con anomalías de RM, particularmente hipoplasia de la hipófisis anterior o neurohipófisis ectópica. La RM puede mostrar una hipoplasia pituitaria (40%), una neurohipófisis ectópica (40%), más común en múltiples déficits (49%), asociada a veces a otras anomalías (12%) como heterotopias periventriculares, o bien mostrar una hipófisis de tamaño normal. También pueden verse otras malformaciones más raras como displasia septo-óptica, céfalocele esfenoidal u holoprosencefalia (6-8).

La **agenesia** o ausencia de glándula pituitaria es extremadamente rara, con presentación en período neonatal en forma de acidosis metabólica, insuficiencia tiroidea y adrenal, hipoglucemia y/o convulsiones. Es frecuente la asociación con anomalías en las estructuras óseas cráneo-faciales, displasia septo-óptica o disgenesia de cuerpo calloso. Los recién nacidos son de tamaño normal al nacer, debido a la influencia de hormona de crecimiento materna. La RM muestra ausencia de la glándula pituitaria anterior con una silla anormalmente plana, con longitud variable del infundíbulo y posición variable de la neurohipófisis, desde el hipotálamo hasta la silla turca. El infundíbulo puede estar engrosado y terminar en una neurohipófisis bulbosa (9-11).

La **distopia pituitaria** se refiere a la asociación de neurohipófisis ectópica, ausencia o casi del tallo pituitario e hipoplasia de adenohipófisis. Aunque se propusieron varias hipótesis para esta tríada de hallazgos, la malformativa es la más aceptada actualmente. La agenesia complete del tallo pituitario (tanto del componente nervioso como del vascular) suele asociarse a malformaciones cerebrales como Chiari I, Chiari II, agenesia del septum pellucidum, displasia septo-óptica, displasia del vermis, siringomielia, ausencia de arteria carótida interna, disgenesia del cuerpo calloso, quistes aracnoideos, o anomalías del tentorio con impresión basilar (8,9).

La displasia septo-óptica o síndrome de Morsier se considera una forma leve de holoprosencefalia y se caracteriza por ausencia o hipoplasia de septum pellucidum asociada con hipoplasia de los nervios ópticos. Dos tercios de los pacientes asocian disfunción hipofisaria variable. En la RM se demuestra una ausencia o hipoplasia del septum pellucidum, con hipoplasia asociada de vía óptica en el 50% de los pacientes (12)

La **duplicación pituitaria** es una anomalía congénita relacionada con la separación anormal de la porción anterior de la notocorda y de la placa precordial durante la embriogénesis, probablemente debido a los factores teratogénicos que ocurren durante la embriogénesis temprana. Los hallazgos clínicos incluyen la pubertad precoz, dismorfismo facial, hipotiroidismo y/o aumento de la prolactina. Puede estar asociada con disgenesia del cuerpo calloso, ausencia de bulbos olfatorios, hipoplasia cerebelosa, defectos de la línea media y teratomas. En la RM destaca los tallos hipofisarios duplicados y las glándulas dentro de la silla turca, con un aspecto de pseudohamartoma del

hipotálamo, con duplicación del receso infundibular del tercer ventrículo. La duplicación hipofisaria puede asociarse también se asocian con duplicación de la arteria basilar (13).

La **silla turca vacía** puede resultar de un diafragma sellar debilitado o fenestrado permitiendo que las pulsaciones del LCR aplanen la glándula pituitaria. Se puede asociar con una presión intracraneal elevada, un quiasma óptico posicionado posteriormente, siendo considerada como una variante normal en ausencia de cirugía, radioterapia o tumor intraselar. Es más frecuente en los niños varones, siendo probable que se asocie con síntomas clínicos y endocrinopatías, particularmente déficit de hormona de crecimiento. En la RM se visualiza la glándula pituitaria adelgazada o comprimida contra el suelo de la silla, con infundíbulo en su posición normal (9-11).

El **hipopituitarismo congénito** puede ser causado por mutaciones en cualquiera de los genes que participan en el desarrollo de la hipófisis. Por ello, los déficits hormonales pueden ser parte de un síndrome con anomalías en estructuras que tienen un mismo origen embriológico, como el globo ocular. Dado que muchos de estos genes regulan también la formación de otros componentes encefálicos hay diversas malformaciones que pueden verse asociadas al defecto pituitario anterior como hipoplasia de nervios ópticos, Chiari I, desviación medial de arterias carótidas, agenesia de cuerpo caloso, agenesia de septum pellucidum, agenesia de vermis, estenosis de acueducto, canal craneofaríngeo persistente o incisivo maxilar central (14).

El *síndrome del incisivo único central (SIUM)* es un error en el desarrollo de la línea media facial muy raro, que puede ocurrir de manera aislada o más frecuentemente como parte del espectro de la holoprosencefalia. El conjunto de defectos que forman este síndrome es muy variable, desde el espectro completo de la malformación (ciclopia, etmocefalia o cebocefalia), hasta formas más leves como el SIUM8, siendo el gen Sonic Hedgehog Homolog (SHH), el que más frecuentemente se ha descrito asociado al SIUM. Se requiere un alto índice de sospecha para el diagnóstico de los neonatos que tienen riesgo de desarrollar hipopituitarismo, ya que hasta un 52% de los pacientes presentarán complicaciones postnatales que pueden amenazar su vida, y el diagnóstico en este período sólo se realiza en un 23% de los casos. Aquellos pacientes que tengan anomalías oculares, genitourinarias y defectos craneofaciales de línea media, aunque inicialmente puedan estar asintomáticos y las pruebas diagnósticas sean normales, deben ser seguidos a largo plazo porque tienen riesgo de desarrollar con el tiempo un déficit de hormonas hipofisarias

En casos de déficit múltiple idiopático (MPHD) que cursa con glándula y tallo normales, la investigación genética es mandatoria, con análisis molecular de genes como *POUF1F1*, *PROP-1*, *HESX-1*, *LHX-3*, *LHX4*, *SOX3* y *GLI2*. En estos pacientes con defectos moleculares, particularmente en mutaciones de genes *Prop 1* y *LHX 3* se puede producir un crecimiento pseudotumoral de la glándula pituitaria, con lesión ocupante de espacio entre adeno- y neurohipófisis, tallo pituitario desplazado anteriormente sin desviación lateral, ocurriendo habitualmente en niños muy jóvenes. Se ha sugerido que la involución del lóbulo intermedio está retrasada en niños con defectos del gen *Prop1* (15).

Estas mutaciones en genes implicados en el desarrollo glandular precoz pueden asociarse con fenotipos altamente variables, incluso dentro de un mismo genotipo. Así, por ejemplo, mutaciones dominantes y recesivas en *HESX1* pueden asociar displasia septo-óptica, deficiencia combinada (CPHD) o déficit aislado de GH. Las duplicaciones y expansiones de polialanina en el factor de transcripción *SOX3* se han descrito asociadas a hipoplasia infundibular, hipopituitarismo y retraso mental, mientras que las mutaciones en *SOX2* se asocian con hipopituitarismo y trastornos de aprendizaje, atresia esofágica y

anofthalmia. Las mutaciones en el gen LHX3 se asocian con un fenotipo recesivo caracterizado por déficit de GH, TSH, LH y FSH, respetando los corticotropos y asociando cuello corto con rotación limitada. Sólo una mutación ha sido descrita en el gen LHX4, dominante y asociada con déficit de GH, TSH y ACTH, con adenohipófisis hipoplásica, neurohipófisis ectópica y Chiari I. Las mutaciones recesivas de PROP1 y POU1F asocian CPHD (GH, prolactina, TSH, LH y FSH). No obstante, la incidencia total de mutaciones en factores de transcripción conocidos en pacientes con hipopituitarismo es baja, lo cual indica que hay muchos genes aún no identificados (1, 3, 8, 14).

También pueden provocar hipopituitarismo otras patologías como la hidrocefalia, los quistes aracnoideos o los tumores. Destaca el **craneofaringioma** que es el que con mayor frecuencia produce esta clínica, con un aspecto característico en la RM, con intensidades mixtas, sólido-quística, con presencia de calcificaciones.

## TRATAMIENTO

Todos los niños diagnosticados con deficiencia de GH deben ser tratados con hormona de crecimiento humana biosintética tan pronto como sea posible después del diagnóstico. El objetivo del tratamiento es normalizar la altura, dentro del rango normal para la población.

El tratamiento del panhipopituitarismo será el de todos y cada uno de los déficits hormonales. El déficit de gonadotropinas debe ser tratado en los varones hacia los 12 años de edad, salvo que exista déficit asociado de GH en el que está indicado demorar el tratamiento con testosterona para mejorar la talla definitiva. El déficit de ACTH se trata con administración de hidrocortisona, dependiendo de la situación clínica. En el déficit de TSH se administra levotiroxina sódica, generalmente a menos dosis que en el hipotiroidismo primario (2, 3).

### **Los puntos a recordar en este apartado son los siguientes:**

- La RM es siempre la técnica de elección en el diagnóstico de niños con hipopituitarismo. Las diferentes morfologías glandulares sugieren diferente etiología y también diferente pronóstico.
- La agenesia del tallo pituitario y la neurohipófisis ectópica son marcadores específicos de déficit de GH permanente, mostrando diferente perfil clínico y pronóstico entre aquellos pacientes con agenesia parcial (IGHD) o total (MPHD) del tallo pituitario.

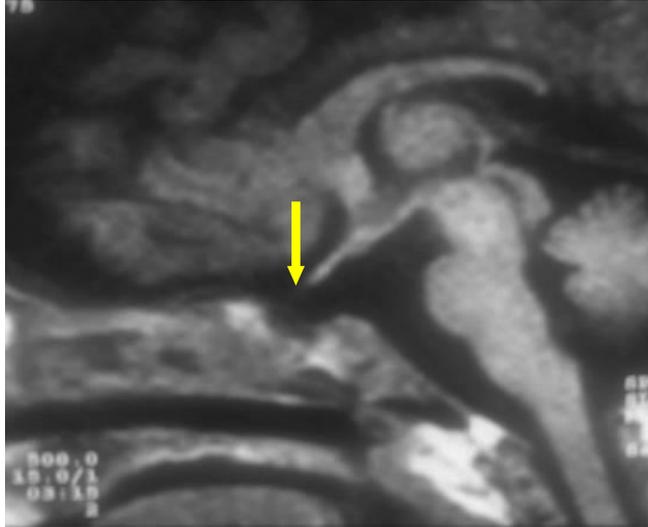
## **VI. 4. NUESTRA SERIE DE HIPOPITUITARISMO**

Del total de 279 pacientes revisados, 154 (55%) acudieron por hipopituitarismo: 132 (47%) por déficit aislado de GH y 22 (8%) por déficits múltiples.

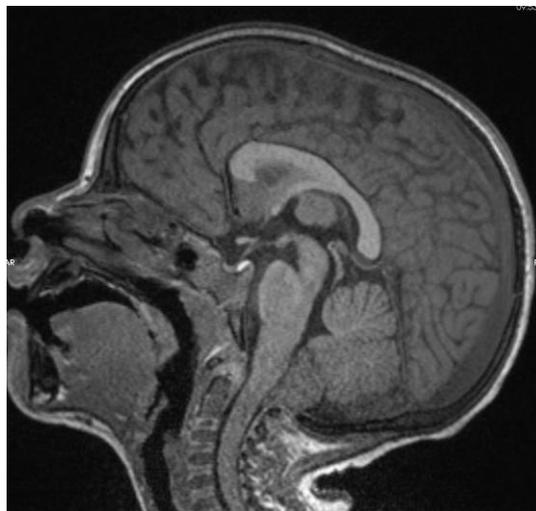
### **Hallazgos de RM en Nuestra serie de Hipopituitarismo**

	Déficit aislado GH	Déficit Combinado	Total
RM normal	95	14	95
Adenohipófisis pequeña	9	3	12
Neurohipófisis ectópica	6	3	9
Craneofaringioma	2	-	2
Quiste pars tuberalis/Rathke	6	1	7
Quiste aracnoideo	1	-	1
Silla turca vacía	3	-	4
Duplicación pituitaria	1	-	1
Displasia SO	2	1	3
Otros hallazgos	1	-	1
	132	22	154

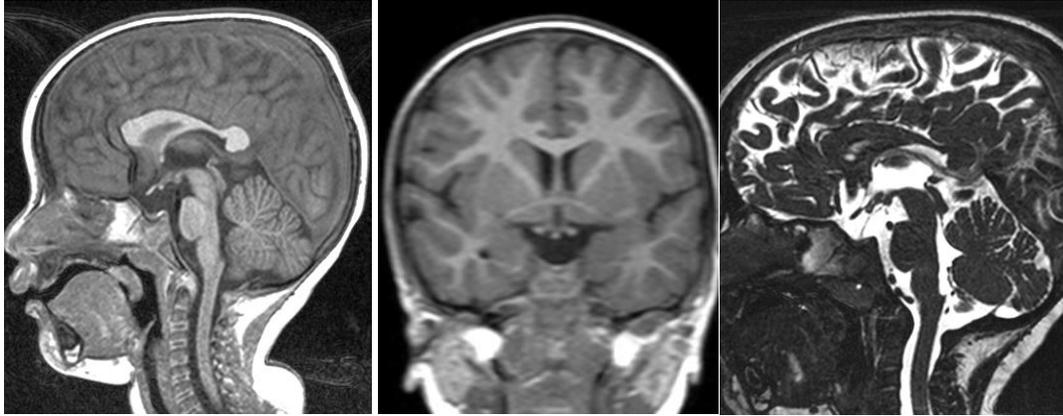
## VI.5. CASOS REPRESENTATIVOS



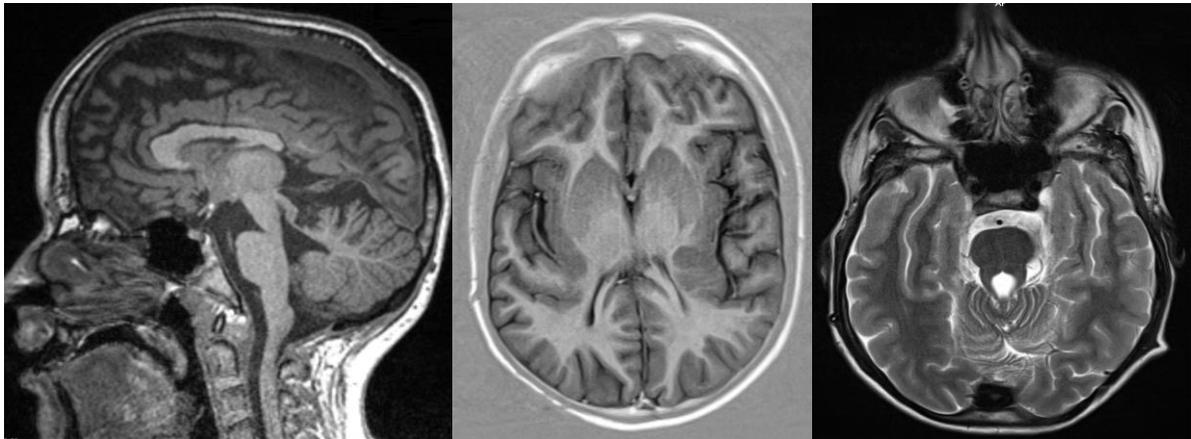
**Figura 8. RN con panhipopituitarismo congénito.** Hipoglucemia grave. Ausencia de la hipófisis neonatal hiperintensa normal (flecha) en imagen de RM en plano sagital T1, con silla pequeña y plana.



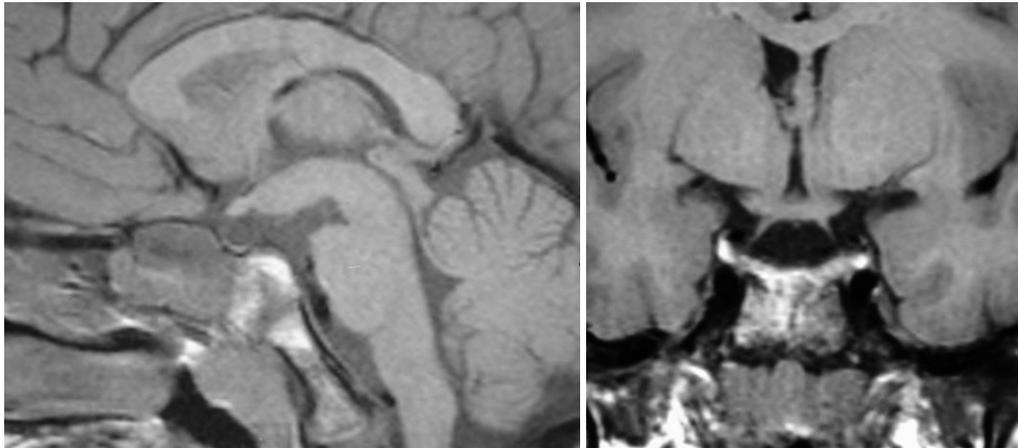
**Figura 9. Déficit de GH en niño de 4 años.** Imagen de RM sagital T1. Hipoplasia de adenohipófisis. Asociación de descenso patológico de amígdalas cerebelosas a través del agujero magno (Chiari I).



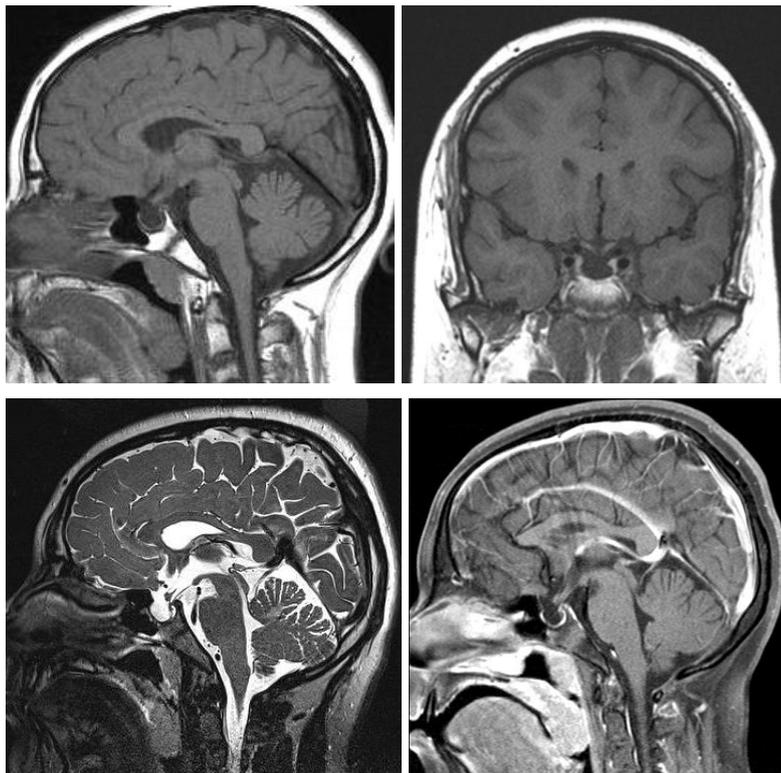
**Figura 10. Déficit de GH. Distopia pituitaria.** Neurohipófisis ectópica (flecha) con hipoplasia de adenohipófisis y tallo pituitario hipoplásico. (a) Imagen sagital T1. (b) Coronal T1. (c) La secuencia CISS demuestra mejor la existencia de tallo pituitario.



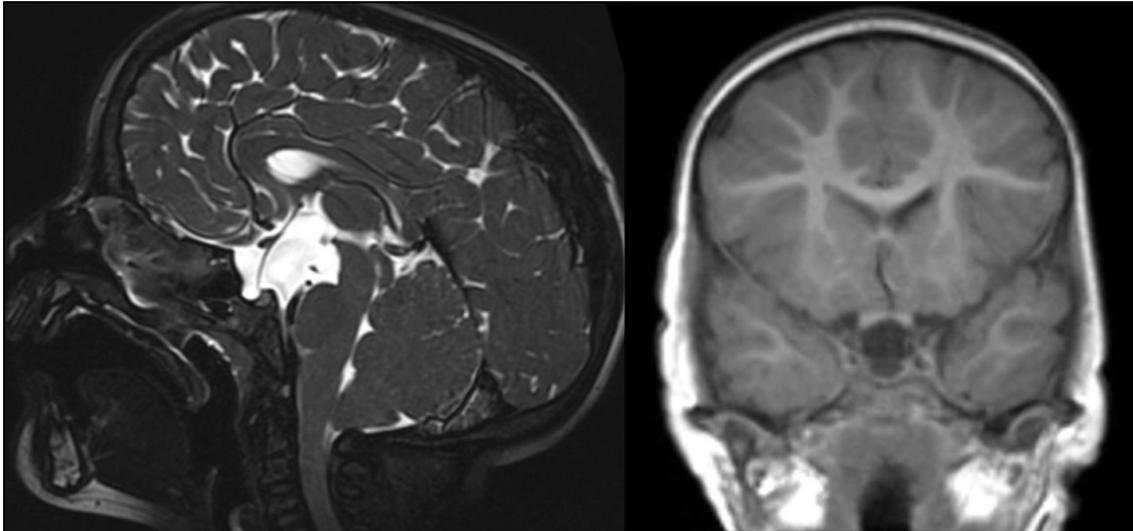
**Figura 11. Síndrome polimalformativo con panhipopituitarismo (déficit GH e hipogonadismo).** (a) Imagen sagital T1 que muestra neurohipófisis ectópica, con hipoplasia del tallo pituitario e hipoplasia de adenohipófisis. Asociación de agenesia parcial de cuerpo calloso. (b) (c) Imagen axial IR con polimicrogiria bilateral. (c) Imagen axial T2 que muestra una malformación de cerebelo, con rombencéfalosinapsis parcial. e imagen en "molar tooth" en cerebelo y mesencéfalo.



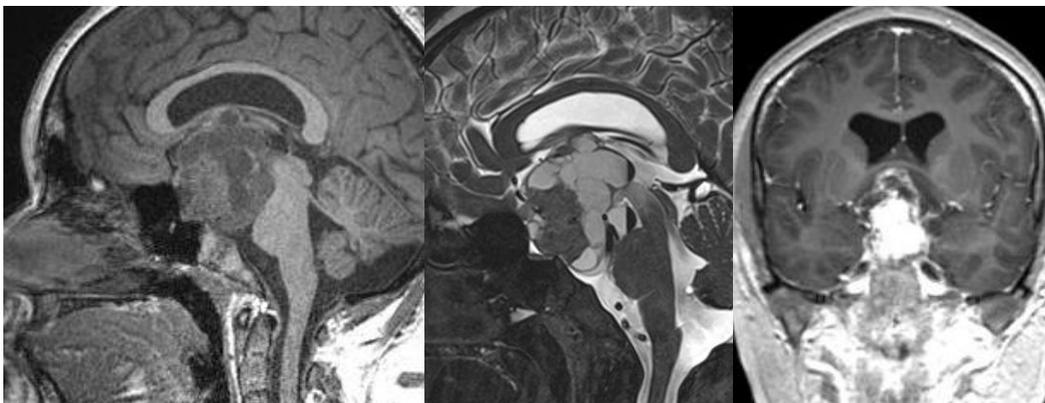
**Figura 12. Duplicación pituitaria.** (a) Imagen sagital T1 que muestra una apariencia pseudohamartomatosa del hipotálamo con hipoplasia pituitaria y ausencia de neurohipófisis. (b) Nótese la duplicación del tallo pituitario en plano coronal T1.



**Figura 13. Silla turca vacía.** (a) Silla turca amplia, con hipófisis aplanada y reemplazamiento por señal de LCR. (b) Similar hallazgo en plano coronal. (c) Imagen CISS. (d) Imagen sagital T1 postcontraste.



**Figura 13. Quiste aracnoideo en niño de 4 años con déficit de GH.** (a) Imagen sagital CISS que muestra lesión con señal similar al LCR en cisterna prepontina que desplaza tallao pituitario en sentido anterior. (b) Adenohipófisis excavada con reemplazamiento por señal de LCR en imagen coronal T1.



**Figura 14. Craneofaringioma en niño de 13 años con déficit de GH.** (a) Imagen sagital T1 que muestra masa heterogénea intra y supraselar. (b) Imagen sagital CISS que delimita mejor el componnte uístico. (c) Imagen coronal T1 postcontraste con intenso realce de la porción sólida de la tumoración y realce periférico de los quistes..

