



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

**Importancia de las técnicas de imagen en el diagnóstico precoz y en la valoración pronóstica del hipopituitarismo congénito.
A propósito de un caso clínico.**

Autora: Silvia Juste Álvarez

Directora: Dra. Gloria Bueno Lozano

Facultad de Medicina

Departamento de Pediatría, Radiología y Medicina Física.

Curso 2018-2019

ÍNDICE

RESUMEN – ABSTRACT	3
ABREVIATURAS	5
1. INTRODUCCIÓN	6
2. PRESENTACIÓN DEL CASO	8
3. EPIDEMIOLOGÍA	14
4. ETIOPATOGENIA	17
5. DIAGNÓSTICO	21
5.1 Sospecha clínica	21
5.2 Anamnesis y exploración	21
5.3 Estudio función hormonal	22
5.4 Valoración de neuroimagen cerebral e hipofisaria	25
5.5 Estudio molecular	33
6. TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO EN LA EDAD ADULTA	36
7. DISCUSIÓN	40
8. CONCLUSIONES	42
ANEXOS	43
BIBLIOGRAFÍA	49

RESUMEN

El hipopituitarismo es una entidad clínica producida por el déficit de una o más hormonas hipofisarias; de origen congénito o adquirido. La forma congénita tiene una incidencia baja, con una clínica progresiva y muy heterogénea, que se presenta de forma más precoz, cuanto mayor sea la deficiencia hormonal. El déficit hormonal tiene graves secuelas cognitivas, de déficit de crecimiento y alteraciones metabólicas en el niño por lo que su diagnóstico precoz es fundamental para iniciar un tratamiento sustitutivo que evite este desenlace. El cuadro clínico y las características fenotípicas del paciente sugieren la existencia de la patología, pero el diagnóstico de certeza del hipopituitarismo se apoya en las determinaciones basales y dinámicas de las hormonas hipofisarias y en la resonancia magnética cerebral, que evalúa la morfología hipofisaria y la presencia o no de anomalías extrahipofisarias asociadas. Las pruebas de imagen tienen gran relevancia diagnóstica y pronóstica debido a que la demostración de alteraciones morfológicas de la hipófisis prevé, a menudo, una deficiencia combinada de hormonas hipofisarias y unas consecuencias a nivel endocrino más graves, que en los casos en los que la hipófisis es normal. En los últimos años se han descubierto mutaciones de múltiples genes involucrados en la embriogénesis hipofisaria que causan alteración hipofisaria y distintos cuadros de hipopituitarismo. El estudio genético, orientado por el fenotipo hormonal y los resultados de las pruebas de imagen, nos facilita aún más el conocimiento de esta entidad y permite determinar con precisión los ejes que estarán afectados en un futuro, antes incluso de que ocurra. Gracias a todas estas herramientas es posible el manejo precoz del hipopituitarismo congénito, anticipando qué repercusiones tendrá en la edad adulta y el tratamiento que necesitará, y permite el asesoramiento médico y genético al paciente y a su familia.

Palabras clave: hipopituitarismo congénito, adenohipófisis hipoplásica, síndrome de interrupción del tallo hipofisario, resonancia magnética, mutaciones genéticas, deficiencia de hormona de crecimiento.

ABSTRACT

Hypopituitarism is a clinical entity due to the deficiency of one or more pituitary hormones; it may be congenital or acquired. The congenital form has a low prevalence and its clinical features are very heterogeneous and they arise progressively. Besides, the more severe the hormonal deficiency is, the earlier it presents in the patient. Pituitary hormone deficiency has serious cognitive consequences and it causes important growth delay and metabolic disorders in children. For this reason, an early diagnosis is crucial to start with the hormone replacement therapy as soon as possible to avoid this fatal outcome. Clinical and phenotypic features give the first clue in the diagnostic process but the accurate diagnosis comes with the basal hormonal determinations, the dynamic hormonal tests and the magnetic resonance cerebral images. It evaluates the pituitary morphology and whether there is presence or absence of any other extra-pituitary malformations. Magnetic resonance imaging has both diagnostic and prognostic relevance since the demonstration of anatomic pituitary abnormalities is related to combined hormone deficiency and a worse endocrine outcome than those cases where hypophysis is normal. Lately, several mutations in genes involved in pituitary embryogenesis have been described and they turn out in morphological disorders and different hypopituitarism scenes. The genetic study, focused on the clinical and hormonal phenotype, as well as, on the magnetic resonance image results, has improved our knowledge in terms of diagnosis of evolving anterior pituitary hormone deficiencies, even before they occur. All these tools have make early diagnosis possible and they

enable doctors to know which will be the consequences in adulthood, planning the subsequent management and treatment ahead, and allowing a possible genetic counselling.

Key words: congenital hypopituitarism, hypoplastic adenohypophysis, pituitary stalk interruption syndrome, magnetic resonance imaging, genetic mutations, growth hormone deficiency.

ABREVIATURAS

ACTH (Adrenocorticotropic hormone): Hormona adrenocorticotropa;
AD: Autosómica dominante;
AR: Autosómica recesiva;
DAGH: Deficiencia aislada de GH;
DCHH: Deficiencia combinada de hormonas hipofisarias;
DM: Diabetes mellitus;
FSH (Follicle-stimulating hormone): Hormona folículo estimulante;
GH (Growth hormone): Hormona de crecimiento;
IGF-I (Insulin-like growth factor –I): Factor de crecimiento similar a la insulina-I;
IGF-BP3: Proteínas transportadoras de IGF-I;
LCR: Líquido cefalorraquídeo;
LH (Luteinizing hormone): Hormona luteinizante;
PRL (Prolactin): Prolactina;
RM: Resonancia magnética;
SNC: Sistema nervioso central;
T1w: RM ponderada en T1;
T3: Triyodotironina;
T4: Tetrayodotironina;
TC: Tomografía computerizada;
TCE: Traumatismo craneoencefálico;
TSH (Thyroid stimulating hormone): Hormona estimulante de tiroides;
TRH (Thyrotropin-releasing hormone): Hormona liberadora de tirotrópina.

1. INTRODUCCIÓN

El hipopituitarismo es una entidad clínica determinada por la insuficiente secreción de una o más hormonas hipofisarias, independientemente de la causa que lo produzca. Cuando la alteración afecta exclusivamente a un único eje hipofisario hablamos de deficiencia aislada, pero si están afectados dos o más ejes hormonales se denomina deficiencia combinada de hormonas hipofisarias (DCHH). (1) Estos trastornos según se presenten al nacimiento o más adelante serán de origen congénito o adquirido.

La deficiencia combinada de hormonas hipofisarias de origen congénito es una enfermedad poco frecuente, que afecta a 1/4000-1/8000 recién nacidos vivos (2). Su etiopatogenia no está del todo aclarada, pero se ha demostrado que intervienen factores genéticos con expresividad y penetrancia variables que condicionan la variabilidad del cuadro, tanto en características fenotípicas y clínicas, como en gravedad y pronóstico. Se sospecha que cuanto más precoz se presente el cuadro, más grave será la afectación hormonal y mayor será la probabilidad de que el origen sea genético.

La presentación clínica es muy variable y va progresando a lo largo de la vida del paciente con graves secuelas cognitivas, déficit de crecimiento y alteraciones metabólicas que ponen en riesgo la vida del paciente si no recibe el tratamiento adecuado.

En el momento del nacimiento, la sospecha de hipopituitarismo congénito se fundamenta en la clínica de colestasis e hipoglucemia graves, debido al déficit de GH, que aparecen junto a rasgos fenotípicos característicos de defectos cerebrales de la línea media, del paladar, dentición, columna o micropene en varones. Sin embargo, en edades más avanzadas, el diagnóstico es más complicado porque es una clínica más larvada y progresiva, siendo la talla baja el primer signo de alarma en la mayoría de casos.

Los casos de origen adquirido se suelen presentar en pacientes de más edad y son secundarios a tumores intracraneales y las lesiones derivadas de su tratamiento quirúrgico o radioterapia, traumatismos intracraneales, lesión hipofisaria en contexto infeccioso, procesos infiltrativos o lesiones vasculares que alteran la función de la hipófisis. En estas situaciones la presentación clínica puede ser progresiva o brusca, dependiendo del tipo de lesión hipofisaria.

El cuadro clínico sugiere la existencia de la patología, pero el diagnóstico de certeza del hipopituitarismo se apoya en las determinaciones hormonales basales y pruebas dinámicas del eje hipotálamo-hipofisario y en la resonancia magnética cerebral. Por ello es importante que, ante la mínima sospecha clínica, se pida un perfil hormonal y una prueba de imagen diagnóstica para instaurar el tratamiento correcto según los ejes hormonales afectados desde fases tempranas de la enfermedad.

La importancia de las técnicas de imagen en el diagnóstico y manejo del hipopituitarismo en niños se fundamenta en que la demostración de alteraciones morfológicas de la hipófisis prevé a menudo una deficiencia combinada de hormonas hipofisarias y unas consecuencias a nivel endocrino más graves, que difieren de aquellos pacientes que tienen una hipófisis normal.

En los últimos años, se han descubierto múltiples genes involucrados en la embriogénesis hipofisaria cuya mutación se asocia a alteraciones morfológicas de la glándula y aparición de cuadros de hipopituitarismo. Estas mutaciones tienen distintos patrones de herencia, por eso es importante indagar en la entrevista sobre antecedentes familiares de enfermedades relevantes. La

sospecha clínica, el estudio analítico y de imagen de estos pacientes unido a un estudio genético y molecular a través de técnicas de secuenciación masiva, nos ofrece un mejor conocimiento fisiopatogénico del cuadro y nos orienta en el manejo de esta condición, tanto en términos de diagnóstico y tratamiento precoz, como de pronóstico y asesoramiento genético.

En este trabajo nos centraremos en el estudio del hipopituitarismo congénito y sus avances en el terreno diagnóstico. El diagnóstico precoz es crucial para evitar secuelas irreversibles, sin embargo la clínica no siempre es fácil de identificar por su variabilidad según la edad de presentación, la etiología, el déficit hormonal y el tiempo de instauración. Se presentará un caso clínico de talla baja y se comentarán las distintas teorías etiológicas aceptadas actualmente asociadas a anomalías estructurales de la región hipotálamo-hipofisaria. Se detallará el manejo diagnóstico y terapéutico que ha de llevarse a cabo, y la importancia del seguimiento a largo plazo en estos pacientes.

2. PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente mujer de 6,8 años remitida para valoración por estancamiento pondoestatural desde los 2-3 años, con relación peso/talla aumentada. Lleva ropa de la talla 2-3 años. Su familia refiere que ha sido progresivo desde ese momento, que el primer año de vida se desarrolló bien y que no ha habido ningún factor estresante externo que haya podido afectar a su desarrollo desde entonces. Está escolarizada, repitiendo primero de primaria. Alimentación adecuada para su edad, bien tolerada, no presenta vómitos y las deposiciones son normales. No ha habido disminución de apetito. No presenta astenia ni episodios de mareos por hipoglucemias, solamente dolor abdominal ocasional, sin otros datos patológicos de interés. Semiología tiroidea negativa. Está en tratamiento con sulfato ferroso desde hace dos meses por anemia.

ANAMNESIS

Antecedentes familiares: Padres procedentes de Rumania. No refieren antecedentes familiares de retrasos puberales ni de enfermedades importantes de interés.

- Padre 29 años, no aportan información rama paterna. Talla: 172 cm (p20, -0.85 DE).
- Madre 27 años, empleada del hogar. Talla: 163.2 cm (p45, -0.15 DE). Menarquia materna: 14 años.
- Abuela materna mide 150 cm aproximadamente.
- **Talla diana de la paciente:** 161.1 cm (p31, -0.5 DE).

Antecedentes personales: Nacida en Castelló de la Plana. Embarazo controlado sin incidencias.

- Parto eutócico a las 40semanas de gestación; Peso: 3075 gr (p30, -0.55 DE para p50); Longitud: 49.5 cm (p43, -0.19 DE para p50).
- No presentó cuadro neonatal de hipoglucemia ni ictericia, no poliuria ni polidipsia
- Nunca ha presentado signos de hipertensión intracraneal
- Lactancia materna exclusiva durante 3 semanas. Beikost sin intolerancias.
- No retraso en la dentición
- Calendario vacunal normal
- Desarrollo psicomotor y escolarización correctas.
- Ausencia de enfermedad crónica

EXPLORACIÓN FÍSICA

- **Edad: 6,8 años**
- **Peso:** 14 kg (P1, a -2,33 s.d.s. para el P50)
- **Talla:** 101,4 cm (<P1, -4,2 s.d.s. para P50)
- **IMC:** 13,6 kg/m² (P13)
- **Perímetro cefálico:** 13,6 kg/m² (P13)
- **Fenotipo:** armónico proporcionado (SS/SI: 1), sin estigmas malformativos externos
- **Frente amplia**
- Ausencia de acortamientos óseos, pectus excavatum
- Auscultación cardiopulmonar normal: Tonos rítmicos, sin soplos. Adecuada entrada de aire bilateral sin ruidos sobreañadidos.
- Abdomen: Blando, depresible, no masas ni visceromegalias, Peristaltismo conservado.
- **Desarrollo sexual:** Tanner I

Se considera talla baja patológica cuando se encuentra por <P1 o es menor a 3 desviaciones estándar. Sólo cuando la talla baja es patológica se realiza un diagnóstico más en profundidad para determinar la causa.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Analítica: sin alteraciones significativas

Hemograma:

- Hb: **10,9 g/dL**, Hto **32%**, VCM **83,3 fl**
- Leucocitos: 5,560 mil/mm³ (38% Neu, 44,8% Linfos, 12,85 Monos, 4% Eos)
- Plaquetas 331 mil/mm³

Metabolismo del hierro: Hierro: **9 mcg/dL** (N: 50-120), transferrina 173 mg/dL (N:130-360), Índice de saturación 3,7% (N: 20-35), ferritina 86 mcg/L (N: 4-67)

Bioquímica

- Urea 29 mg/dL (N:16,6-48,5), Creatinina 0,31 mg/dL (N:0,31-0,59)
- Glucemia: 74 mg/dL
- Colesterol 168 mg/dL (N: 100-170), HDL-col 54 mg/dL, LDL-col 104,6 mg/dL (2-5,5)
- AST 30 U/L (N: 13-35), ALT 13 U/L (N:7-35), GGT 7 U/L (N: 5-36)
- Sodio: 141 mEq/L, Potasio 4,5 mEq/L, Cloro 102 mEq/L, Osmolaridad. 292 mosm/kg
- Calcio 9,1 mg/dL, Fósforo 4,7 mg/dL, F. alcalina 281 UI/L
- Función renal: normal

Marcadores enfermedad celiaca: negativos.

Edad ósea: 1 año y medio.

Perfil hormonal al diagnóstico:

Niveles basales:

- IGF1: **<15 ng/mL**
- IGFBP3: **0,72 mcg/mL**

- TSH: 3,4 mU/mL
- T4 libre: **0,7 ng/mL**
- PRL: 26,8 ng/mL

- ACTH: 7,26 pg/mL
- Cortisol: **4,7mg/dL**

Pruebas dinámicas:

- Test de clonidina y secreción nocturna de GH alterados: déficit total de GH
- Test de ACTH: 18,4mcg/dL

Diagnóstico: deficiencia de GH, de ACTH y hormonas tiroideas

RM cerebral: Se muestra adenohipófisis hipoplásica, que realza tras la administración de contraste paramagnético relacionado con hipoplasia hipofisaria. Únicamente se visualiza la

porción proximal del tallo hipofisario (hipoplasia de tallo hipofisario). Presencia de neurohipófisis ectópica localizada a nivel de eminencia media. Estos hallazgos están en relación con tríada incompleta en contexto de panhipopituitarismo. A su vez se aprecia discreta alteración morfológica a nivel de ambos ventrículos laterales, con hipoplasia del septum pellucidum. Nervios ópticos normales. Cuerpo calloso aparentemente normal. Buena diferenciación sustancia blanca / sustancia gris. No se evidencian imágenes que sugieran la existencia de malformaciones corticales. Amígdalas cerebelosas no descendidas.

