

Hipopituitarismo congénito: reporte de caso y revisión de la literatura

Congenital hypopituitarism: Case report and review

Camila Céspedes Salazar¹, Andrea Dionelly Murillo Casas², Catalina Forero Ronderos¹

¹ Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario San Ignacio. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá (Colombia)

² Pediatría. Hospital Universitario San Ignacio. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá (Colombia)

Resumen

La investigación desde finales del siglo XX ha proporcionado avances considerables en la comprensión del desarrollo de la hipófisis. Se trata de un proceso complejo que se encuentra estrechamente regulado por factores de transcripción específicos tales como PROP1 (profeta de PIT1), PIT1 (POU1F1), HESX1, LHX3 y LHX4. Las mutaciones en los genes de estos factores de transcripción resultan en distintos grados de hipopituitarismo o déficit combinado no adquirido de hormonas hipofisarias que puede estar asociado o no a alteraciones del sistema nervioso central. Las manifestaciones clínicas son de amplio espectro, con compromiso variable, lo que dificulta el diagnóstico. A continuación reportamos el caso de un recién nacido con hipoglicemia neonatal persistente en el que se diagnosticó un déficit combinado no adquirido de hormonas hipofisarias o hipopituitarismo, en quien documentamos un déficit de hormona de crecimiento (GH) y de ACTH. El paciente presentó mejoría al instaurar manejo con hidrocortisona y GH. Realizamos una revisión de la literatura acerca de la embriogénesis de la hipófisis, los factores de transcripción y el déficit combinado no adquirido de hormonas hipofisarias.

Palabras clave: *hipopituitarismo congénito, Factores de transcripción, Genes, déficit combinado no adquirido de hormonas hipofisarias, Homeobox*

Correspondencia:

Camila Céspedes Salazar, Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario San Ignacio. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, San Ignacio, Kra 7 #40-62, 110231, Bogotá, Colombia, Tel: +573208651249
E-mail: ccespedes@javeriana.edu.co - ccespedes@husi.org.co

Abstract

Research since the late XXth century has brought considerable advances in understanding the development of the pituitary gland. This is a complex process that is closely regulated by specific transcription factors such as PROP1, PIT1 (POU1F1), HESX1, LHX3 and LHX4. Mutations in their genes result in different degrees of hypopituitarism or combined non-acquired pituitary hormone deficiency that may or may not be associated with central nervous system disorders. Clinical manifestations are broad-spectrum, with variable involvement, rendering the diagnosis difficult. We report the case of a newborn with persistent neonatal hypoglycaemia in whom a combined non-acquired deficiency of pituitary hormones or hypopituitarism was diagnosed. We documented GH and ACTH deficiencies. The patient presented improvement when he was started on hydrocortisone and GH. We review here the literature on pituitary embryogenesis, transcription factors and combined non-acquired pituitary hormone deficiency.

Key Words: *Combined pituitary hormone deficiency, pituitary anomalies, congenital hypothyroidism, congenital hypopituitarism, genes, Homeobox*

El hipopituitarismo congénito o déficit combinado no adquirido de hormonas hipofisarias está caracterizado por un déficit múltiple de hormonas hipofisarias en el que se incluye el déficit de somatotropina (GH), tirotropina (TSH), lactotropina (prolactina), corticotropina (ACTH) y/o gonadotropinas (LH y FSH). Es debido a mutaciones en factores de transcripción pituitarios que son necesarios en la ontogénesis de la hipófisis. Se puede detectar defi-

ciencia múltiple de hormonas adenohipofisarias, asociada a una presentación clínica heterogénea que varía desde cuadros graves de hipoglicemia o colestasis neonatales, hasta presentaciones tardías con retardo puberal, hipogonadismo hipogonadotropo, impotencia o infertilidad ⁽¹⁾.