## VI. 7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Carrascosa A, Audí I, Yeste D, et al. Deficiencia de hormona de crecimiento (GH) en la edad pediátrica. *Revista Española de Pediatría* 2013; 69(6): 286-292.
2. Carrascosa A, Fernández JM, Ferrández A, et al; Grupo Colaborador. 2010 Estudios españoles de crecimiento 2010. <http://www.estudiosdecrecimiento.es>.
3. Campos Á, Argente J. *An Pediatr Contin* 2004;2(1):31-35.
4. Procter AM, Phillips III JA, Cooper DN. The molecular genetics of growth hormone deficiency. *Hum Genet* 1998; 103:255-272.
5. Argente J, Pozo J, Pérez-Jurado LA. Hipocrecimiento por alteraciones de la secreción de hormona de crecimiento. En: Argente Oliver J, Carrascosa Lezcano A, Gracia Bouthelier R, Rodríguez Hierro F, editores. *Tratado de Endocrinología pediátrica y de la adolescencia*. Barcelona: Ediciones Doyma, 2000; p. 303-337.
6. Tsai SL, Laffan E, Lawrence S. A retrospective review of pituitary MRI findings in children on growth hormone therapy. *Pediatr Radiol*. 2012; 42(7):799-804.
7. Kelberman D, Dattani MT. Hypopituitarism oddities: congenital causes. *Horm Res*. 2007; 68 Suppl 5:138-144. Contribution of magnetic resonance imaging in non-tumoral hypopituitarism in children.
8. Garel C, Léger J. Contribution of magnetic resonance imaging in non-tumoral hypopituitarism in children. *Horm Res*. 2007; 67(4):194-202.
9. Menor F. El eje hipotálamo-hipófisis en el niño: consideraciones de imagen. *Radiología*. 2005; 47(6):305-321.
10. Argyropoulou MI, Kiortsis DN. MRI of the hypothalamic-pituitary axis in children. *Pediatr Radiol*. 2005; 35(11):1045-1055.
11. Delman BN. Imaging of pediatric pituitary abnormalities. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2009; 38:673–698.
12. Cemeroglu AP, Coulas T, Kleis L. Spectrum of clinical presentations and endocrinological findings of patients with septo-optic dysplasia: a retrospective study. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2015; 28(9-10):1057-1063.
13. Kollias SS, Ball WS, Prenger EC. Review of the embryologic development of the pituitary gland and report of a case of hypophyseal duplication detected by MRI. *Neuroradiology* 1995; 37:3-12.
14. Maghnie M, Ghirardello S, Genovese E. Magnetic resonance imaging of the hypothalamus-pituitary unit in children suspected of hypopituitarism: who, how and when to investigate. *J Endocrinol Invest*. 2004; 27(5):496-509.
15. Voutetakis A, Argyroupoulou M, Sertedaki A, et al. Pituitary magnetic resonance imaging in 15 patients with Prop1 gene mutations: pituitary enlargement may originate from the intermediate lobe. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2200-2206.

## **VII. SÍNDROME DIENCEFÁLICO**

## VII. 1. INTRODUCCIÓN

El **síndrome diencefálico o síndrome de Russell** es una causa rara, potencialmente letal, de fallo de crecimiento en la infancia, caracterizado por una emaciación con ingesta calórica normal, ausencia de tejido adiposo, hiperactividad locomotora y estado de alerta. Comúnmente ocurre en asociación con glioma hipotalámico, si bien se ha descrito en asociación con otras lesiones, tales como astrocitoma cerebeloso, ependimoma, o tumor talámico (1-4).

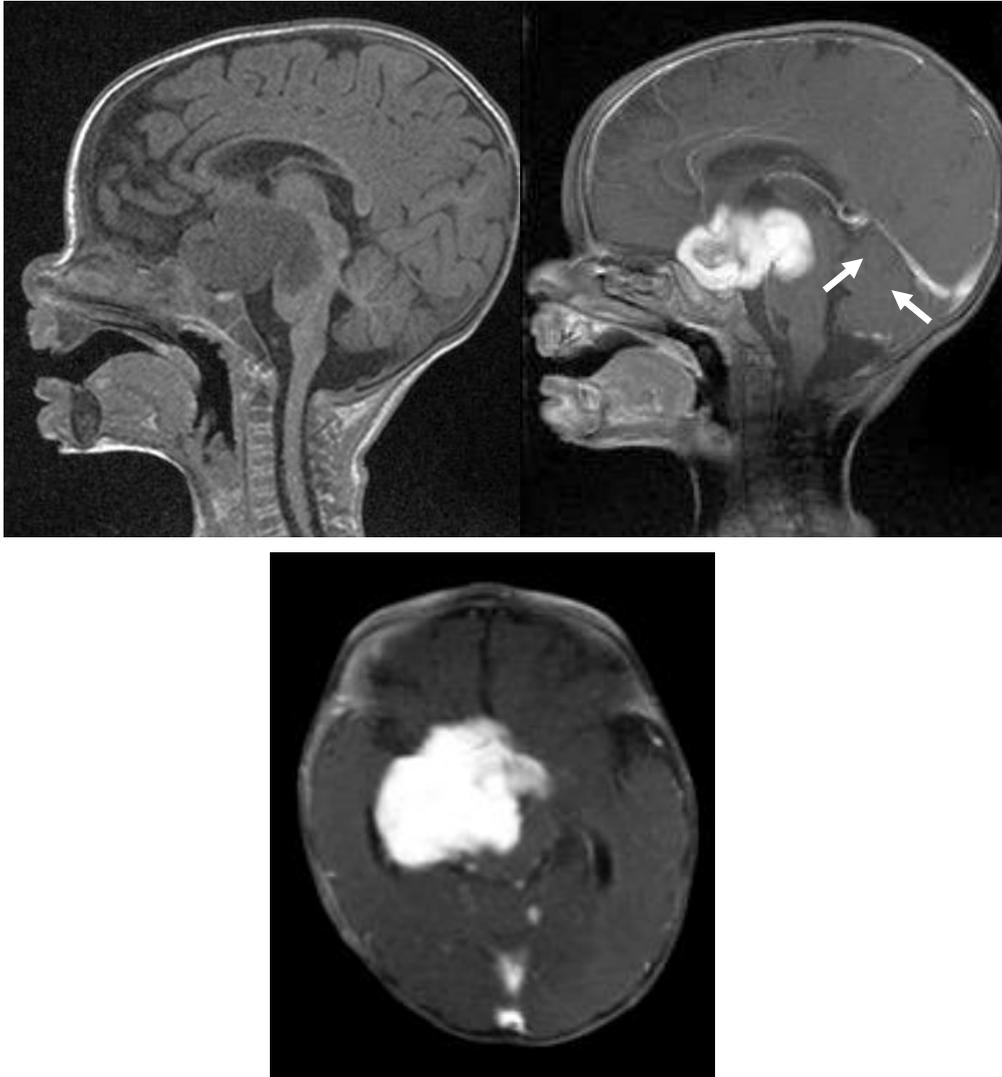
La mayoría (56%) de los pacientes son varones, sin que se conozca el motivo del predominio masculino. La mayoría de los casos ocurre en el primer año de vida. El retraso en el diagnóstico es común, porque ante el fallo de crecimiento no se considera el tumor cerebral de forma precoz. En 56-66% de casos se asocian síntomas y signos visuales (nistagmo, campos visuales disminuidos, palidez óptica), con otros síntomas posibles como la hiperactividad locomotora, euforia, palidez de la piel, vómitos, hipotensión e hipoglucemia (2,3).

Múltiples casos reportados de síndrome diencefálico han confirmado una elevación en la GH con una respuesta paradójica a la sobrecarga de glucosa. La resistencia parcial a la GH en el marco de un crecimiento lineal normal proporciona evidencia de los efectos diferenciales de la estimulación con GH sobre el metabolismo del tejido adiposo y el crecimiento lineal (3).

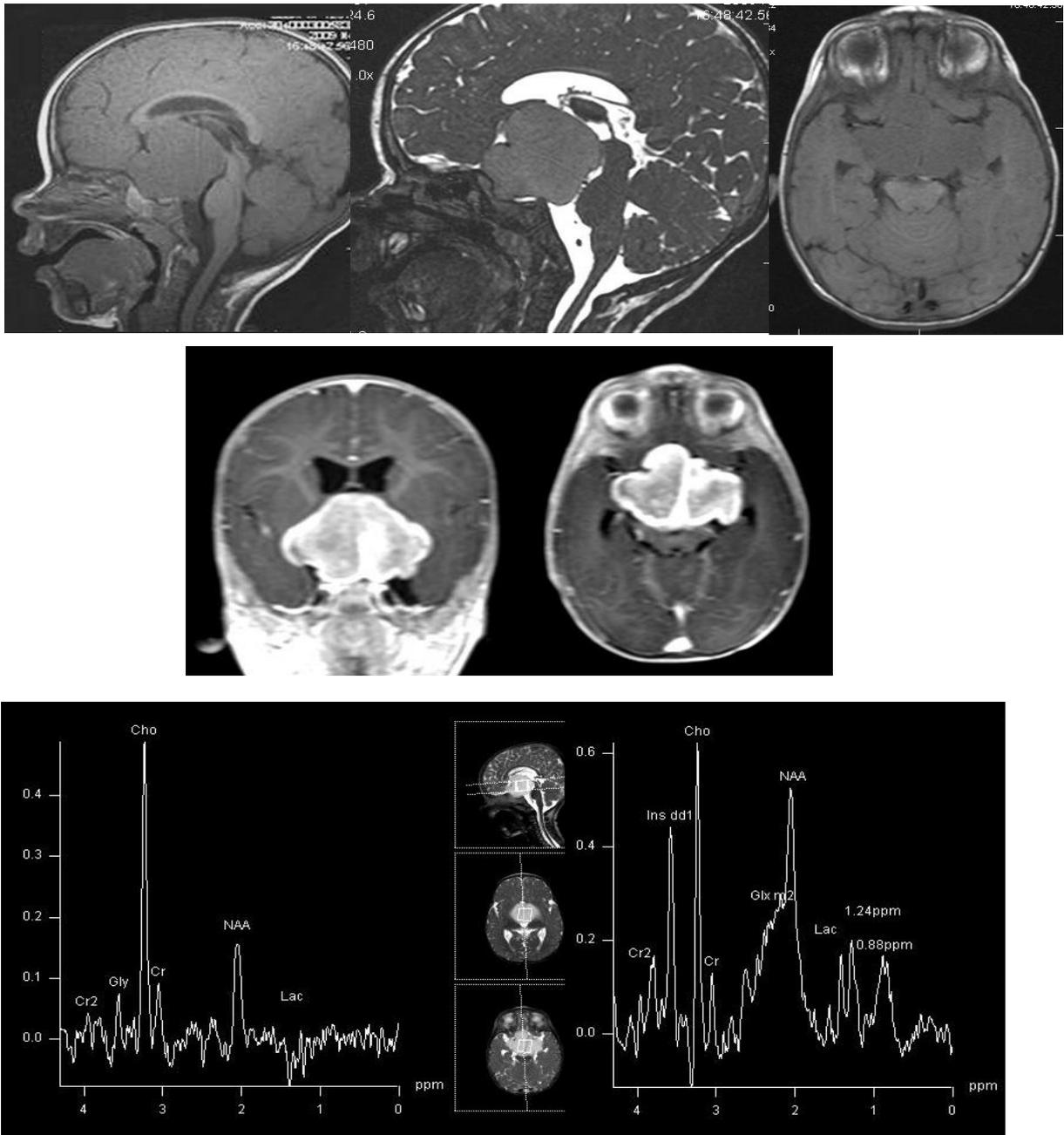
Este síndrome se asocia a una tumoración supraselar, más comúnmente a un astrocitoma hipotálamo-quiasmático, típicamente de gran tamaño y de debut precoz, que, si bien son histológicamente de bajo grado, pueden comportarse con agresividad y presentarse con diseminación leptomeníngea. Estos tumores pueden corresponder histológicamente a astrocitomas pilomixoides, considerado como una variedad más agresiva que el astrocitoma pilocítico (4, 5).

La RM usualmente demuestra una lesión grande, sólido-quística, con baja o intermedia señal en T1, alta señal en T2 y FLAIR, con realce de contraste variable y que puede mostrar un aumento en valores de ADC. Un dato a destacar es la posibilidad de hemorragia intratumoral espontánea. La espectroscopía puede mostrar niveles elevados de Colina y lípidos, con disminución de Creatina y N-acetil aspartato, con un patrón más característico de los tumores agresivos, si bien puede aparecer paradójicamente en los astrocitomas de bajo grado (pilocíticos y pilomixoides) (4-6).

## VII. 2. CASO REPRESENTATIVO



**Figura 15. Síndrome diencefálico.** Astrocitoma pilomixóide hipotálamo-quiasmático en niño de 5 meses con emanciación, nistagmus y vómitos. (a) La tumoración es hipointensa en la imagen de RM T1 en plano sagital, con (b) intenso realce tras contraste. (c) Imagen axial T1 postcontraste que muestra pequeños nódulos hipercaptantes (flechas), correspondientes a siembra o diseminación leptomeníngea.



**Figura 16. Síndrome diencefálico.** Astrocitoma pilomixóide hipotálamo-quiasmático en lactante con emanciación y trastornos visual. (a) Gran tumoración en la imagen de RM T1 en plano sagital, (b) CISS, (c, d) axial T1. (d, e) Gran captación tras contraste. (f) La espectroscopia de voxel único en el tumor muestra gran pico de colina y presencia de lactato.

### VII. 3. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Russell A. A diencephalic syndrome of emaciation in infancy and childhood. *Arch Dis Child*. 1951; 26:274.
2. Fleischman A, Brue C, Poussaint TY, Kieran M, Pomeroy SL, Goumnerova L, et al. Diencephalic syndrome: a cause of failure to thrive and a model of partial growth hormone resistance. *Pediatrics*. 2005; 115:e742–e748.
3. Kim A, Moon JS, Yang HR, Chang JY, Ko JS, Seo JK. Diencephalic syndrome: a frequently neglected cause of failure to thrive in infants. *Korean Journal of Pediatrics*. 2015;58(1):28-32.
4. Poussaint TY, Barnes PD, Nichols K, Anthony DC, Cohen L, Tarbell NJ, et al. Diencephalic syndrome: clinical features and imaging findings. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1997;18:1499–1505.
5. Argyropoulou MI, Kiortsis DN. MRI of the hypothalamic-pituitary axis in children. *Pediatr Radiol*. 2005; 35(11):1045-1055.
6. Delman BN. Imaging of pediatric pituitary abnormalities. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2009; 38:673–698.

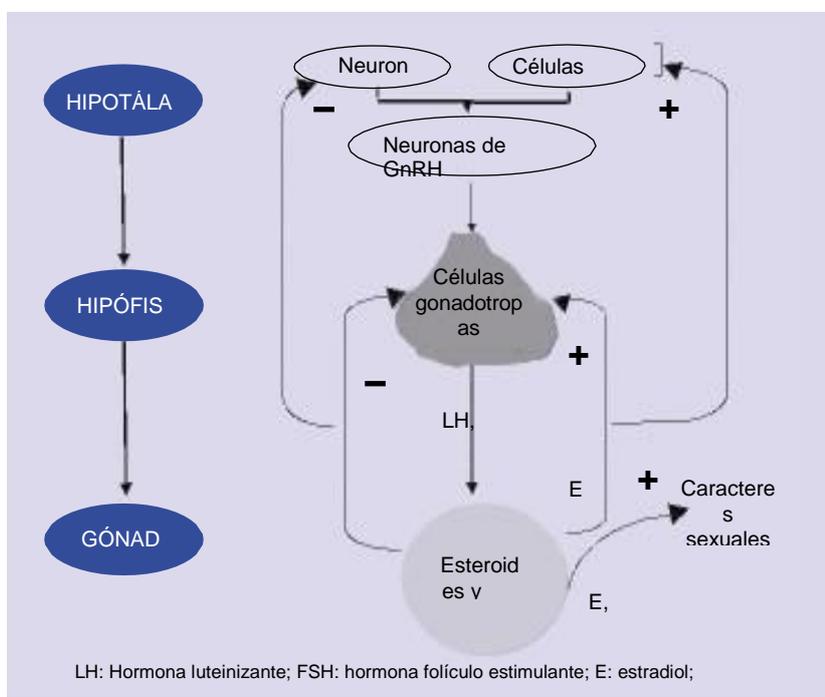
## **VIII. TRASTORNOS DE LA PUBERTAD**

## VIII. 1. INTRODUCCIÓN

La pubertad es un período de transición entre la infancia y la edad adulta en el que aparecen los caracteres sexuales secundarios, la velocidad de crecimiento aumenta hasta obtener la talla final con la fusión de las epífisis óseas y además se logra la capacidad de fertilidad y reproducción. Las alteraciones en el inicio y progresión de la pubertad afectan no sólo a aspectos psicosociales del niño sino también a su pronóstico de crecimiento, especialmente en los casos de pubertad precoz (1).

El inicio del desarrollo puberal y su progresión hasta alcanzar la madurez es controlada y regulada por múltiples factores neuroendocrinos y hormonales tales como el neuropéptido Y, GABA, endorfinas, interleucina, leptina y otros factores paracrinós y autocrinos. La regulación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal depende de una serie de cambios que se producen en el cerebro y que dan lugar a su activación: la hormona liberadora de gonadotropinas (LHRH o GnRH) es liberada a la circulación portal hipofisaria estimulando la liberación pulsátil de las gonadotropinas hipofisarias LH y FSH en la circulación periférica con la consiguiente estimulación de la esteroidogénesis y gametogénesis gonadal. Otros factores que intervienen en el inicio de la pubertad son la herencia, las influencias ambientales como el grado de luminosidad, la altura y las condiciones socioeconómicas (1, 2).

*Representación esquemática del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal.*



Durante la pubertad, se producen una serie de cambios somáticos: el brote o aumento de crecimiento caracterizado por un aumento general de la velocidad de crecimiento con incremento importante de la talla; cambios específicos para cada sexo, con crecimiento de

ciertas regiones corporales (p. ej. los hombros en los niños y las caderas en las niñas) y cambios en la composición corporal, debidos a aumentos de la cantidad de músculo y grasa (siendo el depósito de grasa más pronunciado en las niñas que en los varones).

La edad cronológica en la que se inicia el desarrollo puberal difiere entre ambos sexos, así las niñas inician el desarrollo puberal dos años antes que los niños, las niñas inician el desarrollo puberal a los 9-11 años, y los niños a los 12-14 años de edad (1-3).

## VIII. 2. PUBERTAD PRECOZ

Se define como pubertad precoz (PP) a la aparición de signos puberales a una edad cronológica inferior a 2,5 desviaciones estándar por debajo de la media para una determinada población (antes de 8 años en niñas y 9 años en varones). La incidencia es de 1/5.000-1/10.000, siendo más frecuente en niñas que en niños con una relación que varía entre 3:1 a 23:1 (3).

Se considera pubertad adelantada (no patológica) cuando la presentación de los caracteres sexuales secundarios aparece entre los 8-9 años en niñas y entre los 9-10 años en los niños. Otras variantes del desarrollo puberal son la telarquía prematura, la adrenarquía prematura y la menarquía prematura (1, 2).

La pubertad precoz se clasifica en dos tipos:

1. Dependiente de gonadotropina o PP central, también llamada PP verdadera, debida a la activación prematura del eje hipotálamo-hipófisis.
2. Independiente de gonadotropina o PP periférica, llamada también pseudopubertad precoz, debida a la elevación de los niveles de esteroides sexuales gonadal por causas periféricas.

La pubertad precoz central (PPC) es idiopática en un 80% en niñas y en un 50% de niños, encontrando anomalías del SNC sólo en 19-36% de casos (4). En general en las niñas, la temprana activación del eje hipotálamo-hipofiso-gonadal es usualmente idiopática, mientras que, por lo contrario, los niños con PPC pueden tener un tumor intracraneal oculto. En algún artículo, se encuentra alta prevalencia de lesión intracraneal en niñas con PPC si debutan en edad menor de 6 años y tienen niveles de estradiol >45 percentil (5).

En los casos de PPC idiopática la glándula puede ser normal o mostrar una adenohipófisis hiperplásica (por hiperestímulo hormonal). En la PPC progresiva clásica, la adenohipófisis aumenta de tamaño dentro del rango puberal; por el contrario, en PPC leve, la adenohipófisis será normal para la edad. En la PPC leve, el aumento de la altura de la adenohipófisis se considera un signo temprano de un cambio hacia la forma progresiva clásica (6, 7).

En los pacientes con PPC la exploración física debe ser minuciosa, explorando entre otros sistemas, región tiroidea, SNC, inspección de la piel buscando máculas hiperpigmentadas. La evaluación hormonal implica la demostración de la secreción de gonadotropinas propia de la pubertad, pudiendo precisar pruebas de liberación de

gonadotropinas para determinar si la secreción de gonadotropinas es puberal. Otras exploraciones complementarias incluyen la radiografía de la mano y muñeca izquierda para evaluar la maduración ósea (especialmente útil para valorar la evolución clínica y como control del tratamiento), o la ecografía pélvica en niñas para valorar el tamaño y características del útero y ovarios. Finalmente, la RM cerebral permite descartar las alteraciones del SNC (8).

#### **Tabla: Causas de Pubertad Precoz Central (PPC)**

- Pubertad precoz central idiopática
- Hamartoma del tuber cinereum
- Glioma hipotalámico (a menudo asociado con neurofibromatosis 1)
- Otros tumores del SNC (craneofaringioma, germinoma, ependimoma, etc.)
- Trauma previo SNC
- Infecciones (meningitis, encefalitis, abscesos)
- Irradiación craneal
- Encefalopatía hipóxico-isquémica
- Anomalías del desarrollo (especialmente con convulsiones y retraso mental)
- Quiste aracnoideo
- Hidrocefalia (incluso tras derivación)
- Granuloma (tuberculosis, sarcoidosis)
- Síndromes (neurofibromatosis 1, esclerosis tuberosa, displasia septo-óptica)
- Asociada con PP GnRh-independiente (hiperplasia adrenal congénita prolongada)
- Otros trastornos del SNC

(Referencia 9. Fahmy et al., 2000, modificada)

Los *gliomas hipotálamo-quiasmáticos* son los tumores que con mayor frecuencia originan pubertad precoz por infiltración del hipotálamo. La mayoría son de bajo grado en histología, casi siempre astrocitomas pilocíticos juveniles. Se visualizan en la RM como masas isointensas en T1 e hiperintensas en T2, con tendencia a infiltrar la vía óptica y con variable captación de contraste. En un tercio de los casos se asocian a neurofibromatosis tipo I. En estos últimos pacientes suelen asociarse áreas de vacuolización de mielina en ganglios basales y otras localizaciones, así como engrosamiento de los nervios ópticos (10, 11).

Uno de los hallazgos no muy común (incidencia de 1/50,000 a 1/millón) es el *hamartoma hipotalámico*, más malformación o heterotopia que verdadero tumor, el cual se puede manifestar por pubertad precoz isosexual o epilepsia de tipo gelástica. Se caracteriza en RM por aparecer como una masa pediculada o sésil a nivel del suelo del

tercer ventrículo, concretamente en el tuber cinereum, isointensa en secuencias T1 a la sustancia gris, isointensa o hiperintensa en T2 (menos hipointensa), sin realce tras administración de contraste y con un tamaño estable en el tiempo. Los hamartomas pedunculados, que surgen del piso del tercer ventrículo y crecen hacia la cisterna interpeduncular tienden a presentarse con síntomas de pubertad precoz (con o sin convulsiones); los sésiles, que surgen de las paredes del tercer ventrículo y se proyectan hacia el tercer ventrículo inferior, usualmente se presentan con convulsiones (clásica convulsión gelástica) (12). Un síndrome raro que ya he mencionado previamente es el síndrome de Pallister-Hall, caracterizado por la presencia de hamartoma hipotalámico, polidactilia, epiglotis bífida, anomalías renales, ano imperforado, hipopituitarismo y displasia pituitaria. Este síndrome puede presentarse ya de forma prenatal siendo descubierto por técnicas de imagen como la ecografía, o, sobre todo, la RM fetal (13). Hay que destacar que en mi experiencia el hamartoma puede ser un hallazgo muy sutil, que puede precisar incluso de varias exploraciones de RM para ser localizado.

El *tumor de células germinales* puede también provocar una pubertad precoz central, siendo más frecuente en el tipo histológico de coriocarcinoma. El tumor puede estar localizado en la región pineal (más común) o en el hipotálamo (20% de casos). Puede haber marcadores tumorales en sangre y líquido cefalorraquídeo (HGC y alfa FP), los cuales deben ser siempre investigados ante la sospecha clínico-radiológica. Por imagen se observará una ausencia de la señal hiperintensa de la neurohipófisis, con engrosamiento del tallo pituitario y masa en región pineal (más frecuentemente) o en región suprasellar (4).

Aproximadamente el 30% de los *ependimomas* intracraneales son supratentoriales; aunque poco común, alrededor del 15% de los ependimomas supratentoriales afectan al tercer ventrículo [66]. En general, son tumores hipointensos en T1 e hiperintensos en T2, pero pueden ser heterogéneos, con componentes quísticos, con intensa captación de contraste en la porción sólida. Aproximadamente el 50% de los ependimomas tienen calcificaciones y las hemorragias no son infrecuentes (14).

La *diseminación metastásica* leptomeníngea al tercer ventrículo ocurre más comúnmente en el meduloblastoma. El depósito metastático puede presentarse como una masa suprasellar ya que la metástasis suele estar localizada en el receso infundibular del tercer ventrículo, afectando por extensión directa al infundíbulo (15).

El 33% de los niños con *quiste aracnoideo* suprasellar presentan pubertad precoz, pudiendo asociarse a déficit de GH. Estos quistes se manifiestan en la RM como lesiones redondeadas, con intensidad de señal similar al LCR, sin captación de contraste. Un signo secundario útil es el desplazamiento anterior del tallo pituitario provocado por el quiste aracnoideo (16).

La *hidrocefalia*, cuando afecta al III ventrículo, puede provocar pubertad precoz por compresión del hipotálamo. El hipotálamo es sensible a la compresión, la activación precoz del eje está posiblemente relacionado con la interrupción de la ruta neuronal que normalmente inhibe el generador de pulsos GnRH.

También se puede observar PPC como secuela de patología hipóxico-isquémica cerebral, traumatismos craneoencefálicos o encefalitis (citomegalovirus), con su específica semiología radiológica.