Diagnóstico: Triada incompleta de panhipopituitarismo: hipoplasia hipofisaria, neurohipofisis ectópica e hipoplasia de tallo hipofisario. Hipoplasia del septum pellucidum.

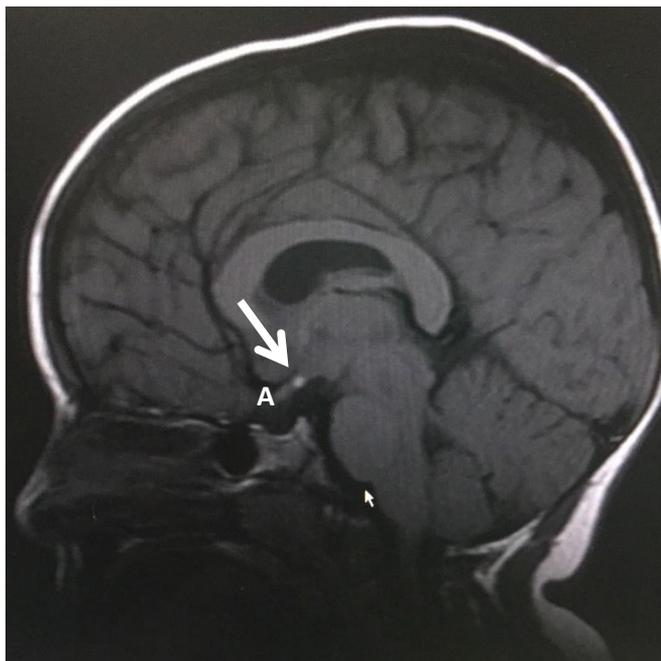


Figura 1. RM cerebral T1w sin contraste Hipoplasia de adenohipófisis y de tallo hipofisario (A). Neurohipófisis ectópica (flecha). Nervios ópticos normales.

DIAGNÓSTICO PRINCIPAL

1. Panhipopituitarismo o deficiencia combinada de hormonas hipofisarias, con triada incompleta en resonancia magnética
2. Estancamiento ponderal
3. Talla en <pl para talla diana en p31
4. Peso en P1

TRATAMIENTO

Se insta un tratamiento inicial sustitutivo de los ejes deficitarios:

1. Actocortina (hidrocortisona): 1/4 de comprimido antes del desayuno y 1/4 de comprimido previo a la cena. Deberá duplicar la dosis si presenta fiebre, traumatismo o cirugía, o enfermedad aguda importante. .
2. Humatrope(rhGH): 0.5 mg /24 horas subcutáneo
3. Eutirox (levotiroxina) 25 mcg: 1 comprimido al día media hora antes del desayuno

REVISIÓN - SEGUIMIENTO

La paciente acude a revisión, a los 7,8 años, tras tomar el tratamiento un año, para el seguimiento de su patología y por detectar si necesita cambios en las dosis.

Exploración física actual (tras toma del tratamiento durante 1 año):

- **Edad: 7,8 años**
- **Peso:** 16.9 kg (p3, -1.98 DE)
- **Talla:** 16.9 kg (p3, -1.98 DE)
- **Velocidad de crecimiento:** 12.1 cm/año (p>99, 8.01 DE)
- **IMC:** 13.4 kg/m² (p 1 O, -1.34 DE). **Superficie Corporal:** 0.73 m².
- **Perímetro cefálico:** 50.5 cm (p16, -1.01 DE)
- **Fenotipo:** armónico proporcionado
- **Proporciones corporales:** segmentos
 - Braza: 103 cm.
 - Talla sentado: 62.5 cm → ratio talla sentado/talla: 0.557 (p66, 0.42 DE)
 - Fenotipo armónico proporcionado, sin estigmas malformativos

- **Tensión arterial:**
 - Sistólica: 90 mmHg (p41, -0.25 DE)
 - Diastólica: 62 mmHg (p67, 0.46 DE).
- **Auscultación cardiopulmonar:** Tonos rítmicos, sin soplos. Adecuada entrada de aire bilateral sin ruidos sobreañadidos.
- **Abdomen:** Blando, depresible, no masas ni visceromegalias, Peristaltismo conservado.
- **No escoliosis ni cifosis.** No signos de raquitismo. Pectus excavatum
- **No se palpa bocio.**
- **Tanner I**

Nos aporta distintas analíticas y radiografías que se ha hecho en este periodo.

(19/01/2018)

Analítica:

- Series hemáticas y metabolismo del hierro normales
- Glucemia: 115 mg/Dl; Colesterol 149 mg/dL, Triglicéridos: 37 mg/dL
- TSH: 091 mU/mL

(11/ 2018)

Analítica

- ADH: 4.6 pg/ml
- ACTH: <5 pg/ml
- Prolactina: 19.4 ng/ml
- Cortisol 8 horas: 4.91 ug/dl
- Insulina: <2 microU/ml
- IGF1: 36.5 c
- IGF1 BP3: 1.77 microg/ml

(04/29019)

Edad ósea: 4 años

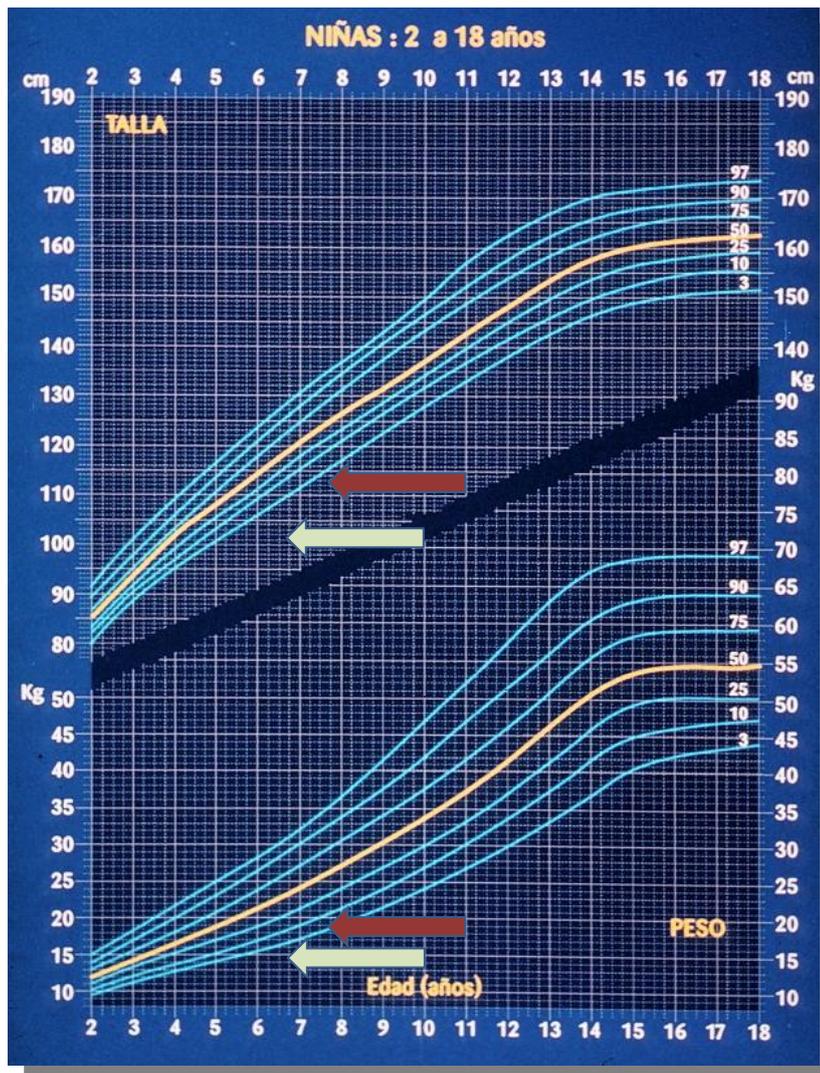
	AL DIAGNÓSTICO	TRAS EL TRATAMIENTO
EDAD	6,8 AÑOS	7,8 AÑOS
EDAD ÓSEA	1,5 AÑOS	4 AÑOS
PESO	14 kg (P1, a -2,33 s.d.s. para el P50)	16.9 kg (p3, -1.98 DE)
TALLA	101,4 cm (<P1, -4,2 s.d.s. para P50)	112.3 cm (p<1, -2.99 DE).
V.ELOCIDAD DE CRECIMIENTO	-	12.1 cm/año (p>99, 8.01 DE).
IMC	13,6 kg/m ² (P13)	13.4 kg/m ² (p 1 O, -1.34 DE). Superficie Corporal: 0.73 m2.
PERÍMETRO CEFÁLICO	50,5 cm (P1)	50.5 cm (p16, -1.01 DE)
FENOTIPO	FENOTIPO ARMÓNICO PROPORCIONADO	
DESARROLLO SEXUAL	Tanner I	Tanner I

Tabla 1. Exploración física de la paciente al diagnóstico y tras un año de tratamiento

Tras el tratamiento se observa una mejoría notable en el perfil hormonal (*tabla 2*) y al trazar su curva de crecimiento, observamos incremento en talla y en peso, por lo que mantenemos el tratamiento igual (*figura 2*). En las revisiones posteriores se recalca la importancia de solicitar los niveles de T4 libre de la paciente.

	DIAGNÓSTICO 6,8 años	TRATAMIENTO 7,8 años	NORMAL
IGF1	< 15	55	55-248 ng/mL
IGFBP3	0,72	2,15	1,4-6,1 mcg/mL
TSH	3,5	0,09	0,7-5,97 mU/mL
T4 libre	0,7	1,19	0,96-1,7 ng/mL
PRL	26,8	10,4	4,79-23,3 ng/mL
ACTH	7,26	<5	5-46 pg/mL
Cortisol (Basal/tras ACTH)	4,7/ 18	3,7	5-25 mg/dL

Tabla 2. Resumen del perfil hormonal de la paciente al diagnóstico y tras un año de tratamiento.



Talla diana:
161,1 cm

Talla: 112,3 cm
(p<1, -2,99 DE).

Talla inicial: 101,4 cm
(<P1, -4,2 s.d.s. para P50)

Peso: 16,9 kg
(p3, -1,98 DE)

Peso inicial: 14 kg
(P1, -2,33 s.d.s. para P50)

Figura 2. Gráfica de crecimiento de niñas entre 2-18 años con los datos de nuestra paciente

A continuación se va a proceder a hacer una revisión bibliográfica sobre el hipopituitarismo congénito y la importancia de su diagnóstico precoz, como uno de los diagnósticos diferenciales que hay que tener en cuenta en un paciente que debuta con talla baja en la infancia.

3. EPIDEMIOLOGÍA

Existen pocos datos epidemiológicos sobre el hipopituitarismo en la población general. Un estudio español de 1999 estableció que afecta a 45,5 /100.000 personas, con una incidencia de 4,2 casos por cada 100.000 personas al año (3). La mayoría de casos aparecen en población adulta y son secundarios a una lesión adquirida del sistema nervioso central. La lesión derivada del tratamiento de los tumores intracraneales es la causa más frecuente de daño hipofisario, seguida del daño secundario a la compresión que estos tumores ejercen. En la población pediátrica, el hipopituitarismo adquirido también es más frecuente que el congénito.

El término “congénito” puede resultar dudoso. Habitualmente se usa para describir los casos con alteraciones genéticas causantes de la disfunción hipofisaria, tanto los que aparecen en el momento del nacimiento como aquellos en los que la deficiencia hormonal se constata a posteriori a lo largo de la vida. (1)

La *tabla 3* resume todas las causas de hipopituitarismo en la población general, tanto congénitas como las adquiridas. (4)

En cuanto a la población pediátrica, la principal causa de hipopituitarismo adquirido son los tumores. El craneofaringioma es un tumor que deriva de la bolsa de Rathke y es el que más frecuentemente produce hipopituitarismo secundario progresivo, ya sea por la compresión del tumor como por las lesiones producidas tras su resección (*Figura 3*). Es un tumor benigno que se diagnostica normalmente por la clínica derivada del efecto masa o por la disfunción hormonal que origina, sobre todo el déficit de GH (75%), seguido de deficiencia de gonadotrofinas (40%) o de deficiencia de ACTH/TSH (25%) (5). También se producen desórdenes endocrinos tras el tratamiento quirúrgico de tumores cerebrales localizados fuera de la silla turca o tras la radiación sobre la región hipotálamo-hipofisaria, que tiene unas consecuencias deletéreas sobre la GH sobre todo, que es la primera hormona en afectarse y el déficit aislado más común. Últimamente, se debate sobre la necesidad de un seguimiento estandarizado que incluya un seguimiento hormonal en estos pacientes tratados con radioterapia. (6)

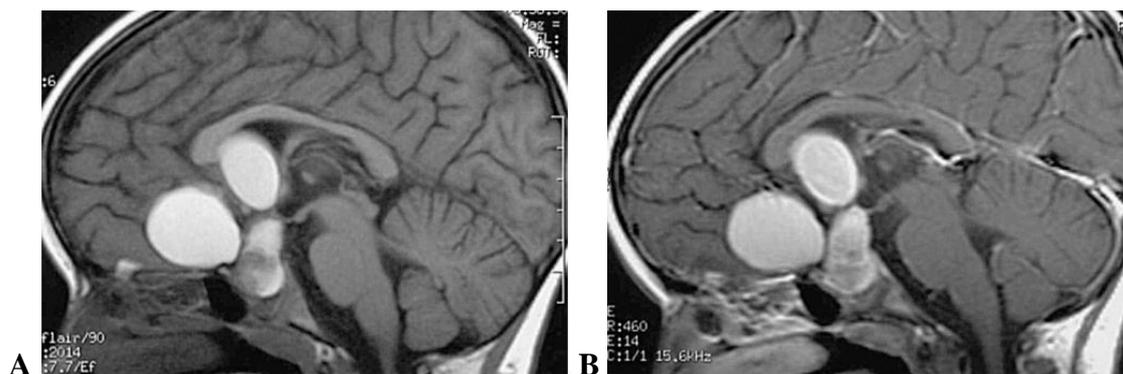


Figura 3. Niña de 5 años con cuadro de hipertensión intracraneal de 10 días de evolución. A) RM cerebral sagital sin contraste, potenciada en T1. B) Imagen sagital con contraste, potenciada en T1. Las imágenes muestran un craneofaringioma multiquistico supraintraselar con extensión craneal y a fosa anterior. Los quistes muestran discreta captación parietal y una alta intensidad de señal, excepto el componente selar, hipointenso pero de señal superior a la del LCR. No se identifica el tallo hipofisario y la glándula aparenta estar rechazada tapizando el suelo posterior de la silla turca. (5)

Los traumatismos craneoencefálicos (TCE) suponen también una causa importante de deficiencia brusca de hormonas hipofisarias en la infancia y tras un TCE, se debe hacer un seguimiento

durante más de un año para detectar precozmente cualquier daño endocrino. En este grupo se incluyen también los niños maltratados.(7)



Figura 4. Niño de 11 años estudiado por hipotiroidismo y déficit de ACTH con antecedente de TCE severo a los 4 años de vida. Imagen coronal con contraste que objetiva la zona de encefalomalacia cortical parietotemporal izquierda, secuela del TCE, una ausencia de visualización del tallo hipofisario y un pequeño nódulo brillante en proximidad al quiasma que se relaciona con la neurohipófisis ectópica: probable sección traumática de tallo con déficit hormonal tardío (8)

Por último, en caso de sepsis, es necesario considerar la posibilidad de que exista daño hipofisario. Se pueden desarrollar deficiencias de ACTH, TSH o GH de forma aguda tras la infección, o progresivamente tras la recuperación, como ha sido descrito en infecciones por estreptococo grupo B Salmonella. Una cantidad de orina muy elevada en el contexto de una sepsis es un dato clínico sugestivo de diabetes insípida por daño hipofisario secundario, que permiten diferenciarlo de adenoma hipofisario.(7)

El hipopituitarismo congénito es mucho menos frecuente, se estima que afecta a 1/4000-1/8000 recién nacidos vivos, siendo su inicio más precoz cuanto mayor sea la deficiencia hormonal (2). Puede presentarse de manera aislada o asociado a otros signos y síntomas constituyendo síndromes.

