

HIPOGLUCEMIA NEONATAL

Dras. Gisela Viterbo**, Mariana Aziz*, Marta Ciaccio***, Alicia Belgorosky****

CASO CLINICO

Un paciente de 45 días de vida, de sexo masculino, consulta por presentar antecedentes de convulsiones con hipoglucemia y mal progreso ponderal.

Antecedentes Personales

RNPT (36 semanas) con PAEG (2610 gramos), nacido por parto normal, producto de embarazo controlado; estuvo internado en neonatología los primeros 17 días de vida por presentar 3 episodios de convulsiones asociadas a hipoglucemia.

Por sospecha de sepsis recibió tratamiento antibiótico a pesar de la falta de identificación de un germen en los cultivos realizados.

Permaneció en luminoterapia durante 2 días por hiperbilirrubinemia mixta (BT 17.9 mg/dl).

Antecedentes familiares

- Madre 22 años de edad, sana. Talla: 149 cm (-1,9 SDS).
- Padre 25 años de edad, sano. Talla: 159 cm (-2 SDS).
- Hermana de 2 años de edad, sana.

Examen Físico

Edad: 45 días de vida. Frecuencia Cardíaca: 135 x minuto. Temperatura: 36,5°C. Peso: 3050 gr (-2,22 SDS). Longitud Corporal: 50,5 cm (-2 SDS). Reactivo, conectado, fija la mirada. Ictérico, trigueño racial, eutérmico. Fontanela anterior

2 x 1cm, fontanela posterior cerrada. Hernia umbilical pequeña. Micropene (Pene de 2,2 x 0,8 cm.), meato uretral en punta. Volumen testicular (por orquidómetro de Prader) 0,5/ 0,5 ml en bolsas escrotales.

La concomitancia de hipoglucemia en período neonatal asociada a ictericia, mal progreso ponderal y micropene, plantea el diagnóstico de primera instancia de insuficiencia hipofisaria múltiple (panhipopituitarismo), por lo que se solicitan los siguientes estudios:

Laboratorio Hormonal. Tablas 1, 2, 3 y 4.

TABLA 1: EJE HIPOTALAMO, HIPOFISO, TIROIDEO.

	Resultados	Valores de referencia según sexo y edad cronológica
TSH (mUI/ml)	4,22	1,26 – 2,08
T4 (ug/dl)	4	8,1 – 18,9
T4I (ng/dl)	0,42	1,33 – 2,07
T3 (ng/ml)	1,11	1,64 – 2,08

TABLA 2: EJE HIPOTALAMO, HIPOFISO, ADRENAL.

	Resultados	Valores de referencia según sexo, edad cronológica y valores de glucemia basal	
Glucemia (mg/dl)	34	Normal 60 -110	Hipoglucemia <40
Cortisol (ug/dl)	2,5	5 - 25	>18
Insulina (uUI/ml)	<1		<1

* Residente del Servicio de Endocrinología.

** Becaria del Servicio de Endocrinología.

*** Médica Principal del Servicio de Endocrinología.

**** Jefa del Servicio de Endocrinología. Investigadora Principal CONICET. Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan.

TABLA 3: EJE HIPOTALAMO, HIPOFISO, GONADOTROFICO.

	Resultados	Valores de referencia según sexo y edad cronológica
LH (mUI/ml)	< 0,1	2,52 +/- 1,74
FSH (mUI/ml)	< 0,1	2,43 +/- 1,77
Testosterona (ng/ml)	< 0,05	2,54 +/- 0,78

TABLA 4: EJE HIPOTALAMO, HIPOFISO, SOMATOTROFICO. DOSAJE DE HORMONA DE CRECIMIENTO BAJO ESTÍMULO CON ARGININA.

	Basal	30'	60'	90'	120'
GH (ng/ml)	0,17	0,16	0,12	0,35	0,47
Prolactina (ng/ml)	4,6				

- Valor Normal al menos un pico de GH > o = a 6,3 ng/ml.

Con los estudios realizados se arriba al diagnóstico de panhipopituitarismo congénito. Se inicia tratamiento sustitutivo con:

- Hidrocortisona 12,5 mg/m²/día.
- Levotiroxina 10 mcg/Kg/día.
- Hormona de Crecimiento 0,5 UI/Kg/sem.
- Testosterona 20 mg/mes IM, 3 dosis.

Se solicita estudios complementarios para evaluar la etiología:

- Ecografía Cerebral: Normal.
- Fondo de Ojo: Normal.
- RMN de encéfalo, región selar y supraselar.
 - No se observan señales anormales en el parénquima encefálico.
 - En la región selar no logra reconocerse la glándula hipófisis impresionando existir un mínimo remanente de tallo pituitario.
 - Quiasma y cintillas ópticas sin alteraciones.
 - Cisterna supraselar libre.