El tratamiento en los casos secundarios será tratar la enfermedad de base. En la PPC idiopática implicará la supresión del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal con agonistas de GnRH. En la actualidad, los análogos de GnRH son el tratamiento de elección por su

eficacia y seguridad. Este tratamiento se debe mantener hasta que se considere que la edad ósea, la edad cronológica, la madurez psicológica y el pronóstico de talla final son adecuados para reinstaurar la pubertad (edad ósea 12 años en niñas y 14 años en varones).

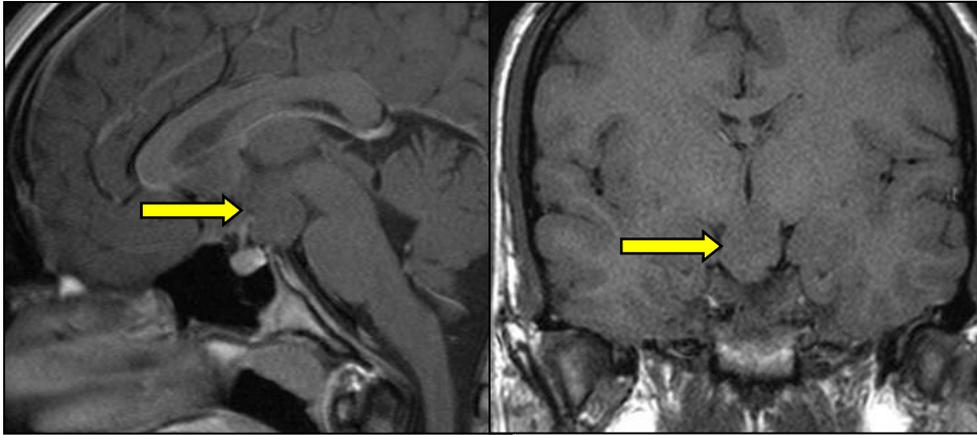
### **VIII. 3. PUBERTAD RETRASADA**

La *pubertad retrasada* se puede ver aislada o en el contexto de un hipopituitarismo. Como causas centrales destacamos el hipogonadismo hipogonadotrófico, causado por ejemplo por el síndrome de Kallman o la hemocromatosis hipofisaria. El síndrome de Kallman se caracteriza por la asociación de hipogonadismo hipogonadotrófico con déficit olfativo congénito (anosmia-hiposmia), producido por la interrupción de la migración neuronal desde la placoda olfatoria hasta el hipotálamo con déficit secundario de factores liberadores de gonadotrofinas. El patrón de herencia puede ser autosómico o ligado al X. Se asocian otras malformaciones como labio leporino o paladar hendido, agenesia dentaria, alteraciones renales, pérdida auditiva y disfunción cerebral. La morfología del eje hipotálamo-hipofisario suele ser normal en la RM, aunque se reportan casos de hipoplasia hipofisaria. En caso de deficiencia olfatoria, los bulbos olfatorios en la RM pueden estar ausentes o hipoplásicos; los surcos olfatorios pueden ser normales, ausentes o hipoplásicos. Se deben obtener imágenes coronales de alta resolución para la correcta evaluación morfológica del sistema olfatorio (3, 4).

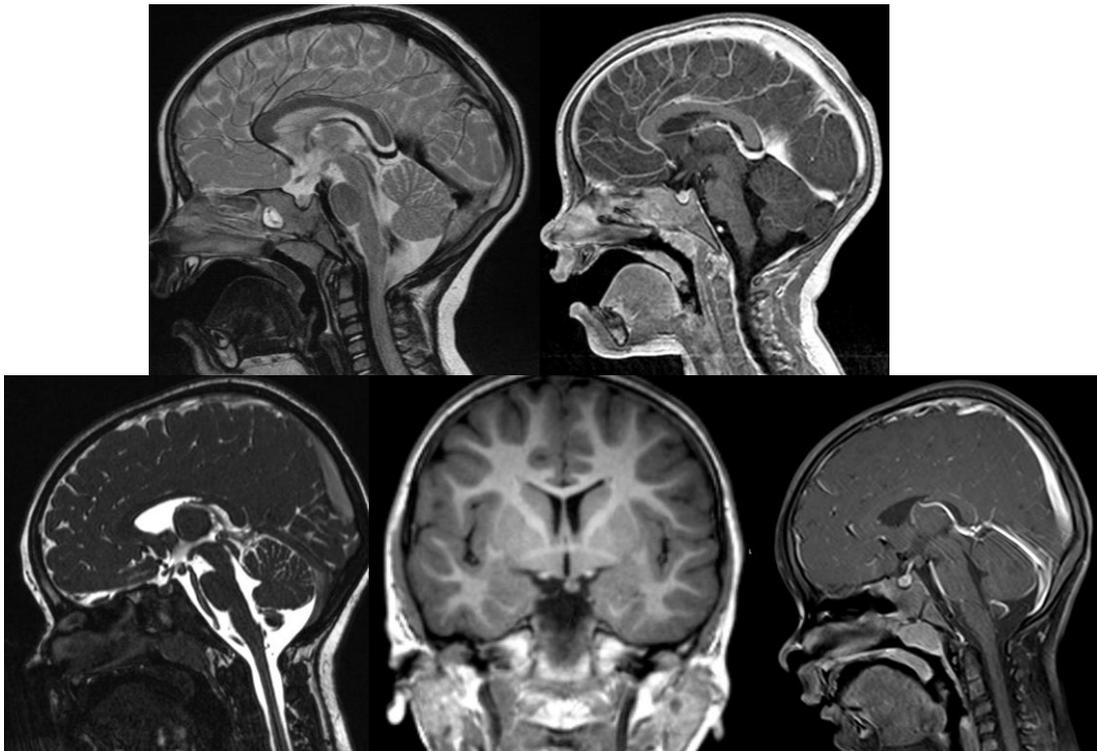
### **VIII. 3. NUESTRA SERIE DE TRASTORNOS DE PUBERTAD**

De la revisión retrospectiva de 279 pacientes, un total de 72 pacientes (26%) trastornos de la pubertad: 53 (19%) correspondieron a pubertad precoz y 19 (7%) a retraso puberal o hipogonadismo.

## VIII. 5. CASOS REPRESENTATIVOS



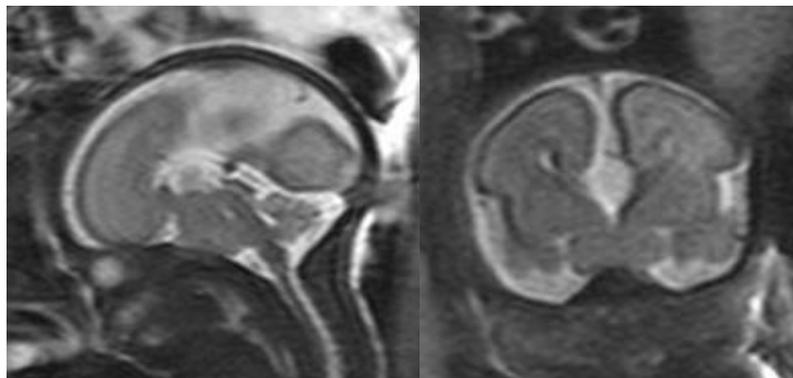
**Figura 17. Hamartoma hipotalámico.** Imágenes (a) sagital y (b) coronal T1 que muestran la masa isointensa supraselar similar en señal a la sustancia gris, que no realza con contraste. La tumoración permaneció estable en características y tamaño en varias RMs evolutivas.

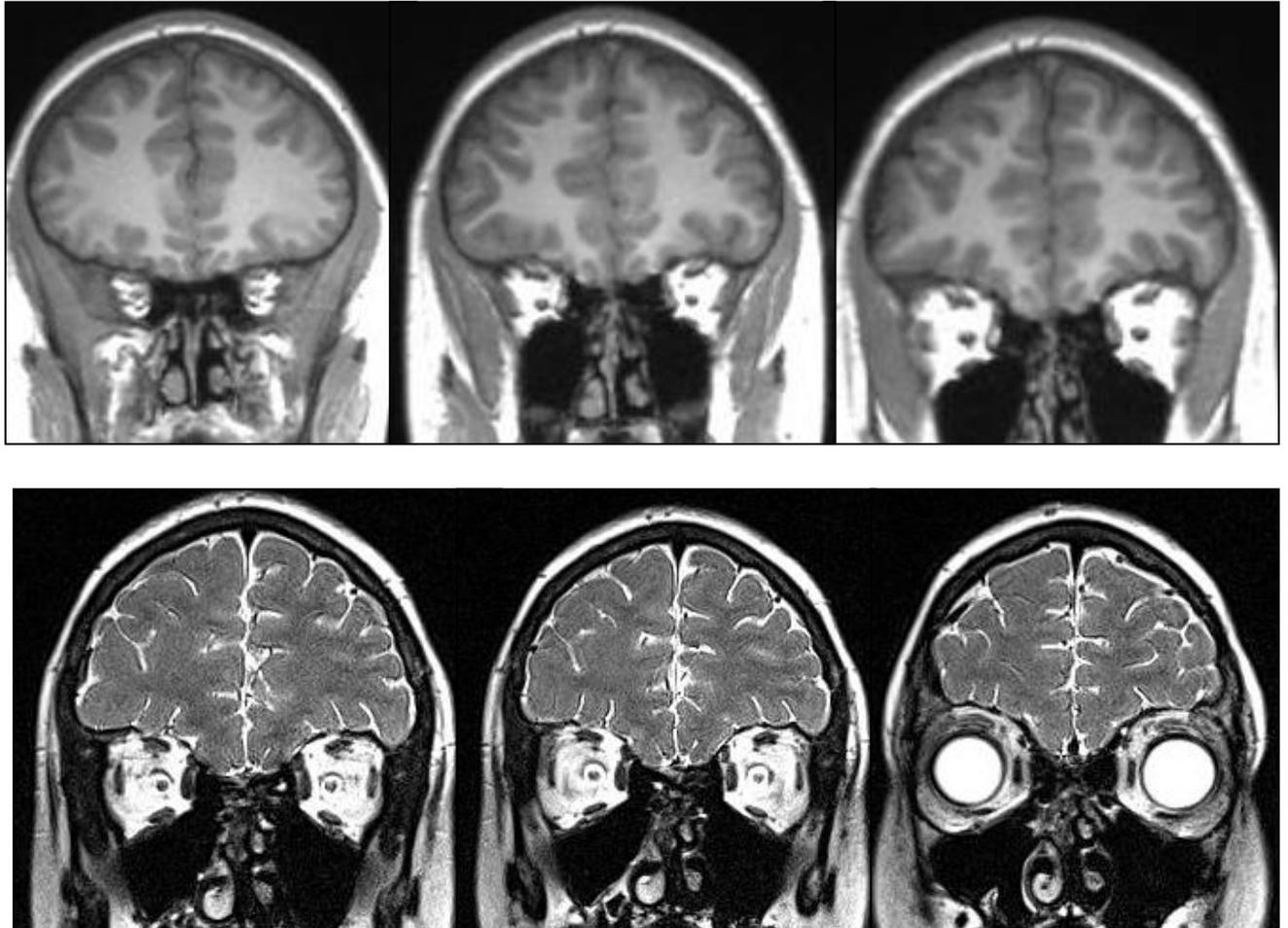


**Figura 18.** Hamartoma hipotalámico sutil difícil de localizar en primera RM (a,b). Precisó varios controles hasta que finalmente se localizó en la tercera exploración (c-d).



**Figura 18. PPC en niña de 11 meses. Síndrome de Pallister-Hall.** Asociación de hamartoma hipotalámico (a) Imagen coronal T2. (b) Imagen axial T1 postcontraste, con polidactilia en manos y pies (c,d), fisura palatina y malformación genital. **Figura 19 (inferior). Síndrome de Pallister-Hall diagnosticado en RM fetal.**





**Figura 20. PPC en niña de 11 meses. Síndrome de Kallman.** Ausencia de bulbos olfatorios e hipoplasia de surcos olfatorios en imágenes coronales de alta resolución (a-c) T1 y (d-f) CISS.

### VIII. 3. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Castro L. Pubertad precoz y talla final. Avances en endocrinología pediátrica. 13º Curso de Formación de Postgrado. Primera edición, 2007. ISBN: 978-84-95182-20-3. J&C Ediciones Médicas. Barcelona.
2. Lee P.A. Central Precocious Puberty. An overview of diagnosis, treatment, and outcome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28:901-918.
3. Rodríguez F. Pubertad normal y pubertad retrasada. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F (eds). *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia*. Madrid: Editores Médicos, S.A; 1995, pp. 679-698, pp. 713-730.
4. Argyropoulou MI, Kiortsis DN. MRI of the hypothalamic-pituitary axis in children. *Pediatr Radiol*. 2005; 35(11):1045-1055.
5. Phillip M, Lazar L. Precocious puberty. Growth and genetics. *Horm Res* 2005, 64: 56-61.
6. Chalumeau M, Hadjiathanasiou CG, Ng SM, et al. Selecting girls with precocious puberty for brain imaging: validation of European evidence-based diagnosis rule. *J Pediatr* 2003; 143:445–450.
7. Perignon F, Brauner R, Argyropoulou M, et al. Precocious puberty in girls: pituitary height as an index of hypothalamo- pituitary activation. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75:1170–1172.
8. Carel JC, Leger J. Clinical Practice. Precocious puberty. *New England Journal of Medicine*. 2008; 358:2366-2377.
9. Fahmy JL, Kaminsky CK, Kaufman F, Nelson MD Jr, Parisi MT. The radiological approach to precocious puberty. *Br J Radiol*. 2000;73(869):560-567.
10. Listernick R, Ferner RE, Liu GT et al (2007) Optic pathway gliomas in neurofibromatosis-1: controversies and recommendations. *Ann Neurol* 61:189–198.
11. Kornreich L, Blaser S, Schwarz M et al (2001) Optic pathway glioma: correlation of imaging findings with the presence of neurofibromatosis. *AJNR* 22:1963–1969.
12. Debeneix C, Bourgeois M, Trivin C, et al. Hypothalamic hamartoma: comparison of clinical presentation and magnetic resonance images. *Horm Res* 2001; 56:12–18.
13. Kuo JS, Casey SO, Thompson L, et al. Pallister-Hall syndrome: clinical and MR features. *AJNR* 1999; 20:1839–1841.
14. Yuh EL, Barkovich AJ, Gupta N. Imaging of ependymomas: MRI and CT. *Childs Nerv Syst* 2009; 25:1203–1213.
15. Helton KJ, Gajjar A, Hill DA et al (2002) Medulloblastoma metastatic to the suprasellar region at diagnosis: a report of six cases with clinicopathologic correlation. *Pediatr Neurosurg* 2002; 37:111–117.
16. Huang HP, Tung YC, Tsai WY, et al. Arachnoid cyst with GnRH-dependent sexual precocity and growth hormone deficiency. *Pediatr Neurol* 2004; 30:143–145.

## **IX. DIABETES INSÍPIDA CENTRAL**

## IX. 1. INTRODUCCIÓN

La diabetes insípida (DI) es un síndrome clínico caracterizado por la excreción de grandes volúmenes de orina diluida combinada con la ingesta persistente de cantidades anormalmente grandes de líquido. Hay dos formas generales de DI: central (deficiente en vasopresina) y nefrogénica (resistente a vasopresina) (1).

La diabetes insípida nefrogénica se transmite ligada al cromosoma X debida a mutaciones en el receptor 2 de AVP –*AVPR2*–, o de forma autosómica recesiva o dominante por mutaciones en el gen de aquoporina 2 –*AQP2* (1,2,3).

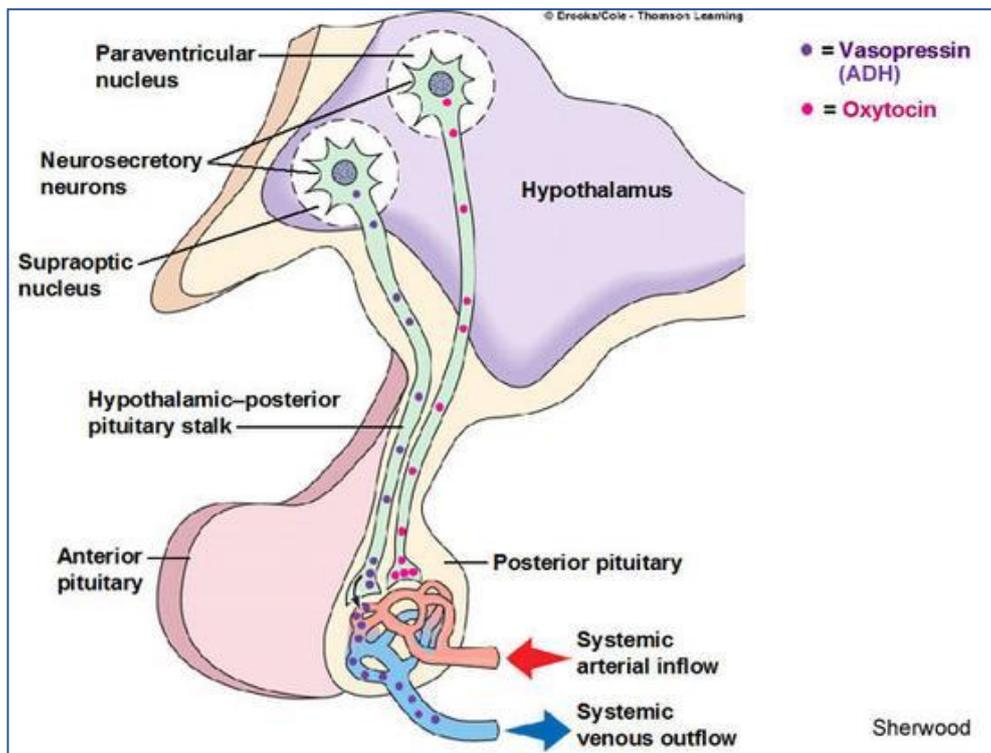
La DI de origen central (DIC) se debe a una deficiencia en la secreción o liberación de la hormona antidiurética o vasopresina (ADH), siendo la poliuria y la polidipsia los síntomas más constantes en el momento del diagnóstico. A menudo es el resultado de lesiones en el eje hipotalámico-neurohipofisario. Entre las causas de este trastorno consideraremos la traumática, la inflamatoria y la neoplásica. Dentro de las traumáticas se incluyen la postoperatoria y la transección del tallo hipofisario, mientras que entre las causas infecciosas e inflamatorias se incluyen meningitis, hipofisitis linfocítica e inflamaciones granulomatosas como la sarcoidosis y la granulomatosis de Wegener. Varias neoplasias y lesiones seudotumorales como germinoma, histiocitosis de células de Langerhans, metástasis, infiltración leucémica, linfoma, teratoma, adenoma hipofisario, craneofaringioma, quiste de Rathke, glioma hipotalámico y meningioma también pueden causar DI central (3, 4).

### FISIOPATOLOGÍA DE LA ADH

La ADH se sintetiza en neuronas localizadas en dos núcleos hipotalámicos (paraventricular y supraóptico) cuyos axones llegan a la hipófisis posterior o neurohipófisis. Su secreción está regulada por la osmolalidad del plasma, estimulándose cuando esta aumenta, indicando un déficit de agua extracelular, y viceversa. La osmolalidad plasmática se mantiene, en condiciones normales, entre 275 y 290 mOsm/kg. Los osmorreceptores hipotalámicos son tan discriminativos que captan variaciones del 1% en dicha osmolalidad plasmática (1, 3).

En sujetos normales el umbral osmótico para la liberación de ADH es 280 mOsm/kg y su nivel aumenta de forma lineal conforme lo hace la osmolalidad plasmática hasta 295 mOsm/kg. En este punto se siente sed, estando ya la ADH estimulada de forma máxima. El principal órgano diana de la ADH es el riñón: en el túbulo colector renal se une al receptor antidiurético V2 activando la adenil-ciclasa, la cual estimula una proteinquinasa intracelular que fija las vesículas citoplásmicas que contienen la proteína acuaporina 2 a la membrana luminal, permitiendo el paso de agua libre de la luz de la nefrona al interior de las células ductales y concentrando así la orina (3).

La poliuria se define como diuresis mayor de 2 l/m<sup>2</sup> al día en niños y mayor de 2,5 l/m<sup>2</sup> en lactantes. Puede ser debida a una incapacidad de concentrar la orina por déficit en la secreción de ADH (diabetes insípida central), por déficit en la acción de la misma (diabetes insípida nefrogénica) o a una eliminación de orina hipotónica secundaria a exceso de ingesta de líquido con inhibición de la ADH (polidipsia primaria) (2,3).

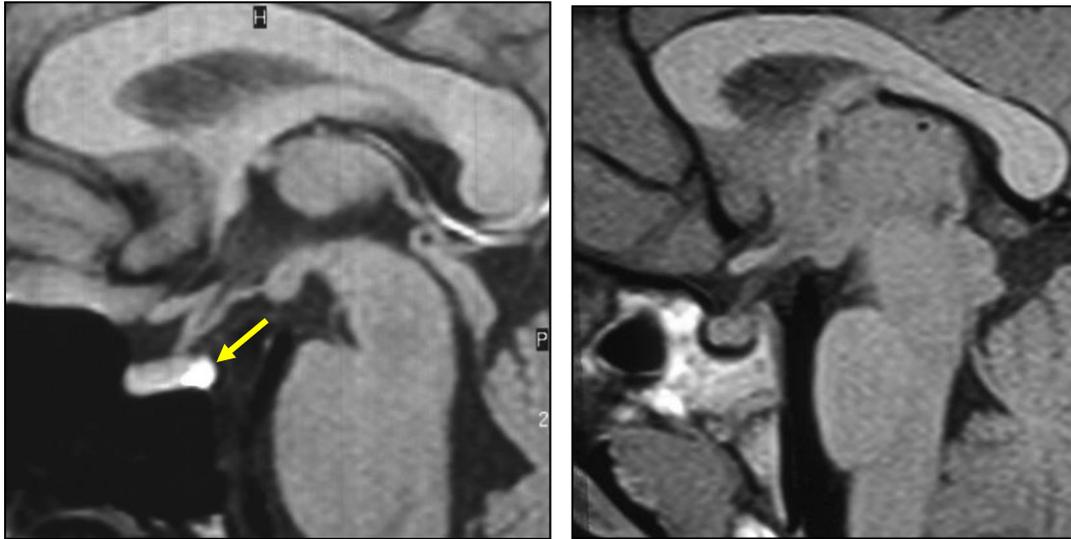


<http://lynlaukimdak.wikispaces.com/O4.+Endocrinology>

## IX. 2. DIC EN PEDIATRÍA

La DIC es rara en niños, con una incidencia anual de 4 pacientes por cada 100.000 (2, 5). Maghnie M, et al, estudian 79 niños con DIC y reportan que un 52% eran idiopáticas, un 15% debida a histiocitosis de células de Langerhans, un 23% se debieron a tumores intracraneales (germinoma, craneofaringioma, post-resección tumoral), un 6% familiar o genética, un 3% post-traumática y un 1% autoinmune (6).

Las manifestaciones clínicas dependerán de la edad del paciente, de la causa determinante de la DIC, del momento en el que se realiza el diagnóstico y de la condición del paciente. El espectro clínico es amplio, la poliuria y la polidipsia son la expresión clínica predominante en respuesta a la falta de regulación del balance hídrico. Otras manifestaciones presentes en menor frecuencia son: deshidratación, anorexia, falla de crecimiento, fiebre, estreñimiento. En las formas de presentaciones agudas generalmente traumáticas o post-neurocirugía los síntomas son variables: llanto, irritabilidad, pérdida de peso, fiebre, anorexia. En las formas de inicio insidioso, las manifestaciones clínicas son más silenciosas, determinando un retardo en el diagnóstico, los síntomas cardinales son la poliuria y polidipsia. Estas alteraciones determinan polaquiuria, enuresis y nicturia, alterando la calidad del sueño del niño, con somnolencia diurna. Si la ingesta de líquidos es limitada, puede llevar a la deshidratación hipernatrémica, presentación poco frecuente en niños mayores con acceso libre al agua y mecanismo de la sed conservado. En lactantes la deshidratación hipernatrémica puede presentarse con llanto, irritabilidad, hipertermia, deshidratación y descenso de peso (2,7).



**Figura 21.** (a) Neurohipófisis brillante en imagen de RM sagital T1 (flecha), en paciente asintomática. (b) Ausencia de la señal brillante en imagen sagital T1, en paciente con DIC.

## HALLAZGOS EN RM

La pérdida de la señal hiperintensa de la neurohipófisis en la RM es un marcador sensible de DIC, aunque hay dos excepciones: la DIC familiar, cuando se evalúa durante la lactancia o la primera infancia, y la hipernatremia neurógena crónica.

El tamaño de la adenohipófisis es variable en los pacientes con DIC. Un aumento en el contenido intraselar es sugestivo de un germinoma que se asocia con un engrosamiento del tallo hipofisario. La hipoplasia de la adenohipófisis se observa en aproximadamente la mitad de los casos y con frecuencia se asocia con engrosamiento del tallo hipofisario (8).

El tallo hipofisario se considera agrandado si al menos en parte tiene un diámetro  $> 3$  mms; este hallazgo puede asociarse con germinomas (15%) o histiocitosis de células de Langerhans (15%). Al momento del diagnóstico debe realizarse RM con contraste y determinación de marcadores tumorales en suero y líquido cefalorraquídeo (LCR). Durante los primeros 3 años posteriores al inicio de la DIC deben efectuarse RM y medición de marcadores en el suero cada 3-6 meses. Los procesos malignos son improbables después de 3 años. Posteriormente, la evaluación por RM debe efectuarse una vez por año durante 2 años y luego cada 2-5 años según el tamaño y progresión de la lesión (2, 8).