El hipopituitarismo congénito generalmente se asocia a mutaciones en genes involucrados en el desarrollo de la región hipotálamo-hipofisaria, genes involucrados en la diferenciación celular o a mutaciones en oncogenes (*SOX*, *BRAF*) que hacen que el desarrollo de la glándula sea anómalo. En estos casos pueden existir también alteraciones de desarrollo de la línea media o malformaciones del sistema nervioso central a otros niveles. Cuando las mutaciones presentan un patrón de herencia familiar, suele ser aún más frecuente que asocie anomalías en la línea media. Hay un gran porcentaje de casos de origen congénito que son idiopáticos, ya sean transitorios o permanentes. Muchas publicaciones sugieren que los casos idiopáticos son realmente mutaciones que aún no han sido descubiertas.(9)

La deficiencia hormonal congénita puede ser aislada o múltiple. Cuando la afectación es múltiple, el déficit hormonal es progresivo. A lo largo de la vida, la clínica se irá haciendo más intensa si no son tratados y tendrán unas secuelas graves.

De esta manera, tras el estudio hormonal es muy importante hacer una prueba de imagen de la región sellar y un estudio genético para intentar buscar la mutación subyacente y de esta manera tener una orientación pronóstica. En los artículos revisados se describe la existencia de relación entre la gravedad de las malformaciones anatómicas y la intensidad de la clínica hormonal. Muchos niños con hipopituitarismo congénito muestran una o más de las siguientes

características radiológicas: hipófisis posterior ectópica, hipófisis anterior hipoplásica y ausencia o aplasia del tallo hipofisario. La combinación de las tres se conoce radiológicamente como síndrome de interrupción del tallo hipofisario. Este síndrome está mucho más relacionado con la deficiencia combinada de hormonas que con el déficit aislado, en los cuales solo se aprecia una hipófisis hipoplásica o una resonancia magnética normal, y nos orienta al carácter progresivo de la patología, aunque al momento del diagnóstico solo muestre deficiencia de GH.

4. ETIOPATOGENIA

El desarrollo de la glándula pituitaria está estrechamente relacionado con el desarrollo del prosencéfalo en fases precoces de la embriogénesis (*figura 5*). La hipófisis deriva de dos estructuras ectodérmicas distintas: el ectodermo oral que forma la bolsa de Rathke (**a**) y de ella derivarán el lóbulo anterior y el intermedio (la adenohipófisis y *pars intermedia*); y el neuroectodermo del que surgirá el lóbulo posterior o neurohipófisis (**b**). Ambas partes han de mantener un contacto estrecho para que tengan lugar las interacciones inductivas de tejidos y señalización del neuroectodermo sobre la glándula primitiva, para que se forme la bolsa de Rathke y se produzca la diferenciación celular hacia las células implicadas en los distintos ejes endocrinos.

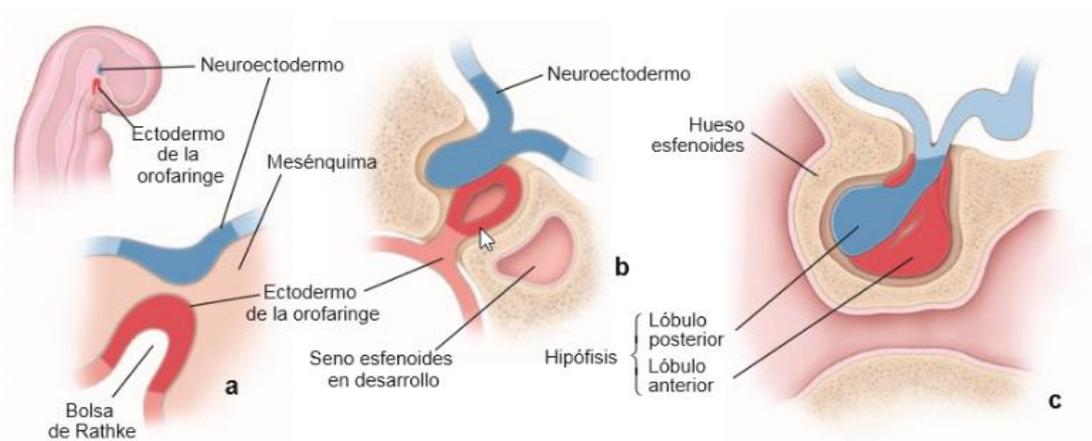


Figura 5. Dibujo del desarrollo embriológico de la hipófisis

En su correcto desarrollo, están involucrados muchos genes que expresan muchos factores de transcripción y moléculas de señalización de manera escalonada y secuencial. Se ha demostrado que la mutación de uno o varios de estos genes deriva en distintos grados de dismorfogénesis pituitaria y/o alteración funcional de la hipófisis y algunos casos, asocian además, alteraciones de la línea media y del desarrollo craneo-facial.

Tradicionalmente se pensaba que la afectación era monogénica y que seguía las leyes de herencia mendeliana con penetrancia completa, capaz de explicar un fenotipo más o menos homogéneo y predecible. Los primeros genes descritos fueron: *PROPI*, *POUIF1* (antes denominado *PIT1*), *HESX1*, *LHX3*, *LHX4*.

Más adelante se descubrió que había diferencias fenotípicas entre los casos en los que se afectan factores de transcripción “tempranos” en la cascada de señalización (*HESX1*, *LHX3*, *LHX4*, *SOX2*, *SOX3*, *OTX2*, *PITX1*, *PITX2*, *PITX3*, *SIX1*, *SIX3*, *SIX6* o *ISL1*) (10), que condicionan cuadros sindrómicos con asociación extrahipofisaria; y los casos en los que se afectan los factores de transcripción “tardíos” (*PROPI*, *POUIF1*), más específicos de la hipófisis y que permiten la diferenciación de sus estirpes celulares, cuya mutación cursará solamente con hipofunción hipofisaria.

Se ha demostrado que las variantes patogénicas de estos genes tienen una penetrancia y expresividad variables que condicionan un amplio rango de manifestaciones fenotípicas. Además, se han publicado varios estudios en los que se evidencia que existe influencia de la exposición

prenatal a alcohol u otros teratógenos en la penetrancia y expresividad de las mutaciones genéticas, sobre todo de *GLI2* y *CDON*. (11)

También es muy importante el correcto desarrollo embriológico del hipotálamo ya que es el centro regulador de la función de la hipófisis. Solo se ha descubierto un gen relacionado con patología hipofisaria en humanos: *ARNT2*. Se presenta en un contexto sindrómico con alteraciones visuales, renales y microcefalia. (1)

En la **tabla 4** se nombran los genes descubiertos relacionados con la DCHH en humanos, organizados según el grado de evidencia de dicha relación. (12)

A continuación se detallan los genes más relevantes: (1)

PROPI (*PROP paired-like homeobox 1*): Es el gen que con más frecuencia se encuentra alterado entre los pacientes en los que se obtiene un diagnóstico genético, mucho más frecuente como causa de la deficiencia combinada que *POU1* (10:1). La frecuencia de alteraciones patogénicas presenta una gran variabilidad interpoblacional, siendo especialmente elevada en Europa del este y Rusia.

Su mutación resulta en una deficiencia combinada de hormonas hipofisarias. El cuadro más habitual consiste en deficiencia de GH, TSH, prolactina, LH/FSH. La evolución de las deficiencias hormonas es progresiva y comienza con la clínica típica de la deficiencia de GH, sobre los 5 años de edad, precediendo al déficit de TSH y gonadotropinas. La deficiencia de ACTH es inconstante y cuando aparece, lo hace en la vida adulta.

Su herencia es recesiva siempre. Se debe a mutaciones con pérdida de función en homocigosis o heterocigosis compuesta, con penetrancia completa. Aun así, existe variabilidad en su expresividad clínica, de modo que la edad de instauración de cada uno de los déficits es variable, y existen algunos casos publicados que rompen la regla del orden (comenzando con un hipotiroidismo o hipogonadismo aislado(13) , con aparición posterior de otros déficits) e incluso algún caso con talla adulta normal en el que los déficits se han diagnosticado en la vida adulta(14) .

En la RMN se han descrito muchas variables patogénicas de la adenohipófisis: hipoplásica, hiperplásica, aplásica, paso de hiperplásica a hipoplásica e incluso masas que no realzan con contraste (aunque histológicamente parece que es un aumento de la parte intermedia a expensas de quitarle espacio a la parte anterior) (9). Existe la posibilidad de presentarse en un contexto sindrómico asociado a otras anomalías cerebrales. Es muy importante detectar este fenotipo en la RM porque la mayoría de estas masas regresan espontáneamente por lo que hay que evitar hacer intervenciones neuroquirúrgicas y solamente hacer seguimiento.

POU1 (*POU domain, class 1, Transcription Factor 1*): Su mutación resulta en una deficiencia de GH, TSH y PRL. Los valores de ACTH y PRL son normales. Es una enfermedad del primer factor de transcripción, por eso la deficiencia de GH es severa y se manifiesta al primer año de vida, mucho antes que en caso de mutación *PROPI*. La gravedad del hipotiroidismo es muy variable porque la penetrancia puede ser completa o incompleta según la variante patogénica.

La herencia recesiva es la más frecuente, pero hay algunos casos de herencia dominante. En estos casos de herencia dominante, puede haber una combinación de hipotiroidismo materno e hipotiroidismo fetal, que en caso de que la madre no tome la medicación sustitutiva correcta durante el embarazo, puede dar lugar a un hipotiroidismo intrauterino muy severo, con una clínica en el recién nacido mucho más grave que en casos típicos de hipotiroidismo congénito primario.

En la RMN se observa la adenohipófisis normal o disminuida de tamaño.

LHX3 (*Lim Homeobox Gene 3*): El cuadro clásico incluye déficit de GH, TSH, prolactina, LH/FSH y ACTH, asociado a limitación de la rotación cervical, aunque no es una condición exclusiva de las alteraciones de LHX3. La afectación de GH y TSH es constante, pero la presencia de deficiencia de prolactina, LH/FSH y/o ACTH es más variable.

Respecto a la clínica extrahipofisaria se ha descrito una importante asociación con hipoacusia neurosensorial, dificultad respiratoria y alteraciones esqueléticas (*estudio internacional GENHYPOPIT*).

La herencia es de carácter recesivo. En la RMN se observa hiperplasia de adenohipófisis

LHX4 (*Lim Homeobox Gene 4*): El cuadro clásico consiste en una DCHH. En los casos de herencia dominante, se relaciona con anomalías cerebelosas.

Se debe a mutaciones con herencia autosómica dominante. En este caso la penetrancia incompleta es frecuente. Se ha publicado algún caso de herencia recesiva, con una variante patogénica en homocigosis, con fenotipo letal en los primeros días de vida (15).

En la RM puede observarse neurohipófisis ectópica y silla turca pequeña.

HESX1 (*Homeobox gene Expressed in ES cells*): es un gen que muchos relacionan directamente con la displasia septo-óptica (Síndrome de Morsier), sin embargo, el espectro fenotípico de los pacientes con esta mutación es variado. La deficiencia de GH parece constante, pero la presencia de otras deficiencias hipofisarias asociadas sólo aparece en la mitad de los pacientes. Las anomalías de nervios ópticos aparecen sólo en el 30% de los pacientes y, a su vez, sólo se encuentran alteraciones significativas en HESX1 en el 1% de los pacientes con criterios de displasia septo-óptica. La herencia puede ser recesiva o dominante.

Existen publicaciones recientes que lo relacionan con el hipogonadismo hipogonadotropo aislado, pero aún no se ha establecido esa relación con rotundidad. (12)

Existen más genes descubiertos asociados con el hipopituitarismo congénito, se resumen en la **tabla 5**. (4)

Con el descubrimiento de todos estos factores implicados y el estudio de algunos de ellos en 1200 pacientes, las conclusiones presentadas de la red multicéntrica internacional GENHYPOPIT contradicen en cierta medida la concepción clásica y estereotipada: (16)

- El hipopituitarismo de causa genética puede no dar la cara durante la infancia. Solo un 25% de los casos fueron diagnosticados al nacimiento.
- Los pacientes con hipopituitarismo congénito pueden presentar afectación endocrina exclusivamente; o diversas combinaciones endocrinas y malformaciones viscerales, sobre todo si se afectan factores de transcripción “tempranos”, pero también se han descrito alteraciones fenotípicas extrahipofisarias en mutaciones de factores “tardíos”. La gran variedad de alteraciones morfológicas intracraneales (hipofisarias, de los nervios ópticos, cerebrales y de la línea media...) que pueden asociarse refuerzan la importancia de la RM cerebral en el estudio inicial.

La red GENHYPOPIT fue lanzada como un estudio multicéntrico en centros internacionales (Francia, Túnez, Egipto, Argentina, Turquía, Bélgica, Libano, Suiza) de endocrinología pediátrica y de adultos para cribar la presencia de mutaciones de factores de transcripción en pacientes con DCHH.

En resumen, la hegemonía de las mutaciones genéticas como causa principal del hipopituitarismo congénito se apoya en las siguientes ideas:

1. La presencia de un fenotipo compatible con un defecto congénito, con alteraciones morfológicas de la línea media o malformaciones a otros niveles del sistema nervioso central.
2. La ausencia de eventos adversos de hipoxia o sufrimiento perinatal en una gran parte de los casos.
3. La presencia de asociación familiar con las mismas características morfológicas y funcionales de la hipófisis
4. Asociación con alteraciones cromosómicas en algunos pacientes o síndromes asociados anormalidades hipotálamo-hipofisarias.
5. Presencia del síndrome de interrupción del tallo hipofisario sin una causa secundaria que lo haya producido.

Actualmente, quedan relegadas a un segundo plano de importancia las diversas teorías que explican la etiopatogenia del hipopituitarismo congénito desde un enfoque no genético: migración defectuosa durante la embriogénesis debido a otras causas, sección del tallo debido a una lesión vascular, anoxia perinatal o lesiones compresivas que han producido la reorganización de las neuronas de la hipófisis posterior. Cabe destacar que es posible que un parto traumático asociado a hipoxia pueda empeorar una displasia congénita ya existente e incluso que sea la condición de hipopituitarismo y disfunción pituitaria la causa de la presentación de nalgas y mayor porcentaje de partos traumáticos que nos llevan a daño mecánico e hipóxico de estructuras de la línea media, en vez de ser la consecuencia. (9) (17)

La interrupción del aporte sanguíneo al tallo hipofisario secundaria a una causa ambiental, hace que no lleguen las hormonas estimuladoras desde el hipotálamo hasta la hipófisis y esta no puede desarrollarse correctamente, quedando una hipófisis hipoplásica. En estos casos, aunque el tallo esté alterado, la regulación de la liberación de vasopresina es normal, al contrario de lo que ocurre en caso de patología compresiva y afectación secundaria de la hipófisis donde se produce una degeneración retrógrada de las neuronas hipotalámicas y cursa con diabetes insípida.

5. *DIAGNÓSTICO* (4)(7)

5.1 *Sospecha*

La presentación clínica es variable y heterogénea, debutando en distintos momentos de la vida, de forma más precoz y más grave cuanto mayor es el déficit hormonal. Generalmente la clínica es anodina y de aparición lenta, con excepción del hipopituitarismo postquirúrgico y del secundario a una apoplejía hipofisaria, traumatismo craneoencefálico o en contexto de algunas sepsis.