La RMN muestra la ausencia de la glándula hipofisaria; esto justifica el déficit de todas las hormonas adenohipofisarias en este paciente. La visualización de los nervios y de las cintillas ópticas normales en la RMN, sumada al fondo de ojo normal descarta la displasia septo óptica como causa etiológica del cuadro. La normalidad de la ecografía cerebral y del parénquima encefálico y el resto de la región selar en la RMN descartan la presencia de un tumor que es una causa muy infrecuente de hipopituitarismo congénito, así como de otras patologías de la línea media que pueden justificar este cuadro:

- Déficit de hormona de crecimiento: dosajes de GH bajo estímulo con arginina menores a 6,3 ng/ml. En este paciente se manifestó con hipoglucemias neonatales por falta de acción contrarreguladora de la GH, mal progreso ponderoestatural e hiperbilirrubinemia.
- Hipogonadismo hipogonadotrófico: dosajes de gonadotropinas y testosterona bajos para la edad, considerando que los varones presentan normalmente un estímulo gonadotrófico (mini-pubertad) durante los primeros meses de la vida. La presencia de micropene sugiere un Hipogonadismo hipogonadotrófico ya que el crecimiento del falo ocurre en la segunda mitad de la gesta por estímulo androgénico producido por la célula de Leydig fetal en respuesta al estímulo de la LH pituitaria.
- Insuficiencia adrenal secundaria: dosajes de cortisol reiteradamente bajos, incluso en hipoglucemia; con ACTH baja. Se manifestó con hipoglucemias por falta de acción contrarreguladora del cortisol.
- Hipotiroidismo secundario: dosajes de hormonas tiroideas (fundamentalmente T4I) bajos para la edad del paciente, sin elevación reactiva de la TSH. Se manifestó con hernia umbilical y retraso del crecimiento.

PANHIPOPITUITARISMO CONGENITO

El hipopituitarismo corresponde a la deficiencia de una hormonas de la hipófisis anterior, con expresión clínica variable, llamándose deficiencia aislada o múltiple de hormonas adenohipofisarias. Si bien la deficiencia de hormonas de la hipófisis anterior y posterior puede ser definida usualmente como panhipopituitarismo, generalmente se menciona la deficiencia de hormona antidiurética (neurohipofisaria) en forma aislada del resto de las deficiencias de hipófisis anterior².

El Panhipopituitarismo Congénito es una condición rara, con una incidencia de 1 a 42 casos nuevos por millón de habitantes por año, con una prevalencia de 300-455 por millón de habitantes⁴. Entre sus causas se encuentran mutaciones en factores de transcripción involucrados en la organogénesis del área hipotálamo-hipofisaria³, displasia septo-óptica, y menos frecuentemente tumores congénitos.

El cuadro clínico es variable, dependiendo de la edad a la que se presente, la rapidez de su instalación, la causa del mismo y el género del paciente.

Un neonato con déficit de GH congénito se presenta frecuentemente en las primeras horas de vida con hipoglucemias severas habitualmente asociadas a convulsiones. Otras manifestaciones durante el período neonatal son la hiperbili-

rrubinemia conjugada asociada o no a una leve alteración de la función hepática, y más adelante mal progreso pondoestatural.

Los varones con hipogonadismo hipogonadotrófico, pueden tener además una combinación de criptorquidia uni o bilateral y/o micropene, causado por la relativa deficiencia de andrógenos que ocurre durante el tercer trimestre del embarazo. El micropene puede estar asociado a la deficiencia de Hormona de Crecimiento ya que se observa también en el Síndrome de Laron (resistencia a la GH).

El déficit de corticotrofina produce una insuficiencia adrenal secundaria y es el más serio de los déficit adenohipofisarios. Durante una enfermedad o intercurencia puede provocar una crisis adrenal con hipotensión, hipoglucemia y hasta shock hipovolémico y muerte si no se diagnostica y trata adecuadamente. Otros síntomas de déficit de cortisol pueden ser letargo, decaimiento, pérdida de peso y dolor abdominal o vómitos.

Los signos y síntomas asociados con déficit de tirotrófina son similares a los del hipotiroidismo primario, pero habitualmente menos severos, debido a que se mantiene una secreción hormonal residual. En la infancia, el hipotiroidismo secundario contribuye al retraso del crecimiento y de la maduración psicomotriz y esquelética.

La ictericia prolongada es un signo que acompaña a las deficiencias de GH, ACTH y TSH y debe ser considerado por el neonatólogo y el pediatra cuando no surge claramente una etiología no endócrina.

En conclusión, el hipopituitarismo es una enfermedad asociada a una considerable morbimortalidad si no se lo diagnostica a tiempo y trata adecuadamente. El diagnóstico del mismo requiere de una alta sospecha clínica por la inespecificidad de algunos de sus síntomas. Los pacientes con panhipopituitarismo requieren reemplazo hormonal con monitoreo y ajustes del tratamiento durante las distintas etapas de su vida, por lo que, luego del diagnóstico, se recomienda en ellos el seguimiento por el especialista.

REFERENCIAS

1. Sperling M. Hipoglucemia. Tratado de Pediatría, Nelson. 17ª edición.
2. Toogood A, Stewart P. Hypopituitarism: Clinical Features, Diagnosis and Management. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2008; 37: 235-261.
3. Mehta A, Datan M. Developmental disorders of the hypothalamus and pituitary gland associated with congenital hypopituitarism. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2008; 22: 191-206.
4. Lammoglia J, Eyzaguirre F, Unanue N, Román R, Codner E, Casorla F, Mericq V. Hipopituitarismo Congénito: Experiencia en 23 casos. *Rev Méd Chile*. 2008; 136: 996-1006.