### DIC en malformaciones del SNC

La displasia septo-óptica, la holoprosencefalia y otras malformaciones cerebrales de línea media como encefalocele, displasia frontonasal o agenesia de septum pellucidum pueden asociarse a DIC (9).

### DIC en trauma

*Transección del tallo pituitario traumática*

La DI central postraumática puede ser causada por cualquier tipo de traumatismo craneoencefálico, en particular por accidentes automovilísticos. Clínicamente, el traumatismo craneoencefálico severo puede causar insuficiencia pituitaria anterior y/o DI, y cuando esto ocurre, se asocia frecuentemente con fracturas de cráneo y otras anomalías neurológicas. Mientras que el inicio inmediato de DI se cree que es el resultado de una lesión directa en el lóbulo posterior, su inicio tardío es causado por la transección del tallo, ya que la ADH almacenada en el lóbulo posterior puede mantener su función durante un período de tiempo. En la mayoría de los casos, la DI se desarrolla unos días después de la transección del tallo y es comúnmente transitoria. Además de la ausencia de la hiperintensidad de señal que normalmente se observa en el lóbulo posterior, en ocasiones se puede identificar una mancha luminosa ectópica en el muñón proximal del tallo proximal seccionado, retraído a nivel del hipotálamo (8, 10).

#### *Transección del tallo pituitario postoperatoria*

Se reporta la asociación de DIC transitoria en hasta 60% de cirugías, por daño selectivo al lóbulo posterior de la hipófisis sin daño concurrente a los núcleos neurosecretorios hipotalámicos. Una DI permanente ocurre tras una hipofisectomía transesfenoidal en el 0.4-3% de los casos, causada por una lesión del tallo hipofisario. La RM demuestra una distorsión estructural con acúmulo de metahemoglobina debido a la hemorragia en el lecho quirúrgico, una característica bastante típica del estadio precoz de la silla turca postoperatoria (11, 12).

#### *Muerte encefálica*

Actualmente, con los avances logrados en cuidados intensivos y soporte vital, una causa frecuente de DIC en la infancia es la muerte encefálica. Entre 11% y 87% de los niños en situación de muerte cerebral desarrollan diabetes insípida según diversos trabajos publicados. Es preciso su correcto manejo si hay posibilidad de donación de órganos (13).

### **DIC en infección-inflamación**

#### *Meningoencefalitis*

Agentes infecciosos como citomegalovirus, toxoplasmosis, tuberculosis, encefalitis viral y meningitis bacteriana pueden ocasionar DIC.

La meningitis tuberculosa es una de las causas infecciosas comunes de DIC. La naturaleza infiltrante de la meningitis tuberculosa puede provocar daños en el eje hipotalámico-neurohipofisario que conduce a la DI central. La RM suele demostrar un tallo hipofisario uniformemente engrosado, como se ve en otras enfermedades granulomatosas, y un realce leptomeníngeo difuso de las cisternas basales (8, 11).

#### *Procesos granulomatosos*

Las enfermedades granulomatosas como la sarcoidosis, la granulomatosis de Wegener y el síndrome de Churg-Strauss pueden afectar el eje hipotalámico-neurohipofisario y dar lugar a una DI central. La RM demuestra un tallo hipofisario engrosado uniformemente, con afectación ocasional del hipotálamo o la glándula pituitaria adyacentes (8).

#### *Hipofisitis linfocitaria*

Esta rara entidad, vista tanto en hombres como mujeres, aparece en todas las edades y se caracteriza por la infiltración linfocítica y la destrucción del tejido hipofisario acompañada de diversos grados de disfunción hipofisaria. Una patogénesis autoinmune es sugerida por varios hallazgos histopatológicos, de laboratorio y clínicos. Se puede subclasificar como adenohipofisitis linfocítica, infundibuloneurohipofisitis linfocítica o infundibulohipofisitis necrosante. En la infundibuloneurohipofisitis linfocítica, la inflamación se localiza en el sistema neurohipofisario y forma un efecto masa en el lóbulo posterior y/o el tallo hipofisario, con preservación del lóbulo anterior. Sin embargo, se han reportado casos con afectación simultánea de la adenohipófisis anterior, y en esta situación, el término 'infundibulohipofisitis linfocítica' es más apropiado (8). Algunos autores consideran que puede causar más del 50% de los casos etiquetados como DIC idiopática (14).

Habitualmente se visualiza una ausencia del normal brillo de la neurohipófisis, con aumento de grosor y realce del tallo y de la glándula, planteando diagnóstico diferencial fundamentalmente con la histiocitosis de células de Langerhans (15). Un nuevo signo con señal hipointensa en las imágenes ponderadas en T2 alrededor de la glándula pituitaria y en el seno cavernoso, atribuible a cambios fibróticos, ha sido descrito como característico para distinguir esta entidad del adenoma hipofisario (16). El tratamiento sigue siendo controvertido, aunque se ha defendido el tratamiento conservador con una estrecha observación clínica debido a su habitual curso transitorio y a menudo benigno, regresando con tratamiento esteroideo o de manera espontánea.

## **DIC en neoplasias**

### *Tumor de células germinales*

Es el tumor intracraneal más comúnmente asociado a DI central, especialmente en niños. Supone el 5% de los tumores del SNC en la edad pediátrica, con una localización más frecuente en la región pineal que en el área supraselar. El germinoma es el tipo dominante (75%), seguido del teratoma, siendo el carcinoma de células embrionarias, el coriocarcinoma y el tumor del seno endodérmico menos frecuentes (17).

Debido a que la lesión inicial es sutil, con frecuencia se diagnostica como una DI central idiopática. En tales casos, es mandatorio realizar un seguimiento por RM, especialmente en adolescentes y cuando la diabetes insípida asocia alguna deficiencia adenohipofisaria. En los casos típicos, la RM demuestra claramente un tallo pituitario engrosado con o sin una masa pineal asociada. En el teratoma, la combinación de quiste, grasa y calcio-hueso resulta diagnóstica. La respuesta a la quimioterapia y la radioterapia suele ser excelente (8).

### *Histiocitosis de células de Langerhans*

Aunque la afectación aislada del SNC es rara, es común la participación del mismo como parte de la enfermedad sistémica. No obstante, en ocasiones puede ser la manifestación inicial de la enfermedad. La ausencia de la hiperintensidad de señal normal del lóbulo posterior, asociada con un tallo hipofisario engrosado, aunque no específica, obliga a realizar búsqueda de otros síntomas, como lesiones dermatológicas u otitis de repetición, así como a tratar de identificar otras lesiones otros hallazgos intra/extracraneales en la RM afectando a base, calota craneal, o huesos faciales, o incluso a cerebelo. También se deben realizar estudios adicionales, como la radiografía y/o TC de tórax, la gammagrafía ósea y la RM de cuerpo entero, debido a la frecuente afectación sistémica o multiorgánica (8, 18).

### *Leucemia y linfoma*

La DI es una complicación rara de la leucemia aguda, a pesar del hecho de que los infiltrados leucémicos perihipofisarios se encuentran en la autopsia en el 46% de dichos pacientes. Al describir la patogenia de la DI en pacientes con leucemia, se han mencionado dos hallazgos histológicos principales: infiltrados leucémicos difusos de la neurohipófisis y trombosis de los vasos pequeños en los núcleos hipotalámicos y la neurohipófisis. La RM puede revelar engrosamiento del tallo hipofisario, con o sin infiltración hipotalámica asociada.

El linfoma puede causar DI al destruir directamente las neuronas productoras de ADH hipotalámicas o por siembras al tercer ventrículo. En la RM se puede observar una masa en el tallo hipofisario, el hipotálamo, el tálamo, los ganglios basales o la sustancia blanca periventricular (8).

### *Otros tumores*

El craneofaringioma sólo ocasionalmente debuta con diabetes insípida. aparece como una masa bastante heterogénea, con quistes, y con presencia de calcificaciones hasta en 90% de casos. Las porciones quísticas suelen mostrar una intensidad de señal alta en imágenes ponderadas en T1 debido a su alto contenido en proteínas, queratina y metahemoglobina. El principal diagnóstico diferencial de un craneofaringioma quístico intraselar es el quiste de la bolsa de Rathke, si bien este último suele ser de pequeño tamaño y de localización en el área de la pars intermedia (4).

Los gliomas hipotálamo-quiasmáticos también pueden causar DIC. Son tumores de bajo grado, mayoritariamente sólidos, las calcificaciones y los quistes son infrecuentes y de pequeño tamaño, la invasión intraselar es rara el patrón de realce es intenso y homogéneo. Entre un 20 y un 50% de pacientes con este tumor tienen evidencia clínica o historia familiar de neurofibromatosis tipo I. En estos casos, la participación de los nervios ópticos es más frecuente y el tumor presenta un curso más benigno, incluso con regresión espontánea.

El adenoma pituitario en raras ocasiones puede rodear y comprimir el tallo hipofisario, lo que resulta en DI (8).

Una entidad que puede aparecer infiltrando el hipotálamo y causando engrosamiento del tallo pituitario, con intenso realce, es el hemangioblastoma, bien aislado, bien más comúnmente asociado a la enfermedad de von Hippel-Lindau. Típicamente los pacientes permanecen asintomáticos, conservan la señal normal de la neurohipófisis en la RM y no requieren tratamiento (19).

### **DIC familiar**

La DIC familiar central es una enfermedad rara, que supone el 1-3% de los casos totales. Se produce por defectos genéticos en la síntesis de ADH –mutaciones en AVP–, que pueden ser heredadas siguiendo un patrón mendeliano autosómico recesivo, autosómico dominante o ligado al cromosoma X. que da lugar a una inadecuada secreción de hormona antidiurética en grados variables.

El síndrome de Wolfram o DIDMOAD asocia DIC, diabetes mellitus, atrofia óptica progresiva bilateral y sordera. Es un trastorno hereditario autosómico recesivo causado por mutaciones del gen WFS1 que codifica la proteína wolframina, encargada de mantener la población de ciertas células neuronales y endocrinas. La DIC se suele poner

de manifiesto en la segunda o tercera década de la vida, precedida por la diabetes mellitus y la atrofia óptica, que lo suelen hacer en la primera década.

La ausencia de señal hiperintensa correspondiente al del lóbulo posterior de la hipófisis, aparece en un porcentaje significativo de diabetes insípidas familiares centrales (2, 5).

### **DIC idiopática**

Un porcentaje variable de DIC, que oscila en las diferentes series entre un 20 y un 50%, con o sin engrosamiento del tallo hipofisario, son consideradas idiopáticas (DICI). Estos pacientes deben reevaluarse periódicamente en busca de una lesión oculta, cuya sospecha aumenta en caso de afectación hipofisaria anterior concomitante (2).

## **IX. 3. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO**

El diagnóstico de diabetes insípida es clínico y paraclínico. La clínica se basa en los síntomas y signos cardinales: poliuria y polidipsia. A nivel paraclínico es fundamental medir la densidad, osmolaridad urinaria y osmolaridad plasmática.

En los casos de diagnóstico dudoso se pueden realizar tests funcionales basados en la deprivación hídrica y de la respuesta a la administración de desmopresina.

El objetivo primordial del tratamiento de la DI es disminuir y normalizar la cantidad de diuresis. El fármaco de elección es la desmopresina, análogo sintético de la ADH con acción antidiurética más prolongada que la hormona natural y mínimo efecto vasopresor. La dosis requerida y el intervalo de administración son muy variables individualmente.

## **IX. 4. RESULTADOS DE NUESTRA SERIE**

Se revisaron de forma retrospectiva **22 pacientes**, 12 varones y 10 hembras, con rango de edad entre 6 meses y 15 años, diagnosticados y seguidos en nuestro hospital pediátrico. El diagnóstico de DIC se basó en la historia clínica de poliuria y polidipsia junto con el test de deprivación hídrica. Entre los diagnósticos (véase Tabla) destacan 5 casos de histiocitosis de Langerhans, 3 tumores de células germinales, 2 craneofaringiomas, 2 hipofisitis autoinmune, 1 adenoma y 1 hemangioblastoma.

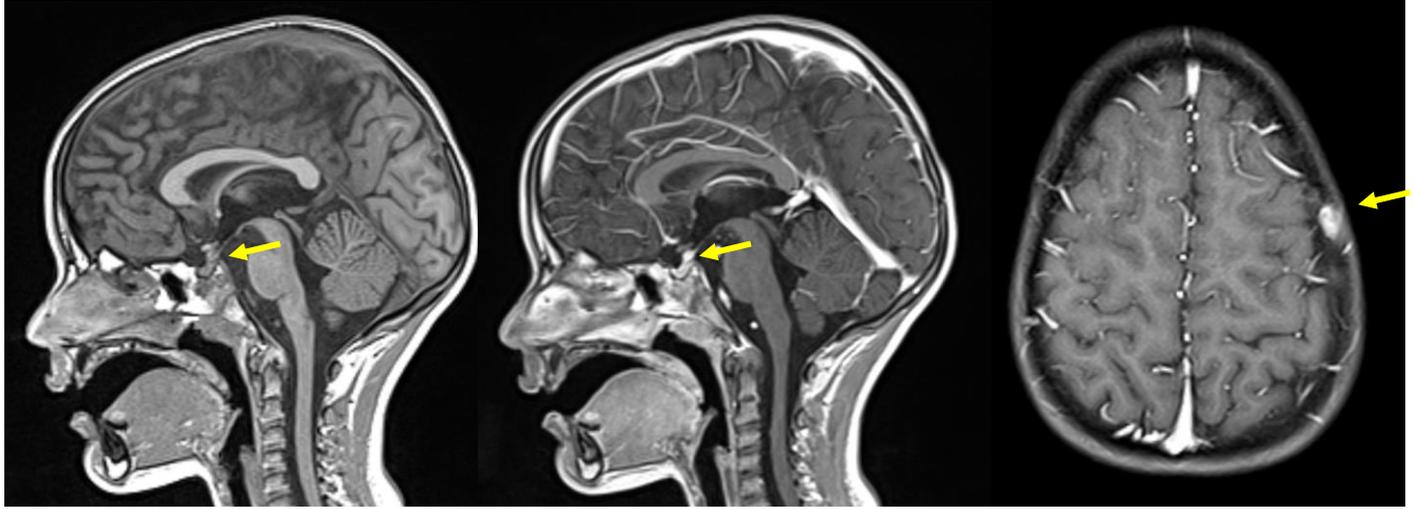
En cuanto a la RM, se realizó en todos ellos la medición del grosor del tallo hipofisario en imágenes sagital y coronal. El tallo hipofisario se consideró engrosado si el promedio de las medidas máximas en las imágenes sagital y coronal fue mayor de 3 mm. Se realizaron RMs de seguimiento cada 6-12 meses en aquellos pacientes en los que no se pudo establecer un diagnóstico etiológico inicial. En aquellos que fueron diagnosticados de neoplasias o histiocitosis, se realizaron RMs de control según el protocolo oncológico que se aplicó en cada caso.

Paciente	Edad/Sexo	Datos Clínicos	RM	Evolución	
1	6 meses/M	Hiponatremia severa	Craneofaringioma	Resto tumoral estable Panhipopituitarismo	
2	3 años/M	DIC. Artritis juvenil Retraso crecimiento	Normal	RMs normales	
3	2 años/F	Histiocitosis con DIC en debut	Lesiones calota y cara Ausencia NH, > tallo	RM control 2 años persiste ausencia NH	
4	3 años/M	DIC. Histiocitosis multisistémica	Histiocitosis multifocal	Normal en el seguimiento 14 a	
5	4 años/F	DIC. Hipofisitis	Ausencia NH, > tallo	Seguimiento actual Panhipo; NH ausente	
6	4 años/M	DIC parcial	Normal NH presente	Última RM normal Varios controles	
7	5 años/M	DIC Histiocitosis sistémica	Ausencia NH, > tallo Lesiones óseas	Estable 5 RMs Aún en tto	
8	5 años/F	DIC, déficit GH	Tumor germinal	No seguimiento	
9	8 años/F	DIC	Tumor germinal	Normal	
10	8 años/F	DIC	Ausencia NH Masa intraglandular	Hipofisitis Seguimiento no masa	
11	10 años/F	DIC	Hipofisitis	Normal	Normal
12	12 años/M	DIC	Hipofisitis	No seguimiento	
13	12 años/F	DIC	Tumor germinal	Normal	
14	12 años/M	DIC. Histiocitosis	Ausencia NH, > tallo Lesiones óseas	Histiocitosis Langerhans Tallo > evolución	
15	13 años/M	DIC	Craneofaringioma maligno	No tumor	
16	14 años /M	DIC	Ausencia NH Tallo normal	No tumor	
17	14 años /M	DIC	Ausencia NH	Seguimiento No tumor	
18	15 años/F	DIC familiar	Ausencia NH	Estable	
19	15 años/M	DIC	Histiocitosis	Normal	
20	15 años /M	Stop crecimiento Diabetes insípida	Macroadenoma FSH	8 RMs Tumor progresión	
21	15 años/F	Von Hippel Lindau Adrenalectomía bilat.	Tallo engrosado NH presente, ADpequeña	Hemangioblastoma hipotámico progresión	
22	15 años/F	Post astrocitoma HQ	Cambios postquirúrgicos	DIC postquirúrgico	

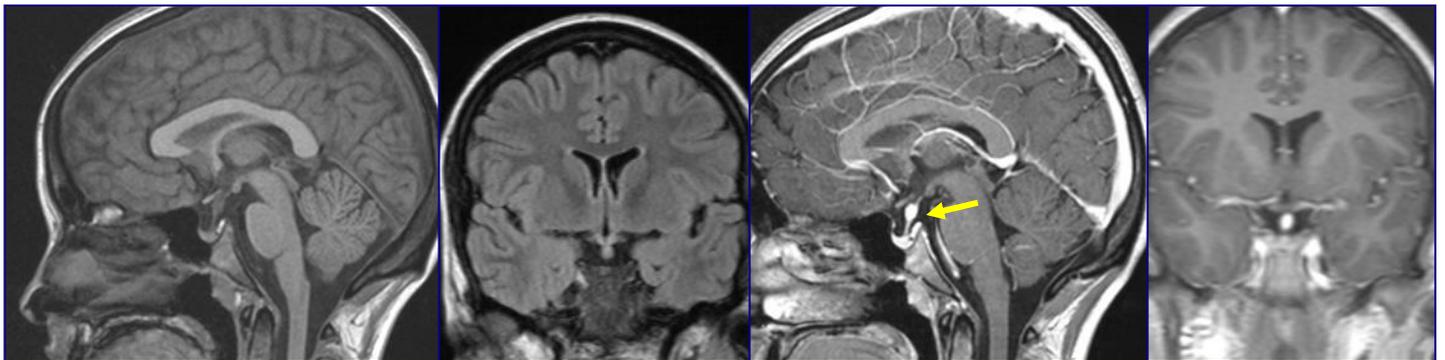
## IX. 5. CASOS REPRESENTATIVOS



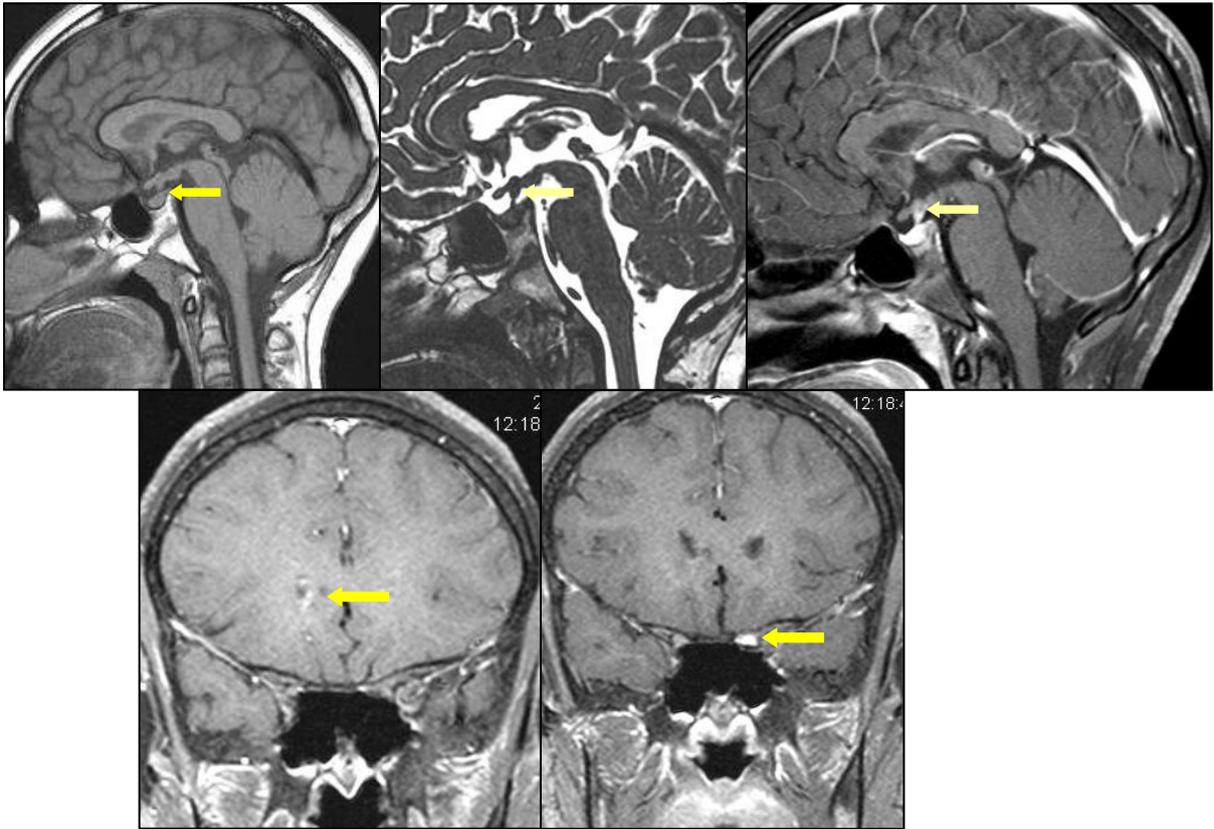
**Figura 22. Paciente varón de 2 años con debut de DIC.** (a) La RM sagital T1 demuestra ausencia de neurohipófisis, (b) con tallo pituitario de calibre y realce normales. (c) y d) Varias lesiones osteolíticas (flechas) son visualizadas en calota craneal. **Diagnóstico: Histiocitosis de células de Langerhans.**



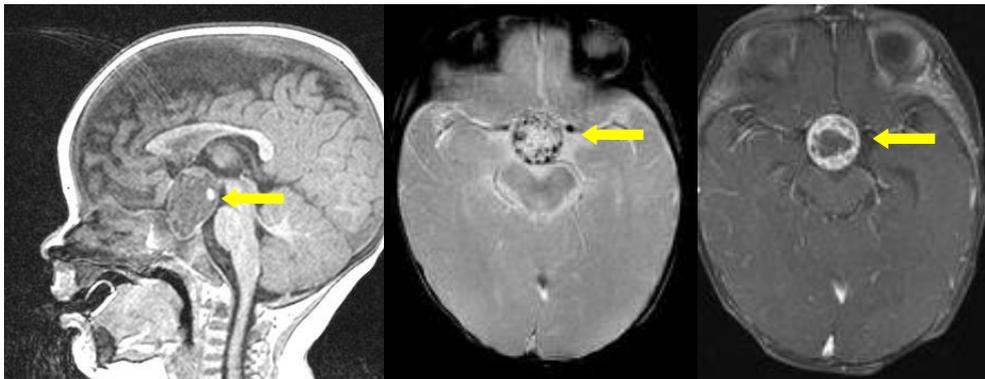
**Figura 23. Paciente varón de 5 años con DIC de 3 meses de evolución.** (a) La RM sagital T1 demuestra ausencia de neurohipófisis, (b) con tallo pituitario engrosado, mejor demostrado en la imagen con contraste. (c) Se visualiza además una lesión osteolítica (flechas) en hueso frontal izquierdo en la imagen axial T1 postcontraste. **Diagnóstico: Histiocitosis de células de Langerhans.**