Los signos y síntomas se relacionan con la trofina hipofisaria deficitaria y la magnitud de la deficiencia. Comprende desde cuadros graves de hipoglucemia o colestasis neonatal hasta presentaciones tardías, mucho más leves, en adolescentes con retraso puberal y / o talla baja, e infertilidad en adultos jóvenes con hipogonadismo hipogonadotropo. (18) (19)(20)

La sospecha clínica requiere la identificación de los siguientes signos y síntomas (*tabla 6*), cuya presentación varía según: Gravedad del déficit hormonal, con un inicio más precoz cuanto más severo sea el déficit; rapidez de instauración de la causa, en los casos adquiridos la clínica puede ser aguda; y los síntomas dependientes y propios de la causa que lo produce (compresión, por ejemplo).

5.2 *Anamnesis y exploración*

Para continuar con el estudio de imagen en busca de una alteración morfológica que explique la clínica, y un estudio molecular que identifique alguna mutación relacionada, es imprescindible que exista algún antecedente adicional para sospechar que el origen de las manifestaciones clínicas esté en la hipófisis y orientar de esta manera el diagnóstico.

Antecedentes familiares:

De hipopituitarismo: sobre todo materna, pero también puede haber de hermanos o primos. Una de las mutaciones de *POU1F1*, con carácter dominante, se asocia a un cuadro combinado de hipotiroidismo materno y fetal. Si no se trata durante el embarazo, la clínica en el recién nacido mucho más grave que en casos típicos de hipotiroidismo congénito primario.

De alteraciones genéticas autosómicas recesivas o dominantes

- Padres sanos con hijo afecto: sugiere la posibilidad de que sea un desorden de herencia autosómica recesiva o poligénico.
- Un progenitor afecto: pensar en desorden dominante o que la herencia aunque sea recesiva, haya tenido un carácter dominante en este caso (casos de AR/AD)

Antecedentes personales:

Patologías previas diagnosticadas prenatalmente que puedan producir un hipopituitarismo:

- Presencia de defectos de la línea media, malformaciones del SNC o diagnóstico previo de determinados síndromes y defectos genéticos.
- Alrededor de la semana 22, en la ecografía prenatal, la fusión de los cuernos anteriores de los ventrículos laterales nos ha de hacer sospechar ausencia de septo pellucido y displasia del nervio óptico, malformación que en muchos casos está asociado a alteraciones de la glándula hipofisaria que conlleva hipopituitarismo congénito.

Antecedentes perinatales: hipoxia perinatal, traumas obstétricos, presentación de nalgas. Actualmente, se sabe que es el hipopituitarismo un factor predisponente para que se produzcan estas situaciones, y no al revés. A pesar del aumento del número de cesáreas realizadas, la incidencia de hipopituitarismo congénito se mantiene porque surge a partir de mutaciones genéticas. Crecimiento intrauterino normal

Situaciones que hayan podido dañar la hipófisis provocando un hipopituitarismo secundario: sepsis, traumatismo craneoencefálico, neoplasias, desnutrición...

Los recién nacidos son de tamaño normal al nacer, debido a la influencia de hormona de crecimiento e insulina materna.

5.3 Estudio función hormonal

En la hipófisis se producen 6 hormonas peptídicas distintas: GH, TSH, ACTH, PRL, LH y FSH. Cuando la afectación es aguda, la primera manifestación será la dependiente de ACTH. En la afectación combinada, el déficit es progresivo, comienza por la GH y con menor frecuencia afecta a las células corticotrofas y tirotrofas. El orden de afectación es el siguiente: GH, LH y FSH, TSH, ACTH. El déficit de prolactina es raro. En la **tabla 7** se enumeran las características clínicas principales de los déficits de las hormonas hipofisarias.

Las manifestaciones clínicas provocadas por el déficit de ACTH y TSH pueden constituir una amenaza para la vida y requerir actuación inmediata al contrario de las demás hormonas.

La probabilidad de que curse con deficiencia combinada de hormonas hipofisarias es mayor cuando más precoz sea el inicio de la clínica e irá asociada con mayor frecuencia a alteraciones morfológicas de la hipófisis visualizadas en RM. (21)

Para evaluar el eje hipotálamo-hipofisario estudiamos por una parte la función de la adenohipófisis y sus cinco ejes hormonales, y por otro la función de la neurohipófisis a través del balance hídrico. Se puede hacer una determinación basal de cada una de las hormonas o plantearse un test hipotálamo-hipofisario múltiple. En la valoración múltiple incluimos el test de hipoglucemia insulínica (para el diagnóstico del déficit de GH y de ACTH), el test de TRH (para el déficit de TSH) y el test de gonadorelina si está en edad puberal (para el déficit de LH y FSH), y se determinan TSH, T4 libre, ACTH, GH, cortisol, prolactina, FSH, LH y estradiol / testosterona a los 0, 30, 60 y 90 minutos.

ADENOHIPÓFISIS

Hormona de crecimiento (GH): Se tienen en cuenta tres variables: (22)

1. IGF-1 (factor de crecimiento similar a la insulina-I, de utilidad en ≥ 3 años) ó IGF-BP3 (proteínas transportadoras, en < 3 años).
2. Edad ósea
3. Velocidad de crecimiento (valorable a partir del año de edad).

Interpretación: el déficit de GH puede establecerse en presencia de IGF-1 y/o BP3 bajas (teniendo en cuenta la edad y sexo del paciente), edad ósea retrasada y un descenso de velocidad de crecimiento.

Siempre hay que descartar otras causas de disminución de IGF-I como lo son la desnutrición o ayuno prolongado, insensibilidad a la GH, hipotiroidismo, diabetes, insuficiencia renal y tumores.

En caso de duda, se puede plantear el test de hipoglucemia insulínica (para GH, ACTH y cortisol) u otros tests más seguros en caso de sospecha fundada y riesgo de hipoglucemia severa: propanolol-ejercicio, clonidina, etc.

En niños mayores se necesitan valores alterados de GH en todas las muestras obtenidas durante 2 o más meses de test de estimulación. Sin embargo, en recién nacidos estos test son peligrosos y se prefiere obtener muestras al azar durante la primera semana de vida, en los momentos de hipoglucemia, junto al cortisol. Unos valores bajos de estas hormonas son sensibles, pero no muy específicos.

Eje Hipófiso-Tiroideo: Se miden niveles de T4L y TSH basales.

Interpretación: el hipotiroidismo central presenta T4L baja y TSH normal o baja (insuficientemente elevada para el nivel de TSH).

El test de TRH ya no se utiliza porque no discrimina bien entre origen hipotalámico e hipofisario.

Eje Lactotropo: Se mide la prolactina basal (después de 30 minutos de la inyección porque el estrés eleva las cifras de prolactina)

Interpretación: los niveles suelen ser normales, aunque su interpretación varía. En caso de interrupción de tallo secundaria pueden estar elevados (<100 ng/dL). En caso de aplasia, hipoplasia hipofisaria o en deficiencia de IGSF1 puede estar disminuida (niveles basales < 3 ng/ml mantenidos). No se utilizan pruebas de estímulo.

Eje Hipófiso-Gonadal: Se miden los niveles de FSH, LH y estradiol/testosterona. Si el estudio es en el varón puberal, también mediremos los niveles de inhibina B.

Interpretación: La valoración de este eje tiene dos ventanas de edad en el varón, y una en la mujer. A partir de los 13 años en la niña o 14 años en el varón, la ausencia de desarrollo puberal y los niveles bajos FSH, LH y estradiol (mujeres)/testosterona (varones) plantea diagnóstico diferencial con el retraso constitucional.

Varones: En los primeros 6 primeros meses de vida (preferentemente entre las 2 semanas y los 2 meses de edad) los varones experimentan un pico de LH, FSH y testosterona (0.60-4 ng/dl), por lo que niveles inferiores, junto a valores bajos de LH y FSH, sugieren un hipogonadismo hipogonadotropo. Además, la exploración física suele ser sugerente: micropene y testículos no descendidos.

A partir de los 14 años, la ausencia de desarrollo puberal plantea diagnóstico diferencial entre retraso puberal temporal y déficit real de gonadotropinas. Sospecharemos déficit de gonadotropinas si testosterona < 0.3 ng/mL con valores disminuidos de LH y FSH. Asimismo, niveles de inhibina B < 35 pg/ml tienen una sensibilidad y especificidad próxima al 100% para diagnosticar hipogonadismo hipogonadotropo entre los 14 y los 18 años.(4)

Mujeres: sólo se puede valorar a partir de la edad puberal y sucede de forma similar al varón.

En ambos sexos, los tests de estímulo no mejoran la rentabilidad diagnóstica en comparación con las determinaciones basales de FSH y LH, aunque puede plantearse en casos dudosos (pubertades detenidas, por ejemplo). Se resume su interpretación en la **tabla 8**.

TEST DE ESTIMULACIÓN		INDICADOR DE PUBERTAD	
		VARONES	MUJERES
Estímulo con gonadorelina	Radioinmunoanálisis	LH > 10 UI/1 o cociente > 3,6	LH > 10 UI/1 o cociente > 0,6
	Inmunofluorometría	LH > 10 UI/1	LH > 7 UI/1
	Inmunoquimioluminiscencia	LH > 5 UI/1	LH > 5 UI/1
Estímulo con acetato de leuprolide		LH a las 3 horas > 5 UI/1 o cociente LH/FSH > 3,6	LH a las 3 horas > 5 UI/1 o cociente LH/FSH > 0,6
		Testosterona a las 24 horas > 0.9 ng/dL	Estradiol a las 24 horas > 50 pg/ml

Tabla 8. Interpretación de los test de estimulación del eje hipófiso-gonadal, según sexos.

Eje Hipófiso-Suprarrenal: Medimos valores de ACTH y cortisol basal.

Interpretación: Es difícil valorarlo sin estímulo. El diagnóstico de deficiencia completa de ACTH se apoya en unos niveles basales de cortisol < 2,2µg/dL y ACTH baja (< 16 pg/ml), mientras que un déficit parcial es sospechado cuando el cortisol basal se encuentra entre 2,2 - 82µg/dL y ACTH baja (< 16 pg/ml).

En caso de niveles superiores a los mencionados se pueden plantear tests de estímulo:

- A) Test de ACTH a dosis altas: Es un test con una sensibilidad alta para la insuficiencia suprarrenal primaria, pero tiene menor sensibilidad para la de origen secundario o terciario. Se administran 250 µg (0,25mg) IV de ACTH y se determina cortisol a los 0, 30 y 60 minutos. Interpretación: Si cortisol > 18 pg/ml se considera normal. Estudios recientes recomiendan utilizar 1 µg IV (0.5pg/1,73 m² de SC) de ACTH.
- B) Test de CRH: se emplea para diferenciar si el origen es hipofisario o hipotalámico aunque es poco utilizado en pediatría. Se administra CRH sintética IV a 1 mg/kg y se mide cortisol y ACTH a los -15, 0, 15, 30, 60, 90 y 120 minutos. Si es hipofisaria la respuesta de ACTH y cortisol es nula y/o muy retardada. Si el origen es hipotalámico la respuesta de ACTH es amplia y prolongada.
- C) Test de hipoglucemia insulínica: test de mayor sensibilidad para el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal de origen hipotálamo-hipofisario, pero es peligrosa y no se recomienda. Se administran por vía IV 0,1 UI/kg de insulina regular (0,05 UI/kg en niños pequeños o si la sospecha de déficit es alta), determinándose valores de glucosa, cortisol y GH a los 0, 15, 30, 45, 60 y 90 minutos. Para que los resultados sean valorables la glucemia debe descender por debajo de 45 mg/dl o por debajo del 50% del valor basal. Si cortisol > 18 pg/ml o se eleva en más de 8 pg/ml respecto al basal se considera normal.

NEUROHIPÓFISIS

Déficit de ADH: Se requiere de la realización de un balance hídrico que constata la presencia de poliuria (diuresis > 3 ml/kg/h en niños menores de 1 año, o > 2 mL/kg/h en mayores de esta edad). Se confirma la presencia de una diabetes insípida a través de la determinación de sodio plasmático, osmolaridad plasmática y urinaria, y si se cumplen los 3 siguientes criterios:

- Sodio plasmático > 145 mmol/l.
- Osmolaridad plasmática > 290 mOsm/kg.
- Osmolaridad urinaria < 300 mOsm/kg.

Si no se cumplen estos criterios y existe sospecha de diabetes insípida, se debe realizar el test de deprivación acuosa.

En el momento que detectamos déficit de cualquiera de estas hormonas se ha de valorar el inicio de **tratamiento sustitutivo** según la edad del paciente mientras se continúa el proceso diagnóstico.

5.4 Valoración de neuroimagen cerebral e hipofisaria: resonancia magnética (RM) cerebral y de área supraselar (21)

La incorporación de las técnicas de imagen al estudio del hipopituitarismo ha permitido avanzar enormemente en el conocimiento de sus mecanismos etiopatogénicos y su utilización, junto al estudio molecular de los genes relacionados, suponen el futuro del manejo de esta patología.

Las técnicas de imagen son el siguiente paso en el diagnóstico de hipopituitarismo tras sospecharlo clínicamente y hacer un estudio hormonal. La prueba de imagen nos permite detectar la presencia de enfermedades capaces de producir hipopituitarismo secundario o nos mostrará una hipófisis morfológicamente anormal sin una causa orgánica aparente.

La evidencia de que la etiología subyacente del hipopituitarismo congénito sin causa secundaria aparente, es genética en la mayoría de casos, nos obliga a hacer un estudio genético orientado según la clínica endocrina y la alteración morfológica observada en la imagen. Si se llega a determinar el gen mutado que la ha producido, podemos prever los ejes hormonales que están afectados o que se irán afectando progresivamente y así anticiparnos a las consecuencias endocrinas con un diagnóstico y un tratamiento sustitutivo precoz.

Las técnicas de imagen más utilizadas son la ecografía en la época prenatal y la resonancia magnética en niños y adolescentes.

En época prenatal podremos identificar distintas entidades relevantes que cursan con hipopituitarismo congénito de las cuales se habla más adelante. Aunque la ecografía es la técnica más utilizada en diagnóstico prenatal, el uso de RM puede suponer una gran contribución hacia el diagnóstico precoz de malformaciones hipotálamo-hipofisarias. La región hipotálamo-hipofisaria puede ser estudiada intraútero con una single-shot fast spin-echo T2 (técnica de elección de RM para diagnóstico prenatal). La glándula pituitaria se observa como una estructura redondeada, ovoidea o triangular, hipointensa, localizada sobre el suelo de la silla turca. No se puede diferenciar entre lóbulo anterior y posterior, pero sí que se observa el tallo como una estructura isointensa que conecta la región hipotalámica con el suelo de la silla turca alrededor de la semana 26, descartando entonces la agenesia del tallo hipofisario. Sin embargo, el uso de RM primera

instancia no se realiza, y acorde a lo obtenido en la revisión bibliográfica, sería de utilidad una vez que las malformaciones han sido demostradas por ecografía, para confirmar el diagnóstico y poder asesorar a los futuros padres.

En niños y jóvenes, la resonancia magnética es la técnica de imagen de elección porque no es invasiva, no emite radiación ionizante, tiene una alta resolución tisular y capacidad de evaluación multiplanar. El protocolo de estudio de RM de hipófisis debe incluir imágenes en T1 en plano sagital y coronal, con cortes de alta resolución (2-3mm), sin contraste primero, y añadiéndolo después, para valorar mejor el parénquima y el contorno del tallo hipofisario. La secuencia T2 en plano axial es recomendable porque ofrece información adicional para caracterizar posibles tumores u otras anomalías en esta localización. A continuación se resume lo que se realiza actualmente: (23) (24)

1. Secuencia DWI (Diffusion-Weighted-Imaging) y una secuencia FLAIR (Fluid Attenuated Inversión Recovery) del cerebro completo en plano axial.
2. Reconstrucción multiplanar (MPR) sagital mediante GRE (Gradient-Echo-Sequences): estudio 3D que permite reconstrucciones posteriores en planos sagital, coronal y axial, obteniendo imágenes de 1.5 mm
3. Secuencias centradas en la región selar:
 - a. Secuencia sagital +/- coronal postcontraste potenciadas en T1, con supresión de la grasa
 - b. una coronal potenciada en T2 (FES: Fast-Spin-Echo)
 - c. Una sagital potenciada en T2-DRIVE (Driven Equilibrium).

El tiempo total varía entre 20 y 30 minutos. Los pacientes no colaboradores necesitan sedación monitorizada por el anestesista pediátrico.

Es posible añadir al estudio imágenes post-contraste o técnicas de resonancia magnética más avanzadas para detectar malformaciones extrahipofisarias, como son la tractografía, llevada a cabo por técnicas de imagen con tensores de difusión, y la RM espectroscópica.

En caso de que la RM esté contraindicada o en caso de querer estudiar densidades óseas, se puede usar la tomografía computerizada (TC).

La evaluación consiste en hacer una descripción cualitativa y medición de la altura de la hipófisis anterior, localización y medición de dimensiones del punto brillante que representa la hipófisis posterior y descripción morfológica del tallo hipofisario, del quiasma óptico, del septo pellucido y del cuerpo caloso, descartando cualquier anomalía en estas estructuras que sugiera un origen genético.

Aspecto normal de la hipófisis en niños

La hipófisis es una estructura dinámica que presenta cambios en tamaño y forma según la edad y el sexo, e incluso en personas con las mismas características, hay un gran rango de variabilidad anatómica fisiológica.

La hiperintensidad espontánea de la neurohipófisis detectada en T1 se debe a la acumulación de vasopresina y es considerado como un importante marcador de integridad funcional de la neurohipófisis. Sin embargo, puede no presentarse en 10% de los pacientes y puede no detectarse en pacientes deshidratados.

El realce de la adenohipófisis se consigue gracias a la administración de contraste que alcanza el lóbulo anterior y el infundíbulo fácilmente al no existir barrera hematoencefálica y estar muy irrigadas. Cualquier retraso en los tiempos de realce sugiere vascularización anormal en la arteria hipofisaria y en el sistema portal. (23)

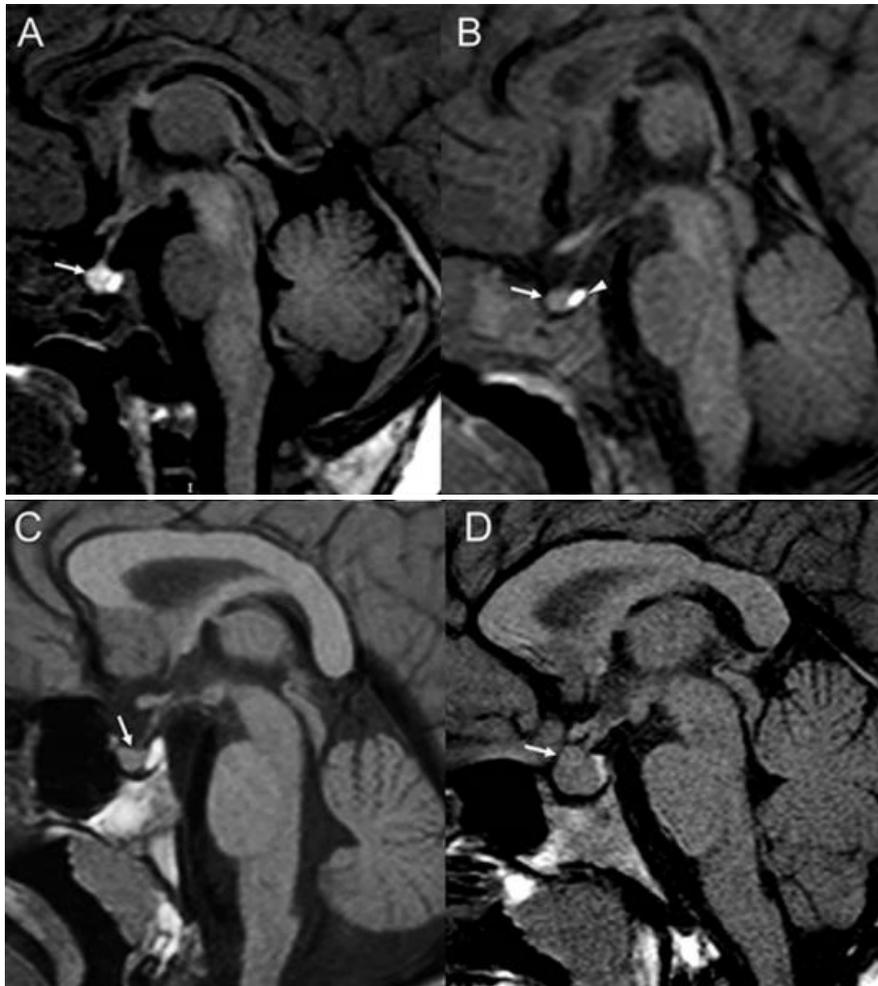


Figura 6. Morfología de la hipófisis según edad. **A. Recién nacido.** La adenohipófisis presenta un margen superior convexo y una altura media mayor que en edades posteriores (4-5mm). Además, debido a la gran actividad endocrina y la gran producción de proteínas que caracterizan a la época neonatal, se observa una hiperintensidad en T1. **B. Dos meses de edad.** El margen superior se va aplanando y se observa isointensidad en el lóbulo anterior (fecha) e hiperintensidad del lóbulo posterior en T1 (cabeza de flecha). **C. Prepubertad:** la altura de la glándula se mantiene estable, mientras que la anchura (medición transversa) y la profundidad (medición anteroposterior) aumentan levemente. Posteriormente, la altura sufre un aumento leve pero progresivo (3-6mm). **D. Mujer adolescente:** incremento simétrico del tamaño y cambio de forma hasta hacerse casi esférica. La altura es de 10mm. (9)

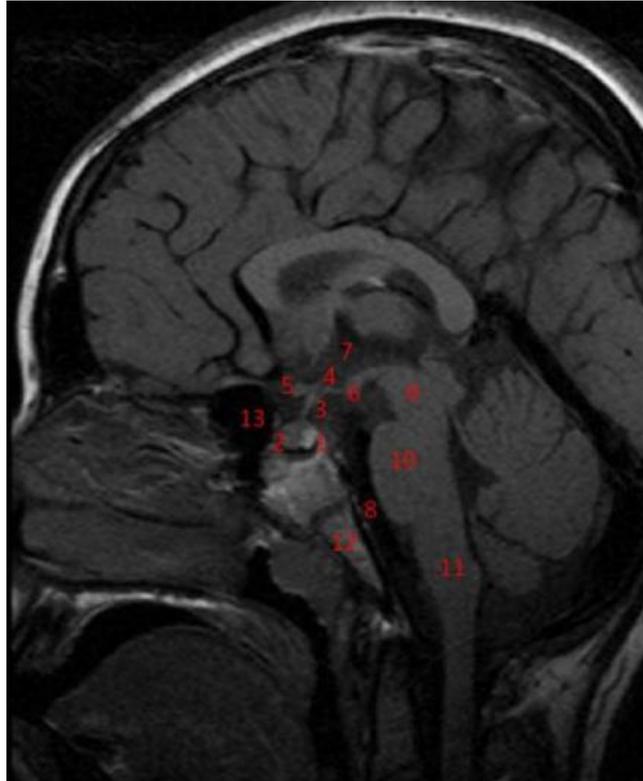


Figura 7. RM de anatomía de la región selar. 1. Neurohipófisis. 2. Adenohipófisis. 3. Tallo hipofisario. 4. Receso infundibular. 5. Quiasma óptico. 6. Cuerpo mamilar. 7. Tercer ventrículo. 8. Arteria basilar. 9. Mesencéfalo. 10. Protuberancia. 11. Bulbo. 12. Clivus. 13. Seno esfenoidal.
Radiodiagnóstico, Hospital General Universitario de Ciudad Real -Ciudad real/ES (7)



Figura 8. Estudio RM en niño de 9 años con hipófisis normal. Corte sagital, secuencia T1w. Se aprecia hiperintensidad fisiológica espontánea del lóbulo pituitario posterior (PPL) o neurohipófisis, además, se observa claramente el lóbulo hipofisario anterior o adenohipófisis (APL), quiasma óptico (OC), tallo hipofisario presente (PS), eminencia media hipotalámica (ME) y túber cinereum (TC). (9)

Hallazgos morfológicos en la RM

RM normal es el hallazgo más frecuente en pacientes con déficit de la hormona del crecimiento. Se observa en un 50-75% de los casos y se asocia casi en un 100% con déficit aislado de GH. Suele indicar un déficit transitorio, que se normaliza en la edad adulta.

Las **alteraciones morfológicas** que cursan con hipopituitarismo clínico que se pueden observar son: adenohipófisis disminuida o aumentada de tamaño, neurohipófisis ectópica, como alteraciones más frecuentes; y tallo hipoplásico o ausente. (25) Estas alteraciones pueden mostrarse aisladas o combinadas entre sí e incluso asociadas a otras alteraciones extrahipofisarias conformando síndromes. Sin embargo, en los artículos revisados no se establece que haya un riesgo incrementado de disfunción hormonal por la mera presencia de malformaciones extrahipofisarias, sino que es el hipopituitarismo otra alteración concurrente en un síndrome que cursa con ambas entidades. (26)

La agenesia de glándula hipofisaria es una entidad extremadamente rara. Se presenta 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. La neurohipófisis tendrá una posición variable, desde el hipotálamo hasta la silla turca. El infundíbulo puede estar engrosado y terminar en una neurohipófisis bulbosa (*figura 9*).

La distopia pituitaria se refiere a la asociación de neurohipófisis ectópica, ausencia o casi del tallo pituitario e hipoplasia de adenohipófisis. La agenesia completa 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. (24)

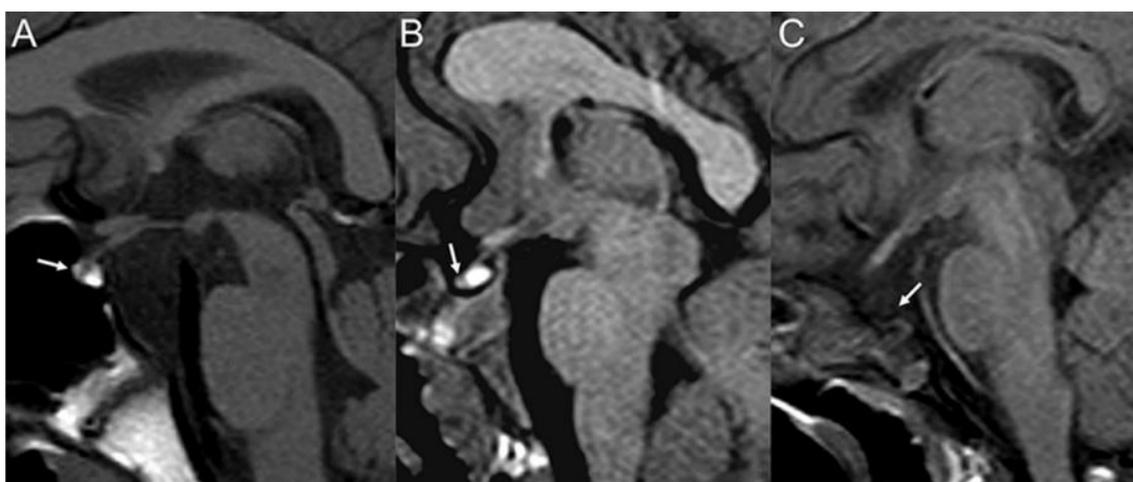


Figura 9. Hipoplasia y agenesia de la hipófisis. Corte sagital T1w.
A y B: Distintos grados de hipoplasia de la adenohipófisis (flechas), desde moderado (A) hasta severo (B). El tallo hipofisario y la neurohipófisis son normales. C: Agenesia de glándula pituitaria. Se objetiva la fosa pituitaria aplanada sin presencia de parénquima hipofisario (fecha). Tampoco se ve el tallo hipofisario. (9)



Figura 10. Distopia pituitaria. A: Corte sagital T1w. Lóbulo posterior ectópico a nivel de la eminencia media (flecha). El tallo hipofisario no es claramente identificable en la imagen. B. Corte sagital T2. Se demuestra presencia de tallo hipoplásico (flecha). (9)

Radiológicamente, la distopia pituitaria se denomina de forma determinada. La identificación de la triada clásica de agenesia del tallo hipofisario, hipófisis posterior ectópica e hipófisis anterior hipoplásica tiene un gran valor identificando pacientes con alto riesgo de desarrollar deficiencia combinada de hormonas hipofisarias y se conoce radiológicamente como síndrome de interrupción del tallo hipofisario. (17) (27). Se habla de triada incompleta si el tallo en vez de agénésico, es hipoplásico. Se ha descrito que la visualización parcial de un componente vascular del tallo asocia un menor riesgo de desarrollar DCHH frente a los casos en los que está totalmente ausente. (23)



Figura 11. Síndrome de interrupción del tallo hipofisario. Corte sagital T1w, sin contraste. Se demuestra adenohipofisis de pequeño tamaño y ausencia del tallo hipofisario, asociándose a ubicación ectópica de la neurohipófisis a nivel de la eminencia media que conserva su hiperintensidad característica.

Entidades prenatales asociadas a hipopituitarismo

Existen una serie entidades congénitas relevantes que cursan, entre otras manifestaciones, con hipopituitarismo debido a una morfología anómala de la hipófisis. Pueden ser sospechadas en la ecografía prenatal y se diagnostican con RM postnatal. (4)

Displasia Septo-Óptica o síndrome de Morsier: se define por, al menos dos, de las siguientes: hipoplasia del nervio óptico, hipopituitarismo y defectos de la línea media, incluyendo agenesia del *septum pellucidum* y/o del cuerpo calloso. Esta anomalía puede verse en la ecografía prenatal alrededor de la semana 22 de gestación como la fusión de los cuernos anteriores de los ventrículos laterales. El diagnóstico por imagen de hipoplasia óptica resulta poco fiable, salvo si es muy evidente, por lo que normalmente requiere valoración oftalmoscópica de los discos ópticos.

Es muy poco frecuente (1/10.000 RN vivos), afectando a ambos sexos por igual. Los pacientes suelen presentar disminución de la agudeza visual y nistagmus. El 60% de los casos presenta síntomas derivados de hipopituitarismo, sobre todo déficit de GH y TSH, por lo que cuando tengamos esta sospecha, el diagnóstico se va a basar en un perfil hormonal y una RM cerebral. Además es preciso realizar un diagnóstico genético que incluya los genes *HESX1* y *SOX2*, aunque solo se encuentran en el 1% de los casos. En caso de ser identificados, nos permiten tener un conocimiento pronóstico ya que el fenotipo asociado a la mutación *SOX2* es mucho más grave y asocia malformaciones genitourinarias, atresia esofágica, sordera neurosensorial y retraso psicomotor. (28)

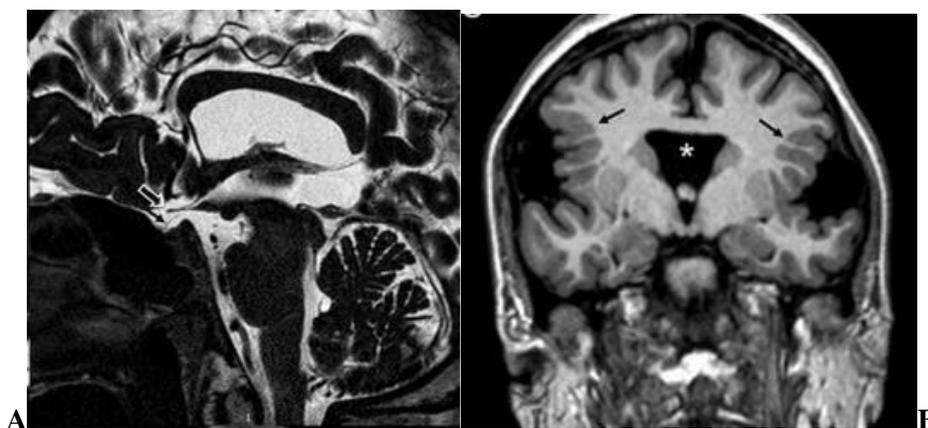


Figura 12. Displasia Septo-Óptica La evaluación de las estructuras de la línea media muestra disgenesia del cuerpo calloso, adelgazamiento del quiasma óptico (flecha A) y agenesia del septo pellucido (asterisco B). (9)

Silla Turca Vacía Primaria: se debe a una herniación de los espacios subaracnoideos hacia el interior de la silla turca por una incompetencia del diafragma selar, rellenándose de líquido cefalorraquídeo (LCR) de forma total o parcial. Los pulsos rítmicos de LCR condicionan una compresión crónica de la glándula pituitaria y un aumento de tamaño de la fosa pituitaria. La forma primaria, sin patología previa, tiene una prevalencia entre 5-9% para todas las edades, con una mayor prevalencia cuanto mayor es la edad, pero sin diferencia entre sexos. En edades más avanzadas, existen formas de silla turca vacía secundarias.