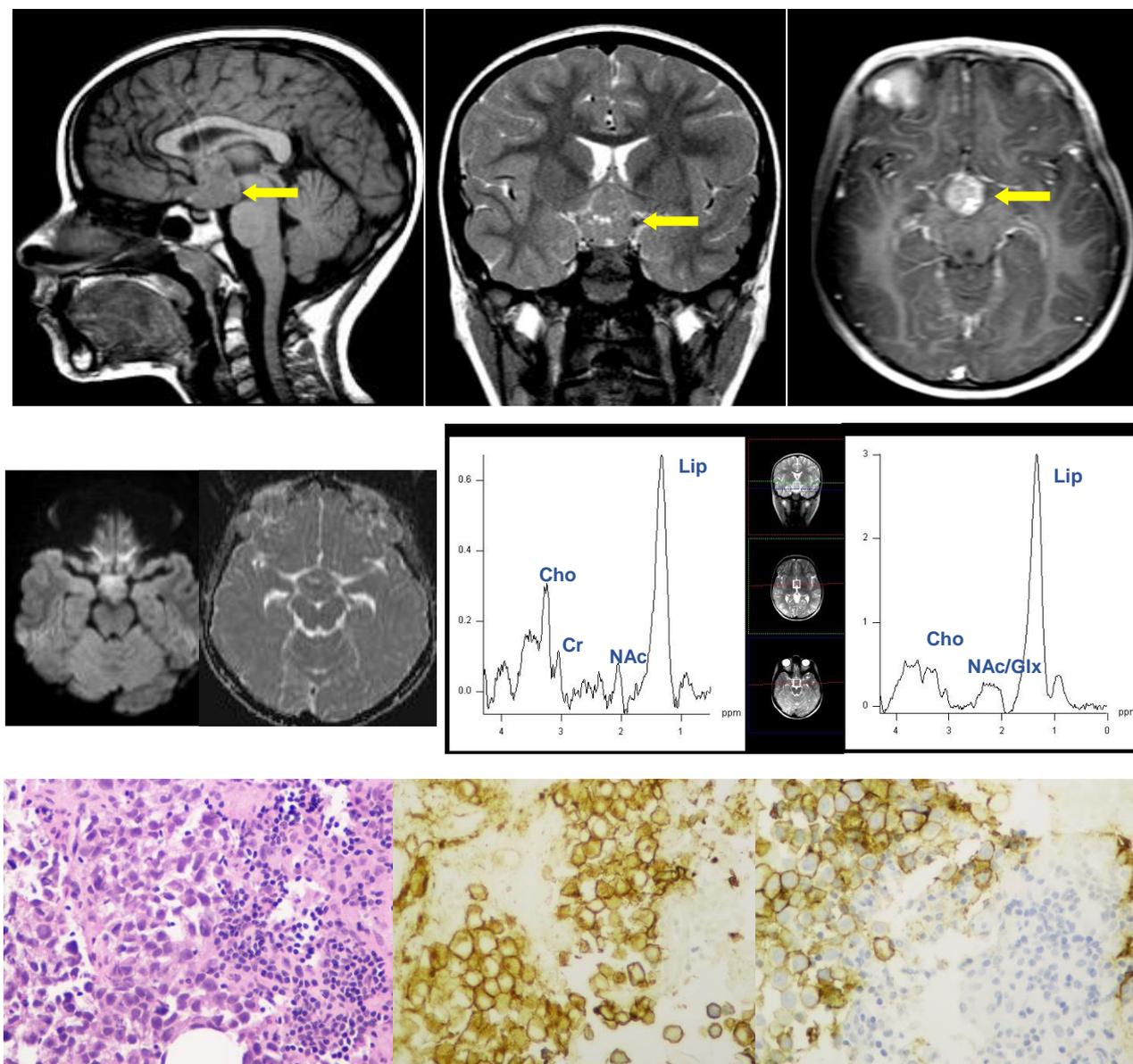
**Figura 24. Paciente femenina de 15 años con antecedentes de feocromocitoma intervenido.** (a) La RM sagital T1 demuestra presencia de neurohipófisis normal, (b) con tallo pituitario engrosado, mejor demostrado en la imagen FLAIR coronal y en las imágenes (c) sagital T1 y (d) coronal T1 postcontraste. **Diagnóstico: Hemangioblastoma en síndrome de Von Hippel-Lindau.**



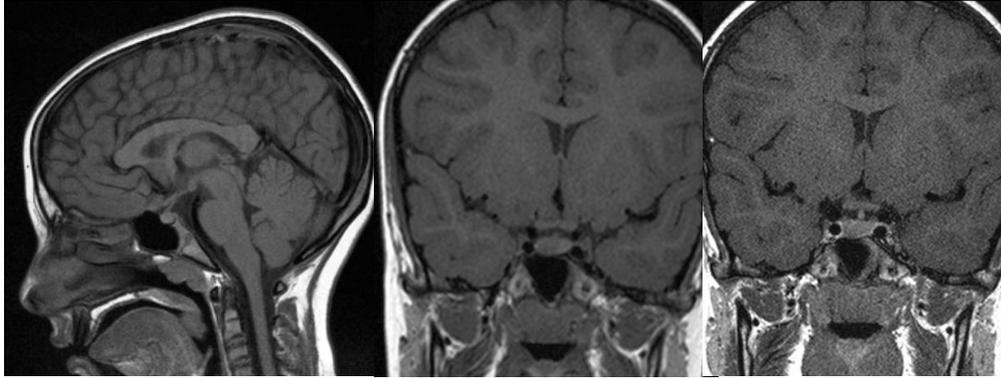
**Figura 25. Paciente femenina de 8 años con debut de DIC.** (a) La RM sagital T1, (b) sagital CISS y (c) sagital T1 postcontraste muestran ausencia de neurohipófisis, con tallo pituitario sutilmente engrosado. (d) y (e) Varias lesiones de diseminación leptomeníngea (flechas) son visualizadas en las imágenes coronales T1 postcontraste en asta frontal derecha y nervio óptico izquierdo. La Beta-HCG estaba elevada tanto en plasma como en LCR. **Diagnóstico: Tumor de células germinales (coriocarcinoma).**



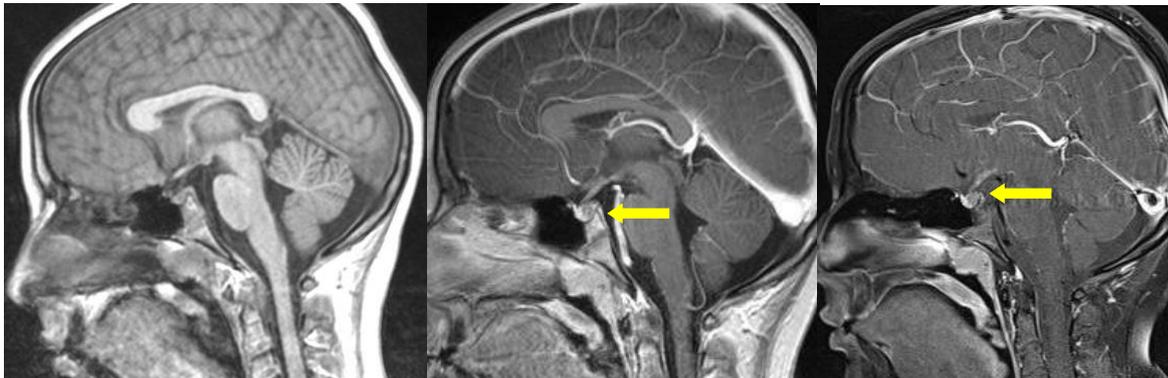
**Figura 26. Paciente varón de 6 meses con debut de DIC.** (a) La RM sagital T1, (b) axial GRE T2\* y (c) axial T1 postcontraste con supresión grasa muestran tumoración intra y supraselar con abundantes calcificaciones y realce periférico tras contraste. **Diagnóstico: Craneofaringioma.**



**Figura 27. Paciente femenina de 12 años con debut de DIC.** (a) La RM sagital T1, (b) coronal T2 y (c) axial T1 postcontraste muestran ausencia de neurohipófisis, con masa supraselar. (d) y (e) La tumoración presenta restricción en difusión (DI) con baja señal en mapa ADC. (f) La espectroscopia muestra abundancia de lípidos y macromoléculas. (g-i) Fotos histopatológicas (hematoxilina, ckit y PLAP de inmunohistoquímica).  
**Diagnóstico: Tumor de células germinales.**



**Figura 28. Paciente femenina de 8 años con debut de DIC.** (a) La RM sagital T1, (b) sagital CISS, y coronal T1 pre (c) y postcontraste (d) muestran ausencia de neurohipófisis, con infiltración de adenohipófisis por tejido anómalo, Los marcadores de tumor germinal fueron negativos. **Diagnóstico: Hipofisitis linfocitaria o autoinmune.**



**Figura 29. Paciente varón con debut de DIC.** (a) La RM sagital T1, (b) sagital T1 postcontraste y (c) sagital T1 postcontraste con saturación grasa muestran ausencia de neurohipófisis, con infiltración de glándula y tallo pituitario por tejido anómalo (flecha). Los marcadores de tumor germinal fueron negativos. **Diagnóstico: Hipofisitis linfocitaria o autoinmune.**

## IX. 6: REFERENCIAS DE DIABETES INSÍPIDA CENTRAL

1. Dabrowski E, Kadakia R, Zimmerman D. Diabetes insipidus in infants and children. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2016;30(2):317-328.
2. Corredor Andrés B, Muñoz Calvo MT, López Pino MÁ, et al. Thickening of the pituitary stalk in children and adolescents with central diabetes insipidus: Causes and consequences. *An Pediatr (Barc).* 2018 Jun 9. doi: 10.1016/j.anpedi.2018.05.002.
3. García EJ. Diabetes insípida. *Protoc diagn ter pediatr.* 2011; 1:1:44-53.
4. Di Iorgi N, Napoli F, Allegri AE, et al. Diabetes insipidus--diagnosis and management. *Horm Res Paediatr.* 2012;77(2):69-84.
5. Girardello S, Garrè ML, Rossi A, Maghnie M. The diagnosis of children with central diabetes insipidus. *J Pediatr Endocrinol Metab.*, 2007;20(3):359-375.
6. Maghnie M, Cosi G, Genovese E, et al. Central diabetes insipidus in children and young adults. *N Engl J Med.* 2000;343(14):998-1007.
7. Hunter JD, Calikoglu AS. Etiological and clinical characteristics of central diabetes insipidus in children: a single center experience. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2016; 2016:3.
8. Shin JH, Lee HK, Choi CG, et al. MR imaging of central diabetes insipidus: a pictorial essay. *Korean J Radiol.* 2001;2(4):222-230.
9. Werny D, Elfers C, Perez FA, Pihoker C, Roth CL. Diabetes Insipidus: Brain malformations are common and few Patients have idiopathic disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(8): 3074-3080.
10. Ma L, Gao Y, Cai Y, Li T, Liang Y. MR evaluation of the brain in central diabetes insipidus. *Chin Med J.* 1996;109:724-729.
11. Tien R, Kucharczyk J, Kucharczyk W. MR imaging of the brain in patients with diabetes insipidus. *AJNR.* 1991;12:533-542.
12. Black PM, Zervas NT, Candia GL. Incidence and management of complications of transsphenoidal operation for pituitary adenomas. *Neurosurgery.* 1987;20:920-924.
13. Alharfi IM, Stewart TC, Foster J, Morrison GC, Fraser DD. Central diabetes insipidus in pediatric severe traumatic brain injury. *Pediatr Crit Care Med.* 2013;14(2):203-209.
14. Imura H, Nakao K, Shimatsu A, et al. Lymphocytic infundibuloneurohypophysitis as a cause of central diabetes insipidus. *N Engl J Med.* 1993;329(10):683-689.
15. Schaeffers J, Cools M, de Waele K, et al. Clinical presentation and outcome of children with central diabetes insipidus associated with a self-limited or transient pituitary stalk thickening, diagnosed as infundibuloneurohypophysitis. *Clin Endocrinol.*, 2017; 87(2):171-176.
16. Nakata Y, Sato N, Masumoto T, et al. Parasellar T2 dark sign on MR imaging in patients with lymphocytic hypophysitis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010;31(10):1944-1950.

17. Kilday JP, Laughlin S, Urbach S, Bouffet E, Bartels U. Diabetes insipidus in pediatric germinomas of the suprasellar region: characteristic features and significance of the pituitary bright spot. *J Neurooncol.* 2015;121(1):167-75.
18. Laurencikas E, Gavhed D, Stålemark H, Van't Hooft I, PrayerD, Grois N, et al. Incidence and pattern of radiological central nervous system Langerhans cell histiocytosis in children: a population based study. *Pediatr Blood Cancer.* 2011; 56:250-257.
19. Lonser RR1, Butman JA, Kiringoda R, Song D, Oldfield EH. Pituitary stalk hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease. *J Neurosurg.* 2009;110(2):350-353.

## **X. TRASTORNOS HIPERSECRETORES**

## X. 1. INTRODUCCIÓN

Los tumores pituitarios son poco frecuentes en la infancia y la adolescencia, con una prevalencia de hasta 1/millón de niños. Sólo representan un 3% de los tumores intracraneales en pediatría; por otro lado, sólo 2-6% de los tumores hipofisarios tratados quirúrgicamente ocurren en niños. Son extraordinariamente raros en la primera infancia, aumentando su frecuencia durante la adolescencia. Generalmente son tumores funcionales, pudiendo ocasionar una variedad de condiciones hormonales tales como hiperprolactinemia, enfermedad de Cushing por hipersecreción de ACTH y acromegalia o gigantismo por producción de GH (1-3).

Poco se sabe sobre las causas genéticas de las lesiones esporádicas, que comprenden la mayoría de los tumores hipofisarios, pero en los niños, con mayor frecuencia que en los adultos, los tumores hipofisarios pueden ser una manifestación de afecciones genéticas como la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN 1), el complejo de Carney, el adenoma hipofisario aislado familiar (FIPA) y el síndrome de McCune-Albright (1).

Entre los tumores hipofisarios funcionales en la primera infancia, los adenomas productores de ACTH son probablemente los más comunes, no se han asociado de forma consistente con defectos genéticos, rara vez se presentan en el contexto familiar, pero sí con mayor frecuencia en el contexto de MEN 1.

Los productores de GH y PRL son los siguientes más frecuentes, casi siempre ocurren en entornos familiares o en el contexto de defectos genéticos conocidos: mutaciones *GNAS*, *menina*, *PRKAR1A*, *AIP* y *p27 (CDKN1B)*.

MEN 1 es un trastorno heredado de manera autosómica dominante y caracterizado por una predisposición a la enfermedad de úlcera péptica y la hiperactividad endocrina primaria que involucra a la pituitaria, la paratiroides y el páncreas. El trastorno se debe a mutaciones inactivantes en el gen de la *menina* que se identificó en 1997. La *menina* es un supresor tumoral, que se ha localizado en el cromosoma 11q13. Los adenomas pituitarios ocurren en aproximadamente 30 a 40% de los pacientes, los más comunes son los que secretan PRL (~ 60%) y GH (~ 20%), mientras que los adenomas no secretores y que secretan ACTH representan menos del 15% (1, 4, 5).

El complejo de Carney, descrito por primera vez por Carney a mediados de la década de 1980, es un raro trastorno autosómico dominante que incluye un complejo de mixomas, lentigos, hiperactividad endocrina y una variedad de otros tumores como schwannomas y adenomas pituitarios (1, 6).

El síndrome de McCune-Albright, trastorno genético, pero no hereditario, se caracteriza por displasia fibrosa polioestótica, lesiones pigmentadas de café con leche, anomalías endocrinas (pubertad precoz, tirotoxicosis, gigantismo hipofisario y síndrome de Cushing) y rara vez por otros tumores. Un exceso de GH se observa con frecuencia (aproximadamente el 20% de los pacientes), pero los tumores pituitarios no son típicamente detectables mediante RM (1, 6).

El adenoma hipofisario aislado familiar (FIPA) es una condición clínica que se refiere a familias con dos o más adenomas pituitarios que son genéticamente negativos para mutaciones en *menin* o *PRKAR1A*. Las mutaciones homogéneas se refieren a un tipo de tumor pituitario similar que ocurre dentro de la misma familia y las mutaciones heterogéneas se refieren a familias con dos o más tipos de tumores diferentes. Todos los fenotipos tumorales hipofisarios han sido informados en familias FIPA, y típicamente se

observa al menos un adenoma secretor de prolactina o GH en cada familia. Los genes de predisposición para FIPA permanecen en gran parte desconocidos (1, 7).

El progreso significativo en la microneurocirugía, la neuroimagen, la biología molecular y la genética ha mejorado nuestra capacidad para diagnosticar y tratar estos tumores pituitarios.

## **X. 2. PECULIARIDADES DE LOS ADENOMAS PITUITARIOS**

### *Prolactinoma (PRL)*

Representa aproximadamente el 50% de los adenomas hipofisarios, la mayoría ocurre en la adolescencia con una preponderancia femenina y con una edad media al inicio de los síntomas de 14.5 años. Se origina de células acidófilas del mismo linaje embrionario que los somatotropos y los tirotropos. Se asocia a varios síndromes hereditarios, incluidos MEN 1, complejo de Carney y adenomas pituitarios aislados familiares (1, 8).

La presentación clínica varía según la edad y el sexo del niño, aunque en ambos se observa la detención del crecimiento; en niñas, con retraso puberal, amenorrea y otros síntomas de hipogonadismo; en niños, son más frecuentes los macroprolactinomas, con una mayor incidencia de anomalías neurológicas y oftalmológicas, con stop puberal y otras disfunciones hipofisarias. Contrariamente a la creencia común, la ginecomastia no es un hallazgo común (1,3).

Se diagnostica a partir de la hiperprolactinemia persistente en comparación con los estándares establecidos de género y edad, asociados con un adenoma identificado en RM. Deben excluirse las causas fisiológicas, iatrogénicas y patológicas de hiperprolactinemia (1).

El tratamiento médico con agonistas dopaminérgicos (p. ej., Bromocriptina, pergolida o cabergolina) suele ser la primera línea de tratamiento. Los objetivos del tratamiento incluyen la normalización de los niveles de prolactina y la función pituitaria, así como la reducción del tamaño tumoral. Los agonistas de la dopamina son eficaces para reducir el tamaño del tumor y controlar los niveles de prolactina en aproximadamente el 80-90% de los pacientes con microadenomas y alrededor del 70% de los macroadenomas. Los estudios informan que la cabergolina, un agonista selectivo del receptor D2, es más eficaz y, a menudo, se tolera mejor que la bromocriptina. Una vez que se establece la normoprolactinemia y el adenoma es indetectable en la RM, la dosis del agonista puede reducirse gradualmente después de al menos 2 años de tratamiento (1,9).

La cirugía hipofisaria se debe considerar en pacientes con macroadenomas que no responden al tratamiento con agonistas o con persistencia de síntomas neurooftalmológicos. La RT pituitaria se considera la terapia de tercera línea cuando los enfoques farmacológicos y quirúrgicos han fallado.

### *Adenoma corticotropo (ACTH)*

Es el adenoma pituitario más común en niños prepuberales; su frecuencia disminuye durante la pubertad y en la adolescencia, cuando los prolactinomas se vuelven más prevalentes. La edad media de presentación es de  $12,3 \pm 3,5$  años, con una

prevalencia general de varones (63%) en comparación con las mujeres (79%) en series pediátricas y de adultos (1,3).

La presentación clínica más característica de la enfermedad de Cushing es la de un aumento de peso significativo concomitante con un fallo de crecimiento. Otros síntomas comunes incluyen cefaleas, hipertensión, intolerancia a la glucosa y retraso puberal y amenorrea, a pesar de la virilización e hirsutismo a menudo significativos (1-3).

El diagnóstico de un adenoma secretor de ACTH se deduce de la investigación del síndrome de Cushing sospechado y la demostración de hipercortisolemia dependiente de ACTH de origen hipofisario. Los adenomas corticotropos son significativamente más pequeños que otros tipos de tumores hipofisarios (por lo general, 3 mm o menos), por lo que su detección en la RM hipofisaria requiere de un radiólogo experimentado (1,3,10).

El tratamiento de primera línea para la enfermedad de Cushing en la infancia siempre es quirúrgico; la microadenomectomía selectiva transesfenoidal, si bien el pequeño tamaño del adenoma y la fosa pituitaria y la aireación ausente del hueso esfenoidal en pacientes jóvenes aumenta la dificultad técnica. En un informe reciente, el 98% de niños se encontraban en remisión después de la cirugía y el 97% de los sujetos que estaban en remisión bioquímica tenían hipocortisolemia (11). La radioterapia estaría reservada para los pacientes en quienes la intervención quirúrgica falla. La adrenalectomía bilateral puede considerarse para casos inoperables o recurrentes; sin embargo, se asocia con un riesgo significativo de desarrollo del síndrome de Nelson.

#### *Adenoma somatotropo (GH)*

Supone aproximadamente del 5 al 15% de los adenomas pituitarios pediátricos en niños y adolescentes antes de los 20 años, con una prevalencia mayor del 59% en hombres y edades medias al inicio de los síntomas de 9 años y al diagnóstico de 14 años. Aproximadamente el 90% de los casos son macroadenomas, el 30-60% son invasivos. El exceso de producción de GH puede provenir de un adenoma, generalmente macroadenoma o, más raramente, de una hiperplasia somatotropa asociada a trastornos genéticos como el síndrome de McCune-Albright o el complejo de Carney.

La presentación clínica en niños y adolescentes varía dependiendo de si la placa de crecimiento epifisario está o no abierta. Antes de la fusión epifisaria, se observa una aceleración significativa de la velocidad de crecimiento, una condición también conocida como "gigantismo"; a medida que se completa la fusión epifisaria, los síntomas clínicos se vuelven más similares a los de los adultos acromegálicos (rasgos faciales toscos, nariz ampliada, manos y pies grandes, obesidad, organomegalia, sudoración, náuseas). Dado que suelen ser macroadenomas, con frecuencia se asocia cefalea y alteraciones visuales (1, 3).

El diagnóstico se basa en la detección de mayores niveles de IGF-I e IGFBP-3 para la edad y el sexo, niveles de GH no suprimidos durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa y la identificación de un adenoma pituitario en la RM.

La primera línea de tratamiento es la cirugía transesfenoidal; sin embargo, a diferencia de la enfermedad de Cushing, los tumores productores de GH a menudo son grandes y localmente invasivos. Con tumores pequeños, bien circunscritos, la cirugía transesfenoidal puede ser curativa, mientras que, con tumores más grandes y localmente invasivos, la cirugía puede ser beneficiosa para descomprimir los tumores, pero la enfermedad persistente o recurrente es común y se necesita terapia adyuvante. La radioterapia, ya sea primaria o postquirúrgica, tiene un inicio lento del efecto del

tratamiento y una alta morbilidad relacionada con el tratamiento del panhipopituitarismo (1, 3).

Los agentes farmacológicos a menudo están indicados tanto antes como después de la cirugía y se ha demostrado que son eficaces para reducir el tamaño del tumor y mejorar las anomalías bioquímicas. Los análogos de somatostatina de acción prolongada han demostrado ser efectivos en la normalización de los niveles de IGF-1 en la mayoría de los pacientes (12).

#### *Adenomas secretores de TSH*

Los adenomas secretores de TSH representan 0.5-2.8% del total. La presentación típica incluye síntomas de hipertiroidismo, bocio y signos neurológicos debido al efecto de masa, ya que casi el 90% de los casos son macroadenomas. El diagnóstico se basa en la detección de mayores fracciones libres de hormonas tiroideas con TSH detectable o aumentada inapropiadamente. Raramente se los asocia con MEN-1 (1, 3).

El agrandamiento hipofisario secundario al hipotiroidismo primario se ha descrito previamente en la literatura, pudiendo simular un adenoma pituitario. Se origina como resultado de la pérdida de la inhibición de la retroalimentación de la tiroxina y la posterior sobreproducción de la hormona liberadora de tirotrópica (TRH). No es posible distinguir entre macroadenoma productor de TSH e hiperplasia de células tirotrópicas de la hipófisis por RM. En estos casos, es recomendable repetir la RM después de la terapia con tiroxina para conseguir un diagnóstico definitivo y eliminar la cirugía innecesaria: a diferencia del adenoma, la hiperplasia pituitaria se resuelve después de la terapia de reemplazo de la hormona tiroidea (1, 13).

#### *Adenomas secretores de gonadotrofinas*

Los adenomas secretores de gonadotrofinas (FSH, LH) son extremadamente raros en niños, la mayoría son adenomas secretores de FSH. Los pacientes pueden presentar macroorquidismo, quistes ováricos o pubertad precoz debido a la hiperestimulación de FSH. Sin embargo, estas manifestaciones no siempre están presentes debido a la secreción insuficiente. El diagnóstico se basa en los niveles elevados de FSH e inhibina B, con hormona luteinizante o testosterona normal o baja, una respuesta de FSH incrementada a la estimulación de la hormona liberadora de gonadotropina, detección de una imagen compatible en la RM y confirmación inmunohistoquímica de la pieza quirúrgica (1, 14). Clemente M, et al describen dos casos con manifestaciones diferentes de la hipersecreción de FSH: macroorquidia en un caso, panhipopituitarismo en el otro, con confirmación inmunohistoquímica (14).