Una silla turca vacía primaria puede ser asintomática o cursar con alteraciones visuales, rinorrea, hipertensión intracraneal benigna y/o clínica derivada de la deficiencia de hormonas hipofisarias: déficit de GH (70%), hipogonadismo hipogonadotropo (40%), pubertad precoz (4,2%) y deficiencia combinada de hormonas hipofisarias (17,5-80%).

En la RM se observa una fosa pituitaria aumentada de tamaño, llena de LCR. En su interior, el lóbulo anterior de la hipófisis se observa como una fina capa sobre el suelo de la fosa y el lóbulo posterior está aplastado contra la parte posterior de la fosa. El tallo hipofisario se observa comprimido por el líquido y más estrecho de lo normal.



Figura 13. Imagen sugerente de silla turca vacía. A) Imagen sagital T2 de RM que objetiva la ocupación selar por LCR y una hipófisis en el fondo de la silla con morfología en semiluna. B) Mejor valorada en el estudio con contraste, sin repercusión sobre el tallo. (29)

Holoprosencefalia: es una malformación cerebral resultante de la división incompleta del prosencéfalo en los hemisferios derecho e izquierdo entre los días 18 y 28 de gestación. La etiología es muy heterogénea y hay ciertos factores maternos que se relacionan con un riesgo incrementado de holoprosencefalia, como son la DM tipo 1 y el alcoholismo materno. Esta entidad puede ser aislada o formar parte de alteraciones cromosómicas: aparece en el 70% de los casos de trisomía 13, también en la trisomía 18 y en la triploidía, así como en cuadros poliformativos.

El espectro fenotípico es tan amplio que puede abarcar desde la presencia de portadores asintomáticos en holoprosencefalia familiar hasta hemisferio cerebral único con ciclopía, pasando por una multitud de situaciones clínicas intermedias más leves. 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. (24)

Actualmente se diagnostica prenatalmente en la ecografía del primer trimestre y lo fundamental es determinar si la malformación cerebral es aislada o se asocia a un síndrome específico para realizar un consejo genético a la familia. En estos casos, habrá que realizar además un estudio molecular y un cariotipo. (30)

Importancia de la resonancia magnética

El valor de la RM radica en que diferencias marcadas en la morfología hipofisaria, detectadas por RM, sugieren distintas etiologías genéticas y distintos pronósticos.

Diversas publicaciones han reportado que es mucho mayor la prevalencia de disgenesia pituitaria en casos de deficiencia combinada de hormonas hipofisarias que en déficit aislado de GH (31) (32).

5.5 Estudio molecular: Estudio genético dirigido (orientado por el fenotipo del paciente) (1)

El estudio genético de las patologías que cursan con hipopituitarismo debe ser dirigido por la sospecha clínica, el fenotipo y las alteraciones morfológicas detectadas en la imagen (**tabla 9**).

NEUROIMAGEN DE LA HIPÓFISIS		GENES o síndromes asociados
ADENOHIPÓFISIS	NEUROHIPÓFISIS	
HIPOPLÁSICA	ECTÓPICA	<i>GLI2</i> <i>GLI3</i>
HIPOPLÁSICA	EUTÓPICA	<i>SOX2</i>
HIPOPLÁSICA	EUTÓPICA O ECTÓPICA	<i>OTX2</i> <i>SOX3</i>
HIPOPLÁSICA O NORMAL	EUTÓPICA	<i>POU1F1</i> <i>RBM28</i>
HIPOPLÁSICA O NORMAL	EUTÓPICA O ECTÓPICA	Prader-Willi Bardet-Biedl <i>HESX1</i> <i>PITX2</i> <i>RCQL4</i> <i>TP63</i> <i>FGD1</i>
HIPO/HIPERPLÁSICA O NORMAL	EUTÓPICA	<i>LHX3</i>
HIPO/HIPERPLÁSICA O NORMAL	EUTÓPICA O ECTÓPICA	<i>LHX4</i> <i>PROPI</i>

Tabla 9. Relación entre neuroimagen de la hipófisis y los genes o síndromes asociados. (9)

Las formas genéticas no sindrómicas de la DCHH se deben a mutaciones sobre genes que dirigen la cascada de eventos finales que llevan a la formación de hormonas por parte de la hipófisis anterior y no están asociadas al síndrome de interrupción del tallo hipofisario. Los genes *PROPI* y *POU1F1*, son los más importantes. Por eso, cuando la DCHH no está asociada a malformaciones extrapituitarias, la mutación de *PROPI* es la primera que hay que buscar; y la mutación de *POU1F1* en la pacientes postpuberales que tienen deficiencia de GH y de TSH (**figura 14**). Aun así, existen algunas excepciones en la que estos genes están asociados a cuadros sindrómicos. (7)

Sin embargo, las formas genéticas que afectan a genes que actúan en eventos más iniciales de la cascada de señalización, condicionan cuadros sindrómicos con asociación extrahipofisaria, como el síndrome de displasia septo-óptica o síndrome de interrupción del tallo hipofisario. (33) Los genes más importantes asociados a cuadros sindrómicos son: *HESX1*, *LHX3*, *LHX4*, *SOX2*, *SOX3*, *OTX2*, *PITX1*, *PITX2*, *PITX3*, *SIX1*, *SIX3*, *SIX6* o *ISL* (10).

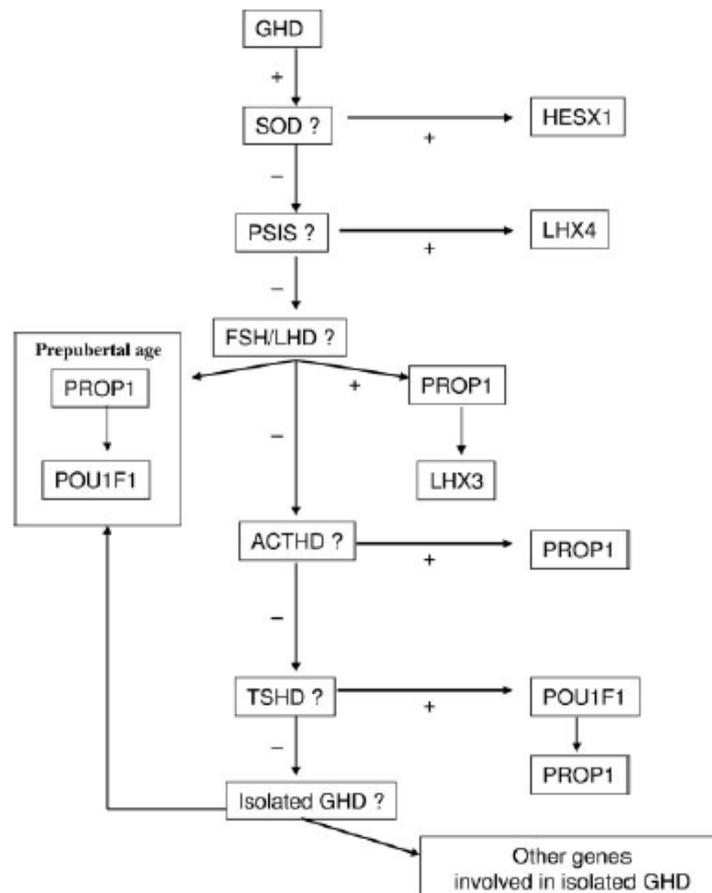


Figura 14. Algoritmo básico de la orientación genética en el diagnóstico de DCHH. SOD: displasia septo óptica. PSIS: síndrome de interrupción del tallo hipofisario. (33)

Aun así, la tasa de obtención de un diagnóstico genético claro tras el estudio de los genes clásicamente implicados en la deficiencia combinada de hormonas hipofisarias (*PROPI*, *POU1F1*, *LHX3*, *LHX4*, *HESX1*) es muy baja (variable según poblaciones, pero en muchos casos < 1%).

Se considera que la deficiencia combinada de hormonas en una amplia proporción de pacientes se debe a una etiología multifactorial, con varios factores genéticos y/o ambientales implicados sinérgicamente. Además, hay una penetrancia incompleta y una expresividad variable de muchas de las variantes patogénicas de los genes menos relacionados clásicamente con el hipopituitarismo. Por estas características y por el creciente número de genes relacionados con el hipopituitarismo, la aproximación más adecuada para el estudio de su etiología genética es a través de estudios de secuenciación masiva: paneles de genes o secuenciación del exoma completo.

Aunque a priori parezca mejor secuenciar el exoma completo, la utilización de paneles de genes determinados en función de la clínica y el fenotipo ha mostrado ventajas. La secuenciación del exoma completo, además de ser más caro, comete errores de secuenciación en algunas regiones que podrían ser relevantes en el diagnóstico de nuestra patología. Sin embargo, si tras caracterizarlo clínicamente y hacerle un panel de genes, se sigue sin encontrar el gen alterado, se realiza la secuenciación del exoma completo.

Una de los mayores inconvenientes intrínsecos de la secuenciación masiva es la existencia de una multitud de variantes interindividuales sin significado patológico que nos pueden dificultar la

compresión de los resultados y su correcta evaluación. Debemos asumir esta realidad y ser muy prudentes al interpretar estos datos. Debemos caracterizar clínicamente al paciente de forma precisa y hacer una buena ponderación de factores como la frecuencia de dicha variante en la población, la afectación de dominios fundamentales para la función de la proteína, la literatura previa, la segregación del fenotipo y el genotipo en los familiares, etc, para poder sacar conclusiones diagnósticas y poder deducir la patogenicidad de cada variante encontrada. (34)

Por otro lado, el espectro tan variable de herencia, con posibilidad de herencia multifactorial y variables con significado patogénico incierto, dificulta en gran medida el consejo genético y obligará a estudiar a los familiares para determinar los patrones de segregación de las variantes patogénicas en esa familia y poder hacer un buen asesoramiento genético.

Debemos recordar que aunque la tasa de diagnóstico genético se ha incrementado considerablemente, sigue sin aproximarse de forma significativa al 100%, realizando la probable implicación de otros genes aún no descubiertos, y la importancia de factores ambientales en la expresión de los genes así como su implicación patogénica directa sobre el desarrollo de alteraciones hipofisarias que condicionan hipopituitarismo congénito.

6. TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO EN LA EDAD ADULTA

El manejo de estos pacientes es multidisciplinar entre neonatólogos, endocrinos pediátricos, genetistas y en muchas ocasiones neurólogos y oftalmólogos. Es muy importante comenzar el tratamiento precozmente para mitigar las terribles consecuencias metabólicas, de desarrollo neurológico y de talla baja final que ocasiona el déficit hormonal.

Según la alteración genética y morfológica de la hipófisis, el déficit hormonal tendrá distintos grados de severidad (26) (27). Los pacientes con un tallo hipofisario invisible en RM son mucho más propensos a sufrir una deficiencia combinada de hormonas que en aquellos en los que se detecta tallo hipofisario, aunque sea más estrecho de lo normal. La deficiencia hormonal es progresiva, por lo que hay que hacer un seguimiento estrecho incluso hasta la época adulta para ir diagnosticando precozmente los déficits hormonales que vayan surgiendo.

En el momento en el que se diagnostica el déficit hormonal en la analítica, hay que plantear la administración de un tratamiento sustitutivo antes de continuar con el estudio de imagen y genético. No todos los tratamientos hormonales sustitutivos se hacen a la vez ni se administran desde el momento del diagnóstico. (4)

- **Déficit de ACTH:** hidrocortisona desde diagnóstico, no precisa mineralocorticoides. Es el primer déficit a sustituir.
- **Déficit de TSH:** levotiroxina desde el diagnóstico siempre que se descarte primero el déficit de ACTH y cortisol. Si existe déficit de ACTH y cortisol, tratar primero con hidrocortisona y después añadir levotiroxina. Si se administra antes la levotiroxina puede dar lugar a una crisis adrenal. (35)
- **Déficit de ADH:** desmopresina desde el diagnóstico.
- **Déficit de GH:** somatropina desde diagnóstico
- **Déficit de LH y FSH:** el tratamiento es distinto según el sexo y se inicia al alcanzar una edad ósea de 12-13 años en varones y 11-12 años en mujeres.

Déficit de ACTH: Hipocortisolismo.

Terapia de mantenimiento: dosis sustitutiva de hidrocortisona 6-10 mg/m²/día cada 8-12 horas VO, que puede ser menor cuando el déficit es parcial, debiendo hacerse ajustes para evitar la sobredosificación; no precisa de mineralocorticoides. Recordar triplicar la dosis en presencia de fiebre, cirugía, traumatismo o proceso intercurrente moderado-severo, y administrarla IV/IM en caso de intolerancia oral o vómitos. Si crisis adrenal, puede requerir choque IV de hidrocortisona 60-80 mg/m²/dosis con pauta de descenso lento.

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, normalizar la función hepática y así evitar la fibrosis hepática, aunque sólo si se hace muy precozmente.

Seguimiento posterior las determinaciones analíticas (cortisol basal y ACTH) por sí solas no son útiles para ajustar el tratamiento, por lo que hay que basarse en criterios clínicos como el estado general, la sensación de bienestar, el desarrollo pondero-estatural, la maduración ósea, y la

existencia o no de efectos secundarios asociados al tratamiento corticoideo (ganancia de peso, enlentecimiento del crecimiento, hipertensión arterial, hiperglucemia, estrías y osteoporosis).

Déficit de TSH: Hipotiroidismo

Las repercusiones neurológicas del déficit de hormonas tiroideas son muy graves por lo que no hay que demorar el tratamiento. Sin embargo, ante la sospecha de un déficit hormonal múltiple no debe iniciarse tratamiento con levotiroxina hasta comprobar que los niveles de ACTH y cortisol son normales, o en el caso de que exista un déficit de estas hormonas hasta que se haya comenzado tratamiento previo con hidrocortisona, para evitar una crisis adrenal. La dosis inicial de levotiroxina sódica oral varía en función de la edad, siendo mayor cuando menor es la edad del paciente porque las necesidades para la mielinización son máximas en los primeros meses de vida.

EDAD	DOSIS
0- 3 meses	10 - 15 µg/kg/d
3- 12 meses	7 - 10 µg/kg/d
1- 5 años	5 -7 µg/kg/d
6 -16 años	2 - 4 µg/kg/d

Seguimiento posterior ya que los niveles de TSH están disminuidos el control del tratamiento debe realizarse en base a los niveles de T4 libre (inicialmente en 1-3 semanas, posteriormente cada 3-6 meses; con cada ajuste de dosis, control en 1-3 semanas y en función de los síntomas). La dosis óptima es la que mantiene la T4 en el rango superior. Además hay que controlar que el desarrollo neurológico tiene lugar correctamente.

Déficit de GH

Tratamiento con somatropina (rhGH) para mantener IGF -1 sérica en rangos normales: 0.025-0,035 mg /kg/semana por vía subcutánea antes de acostarse para así reproducir el ritmo circadiano fisiológico de la GH.

Seguimiento evolutivo posterior para ajustar la dosis basado en control anual de la edad ósea, control auxológico semestral, control de las hormonas tiroideas (porque puede disminuir la TRF) y control de las cifras de IGF-I. Hay que vigilar también si aparecen efectos secundarios asociados al tratamiento: hipertrofia en las zonas de inyección, hipertensión intracraneal benigna, o hiperglucemia/ intolerancia a la glucosa.

En DCHH se mantiene el tratamiento incluso en edad adulta, a diferencia del tratamiento del déficit aislado de GH, que suele ser transitorio, y se trata hasta el cierre de las epífisis. En casos de hipopituitarismo congénito, el tratamiento sustitutivo con rhGH mejora el perfil lipídico, disminuye la acumulación de grasa abdominal, tiene algunos beneficios a nivel cardiovascular y retrasa la aterosclerosis precoz provocada por el déficit de GH. Sin embargo, no está exento de riesgos. La GH eleva la glucemia, el índice de masa corporal y la circunferencia de la cintura, y puede favorecer el desarrollo a largo plazo de diabetes y de síndrome metabólico, según algunos estudios. El riesgo de neoplasia no parece incrementado en adultos tratados con GH. (36)

Las dosis en el adulto son menores que en el niño, manteniendo las IGF-I aproximadamente a la mitad del rango normal para sexo y edad. El seguimiento es también con los niveles de IGF-I.

Déficit de LH y FSH: difiere la edad de inicio según en el sexo.

Varones: se inicia con una edad ósea de 12-13 años (no antes de los 12 años de cronológica, y preferiblemente con 14 años). Existen muchas opciones terapéuticas, pero las dos más utilizadas en pediatría son:

- Cipionato o propionato de testosterona IM en dosis crecientes cada 6 meses. Este método no induce el crecimiento gonadal.
- Si se desea inducción puberal con aumento del tamaño testicular y de fertilidad, gonadotropina coriónica humana subcutánea a dosis crecientes (500-1500 UI) y folitropina alfa subcutánea (75-150 UI), cada uno de ellos en días alternos.

Mujeres: se inicia con edad ósea de 11-12 años (y entre 12 y 13 años de cronológica). Tiene 2 fases:

- Inducción (2 años a dosis crecientes) por vía oral o en parches (en forma de valerato de estradiol [17β estradiol])
- Mantenimiento (se asocia estrógeno con progestágeno).

Déficit de ADH (diabetes insípida):

Tratamiento con acetato de desmopresina (desamino D-arginina de desmopresina o dDAVP) IV, oral, sublingual o intranasal. Las dosis son muy variables entre pacientes y difieren sustancialmente según la vía de administración.

Una vez tratado el déficit hormonal, podemos continuar con el diagnóstico etiológico y tratar el resto de síntomas y malformaciones asociadas.

Displasia septo-óptica: hacer un seguimiento e intervención precoz de sus alteraciones visuales y neurológicas: presentan nistagmus, estrabismo y disminución de la agudeza visual. A nivel neurológico: retraso psicomotor, crisis comiciales, trastorno del espectro autista, sordera neurosensorial. En cuanto a las malformaciones extracerebrales asociadas, también deberán ser reparadas quirúrgicamente: atresia esofágica, cardiopatías congénitas y malformaciones genitourinarias.

Silla turca vacía: el tratamiento va enfocado a tratar la causa en caso de que sea secundario a una hipertensión intracraneal idiopática, quistes aracnoideos o tumores de la fosa posterior. El tratamiento quirúrgico está indicado exclusivamente en pacientes sintomáticos con alguna de las siguientes condiciones: fistula de líquido cefalorraquídeo, hipertensión intracraneal debido a fístula, con cefalea y/o alteraciones visuales que no responde a tratamiento médico, alteraciones visuales por herniación de vías ópticas hacia la silla turca, cefalea grave que no responde a tratamiento médico y patología intracraneales que produce hipertensión intracraneal crónica.

Holoprosencefalia: hay que tratar los síntomas neurológicos: retraso psicomotor, epilepsia (50% de los casos), hidrocefalia, espasticidad, distonía y otras alteraciones de movimiento. Si se asocia a alteraciones de la línea media, deberán ser intervenidas quirúrgicamente cuando corresponda para facilitar la alimentación del neonato.

SEGUIMIENTO

Las diferentes alteraciones morfológicas que afectan a las glándula hipofisaria detectadas en RM sugieren causas y distintos pronósticos, por lo que su conocimiento nos permite predecir el desarrollo que van a tener y poder hacer un manejo precoz adecuado. Además, gracias al estudio genético orientado por la clínica y la imagen, hay posibilidades de encontrar el gen causante y poder aconsejar genéticamente al paciente y a sus familiares.

Según los artículos revisados, la RM puede ayudar incluso como predictor de la efectividad del tratamiento, especialmente con rhGH, mostrando que anomalías estructurales son parámetros determinantes en la predicción de la respuesta al tratamiento y la talla final del adulto. Una paciente con talla baja y RM normal, indica que su talla baja dependerá no solo del déficit de GH sino de otros factores, por lo que la mejoría con el tratamiento sustitutivo será más discreta que en casos de alteraciones morfológicas hipofisarias.

Además, la presencia de anomalías morfológicas hipofisarias ha de ser el criterio más importante a tener en cuenta a la hora de decidir si es necesario reevaluar a un paciente o no para reajustar o quitar el tratamiento. En caso de afectación anatómica, el déficit se mantendrá y el tratamiento sustitutivo es de por vida(37)(38).

El control del tratamiento ha de ser estricto, teniendo en cuenta los valores descritos con anterioridad para cada eje, de esa manera aumentar o disminuir la dosis en función de las necesidades. Es importante recalcar que el eje gonado-hipofisario no es valorable hasta pubertad, por lo que es aquí donde el diagnóstico genético de la mutación causante cobra especial interés. Si hemos detectado la mutación causante del cuadro podremos saber con antelación si estará afectado o no, sin tener que esperar hasta la pubertad, de esa manera que cuando la edad ósea sea de 11 años en mujeres, o de 13 años en varones, podemos plantear introducir el tratamiento sustitutivo de este eje.

En cuanto al tratamiento con somatropina en adultos, hay que recordar al paciente que la GH eleva la glucemia, el índice de masa corporal y la circunferencia de la cintura, favoreciendo a largo plazo a la aparición de diabetes y síndrome metabólico. Por lo tanto, el paciente seguirá en contacto con el endocrino para el seguimiento de su tratamiento, tendrá que llevar una vida activa, cuidar la alimentación y hacerse controles seriados de la glucemia.

7. DISCUSIÓN

El hipopituitarismo congénito es una enfermedad infrecuente que puede mostrar un espectro clínico muy variable. Nuestra paciente consultó únicamente por talla baja armónica a los 6,8 años, por lo que hay que iniciar un protocolo diagnóstico que nos permita llegar a la causa de talla baja de nuestra paciente, diferenciándola del resto de causas.

La sospecha inicial en nuestro caso nos la ofrece la talla baja, que debutó a los 2-3 años, sin otros antecedentes personales ni familiares de interés. En primer lugar es imprescindible profundizar en la entrevista con los familiares e investigar si existen factores que interfirieran en el correcto desarrollo. Hay que preguntar por la alimentación, si es variada y si le sienta bien, si tiene diarreas o vómitos, cómo ha sido el desarrollo hasta el momento, cómo le va en el colegio, si tiene amigos...

Será de importancia crucial conocer los antecedentes personales, sobre todo perinatales y si el crecimiento intrauterino fue normal y el embarazo controlado; así como familiares, por si hay alguna enfermedad hereditaria que pudiera interesarnos o antecedentes de retraso constitucional o talla baja en alguno de los padres. En nuestro caso todo es normal y sin antecedentes de interés.

En la exploración tenemos que buscar estigmas malformativos y comprobar que el fenotipo sea armónico. La talla baja por déficit de GH se caracteriza en que es postnatal, porque durante el embarazo el crecimiento depende de la insulina, y en que el fenotipo es armónico.

Posteriormente hay que hacer un perfil hormonal basal y pruebas dinámicas cuando los valores basales no son concluyentes. De esta manera confirmaremos el déficit de GH y de otros ejes si es el caso. En nuestro caso existe además un déficit asociado de ACTH y TSH los cuales hay que tratar desde el momento de diagnóstico, junto al déficit de GH.

Se inició tratamiento sustitutivo que ha sido eficaz aumentando la velocidad de crecimiento, la talla y la edad ósea, objetivado en las revisiones posteriores.

Como hay varios ejes afectados hablamos de deficiencia combinada de hormonas hipofisarias o hipopituitarismo. Por la forma de presentación en nuestra paciente, de forma progresiva y sin antecedentes infecciosos, ni traumatismos o hipertensión intracraneal, sugiere la existencia de malformaciones congénitas de la hipófisis, determinadas genéticamente.

Por eso después hay que hacer una resonancia magnética de la región selar que confirme la afectación hipofisaria causante del déficit combinado. La resonancia magnética es de gran importancia porque nos orienta en el pronóstico y ayuda a enfocar el camino para el paso posterior que es el diagnóstico de la mutación del gen afectado. Nuestra paciente presenta la triada incompleta del síndrome de interrupción del tallo hipofisario (la triada completa sería con tallo hipofisario ausente, no hipoplásico) e hipoplasia del septo pellucido con nervios ópticos normales. El diagnóstico genético es tan amplio que hay que orientarlo según la clínica y la alteración observada en la imagen.

El seguimiento ha de ser estrecho, con especial importancia en el momento de la pubertad, que será cuando se podrá determinar analíticamente si hay afectación de las gonadotropinas. Es de esperar, que si hay déficit de ACTH y de TSH, lo haya también de FSH y LH porque se afecta previamente, aunque su manifestación clínica no se observe hasta los 13 años en niñas, aproximadamente. Es en este punto donde el estudio genético cobra más importancia. Tiene un gran valor pronóstico, porque si detectamos una mutación que ocasiona déficit combinado que

incluya el eje hipofiso-gonadal, podremos anticiparnos en el diagnóstico y no tener esa incertidumbre hasta que llegue la pubertad y se pueda hacer el diagnóstico hormonal de certeza. El tratamiento sustitutivo de gonadotropinas se iniciará en esta paciente cuando la edad ósea sea mayor de 11 años. Se hará un tratamiento de inducción durante dos años y luego se instaurará un tratamiento de mantenimiento durante la edad adulta.

El control del resto del tratamiento es el siguiente:

- Control del tratamiento con actocortina es clínico, recordando aumentar la dosis en caso de fiebre, traumatismo o enfermedad intercurrente grave.
- Control del tratamiento con levotiroxina es con los niveles de T4 libre cada 3-6 meses e ir valorando que el desarrollo neurológico es correcto. La dosis óptima es la que mantiene la T4 en el rango superior.
- Control del tratamiento con somatropina es a través de los niveles de IGF-I, control auxológico semestral y anual de la edad ósea. A diferencia de otras indicaciones, en el DCHH la somatropina se mantiene en edad adulta, manteniendo los niveles de IGF-I a la mitad del rango normal para edad y sexo, porque tiene beneficios a nivel cardiovascular y de perfil lipídico; y mantiene la masa ósea y muscular.

En resumen, el hipopituitarismo congénito es una enfermedad que conlleva trastornos graves para el desarrollo de los niños, con un diagnóstico complicado por su heterogenicidad y su baja prevalencia. Sin embargo, una vez diagnosticada y tratado el déficit hormonal, la mejoría es excepcional y permite llevar una vida normal a quienes la sufren, por eso es de gran importancia tenerla en mente al hacer el diagnóstico diferencial de las causas que producen desequilibrios hormonales en la infancia.

8. *CONCLUSIONES*

- El hipopituitarismo de causa genética puede no dar la cara durante la infancia.
- La gran variedad de alteraciones morfológicas intracraneales (hipofisarias, de los nervios ópticos, cerebrales y de la línea media...) que pueden asociarse refuerzan la importancia de la RM cerebral en el estudio inicial.
- La importancia de las técnicas de imagen se fundamenta en que la demostración de alteraciones morfológicas de la hipófisis prevé a menudo una deficiencia combinada de hormonas hipofisarias y unas consecuencias a nivel endocrino más graves, que difieren de aquellos pacientes que tienen una hipófisis normal.
- La RM puede ayudar incluso como predictor de la efectividad del tratamiento, especialmente con rhGH, mostrando que anomalías estructurales son parámetros determinantes en la predicción de la respuesta al tratamiento y la talla final del adulto. Una paciente con talla baja y RM normal, indica que su talla baja dependerá no solo del déficit de GH sino de otros factores, por lo que la mejoría con el tratamiento sustitutivo será más discreta que en casos de alteraciones morfológicas hipofisarias.
- El estudio genético de las patologías que cursan con hipopituitarismo debe ser dirigido por la sospecha clínica, el fenotipo y las alteraciones morfológicas detectadas en la imagen

ANEXOS

CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA
TUMORES Y PROCESOS EXPANSIVOS INTRACREANEALES (causa más frecuente) <ol style="list-style-type: none">1. Craneofaringioma2. Tumores cerebrales extrahipofisarios o extrahipotalámicos (gliomas, disgerminomas, hamartomas y astrocitomas) primarios o las metástasis de otros tumores3. Macroadenomas hipofisarios4. Hidrocefalia5. Quistes aracnoideos supraselares
MALFORMACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL <ol style="list-style-type: none">1. Anencefalia2. Disgenesia hipofisaria: agenesia hipofisaria, hipoplasia hipofisaria, hipófisis ectópica. síndrome de silla turca vacía.3. Displasia septo-óptica (síndrome de DeMorsier).4. Holoprosencefalia5. Malformaciones asociadas a anomalías de la línea media: labio leporino con o sin fisura palatina, incisivo central único (puede formar parte de una holoprosencefalia), encefalocele transesfenoidal, hendidura facial media, aplasia cutánea medio facial.
TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO asociado a fractura de la base del cráneo
SECUELAS POSTCIRUGÍA
SECUELAS POSTRADIOTERAPIA
INFECCIONES <ol style="list-style-type: none">1. Meningitis bacteriana2. Meningitis tuberculosa3. Meningoencefalitis vírica4. Infecciones prenatales: rubéola congénita, toxoplasmosis, infección por citomegalovirus5. Abscesos hipofisarios
HIPOXIA PERINATAL
PROCESOS INFILTRATIVOS <ol style="list-style-type: none">1. Hipofisitis: linfocitaria, granulomatosa, plasmocítica, xantomatosa2. Hemocromatosis3. Histiocitosis4. Sarcoidosis
ALTERACIONES VASCULARES <ol style="list-style-type: none">1. Isquemia hipofisaria postparto (síndrome de Sheehan): considerar en adolescentes embarazadas.2. Hemorragia hipofisaria
ALTERACIONES GENÉTICAS con o sin asociación sindrómica