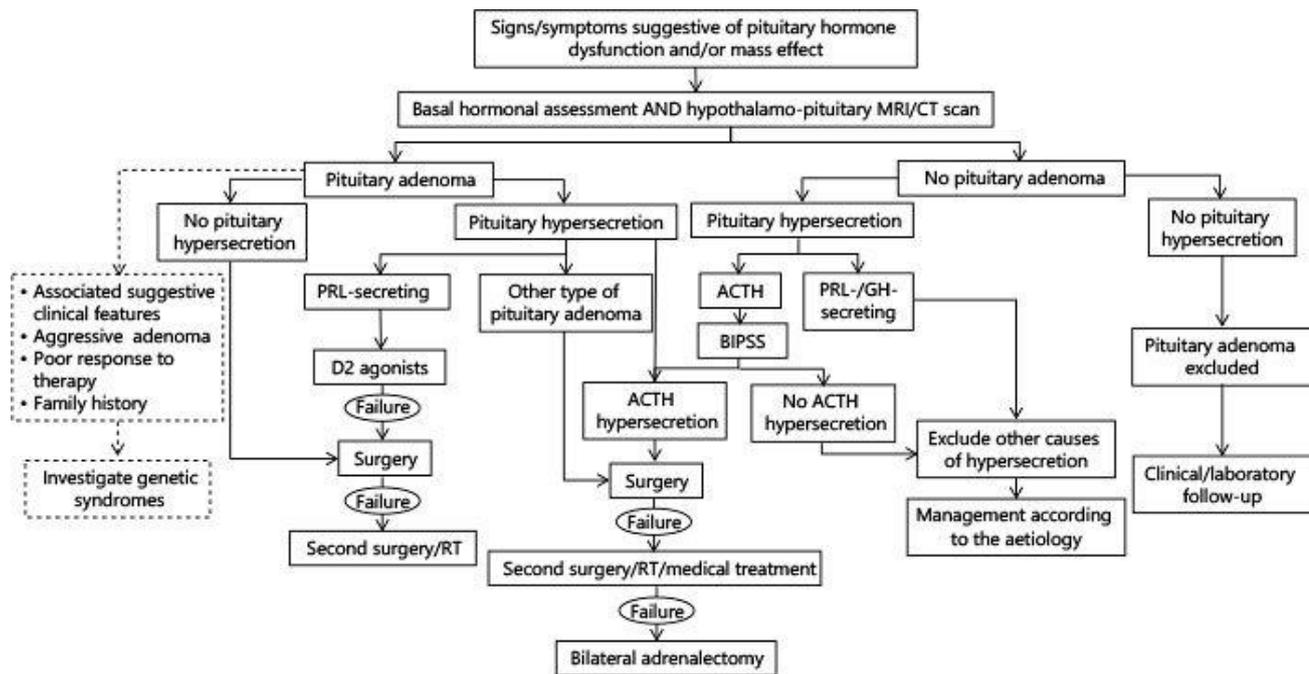
#### *Adenoma no funcionante*

En la infancia y la adolescencia son raros, representan solo del 4 al 6% de los casos pediátricos, mientras que, en las series de pacientes adultos, los tumores hormonalmente silentes representan aproximadamente del 33 al 50% del número total de lesiones pituitarias. La mayoría de los adenomas silentes surgen de células gonadotropas y con frecuencia son macroadenomas en el momento del diagnóstico; de vez en cuando crecen y pueden presentarse con dolores de cabeza y trastornos visuales, así como un crecimiento deficiente y/o retraso puberal. Los adenomas grandes pueden obstruir el

foramen de Monro y causar hidrocefalia, mientras que los adenomas hipofisarios y los tumores selares que afectan el aparato óptico y/o el seno cavernoso pueden provocar parálisis de pares craneales, síndromes del seno cavernoso o trastornos visuales adicionales. La recomendación para la extirpación quirúrgica de un tumor o quiste intraselar hormonalmente silente depende del tamaño del tumor (1, 3).

### Algoritmo para diagnóstico y tratamiento de adenomas pituitarios

(Ref. 15: Guaraldi F, et al. Horm Res Paediatr 2014; 81: 145-155).



**Tabla.** Revisión de epidemiología, clínica, características tumor, genética y tratamiento de adenomas (De Ref. 15. Guaraldi F, et al).

Adenoma type [Ref.]	Epidemiology	Adenoma features	Clinical features	Genetics	Treatment
Prolactinoma (PRL-secreting) [1, 6, 8-14, 17, 28, 33-35]	48-68% of PPAs	Typically microadenomas in females, macroadenomas in males	Oligo-amenorrhea, delayed puberty, gynaecomastia, galactorrhoea, neuro-ophthalmological signs and symptoms	Association with FIPA, <i>AIP</i> and <i>MEN1</i> mutations. <i>AIP</i> mutation-positive tumours are typically large and aggressive	I. D2-agonists II. TSS III. Combination D2, TSS, RT
Somatotroph adenoma (GH-secreting) [2, 8, 9, 14, 22, 50-52]	5-15% of PPAs Males > females	~90% macroadenomas; 30-60% invasive ~ 50% co-secreting PRL	Before epiphyseal fusion: rapid and significant growth acceleration, crossing percentiles to height >+2 SDs After epiphyseal fusion: features of acromegaly Neuro-ophthalmological signs, hyperprolactinaemia	30% of FIPA adenomas, ~60% of <i>AIP</i> mutated adenomas, typically affecting males <i>AIP</i> mutation-positive are aggressive macroadenomas with high GH ± PRL levels, association with <i>MEN1</i> and <i>MAS</i>	I. TSS II. SSA ± D2 agonists III. Combination TSS, RT, SSA/pegvisomant
Corticotroph adenoma (ACTH-secreting) [1, 37-39, 41-49]	Males > females (prepubertal); males = females (pubertal) Mean age at diagnosis: 14.1 years, 75-80% of Cushing's syndrome cases 55% of PPAs 0-11 years; 30% 12-17 years	Typically microadenomas (>90%)	CD: facial changes, weight gain, growth failure, virilisation, acne, striae, fatigue, emotional lability/depression, headache, hypertension	Rarely associated with <i>MEN-1</i> and FIPA	I. TSS II. 2nd TSS/RT III. Bilateral adrenalectomy
Gonadotroph adenoma (LH/FSH-secreting) [2, 57]	3-6% of PPAs	Mainly FSH-secreting	Neuro-ophthalmological signs and symptoms, partial/complete hypopituitarism; macro-orchidism, ovarian cysts, precocious puberty	Rarely associated with FIPA, genetic defects	I. TSS ± neo-adjuvant SSA II. SSA ± D2 agonists III. 2nd TSS/RT
Thyrotroph adenoma (TSH-secreting) [2, 55, 56]	0.5-2.8% of PPAs	Macroadenomas in 90% of cases	Clinical hyperthyroidism, goitre, neuro-ophthalmological signs	Rarely associated with FIPA, genetic defects	I. TSS II. SSA III. 2nd TSS/RT
Non-functioning adenoma (non-secreting) [2, 54, 55]	4-6% of PPAs	Macroadenomas invasive	Neuro-ophthalmological signs and symptoms, signs/symptoms suggestive of partial/complete hypopituitarism	Rarely associated with <i>MEN-1</i> or FIPA	I. TSS II. 2nd TSS/RT

### X. 3. NEUROIMAGEN DE LOS ADENOMAS PITUITARIOS

La técnica de imagen más importante en la localización precisa de los adenomas es la RM, la cual debe realizarse con cortes finos y alta resolución y siempre con contraste. Se han propuesto diversas modificaciones de las técnicas de RM para mejorar la tasa de detección de tumores pituitarios. En general, solo aproximadamente el 50% de los tumores pituitarios productores de ACTH fueron detectables con RM, incluso con el uso de contraste (1, 16, 17). Los aparatos actuales de alto campo, 3 Teslas, mejoran la calidad de imagen, así se ha reportado una sensibilidad para adenoma del 85% en 3 Teslas frente a un 54% en 1.5 Teslas, si bien la especificidad es del 75% para ambas técnicas (18).

Los adenomas son generalmente de señal intermedia en T1 y T2 respecto al parénquima glandular normal, con relace más tardío tras la administración de contraste. Los microadenomas (<10 mm) se detectan mejor en las imágenes dinámicas precoces. El tallo hipofisario puede o no desplazarse contralateralmente, y la glándula puede mostrar una convexidad hacia arriba o un abultamiento inferior focal del suelo sellar. Los macroadenomas (> 10 mm) pueden tener componentes quísticos, hemorrágicos o necróticos. Pueden extenderse a la cisterna supraselar a través del diafragma sellar en forma de pesa, llegando a comprimir el quiasma óptico o el infundíbulo, o lateralmente al seno cavernoso. La apoplejía hipofisaria, que se caracteriza por el aumento súbito de un adenoma hipofisario secundario a un infarto o hemorragia tumoral extenso, rara vez ocurre en niños y adolescentes. Clínicamente, el dolor de cabeza agudo y la pérdida visual son las principales manifestaciones.

La utilización de estudio dinámico con múltiples secuencias coronales después de la administración intravenosa del gadolinio aumenta la sensibilidad y la especificidad, mostrando la lesión pituitaria en el 96% de los pacientes con sospecha de adenoma productor de ACTH, frente a 50-60% de tasa reportada para la no utilización de estudio dinámico (19). Las imágenes sagital y coronal T1 postcontraste con saturación grasa también son útiles para una mejor delineación de las lesiones pituitarias y para la evaluación postoperatoria de la hipófisis. Curiosamente, el uso de la mitad de dosis de medio de contraste en secuencias dinámicas 3 Tesla parece aumentar la sensibilidad de la detección de adenomas hipofisarios secretores de ACTH (20).

Las imágenes de difusión con mapas ADC también pueden proporcionar información sobre la consistencia de macroadenomas (21). La RM espectroscopia puede mostrar marcada reducción del pico de N-acetilaspártato (NAA), ausencia o presencia de sólo un pico de creatina residual, elevación moderada de colina y presencia infrecuente de pequeños picos de lípidos y lactatos (22).

Los avances tecnológicos recientes, como los imanes de ultra-alto campo (7 Tesla) o la tomografía por emisión de positrones integrada con RM (PET/MRI) pueden proporcionar nuevas perspectivas cuando se usan como técnicas de diagnóstico de segunda línea (23). También se puede usar el muestreo del seno petroso para localizar la fuente ectópica de adenomas secretores de ACTH. Sin embargo, aunque tiene una alta precisión diagnóstica, es una prueba invasiva, costosa y no ampliamente disponible, y se asocia con el riesgo de complicaciones graves.

La TC puede ser útil para evaluar la anatomía ósea, la posición de la arteria carótida y la presencia de hemorragia intratumoral o calcificación, si bien actualmente se usa de manera fundamental como guía neuroquirúrgica.

**Protocolo recomendado de RM pituitaria en pacientes con hallazgos clínicos y bioquímicos sospechosos de adenoma pituitario secretor de ACTH.**  
(Ref. 21: Vitale G, et al. Endocrine. 2017;55(3):691).

Clinical and biochemical findings suspicious for an ACTH-secreting pituitary adenoma



**Pituitary MRI**

	Coil Type	Plane	Mode	Pulse Sequence	TE	TR	FOV	Slice Thickness	Matrix Size
<b>SAGITTAL T1</b>	Head	SAG	2D	SE	10.3 ± 0.5 ms	400 ms	12-14 cm	1-1.5 mm	≥ 256x512



	Coil Type	Plane	Mode	Pulse Sequence	TE	TR	FOV	Slice Thickness	Matrix Size
<b>CORONAL T1</b>	Head	COR	2D	SE	10.3 ± 0.5 ms	400 ms	12-14 cm	1-1.5 mm	≥ 256x512



	Coil Type	Plane	Mode	Pulse Sequence	TE	TR	FOV	Slice Thickness	Matrix Size
<b>CORONAL T2</b>	Head	COR	2D	SE	100-120 ms	3000-4000 ms	14-18 cm	1-1.5 mm	≥ 256x512



	Coil Type	Plane	Mode	Pulse Sequence	TE	TR	FOV	Slice Thickness	Matrix Size
<b>CORONAL DINAMIC</b>	Head	COR	2D	SE	17 ms	400 ms	12-14 cm	1-1.5 mm	256x192



	Coil Type	Plane	Mode	Pulse Sequence	TE	TR	FOV	Slice Thickness	Matrix Size
<b>SAGITTAL T1 POST FS</b>	Head	SAG	2D	SE	10.3 ± 0.5 ms	400 ms	12-14 cm	1-1.5 mm	≥ 256x512



	Coil Type	Plane	Mode	Pulse Sequence	TE	TR	FOV	Slice Thickness	Matrix Size
<b>CORONAL T1 POST FS</b>	Head	COR	2D	SE	10.3 ± 0.5 ms	400 ms	12-14 cm	1-1.5 mm	≥ 256x512



	Coil Type	Plane	Mode	Pulse Sequence	TE	TR	FOV	Slice Thickness	Matrix Size
<b>CORONAL VI-SGE</b>	Head	COR	3D	GE	3.3 ms Flip angle 15°	10-15 ms	16 cm	1 mm	256x205

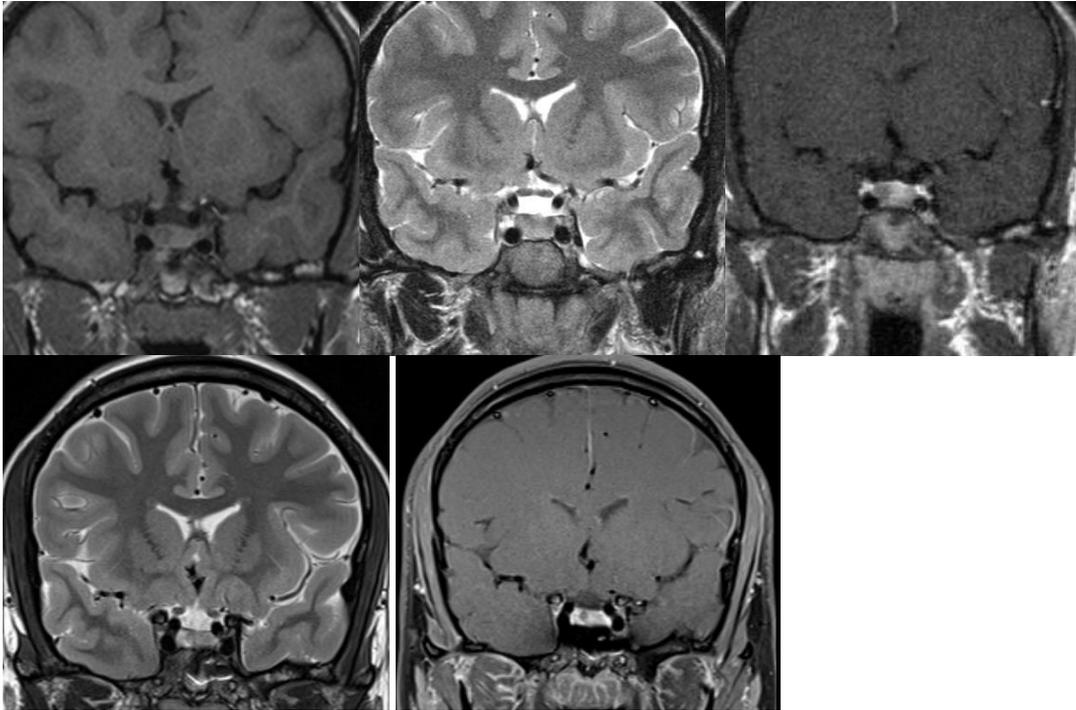
#### X. 4. RESULTADOS DE NUESTRA SERIE

Los casos revisados incluyen 11 pacientes (7 varones y 4 hembras), con una edad media en el momento del diagnóstico de 17,3 años (rango 8-15); 3 pacientes tuvieron prolactinomas, 2 enfermedad de Cushing, 2 fueron productores de FSH y 1 con gigantismo-acromegalia, productor de GH. Cinco pacientes tuvieron microadenomas, otros 4 macroadenomas, hubo además 2 hipertrofias pituitarias (una secundaria a hipotiroidismo congénito, otra dudosa en el sentido de hipertrofia puberal). Todos los pacientes con prolactinoma recibieron agonistas de dopamina. Un total de 5 pacientes se sometieron a cirugía, algunos recibieron radioterapia después de la cirugía. Dos pacientes tuvieron complicaciones arteriales postquirúrgicas a nivel de la ACI intracavernosa. En la siguiente tabla se resumen los datos demográficos y clínicos de los pacientes revisados.

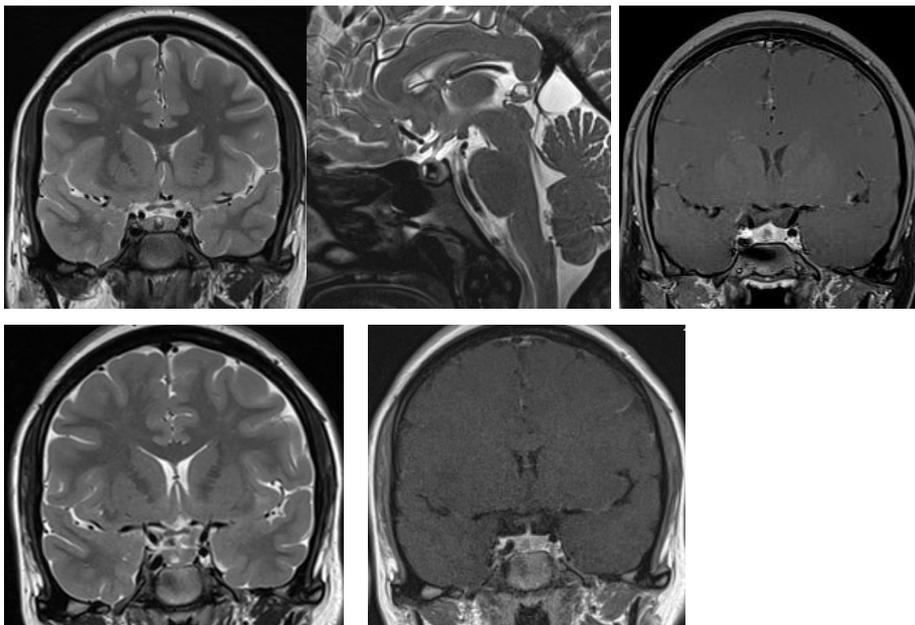
**TABLA. Características clínicas y de RM en nuestra serie**

Paciente	Edad/Sexo	Datos Clínicos	Macro/micro	Otros datos	Evolución
1	8 años/M	Retraso, cefalea	Hipertrofia	Hipotiroidismo congénito	No seguimiento
2	9 años/M	Gigantismo	Macroadenoma	Hipo T1 Heterogéneo T2 Realce heterogéneo	Tumor residual a nivel de seno cavernoso izquierdo
4	10 años/F	Síndrome Cushing	Microadenoma	Iso T1/hipo T2 Bien visualizado coronal dinámico	Cirugía No seguimiento
5	11 años/F	Galactorrea Prolactinoma	Microadenoma	Iso T1/ Iso T2 Bien coronal dinámico	Seguimiento 15 RMs Lesión estable a los 18 años. Tto aún
6	12 años/M	Macroorquidismo Aumento FSH	Microadenoma	Lesión mínima	Última RM normal 5 RMs
7	14 años/F	Galactorrea HiperPRL	RMs normales	No adenoma	Estable 5 RMs Aún en tto
8	14 años/F	Galactorrea HiperPRL	Macroadenoma Vs hipertrofia	Sólo una RM	Pendiente seguimiento
9	14 años /M	Cefaleas	Macroadenoma No secretor	Pseudoaneurisma ACI	Múltiples RMs No tumor
10	14 años /M	Síndrome Cushing	Microadenoma ACTH	Cirugía Oclusión ACI	Múltiples RMs No tumor Panhipo residual
11	15 años /M	Stop crecimiento Diabetes insípida	Macroadenoma FSH	Invasión seno cavernoso izdo	8 RMs Tumor progresión

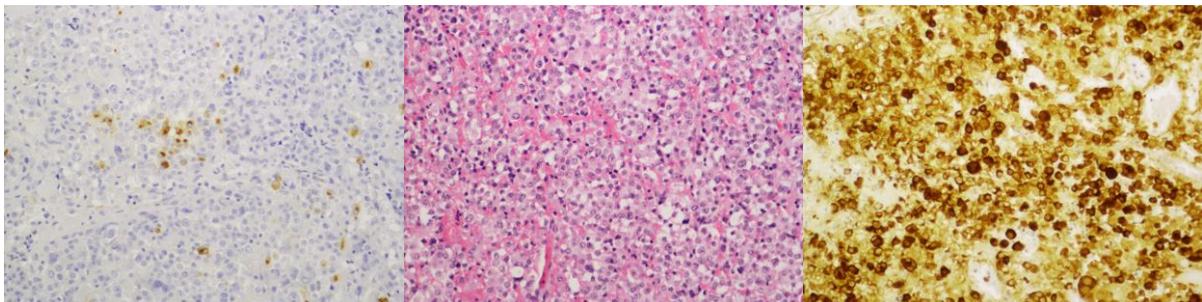
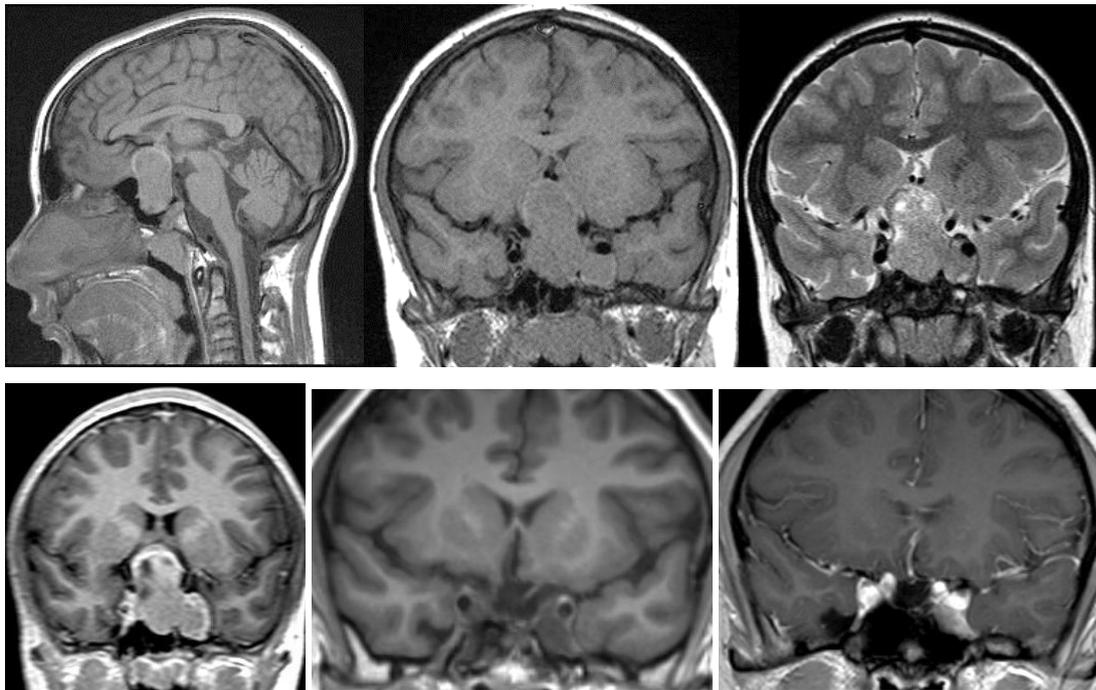
## X. 5. CASOS REPRESENTATIVOS



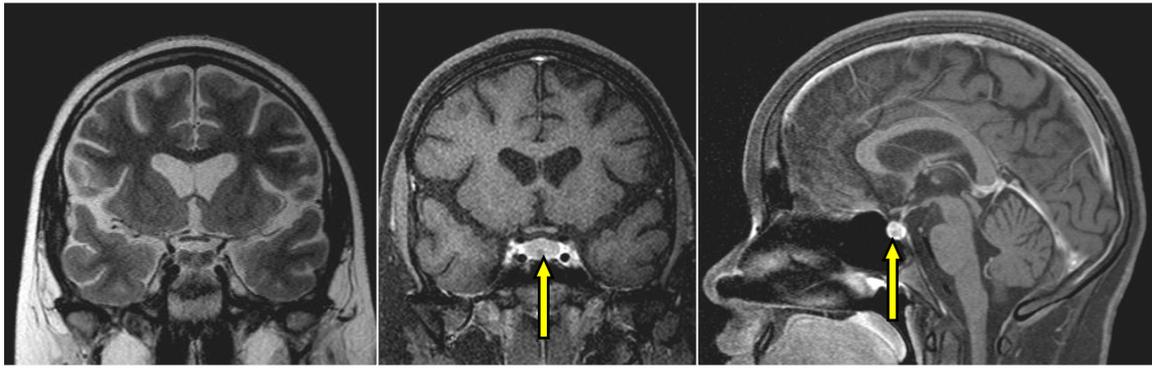
**Figura 30. Paciente femenina de 11 años con hiperprolactinemia.** (a) Imágenes de RM coronal T1, (b) coronal T2 y (c) coronal T1 dinámico que muestran imagen redondeada en la mitad derecha de la hipófisis compatible con microadenoma. Inició tratamiento con cabergolina, mostrando imagen residual estable (d,e) en 10 exploraciones de control.