Tabla 3. Causas de hipopituitarismo en la población general

OTX2 (<i>OrThodenticle, drosophila, homolog of 2</i>)	AD	Anoftalmía/microftalmía, DCCH, malformaciones de cuerpo calloso, hipocampo, retraso psicomotor, clinodactilia
GLI2 (<i>GLI-kruppel family member 2</i>)	AD	Holoprosencefalia, DCHH, paladar hendido, polidactilia
SOX2 (<i>SRY-box 2</i>)	AD	Anoftalmia/microftalmia, retraso mental y malformaciones cerebrales, atresia de esófago, criptorquidia y micropene. Representa una forma de displasia septo-óptica Hipopituitarismo (hipogonadismo hipogonadotropo, DCHH o DAGH), tumor pituitario y hamartoma hipotalámico.
SOX3 (<i>SRY-box 3</i>)	Ligada a X	Retraso mental, hipopituitarismo (DCHH, DAGH, hipogonadismo hipogonadotropo)
GLI3 (<i>GLI-kruppel family member 3</i>)	AD	Síndrome de Pallister-Hall: asociación de hamartoma hipotalámico congénito gigante con hipopituitarismo (DCHH o DAGH), epiglotis bífida, polidactilia, y con menor frecuencia alteraciones genitourinarias (agenesia o displasia renal, micropene, criptorquidia, atresia vaginal e hidrometrocolpos). También implicado en el síndrome de Greg-cefalopolisindactilia, habitualmente sin alteración hipofisaria. También implicado en polidactilia/sindactilia aisladas.
IGSF1 (<i>Ig superfamily member 1</i>)	Ligada a X	Síndrome de deficiencia de IGSF1: Hipotiroidismo central (100%), hipoprolactinemia, déficit de GH, retraso del inicio puberal, obesidad, síndrome metabólico en la edad adulta y macroorquidismo en los varones.
FGF8 (<i>Fibroblast Growth Factor 8</i>)	AD	Síndrome de Kallman: hipogonadismo hipogonadotropo (con y sin anosmia). Algunos casos descritos de DCHH. Puede asociar labio leporino/fisura palatina.
FGFR1 (<i>Fibroblast Growth Factor Receptor 1</i>)	AD	Síndrome de Kallman: hipogonadismo hipogonadotropo (con y sin anosmia). Algunos casos descritos de DCHH o displasia septo-óptica. Puede asociar labio leporino/fisura palatina. También es causa de síndrome de Pfeiffer, síndrome de Hartsfield, síndrome de Jackson-Weiss (craneosinostosis) y otras anomalías, sobre todo esqueléticas.
PROKR2 (<i>Prokineticin receptor 2</i>)	AD	Síndrome de Kallman: hipogonadismo hipogonadotropo (con y sin anosmia). Algunos casos descritos de DCHH o DAGH.
PAX6 (<i>Paired box gene 6</i>)	AD	Principalmente implicado en patología ocular (aniridia, coloboma, anoftalmía/microftalmía...). De momento muy pocos casos descritos con DCHH o DAGH.
CHD7 (<i>Chromodomain helicase DNA-binding protein 7</i>)	AD	Síndrome CHARGE: coloboma, cardiopatía, atresia de coanas, retraso de crecimiento y/o psicomotor, anomalías genitales y/o urinarias, anomalías del pabellón auricular o sordera. Incluye frecuentemente hipogonadismo hipogonadotropo, y en unos pocos casos DCHH o DAGH. También es causa de Síndrome de Kallman
PITX2 (<i>Paired-like homeodomain Transcription factor 2</i>)	AD	Síndrome de Axenfeld-Rieger: asociación de disgenesia de la cámara ocular anterior con glaucoma, dismorfias craneofaciales y dentales, piel periumbilical redundante, atresia anal, hipospadias, DAGH.

<p>RBM28 (RNA-binding motif protein 28)</p>	<p>AR</p>	<p>Síndrome ANE: alopecia (universal, hipotricosis, ausencia exclusiva de vello axilar o ausencia global de vello corporal con cuero cabelludo casi normal), alteraciones neurológicas, endocrinopatía (hipoplasia hipofisaria con ectopia neurohipofisaria y riesgo de hipopituitarismo (fundamentalmente déficit de ACTH y/o hipogonadismo hipogonadotrofo) y otros (hipodontia alteraciones cutáneas, cifoescoliosis, contracturas articulares, etc.).</p>
<p>RECQL4 (RECQ protein-Like 4)</p>	<p>AR</p>	<p>Síndrome de Rothmund-Thomson: asociación de poiquilodermia, talla baja, cabello escaso con cejas y pestañas ausentes, cataratas, anomalías esqueléticas con defectos del eje radial, envejecimiento prematuro y predisposición a ciertos tumores (osteosarcoma y carcinoma de células escamosas). Infrecuente deficiencia hipofisaria.</p>
<p>TP63 (Tumor Protein p63)</p>	<p>AD</p>	<p>Síndrome EEC: asociación de ectrodactilia, displasia ectodérmica y labio leporino. Puede asociar DCHH.</p>

Tabla 5. Genes identificados relacionados con la etiopatogenia del hipopituitarismo congénito

	SIGNOS Y SÍNTOMAS SUGERENTES DE HIPOPITUITARISMO PROPIOS DEL MOMENTO DE DEBUT		
	PERIODO NEONATAL	PERIODO PREPUBERAL	PUBERAL Y EN ADELANTE
Fenotipo	<p>Crecimiento intrauterino normal Varones: micropene (<2cm)</p> <p>ECO prenatal: hallazgos sugerentes de anomalías en línea media</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paladar hendido • Incisivo único • Holoprosencefalia 	<p>Talla baja y disminución de la velocidad de crecimiento</p>	<p>Retraso en el inicio de la pubertad</p>
Hormonal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hipoglucemia precoz y severa 2. Vómitos y pérdida hidrosalina 3. Ictericia colestásica: falta de maduración hepatocitaria 4. Diabetes insípida, poco frecuente al nacer 5. T4 baja, TSH normal 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hipoglucemia menos grave 2. Vómitos y pérdida hidrosalina 3. Hipotiroidismo clínico: Astenia, mal estar general, estreñimiento, intolerancia al frío, bradicardia, sequedad cutánea 4. Diabetes insípida presente o no. Si el daño es severo a nivel hipotalámico puede haber adipidia, con un alto riesgo de deshidratación severa. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Amenorrea primaria o secundaria 2. Infertilidad: hipogonadismo hipogonadotrofo
Neurológica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Convulsiones, irritabilidad, letargia (por la hipoglucemia) 2. Hipotonía, decaimiento-letargia 3. Alteraciones en la succión 4. Hipoplasia del nervio óptico, nistagmo evidente a los 3m. 	<p>Alteraciones del campo visual, edema de papila, convulsiones, déficits sensitivos y motores...</p>	

Tabla 6. Signos y síntomas sugerentes de hipopituitarismo propios del momento de debut (9)(18)(20) (39)

DEFICIT	MANIFESTACIONES
GH	Micropene, hipoglucemia, talla baja.
FSH Y LH	Hipogonadismo hipogonadotro, disfunción sexual
TSH	Hipotiroidismo sin bocio
ACTH	Insuficiencia adrenocortical sin hiperhigmentación ni hipoaldosteronismo. <ul style="list-style-type: none"> • Hipoglucemia precoz y severa • Vómitos y pérdida hidrosalina • Ictericia colestásica Hipotonía

Tabla 7. Manifestaciones clínicas características de los déficits de las hormonas hipofisarias

BIBLIOGRAFÍA

1. Rodríguez FJ, Barros C. Á, Casado I, La U, Madrid P. Actualización del hipopituitarismo congénito . Aspectos clínicos y genéticos. 2018;9(Suppl 1):30–9. Available from: <http://www.endocrinologiapediatrica.org/revistas/P1-E25/P1-E25-S1412-A457.pdf>
2. Schoenmakers N, Alatzoglou KS, Chatterjee VK, Dattani MT. Recent advances in central congenital hypothyroidism. *J Endocrinol*. 2015;227(3):R51–71.
3. Regal M, Páramo C, Sierra JM, Garci-Mayor R V. Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in northwestern Spain. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;55(6):735–40.
4. Palomo Atance E RCF. Hipopituitarismo. Deficiencia combinada de hormonas hipofisarias. In: *Manual de diagnóstico y terapéutica en endocrinología pediátrica*. Madrid; 2018. p. 930–41.
5. A. R, A. C, A. C, C. G, M.L. G, C. M, et al. Neuroimaging of pediatric craniopharyngiomas: A pictorial essay. *J Pediatr Endocrinol Metab* [Internet]. 2006;19(SUPPL. 1):299–319. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L43641473%5Cnhttp://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=0334018X&id=doi:&atitle=Neuroimaging+of+pediatric+craniopharyngiomas%3A+A+pictorial+essay&stitle=J.+Pediatr.+Endocrinol.+Me>
6. Clement SC, Meeteren AYNS van, Kremer LCM, van Trotsenburg ASP, Caron HN, van Santen HM. High prevalence of early hypothalamic-pituitary damage in childhood brain tumor survivors: NEED for standardized follow-up programs. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(12):2285–9.
7. Parks JS. Congenital Hypopituitarism. *Clin Perinatol* [Internet]. 2018;45(1):75–91. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clp.2017.11.001>
8. Menor F. El eje hipotálamo-hipófisis en el niño: consideraciones de imagen. *Radiología*. 2009;47(6):305–21.
9. Di Iorgi N, Morana G, Allegri AEM, Napoli F, Gastaldi R, Calcagno A, et al. Classical and non-classical causes of GH deficiency in the paediatric age. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016;30(6):705–36.
10. Enjalbert A, Jullien N, Barlier A, Castinetti F, Rochette C, Reynaud R, et al. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: An update in the genetic aetiologies of combined pituitary hormone deficiency. *Eur J Endocrinol*. 2016;174(6):R239–47.
11. Fish EW, Murdaugh LB, Sulik KK, Williams KP, Parnell SE. Genetic vulnerabilities to prenatal alcohol exposure: Limb defects in sonic hedgehog and *GLI2* heterozygous mice. *Birth Defects Res*. 2017;109(11):860–5.
12. Fang Q, George AS, Brinkmeier ML, Mortensen AH, Gergics P, Cheung LYM, et al. Genetics of combined pituitary hormone deficiency: Roadmap into the genome era. *Endocr Rev*. 2016;37(6):636–75.
13. Lahiri AK, Sundareyan R, Jenkins D, Nilak A. MRI of ectopic posterior pituitary gland with dysgenesis of pituitary stalk in a patient with hypogonadotropic hypogonadism. *Radiol Case Reports* [Internet]. 2018;13(4):764–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2018.05.004>
14. Lee SS, Han A-L, Ahn MB, Kim SH, Cho WK, Cho KS, et al. Growth without growth

- hormone in combined pituitary hormone deficiency caused by pituitary stalk interruption syndrome. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2017;22(1):55.
15. L.C. G, K.N. H, J.P.G. T, M.J. M, S.J. R, M.T. D. Novel lethal form of congenital hypopituitarism associated with the first recessive LHX4 mutation. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2015;100(6):2158–64. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L604820276%0Ahttp://dx.doi.org/10.1210/jc.2014-4484%0Ahttp://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=19457197&id=doi:10.1210%2Fjc.2014-4484&atitle=Novel+lethal+form+of+congenital+hypop>
 16. Brue T, Saveanu A, Jullien N, Fauquier T, Castinetti F, Enjalbert A, et al. Lessons from monogenic causes of growth hormone deficiency. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2017;78(2):77–9.
 17. Wang CZ, Guo LL, Han BY, Su X, Guo QH, Mu YM. Pituitary Stalk Interruption Syndrome: From Clinical Findings to Pathogenesis. *J Neuroendocrinol.* 2017;29(1).
 18. Cavarzere P, Biban P, Gaudino R, Perlini S, Sartore L, Chini L, et al. Diagnostic pitfalls in the assessment of congenital hypopituitarism. *J Endocrinol Invest.* 2014;37(12):1201–9.
 19. Chávarro AMS, Melli FB. Hipopituitarismo múltiple congénito, diagnóstico neonatal en un hospital provincial. Reporte de caso. *Rev Mex Pediatr.* 2017;84(6):241–4.
 20. Braslavsky D, Keselman A, Chiesa A, Bergadá I. Diagnóstico de endocrinopatía congénita en neonatos con ictericia prolongada e hipoglucemia. *An Pediatr.* 2012;76(3):120–6.
 21. Pampanini V, Pedicelli S, Gubinelli J, Scirè G, Cappa M, Boscherini B, et al. Brain Magnetic Resonance Imaging as First-Line Investigation for Growth Hormone Deficiency Diagnosis in Early Childhood. *Horm Res Paediatr.* 2015;84(5):323–30.
 22. Van Hemelrijck M, Shanmugalingam T, Bosco C, Wulaningsih W, Rohrmann S. The association between circulating IGF1, IGFBP3, and calcium: results from NHANES III. *Endocr Connect.* 2015;4(3):187–95.
 23. Molina LYO, Aldaz BE, Villamor A, Aznar PG, Oliveros JJJ. Espectro de Anomalías en RM en Pacientes con Déficit de Hormona del Crecimiento. 2014;1–34.
 24. Vazquez Méndez J. RESONANCIA MAGNÉTICA DE LA REGIÓN HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIA EN LA PATOLOGÍA ENDOCRINOLÓGICA DURANTE LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA. Barcelona. Universitat Autònoma de Barcelona; 2018.
 25. El Sanharawi I, Tzarouchi L, Cardoen L, Martinerie L, Leger J, Carel JC, et al. High-resolution heavily T2-weighted magnetic resonance imaging for evaluation of the pituitary stalk in children with ectopic neurohypophysis. *Pediatr Radiol.* 2017;47(5):599–605.
 26. Bar C, Zadro C, Diene G, Oliver I, Pienkowski C, Jouret B, et al. Pituitary stalk interruption syndrome from infancy to adulthood: Clinical, hormonal, and radiological assessment according to the initial presentation. *PLoS One.* 2015;10(11):1–12.
 27. Wang Q, Hu Y, Li G, Sun X. Pituitary stalk interruption syndrome in 59 children: The value of MRI in assessment of pituitary functions. *Eur J Pediatr.* 2014;173(5):589–95.
 28. Fernández JMR, Millán JMS, Castellano RB, Matarranz RY, Sanz GL, Meix JMA. Displasia septo-óptica : Presentación de seis pacientes estudiados mediante RM y discusión de su patogenia. *An Españoles Pediatr.* 1996;38(45):614–8.
 29. Isidro Huete L. PRM. Imágenes de patología hipofisaria y de la cavidad selar. *Rev chil*

endocrinol diabetes 2011. 2011;

30. Tatsi C, Sertedaki A, Voutetakis A, Valavani E, Magiakou MA, Kanaka-Gantenbein C, et al. Pituitary stalk interruption syndrome and isolated pituitary hypoplasia may be caused by mutations in holoprosencephaly-related genes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(4):779–84.
31. M. M, S. G, E. G. Magnetic resonance imaging of the hypothalamus-pituitary unit in children suspected of hypopituitarism: Who, how and when to investigate. *J Endocrinol Invest.* 2004;27:496–509.
32. Chen P, Le J. Growth Hormone Deficiency with Ectopic Neurohypophysis : Anatomical Variations and Relationship between the Visibility of the Pituitary Stalk Pituitary Function. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(7):2408–13.
33. Reynaud R, Gueydan M, Saveanu A, Vallette-Kasic S, Enjalbert A, Brue T, et al. Genetic screening of combined pituitary hormone deficiency: Experience in 195 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(9):3329–36.
34. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405–24.
35. Bouthelie RG, Alvaré JGAA De. Urgencias en endocrinología pediátrica. 2015;(January).
36. Díez JJ, Cordido F. Beneficios y riesgos de la hormona del crecimiento en adultos con déficit de la misma. *Med Clin (Barc).* 2014;143(8):354–9.
37. J. L, S. D, D. S, C. G, P. C. Do all patients with childhood-onset growth hormone deficiency (GHD) and ectopic neurohypophysis have persistent GHB in adulthood? *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2005;90(2):650–6. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L40279175%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1210/jc.2004-1274>
38. Murray PG, Hague C, Fafoula O, Patel L, Raabe AL, Cusick C, et al. Associations with multiple pituitary hormone deficiency in patients with an ectopic posterior pituitary gland. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;69(4):597–602.
39. Castro LC, Martín SE, Bulacio S, Dichko D, Silvano L, Sobrero G, et al. Síndrome de interrupción del tallo pituitario. Relaciones clínicas, bioquímicas y neurorradiológicas. *Rev Argent Endocrinol Metab.* 2017;54(4):151–9.