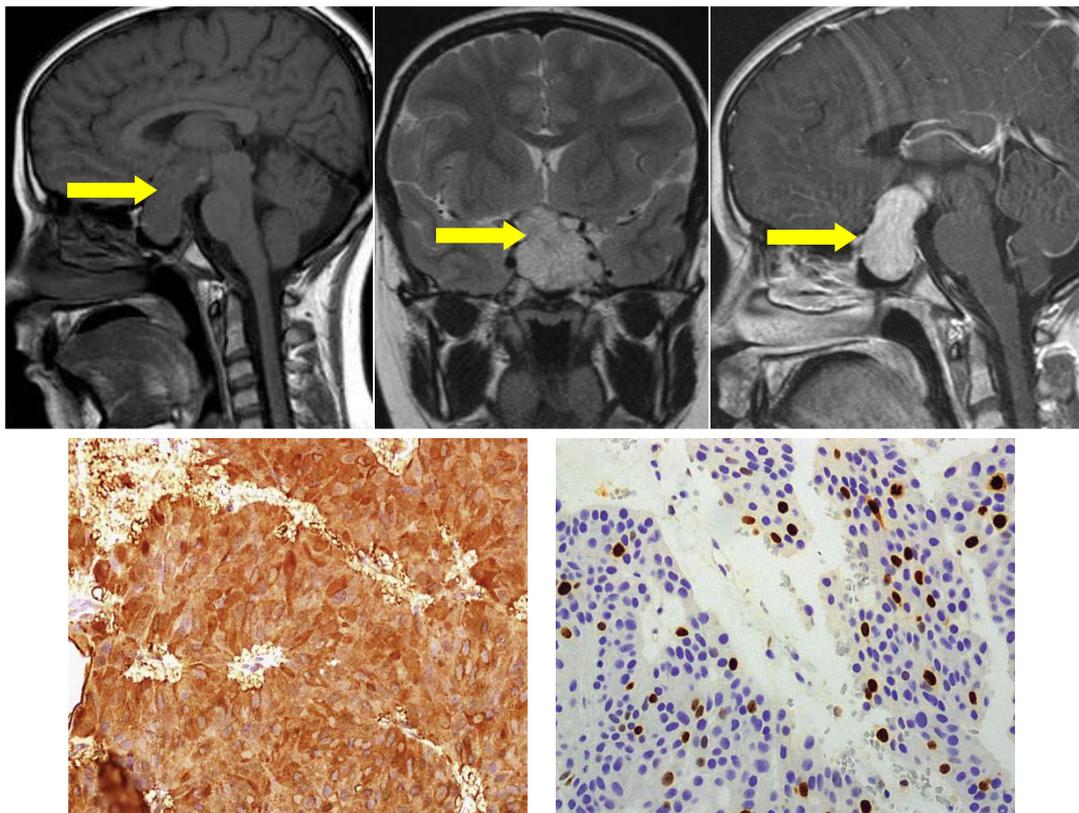
**Figura 31. Paciente femenina de 14 años con hiperprolactinemia.** (a) Imágenes de RM coronal T2, (b) sagital T2 y (c) coronal T1 dinámico que muestran imagen redondeada en la mitad derecha de la hipófisis con componente hemorrágico, compatible con prolactinoma. Inició tratamiento, mostrando imagen residual estable



**Figura 32. Paciente varón de 9 años con gigantismo.** (a) Imágenes de RM sagital T1, (b) coronal T1, (c) coronal T2 y (d) coronal T1 postcontraste con masa intra y suraselar con invasión del seno cavernoso izquierdo, compatible con macroadenoma. Tratado en dos ocasiones con resección endoscópica transnasal-tranesfenoidal y radioterapia. Mutación c.811C>T; p.Arg271Trp en heterozigosis en el gen AIP (familiar). (e-g) Fotos histopatológicas de la pieza quirúrgica. (h, i) Último control de RM 2017. **Diagnóstico: Adenoma hipofisario.**



**Figura 33. Paciente femenina de 10 años con síndrome de Cushing.** (a) Imágenes de RM coronal T2, (b) coronal T1 postGd FS y (c) sagital T1 postcontraste que muestran imagen redondeada milimétrica en la porción central de la hipófisis compatible con microadenoma. Signos de pérdida de volumen parenquimatoso e hipertrofia tejidos grasos. Tratada con cirugía endoscópica transnasal-tranesfenoidal, con resolución de los síntomas.



**Figura 34. Paciente varón de 15 años con diabetes insípida y aumento de FSH.** (a) Imágenes de RM sagital T1, (b) coronal T2 y (c) coronal T1 postcontraste que muestran masa intra y suraselar con invasión del seno cavernoso izquierdo, compatible con macroadenoma. Tratado con resección endoscópica transnasal-tranesfenoidal y por craneotomía, en varias ocasiones y radioterapia. Actualmente con resto tumoral en progresión. (e, f) Imágenes histológicas y de inmunohistoquímica.

## X. 6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS EN ADENOMAS

1. Keil MF, Stratakis CA. Pituitary tumors in childhood: update of diagnosis, treatment and molecular genetics. *Expert Rev Neurother*. 2008;8(4):563-574.
2. Morana G, Maghnie M, Rossi A. Pituitary tumors: advances in neuroimaging. *Endocr Dev*. 2010;17:160-174.
3. Guaraldi F, Storr HL, Ghizzoni L, Ghigo E, Savage MO. Paediatric pituitary adenomas: a decade of change. *Horm Res Paediatr*. 2014;81(3):145-155.
4. Marx SJ, Agarwal SK, Kester MB, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1: clinical and genetic features of the hereditary endocrine neoplasias. *Recent Prog Horm Res*. 1999;54:397-438.
5. Verges B, Boureille F, Goudet P, et al. Pituitary disease in MEN type 1 (MEN1): data from the France-Belgium MEN1 multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(2):457-465.
6. Horvath A, Stratakis CA. Clinical and molecular genetics of acromegaly: MEN1, Carney complex, McCune-Albright syndrome, familial acromegaly and genetic defects in sporadic tumors. *Rev Endocr Metab Disord*. 2008;9(1):1-11.
7. Beckers A, Daly AF. The clinical, pathological, and genetic features of familial isolated pituitary adenomas. *Eur J Endocrinol*. 2007;157(4):371-382.
8. Steele CA, MacFarlane IA, Blair J, et al. Pituitary adenomas in childhood, adolescence and young adulthood: presentation, management, endocrine and metabolic outcomes. *Eur J Endocrinol*. 2010;163(4):515-522.
9. Schlechte JA. Long-term management of prolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(8):2861-2865.
10. Batista DL, Riar J, Keil M, Stratakis CA. Diagnostic tests for children who are referred for the investigation of Cushing syndrome. *Pediatrics*. 2007;120(3): e575-586.
11. Lonser RR, Wind JJ, Nieman LK, Weil RJ, DeVroom HL, Oldfield EH. Outcome of surgical treatment of 200 children with Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(3):892-901.
12. Sheppard MC. Primary medical therapy for acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;58(4):387-399.
13. Mills NJ, Wong SC, Sabin MA, Hewitt JK. Reactive pituitary hyperplasia associated with paediatric primary hypothyroidism. *J Paediatr Child Health*. 2013 May;49(5):421-2.
14. Clemente M, Caracseghi F, Gussinyer M, Yeste D, Albisu M, Vázquez E, et al. Macroorchidism and panhypopituitarism: two different forms of presentation of FSH-secreting pituitary adenomas in adolescence. *Horm Res Paediatr*. 2011;75(3):225-230.
15. Guaraldi F, Storr HL, Ghizzoni L, Ghigo E, Savage MO. Paediatric pituitary adenomas: a decade of change. *Horm Res Paediatr* 2014; 81: 145-155.
16. Bartynski WS, Boardman JF, Grahovac SZ. The effect of MR contrast medium dose on pituitary gland enhancement, microlesion enhancement and pituitary gland-to-lesion contrast conspicuity. *Neuroradiology*. 2006;48(7):449-459.
17. Pinker K, Ba-Ssalamah A, Wolfsberger S, Mlynarik V, Knosp E, Trattnig S. The value of high-field MRI (3T) in the assessment of sellar lesions. *Eur J Radiol*. 2005;54(3):327-334.

18. Friedman TC, Zuckerbraun E, Lee ML, Kabil MS, Shahinian H. Dynamic pituitary MRI has high sensitivity and specificity for the diagnosis of mild Cushing's syndrome and should be part of the initial workup. *Horm Metab Res.* 2007;39(6):451-416.
19. Portocarrero-Ortiz L, Bonifacio-Delgadillo D, Sotomayor-González A, Garcia-Marquez A, Lopez-Serna R. A modified protocol using half-dose gadolinium in dynamic 3-Tesla magnetic resonance imaging for detection of ACTH-secreting pituitary tumors. *Pituitary* 2010;13(3), 230–235.
20. de Rotte AA, Groenewegen A, Rutgers DR, et al. High-resolution pituitary gland MRI at 7.0 tesla: a clinical evaluation in Cushing's disease. *Eur Radiol.* 2016;26(1):271-277.
21. Pierallini A, Caramia F, Falcone C, et al. Pituitary macroadenomas: preoperative evaluation of consistency with diffusion-weighted MR imaging: initial experience. *Radiology* 2006;239:223–231.
22. Chernov MF, Kawamata T, Amano K, et al. Possible role of single-voxel (1) H-MRS in differential diagnosis of suprasellar tumors. *J Neurooncol* 2009;91:191–198.
23. Vitale G, Tortora F, Baldelli R, et al. Pituitary magnetic resonance imaging in Cushing's disease. *Endocrine.* 2017;55(3):691-696.

## **XI. HALLAZGOS INCIDENTALS**

## XI. 1. INTRODUCCIÓN A LOS INCIDENTALOMAS PITUITARIOS

Los incidentalomas hipofisarios son lesiones ocupantes de espacio localizadas en la zona sellar que se identifican casualmente cuando se realiza una prueba de imagen craneal (TC o RM) para el estudio de una enfermedad no relacionada.

La bolsa de Rathke normalmente se cierra en el desarrollo fetal temprano, pero el fracaso de este cierre puede dar como resultado un pequeño quiste vestigial entre adeno y neurohipófisis. Según un examen postmortem de 1.000 muestras de autopsia no seleccionadas, 113 glándulas pituitarias (11,3%) albergaban quistes de Rathke incidentales (1). Las cifras estimadas varían ampliamente de 1.5% a 38% dependiendo de la época y la población de estudio. Esta variabilidad refleja diferencias en las definiciones de incidentaloma hipofisario utilizado por los autores (asintomático, adenoma pituitario no funcional o lesión incidental notoria), el tipo de estudio (autopsia o radiológico) y la técnica de imagen (CT, 1.5 Tesla o 3 Tesla RM) (2, 3).

Estas lesiones, consistentes en quiste con una sola capa de células epiteliales cuboidales, especialmente si son inferiores a 10 mm de diámetro, no suelen aumentar de tamaño y raramente se acompañan de alteraciones hormonales detectables, de modo que surge la duda de cómo estudiar a estos pacientes con la mejor relación coste/beneficio. Dado que suelen mantenerse estables sin crecimiento, se podrían seguir con una cuidadosa evaluación clínica y por RM seriada (4, 5).

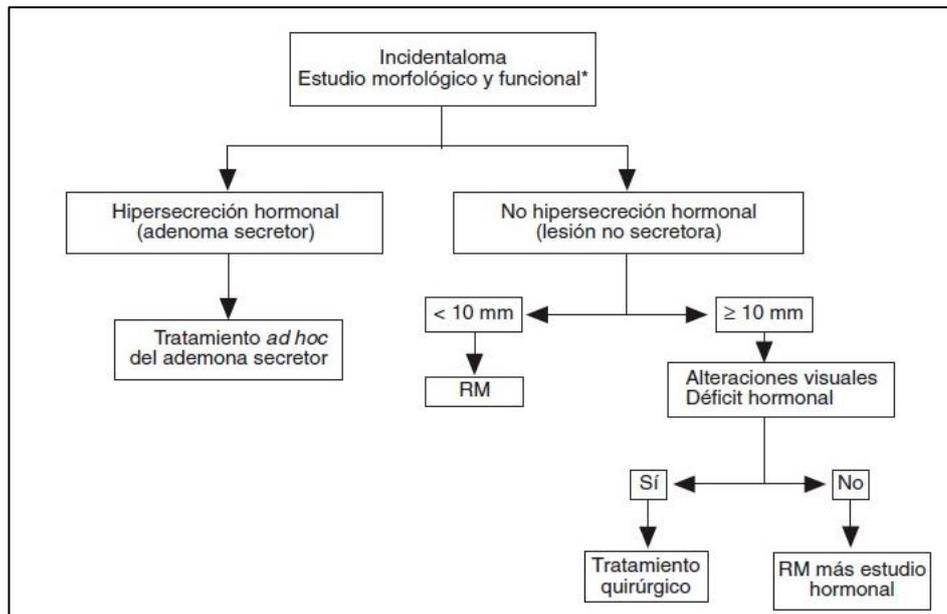
En niños se encuentran de forma esporádica pequeños defectos de captación intraglandulares en ausencia de alteración funcional. La localización puede ser de ayuda, dado que los quistes de la bolsa de Rathke son centrales y los microadenomas suelen ser excéntricos. Corresponden generalmente a pequeños quistes de la pars tuberalis o de Rathke, con una incidencia de 1,2%, con localización en la pars intermedia, entre adeno y neurohipófisis (6-8). Son lesiones pequeñas, de 4-10 mms, hipointensas en T1, hiperintensas en T2, sin realce, que pueden plantear diagnóstico diferencial con tumores como el craneofaringioma o el adenoma quístico. En nuestro centro hemos visto que pueden tener señal hiperintensa en T1 e hipointensa en T2, o incluso cambiar su señal con el tiempo, pero suelen ser estables en tamaño. En raros casos, puede verse un nódulo hiperintenso en T1, descrito como característico en 44% a 77% de los quistes de Rathke (9, 10).

El algoritmo para el tratamiento y seguimiento de los incidentalomas hipofisarios propuesto en pacientes adultos se resume en la tabla siguiente (11). Según este algoritmo:

– Si se descubre un adenoma secretor, éste debe ser tratado como si no hubiera sido descubierto casualmente.

– Si no está asociado a hipersecreción hormonal y es menor de 10 mm puede controlarse periódicamente con RM en los siguientes 2 años y, si la lesión no crece, deben espaciarse los controles de imagen.

– Los no asociados a hipersecreción hormonal, pero mayores de 10 mm, si no provocan déficit neurológicos ni hipopituitarismo, también pueden tratarse conservadoramente, controlando el tamaño de la lesión y la función hipofisaria periódicamente, por ejemplo, cada 6 meses el primer año, anualmente durante unos años y posiblemente de forma más espaciada posteriormente.



De: Isidro ML, et al. *Endocrinol Nutr.* 2006;53(2):150-153 (Referencia 10).

En la práctica, la aproximación diagnóstica y el seguimiento del paciente pediátrico adolece de falta de consenso. Así, algunos autores recomiendan realizar un amplio estudio hormonal para descartar la presencia de tumores secretores, seguido de RM seriadas para demostrar la ausencia de crecimiento significativo (12).

Se consideran un hallazgo incidental siempre que haya una ausencia de disfunción pituitaria. Nishioka et al. (13) encontraron que la disfunción adenohipofisaria se asociaba más con iso/hiperintensidad en secuencias T1 en las imágenes de RM que con el tamaño del quiste, de modo que especulaba que la alta proteína o el contenido de moco en los quistes inducía una respuesta inflamatoria del tejido, y tal estimulación participaba en el desarrollo de los síntomas, incluso en el caso de quistes de pequeño tamaño. Por otro lado, se cree que los quistes con una intensidad de señal similar al líquido cefalorraquídeo tenderían a crecer lentamente y a no causar síntomas clínicos, dependiendo en este caso más del tamaño.

Hasta el momento, la historia natural y la estrategia de tratamiento óptimo para los quistes incidentales en niños no han sido claramente especificados, especialmente en pacientes pediátricos con trastornos endocrinos asociados con el retraso del crecimiento. En el artículo de Oh YJ et al, veintiséis de los 34 pacientes con quistes demostrados por RM tenían trastornos endocrinos (pubertad precoz central y déficit de GH), con quistes menores de 20 mm, con señal similar al líquido cefalorraquídeo en RM, no demostraron diferencias en la respuesta al tratamiento respecto del grupo control sin quistes, por lo que los autores concluyen que estos niños pueden ser manejados con tratamiento médico, aunque con monitorización estrecha por RM para observar el crecimiento de los quistes pituitarios (6).

## XI. 2. RESULTADOS EN NUESTRA SERIE

Se revisaron retrospectivamente las historias clínicas de 25 niños y adolescentes con quistes pituitarios diagnosticados con imágenes de RM en el Hospital desde enero de 2010 a diciembre de 2017. La clínica, los parámetros hormonales y los hallazgos de imagen fueron analizados en los pacientes seleccionados. El tamaño y las características de imagen (intensidad de señal en las diferentes secuencias de RM), así como la evolución de las lesiones en los pacientes que tuvieron RM de seguimiento son presentados en la TABLA siguiente.

**TABLA. Características clínicas y de RM en nuestra serie**

Paciente	Edad/Sexo	Datos Clínicos	Tamaño quiste	Intensidad señal	Evolución
1	2 años/F	Telarquia	3x4 mms	Hipo T1/hiper T2	Estable
2	2 años/M	Retraso, cefalea	3x4 mms	Hipo T1/hiper T2	No seguimiento
3	2 años/M	Cardiopatía, TGV	8x7 mms	Hipo T1/ hiper T2	No seguimiento
4	5 años/F	PPC	3x2 mms	Iso T1/hipo T2	No seguimiento
5	5 años/F	PPC	4.5x3 mms	Hipo T1/hiper T2	Estable 5 años
6	6 años/M	Talla baja	4x3 mms	Hipo T1/ hipo T2	Estable 2 años
7	7 años/M	Déficit GH	7x6 mms	Hiper T1/hipo T2	Estable
8	7 años /F	PPC	3x4 mms	Iso T1/hipo T2	Estable 4 años
9	<b>7 años/M</b>	Déficit GH	6x3 mms	Iso T1/hipo T2	Estable 6 meses
10	8 años/M	Déficit GH	3x4 mms	Hipo T1/hipo T2	No seguimiento
11	8 años/F	PPC	3x4 mms	Iso T1/Iso T2	Estable 4 años
12	8 años/M	PPC	6x5 mms	Iso T1/Iso T2	Estable
13	9 años /F	Déficit GH	6x3 mms	Hiper T1/hipo T2	Estable 10 años
14	10 años/M	PPC	3x3 mms	Hiper T1/hipo T2	No seguimiento
15	10 años/F	Déficit de GH	5x3 mms	Iso T1/hipo T2	No seguimiento
16	10 años/F	PPC	10x7 mms	Hiper T1/hipo T2	Estable 1 año
17	11 años/F	Déficit de GH	3x4 mms	Hipo T1/hipo T2	No seguimiento
18	11 años/M	Déficit GH	3x2 mms	Iso T1/hipo T2	Estable 2 años
19	12 años/M	DSO/cefalea	4,5x3 mms	Hiper T1/hipo T2	Estable 2 años
20	12 años/M	Déficit GH	7x5 mms	Iso T1/hipo T2	No seguimiento
21	13 años/M	Déficit GH	13x9 mms	Hiper T1/hipo T2	Estable 3 años
22	13 años/M	Déficit GH	5x4 mms	Hiper T1/hiper T2	Estable 4 años
23	15 años/F	Epilepsia	3.5x1.5 mms	Hipo T1/hipo T2	No seguimiento
24	15 años/M	Cefalea	9x8 mms	Hiper T1/hipo T2	Estable 1 año
25	17 años/F	Asintomática	11x7 mms	Hiper T1/hipo T2	Estable 4 años

Los casos revisados incluyeron **25 pacientes** (14 varones y 11 hembras), con una edad media en el momento del diagnóstico de **4,6 años** (rango 2-17). No hubo seguimiento por RM en 8 pacientes, si bien se confirmó que todos ellos permanecían asintomáticos por revisión de la Historia Clínica compartida. Un total de **17 pacientes** tuvieron seguimiento por imagen, con un período de seguimiento **medio de 4,3 años**

(variable entre 6 meses y 10 años).; 4 pacientes mostraron en la RM quistes hipointensos en secuencias ponderadas en T1 e hiperintensos en T2, 11 tuvieron quistes isointensos o hipointensos en T1 e hipointensos en T2, mientras que un total de 9 mostraban hiperseñal en T1 e hipointensidad en T2, atribuible a alto contenido proteico intraquistico. En cuanto al tamaño, el diámetro máximo en nuestros pacientes fue de 10-11 mms, la mayoría siendo inferiores a 10 mms. Todos los quistes se mantuvieron estables en tamaño, si bien algunos con seguimiento más prolongado evolucionaron a un mayor contenido hiperintenso en T1 (contenido hiperproteico). En dos casos, se demostró que el quiste provocaba desviación del tallo pituitario. Por otro lado, todos los pacientes que recibieron tratamiento médico para el déficit de GH o la pubertad precoz central, respondieron de manera adecuada a esta terapéutica. Ninguno de nuestros pacientes se consideró candidato a cirugía, siendo manejados con actitud conservadora.

Las lesiones con alta intensidad en las imágenes ponderadas en T1 y baja intensidad en las imágenes ponderadas en T2 fueron más comunes en nuestro estudio que en las series reportadas en la literatura previa. La mayoría de estos quistes fueron también hipointensos en FLAIR y CISS, mientras que algunos quistes (2 en nuestra serie) demostraron restricción en el estudio de difusión.

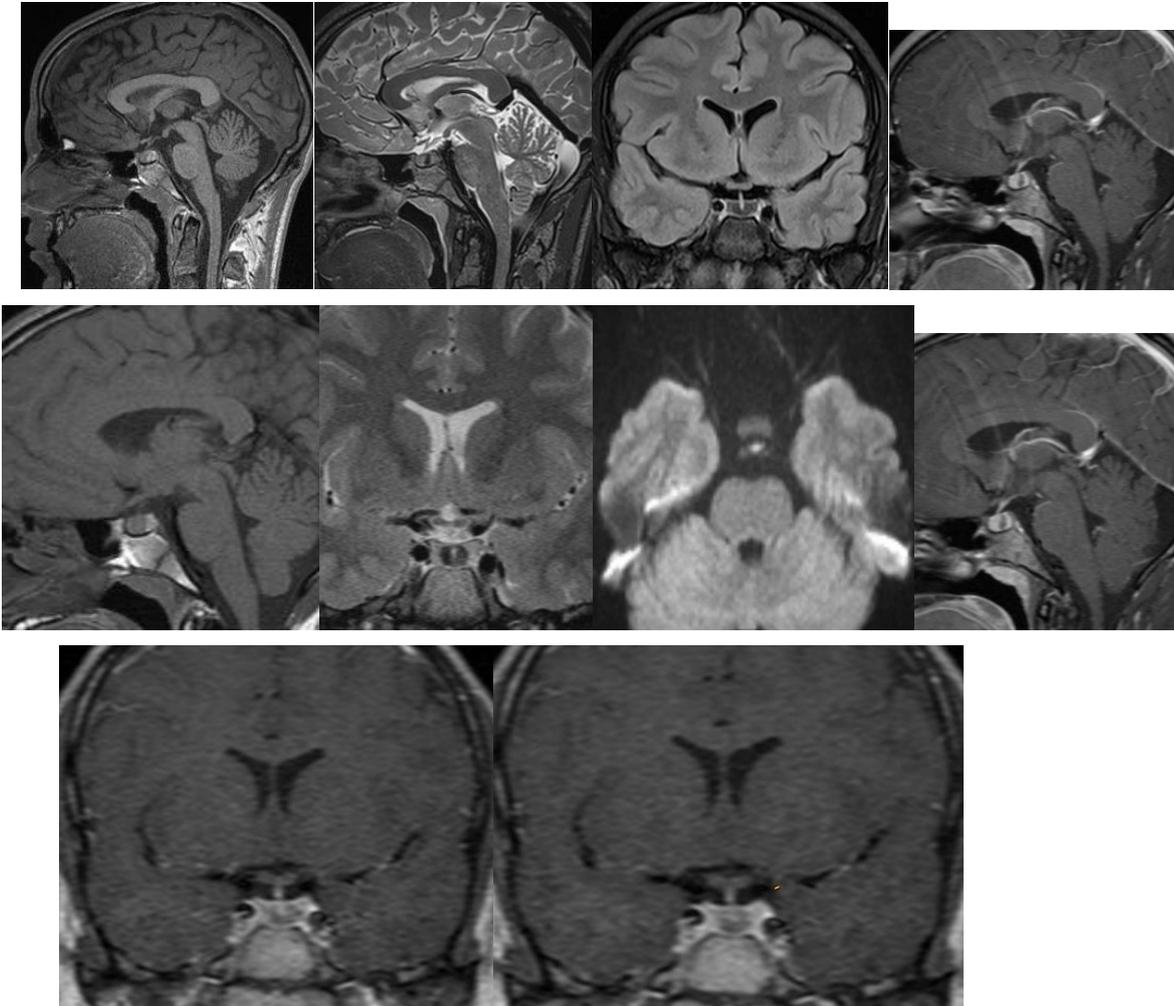
Por otra parte, varios de nuestros pacientes tuvieron una exploración de RM proveniente de otros centros, incluso alguna de nuestro hospital, con un diagnóstico inicial de micro adenoma, con las consiguientes repercusiones en el manejo y la preocupación de las familias. El diagnóstico diferencial con lesiones sólidas, principalmente con microadenomas, es, no obstante, relativamente sencillo si se aplican rigurosamente los criterios de RM necesarios para un diagnóstico certero.

## **1. PROPUESTA DE CRITERIOS DIAGNÓSTICOS EN RM**

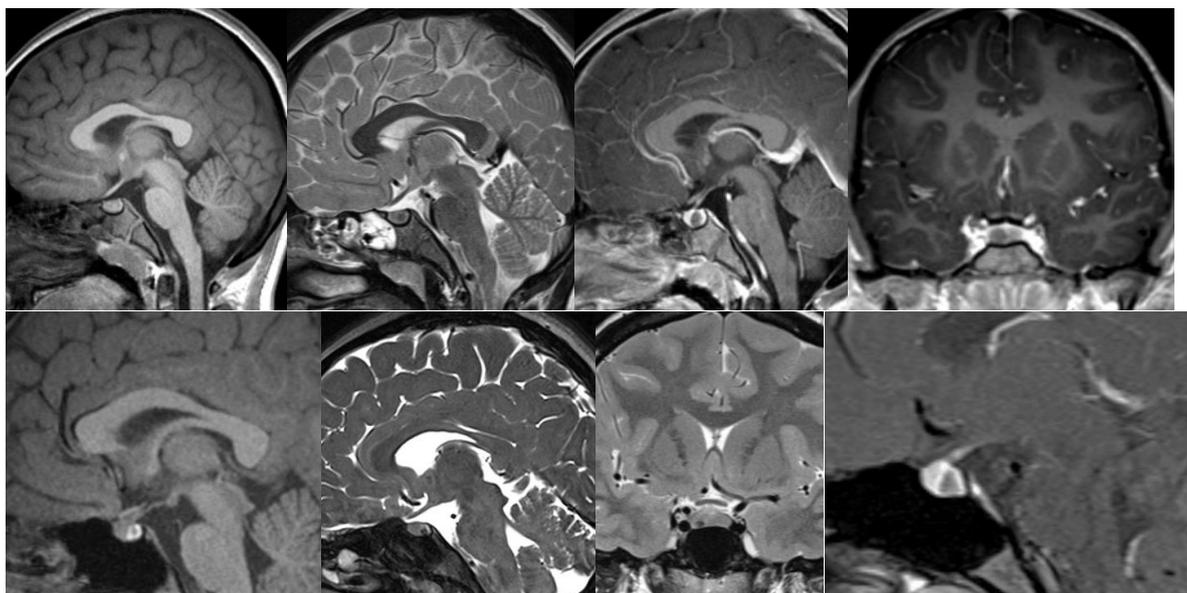
Basado en nuestra experiencia, proponemos unos criterios diagnósticos para poder diagnosticar de manera fidedigna un hallazgo hipofisario como quiste de Rathke en niños y adolescentes:

- ✓ Localización entre adeno y neurohipófisis en plano sagital, en línea media, aunque pueden lateralizarse en el plano coronal.
- ✓ Intensidad de señal variable en T1, si bien la mayoría son hipointensos en T2 y CISS, pueden mostrar restricción en difusión (sobre todo, en imágenes coronales).
- ✓ No realce significativo tras la administración de contraste. Se puede constatar la ausencia de realce precoz en el estudio dinámico y también de realce tardío en las secuencias T1 GRE 3D, pudiendo demostrarse mejor en la imagen en plano sagital T1 de adquisición tardía y con supresión grasa. Si hay dudas, se puede realizar la adquisición de la secuencia dinámica en el plano sagital.
- ✓ La mayoría (en nuestra serie todos) permanecen estables en tamaño durante el seguimiento, si bien pueden cambiar su intensidad de señal, normalmente hacia una hiperintensidad de señal en T1 e hipointensidad de señal en T2 en relación al aumento del contenido proteico intraquistico.
- ✓ Siempre se ha de establecer una correlación con los parámetros hormonales o bioquímicos y con la clínica del paciente, aconsejando un seguimiento evolutivo de la lesión, con RM inicial a los 6 meses, seguida de RM al año y posteriormente espaciando los controles.

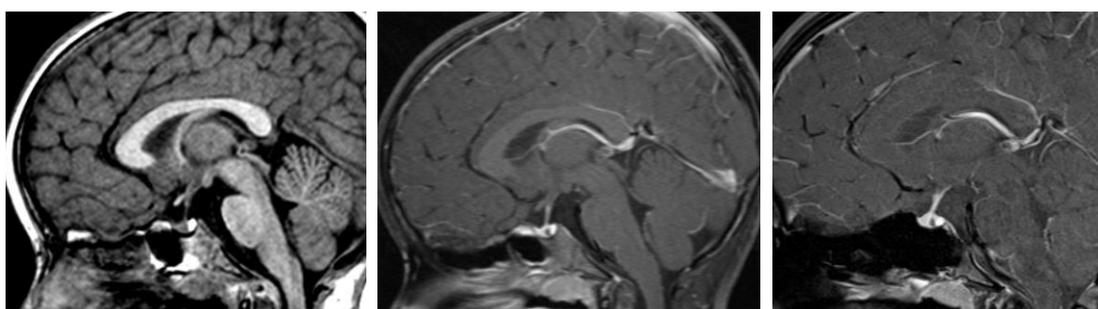
### XI. 3. CASOS REPRESENTATIVOS DE QUISTES PITUITARIOS



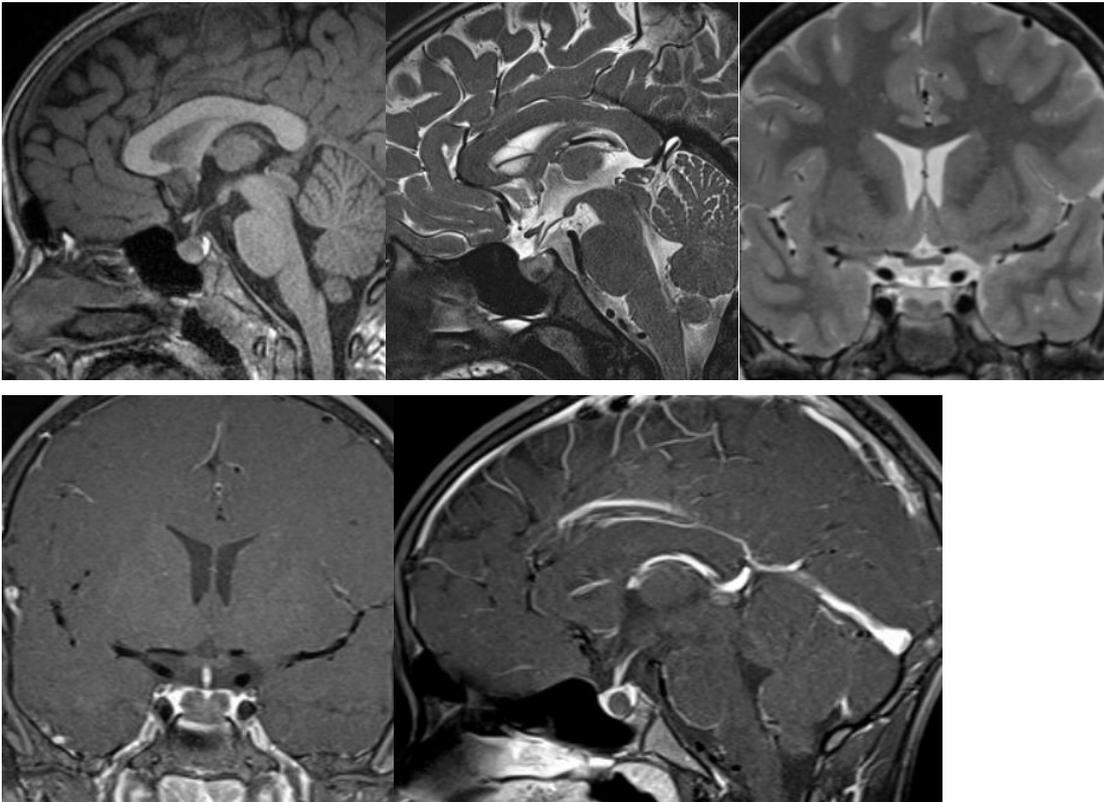
**Figura 35. Paciente varón de 15 años con hallazgo casual de quiste hipofisario en estudio de cefaleas.** (a) Imágenes de RM sagital T1, (b) sagital T2, (c) coronal FLAIR y d) sagital T1 postcontraste que muestran la lesión quística hiperintensa en T1, hipointensa en T2 y FLAIR, sin realce tras contraste, altamente sugestiva de quiste de Rathke con contenido hiperproteico. Se realiza estudio hormonal que resulta normal. La RM de seguimiento a los seis meses muestra en (d) sagital T1, (e) coronal T2, (f) difusión y (g) sagital T1 postcontraste la lesión quística, con las mismas características, con discreta restricción en difusión y estable en tamaño. Las imágenes (h, i) coronales T1 del estudio dinámico ponen de manifiesto la ausencia de realce de la lesión. El paciente persiste



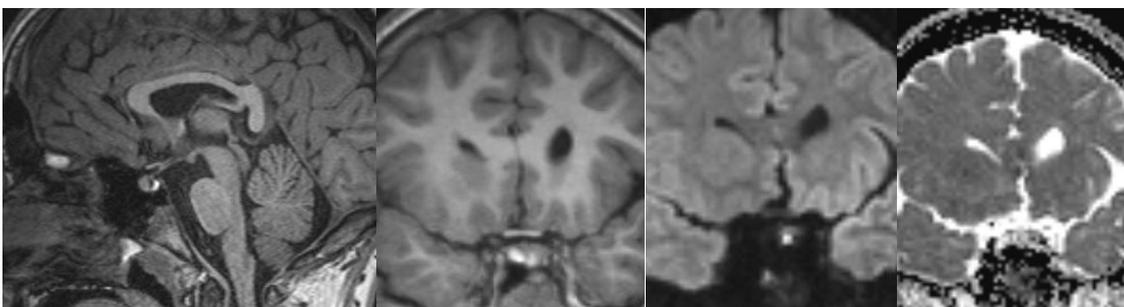
**Figura 36. Niña de 7 años al debut de PPC en 2012.** (a) Imágenes de RM sagital T1, (b) sagital T2, (c) sagital T1 postcontraste y (d) coronal T1 postcontraste que muestran la lesión quística hiperintensa en T1, hipointensa en T2, sin realce tras contraste, altamente sugestiva de quiste de Rathke. RM de seguimiento en 2018 muestra en (e) sagital T1, (f) sagital CISS, (g) coronal T2 y (g) sagital T1 postcontraste, la lesión quística, con similares características, con aumento del contenido hiperproteico. La paciente está asintomática en el momento



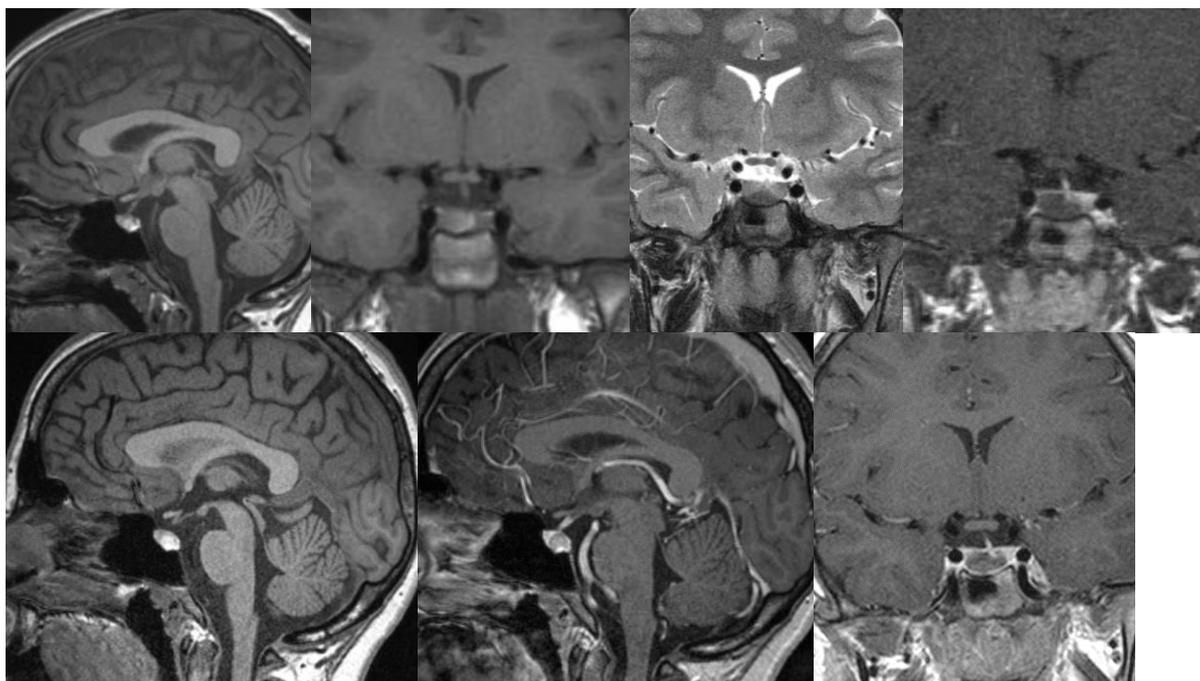
**Figura 37. Niña de 3 años con PPC en 2010.** (a) Imágenes de RM sagital T1 y (b) sagital T1 postcontraste con pequeña lesión quística de pars tuberalis. La imagen persistió estable en el seguimiento con cinco RMs, mostrando en 2015 en (c) sagital T1 postcontraste, similares características de la pequeña milimétrica lesión quística. La paciente respondió adecuadamente al tratamiento con agonistas de su PPC.



**Figura 38. Paciente varón de 13 años con talla baja y déficit de GH.** (a) Imágenes de RM del año 2010 con sagital T1, (b) sagital T2, (c) coronal T2, d) coronal T1 postcontraste y e) sagital T1 postcontraste que muestran la lesión quística parcialmente hiperintensa en T1, hipointensa en T2, sin realce tras contraste, compatible con quiste de Rathke. No hubo cambios significativos en cinco RMs de seguimiento, la última en 2013.



**Figura 39. Paciente femenina de 15 años con epilepsia y hallazgo casual de quiste pituitario de pars tuberalis.** (a) Imágenes de RM con sagital T1, (b) coronal T1, (c) coronal DI y d) coronal ADC que muestran la lesión quística parcialmente hiperintensa en T1 en coronal, con restricción de su contenido en DI y mapa ADC (flechas).



**Figura 40. Paciente femenina de 17 años con diagnóstico casual de quiste de Rathke en 2011.** (a) Imágenes de RM del año 2010 con (a) sagital T1, (b) coronal T1, (c) coronal T2, d) coronal T1 postcontraste que muestran la lesión quística hiperintensa en T1, hipointensa en T2, sin realce tras contraste, que provoca incluso desviación de tallo pituitario. No había alteración de parámetros hormonales. Se decide actitud expectante. No hubo cambios significativos en tres RMs de seguimiento, la última en 2013, mostrada a continuación, con (a) sagital T1, (b) sagital T1 postcontraste y (c) coronal T1 postcontraste .

#### XI. 4. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS DE QUISTES PITUITARIOS

1. Teramoto A, Hirakawa K, Sanno N, et al. Incidental pituitary lesions in 1,000 unselected autopsy specimens. *Radiology* 1994;193(1):161–4.
2. Molitch ME. Pituitary tumours: pituitary incidentalomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23:667-675.
3. Lania A & Beck-Peccoz P. Pituitary incidentalomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012; 26:395-403.
4. Nishizawa S, Ohta S, Yokoyama T & Uemura K. Therapeutic strategy for incidentally found pituitary tumors ("pituitary incidentalomas"). *Neurosurgery* 1998; 43:1344-1348; discussion 1348-1350.
5. Scangas GA & Laws ER, Jr. Pituitary incidentalomas. *Pituitary* 2014; 17:486-491.
6. Oh YJ, Park HK, Yang S, Song JH, Hwang IT. Clinical and radiological findings of incidental Rathke's cleft cysts in children and adolescents. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2014;19(1):20-26.
7. Takanashi J, Tada H, Barkovich JA, Saeki N, Kohno Y. Pituitary cysts in childhood evaluated by MR imaging. *Am J Neuroradiol* 2005;26: 2144-2147.
8. Seeburg DP, Dremmen MH, Huisman TA. Imaging of the Sella and Parasellar Region in the Pediatric Population. *Neuroimaging Clin N Am.* 2017;27(1):99-121.
9. Binning MJ, Gottfried ON, Osborn AG. Rathke cleft cyst intracystic nodule: a characteristic magnetic resonance imaging finding. *J Neurosurg* 2005; 103(5):837–840.
10. Byun WM, Kim OL, Kim D. MR imaging findings of Rathke's cleft cysts: significance of intracystic nodules. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21(3):485–488.
11. Isidro ML, Álvarez-Castro P, Cordido F. Incidentalomas hipofisarios. *Endocrinol Nutr.* 2006;53(2):150-153.
12. Jung JE, Jin J, Jung MK, et al. Clinical manifestations of Rathke's cleft cysts and their natural progression during 2 years in children and adolescents. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2017;22(3):164-169.
13. Nishioka H, Haraoka J, Izawa H, Ikeda Y. Magnetic resonance imaging, clinical manifestations, and management of Rathke's cleft cyst. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64:184-188.

## **XII. DISCUSIÓN**

La RM se ha convertido en la modalidad de imagen más importante en la investigación de las anomalías de la glándula pituitaria en niños y adolescentes. Los avances tecnológicos con el uso de imanes más potentes, mayores intensidades de campo y la mejora de los softwares de post-procesamiento han facilitado los tiempos más cortos y una mejor resolución espacial que permite valorar adecuadamente las pequeñas estructuras de esta región anatómica. El uso de secuencias volumétricas que permiten ser reconstruidas en imágenes muy finas, permiten obtener imágenes aún más detalladas de la anatomía hipotálamo-hipofisaria y de las estructuras circundantes.

Aun teniendo en cuenta los avances de esta técnica, se requiere un conocimiento de la anatomía normal, de las variantes del desarrollo y de los principales hallazgos que debemos buscar y reconocer en las diferentes entidades patológicas.

Por otro lado, una estrecha relación con los endocrinólogos pediátricos es necesaria para delimitar con mayor énfasis el área de estudio. De todos modos, dada la alta incidencia de anomalías asociadas a nivel cerebral y facial, como displasia septo-óptica, holoprosencefalia, síndrome de Kallmann o síndrome CHARGE, conviene realizar un cuidadoso escrutinio de estas áreas con el fin de precisar más el diagnóstico de los pacientes.

En algunos síndromes, como el panhipopituitarismo, un amplio porcentaje de RMS resultaron ser normales, lo que obliga a considerar si se podría estrechar la indicación de la RM en este grupo, especialmente en el déficit aislado de GH.

En otras las patologías revisadas, se necesitan varias exploraciones de seguimiento, algo que es particularmente importante en los pacientes con diabetes insípida central, en los que se deberá realizar un control clínico y hormonal, al menos cada 6 meses, junto con una RM cada 6-12 meses, en función de los cambios hormonales encontrados, al menos durante los 2-3 primeros años después del diagnóstico, ya que el 50% son diagnosticados de tumor germinal e histiocitosis durante este tiempo.

Este estudio tiene varias limitaciones. Primero, el análisis de las imágenes se realizó de una manera muy cualitativa, en la mayoría de los casos sin medidas. La calidad de imagen de algunas exploraciones más antiguas no era del todo buena por movimiento del paciente durante las mismas. No se ha especificado cuáles eran de bajo campo (1.5) o de alto campo (3 T). Finalmente ha resultado muy difícil correlacionar los hallazgos con los niveles hormonales de los pacientes.

Algunas perspectivas futuras para aplicar en la exploración de esta región son la elastografía por RM, prometedor método de obtención de imágenes cuantitativas que mide la rigidez de los tejidos. Esta técnica se ha aplica más específicamente al hígado si bien comienza a usarse en enfermedad desmielinizantes o algunos tumores como el meningioma. La difusión no tiene aún una utilidad clínica definida, si bien hemos demostrado aquí su valor por jemplo en la caracterización de los quistes de Rathke. La espectroscopia es especialmente útil para el diagnóstico diferencial de tumores supraselares, por ejemplo, el craneofaringioma muestra presencia de lactato y lípidos mientras que el macroadenoma exhibe un importante pico de colina. La RM perfusión demuestra una perfusión aumentada en macroadenomas, craneofaringiomas pailares, hemangioblastoma y gliomas, mientras que el craneofaringioma adamantinomatoso no lo hace.

## **XIII. CONCLUSIONES**

La RM es esencial para la evaluación del eje hipotálamo-hipofisario en los niños. Gracias a sus características, es la técnica de elección para el estudio del eje hipotálamo-hipofisario y de su patología en la infancia, pero precisa para una adecuada interpretación una estrecha relación con los endocrinólogos pediátricos y un conocimiento o correlación con las pruebas hormonales. También requiere un aprendizaje del radiólogo en la fisiología y patología pediátrica y de los hallazgos en RM que son necesarios para hacer el diagnóstico correcto.

Es imprescindible trabajar coordinadamente tanto clínicos como radiólogos para optimizar los resultados de la RM.

Se recomienda modernizar el protocolo de estudio de esta región, usando técnicas volumétricas y nuevas secuencias como CISS ((Constructive Interference Steady State).

Se debe ser prudente ante los hallazgos incidentales (quistes pituitarios), llevando a cabo una actitud expectante, con control clínico y de imagen.

La actitud de los radiólogos pediátricos hacia los contrastes en RM ha cambiado a raíz de las recientes publicaciones sobre el depósito de gadolinio en el cerebro y en otros órganos. No obstante, en muchas de las exploraciones del eje hipotálamo-hipofisario continua siendo necesario.

## **XIV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS GENERALES

1. Alatzoglou KS, Dattani MT. Early Human Development 2009; 85:705–712
2. Alatzoglou KS, Dattani MT. Genetic forms of hypopituitarism and their manifestation in the neonatal period. Early Human Development 2009; 85:705–712.
3. Argyropoulou M, Kiortsis DN. MRI of the hypothalamic-pituitary axis in children. *Pediatr Radiol* 2005; 35:1045–1055.
4. Argyropoulou MI, Xydis V, Kiortsis DN, et al. Pituitary gland signal in pre-term infants during the 1st year of life: an MRI study. *Neuroradiology* 2004; 46:1031–1035.
5. Bhangoo AP, Hunter CS, Savage JJ, et al. A Novel LHX3 mutation presenting as combined pituitary hormonal deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(3):747-753.
6. Bonneville F, Cattin F, Marsot-Dupuch K, et al. T1 signal hyperintensity in the sellar region: spectrum of findings. *Radiographics* 2006; 26:93-113.
7. Cohen LE. Diencephalic syndrome: a cause of failure to thrive and a model of partial growth hormone resistance. *Pediatrics*. 2005;115(6):e742-8.
8. Cox TD, Elster AD. Normal pituitary gland: changes in shape, size and signal intensity during the 1st year of life at MR imaging. *Radiology* 1991; 179:721–724.
9. Dietrich RB, Lis LE, Greensite FS, Pitt D. Normal MR appearance of the pituitary gland in the first 2 years of life. *AJNR* 1995;16:1413-1419.
10. Elster AD, Chen MY, Williams DW 3rd, Key LL. Pituitary gland: MR imaging of physiologic hypertrophy in adolescence. *Radiology* 1990; 174:681-685.
11. Fleischman A, Brue C, Poussaint TY, Kieran M, Pomeroy SL, Goumnerova L, Scott RM, Fujisawa I, Asato R, Nishimura K, et al. Anterior and posterior lobes of the pituitary gland: assessment by 1.5 T MR imaging. *J Comput Assist Tomogr* 1987; 11:214–220.
12. Fink AM, Vidmar S, Kumbla S, et al. Age-related pituitary volumes in prepubertal children with normal endocrine function: volumetric magnetic resonance data. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:3274-3278.
13. Garel C, Léger J. Contribution of Magnetic Resonance imaging in non-tumoral hypopituitarism in children. *Horm Res* 2007;67(4):194-202.
14. Ghirardello S, Garrè ML, Rossi A, Maghnie M. The diagnosis of children with central diabetes insipidus. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism* 2007;20:359-375.
15. Hamilton J, Blaser S, Daneman D. MR Imaging in idiopathic growth hormone deficiency. *AJNR* 1998;19:1609–1615.
16. Kollias SS, Ball WS, Prenger EC. Review of the embryologic development of the pituitary gland and report of a case of hypophyseal duplication detected by MRI. *Neuroradiology* 1995; 37:3-12.

17. Léger J, Velasquez A, Garel C, Hassan M, Czernichow P. Thickened pituitary stalk on magnetic resonance imaging in children with central diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1954-1960.
18. Loes DJ, Barloon TJ, Yuh WT, DeLaPaz RL, Sato Y. MR anatomy and pathology of the hypothalamus. *AJR Am J Roentgenol*. 1991; 156:579–585.
19. Maghnie M, Cosi G, Genovese E, et al. Central diabetes insipidus in children and young adults. *N Engl J Med* 2000; 343:998-1007
20. Marziali S, Gaudiello F, Bozzao A, Scirè G, Ferone E, Colangelo V, et al. Evaluation of anterior pituitary gland volume in childhood using three-dimensional MRI. *Pediatr Radiol*. 2004; 34:547-551.
21. Morana G, Maghnie M, Rossi A. Pituitary tumors: advances in neuroimaging. *Endocr Dev*. 2010;17:160-74.
22. Menor F. El eje hipotálamo-hipófisis en el niño: consideraciones de imagen. *Radiología*. 2005; 47(6):305-321.
23. Poussaint TY, Barnes PD, Nichols K, Anthony DC, Cohen L, Tarbell NJ, Goumnerova L. Diencephalic syndrome: clinical features and imaging findings. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1997;18(8):1499-505.
24. Sari S, Sari E, Akgun V, Ozcan E, Ince S, Saldır M, et al. Measures of pituitary gland and stalk: from neonate to adolescence. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2014; 27(11-12):1071-1076
25. Vogl TJ. Kallman syndrome versus idiopathic hypogonadotropic hypogonadism at MR imaging. *Radiology* 1994;191:53-57
26. Voutetakis A, Argyropoulou M, Sertedaki A, et al. Pituitary magnetic resonance imaging in 15 patients with Prop1 gene mutations: pituitary enlargement may originate from the intermediate lobe. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(5):2200-2206.