También puede estar asociado a defectos estructurales del cerebro y de la línea media como la agenesia del cuerpo calloso, la displasia septo-óptica, la holoprosencefalia. Se ha estimado una incidencia de hipopituitarismo congénito entre 1:3000 y 1:4000 nacimientos ⁽²⁾. Un estudio publicado en el 2008 realizado en EEUU reportó la prevalencia de 1 caso en 3480 nacidos vivos ⁽²⁾.

Caso clínico

Presentamos un hijo de una madre de 34 años, fruto de una tercera gestación, habiendo existido un aborto previo de causa no estudiada. Fue el primer hijo sano y nació por cesárea por estrechez pélvica tras un embarazo de 37 semanas por ecografía obstétrica de primer trimestre. Presentó taquipnea transitoria del recién nacido por lo que se hospitalizó en la unidad de recién nacidos.

Al examen físico se calculó un Ballard de 38 semanas, un peso de 2260 gramos, una talla de 47 cm,

siendo el peso menor a 2 desviaciones estándar en la tabla de Uscher y Mc Lean ⁽³⁾, posiblemente por mala nutrición materna, pues el estudio infeccioso de la madre fue negativo y no había datos de insuficiencia placentaria. Se exploraron genitales externos normales y testículos en escroto.

Hacia el sexto día de vida es presentado al servicio de endocrinología pediátrica por hipoglicemia neonatal persistente requiriendo aporte de glucosa en infusión continua de 13 mg/kg/minuto, con descenso máximo tolerado hasta 11 mg/kg/minuto, aporte con el que presentaba hipoglicemia confirmada con glicemia central de 31 mg/dl.

Se indicó continuar el control glucométrico, corroborando la hipoglicemia capilar con la glucosa venosa, tomando con hipoglicemia concomitante estudios de insulina, cortisol, GH, gases venosos y cetonuria. Además se sugirió realizar descensos lentos de 0,5 mg/kg/min cada 24 horas.

Pese a que se realizaron las recomendaciones, la hipoglicemia confirmada persistió llegando a requerimientos de glucosa de 16 mg/kg/min, sin datos compatibles con hiperinsulinismo. Como se muestra en la [Tabla 1](#), aunque los valores no se encuentran suprimidos, no están lo suficientemente elevados para explicar las glicemias bajas concomitantes. Se realizó estudio de función ane-

Tabla 1. Resultados de estudios realizados al paciente del caso.

	Valores de referencia*	Días de vida		
		Día 6	Día 8	Día 9
GLUCOSA	>47 mg/dl-125 mg/dl	31 mg/dl	39 mg/dl	33 mg/dl
INSULINA		5,7 microUI/ml	6,6 microUI/ml	
CETONURIA		Negativo	Negativo	
CORTISOL	Antes de las 10 am: 3,7 – 19,4 ug/dL Después de las 5 pm: 2,9 – 17, 3 ug/dL	0,37 ug/dL	0,16 ug/dL	0,62 ug/dL**
GH		10,5 ng/dl **		5,21 ng/ml**
PROLACTINA	Hombres : 3,46 ng/ml – 19,40 ng/ml Mujeres : 5,18 ng/ml – 26,53 ng/ml			152,39 ng/ml
ACTH	5,0 – 60,0 pg/mL			14,16 pg/ml***
TSH	0,35 microUI/ml– 4,94 microUI/ml			4,1 microUI/ml
T4 libre	Eutiroideos : 0,8 ng/dl– 1,9 ng/dl			1,09 ng/dl
LH	Hombres: 0,57 microUI/ml – 12,07 microUI/ml			6,48 microUI/ml
FSH	Hombres: 1,37 microUI/ml – 13,58 microUI/ml			1,15 microUI/ml
TESTOSTERONA TOTAL	Niño prepuber: 0,01ng/ml a 0,7 ng/ml			0,75 ng/ml
RM cerebral				normal

*Se presentan los valores de referencia de las pruebas manejadas en la institución.

** Dentro del rango, inadecuado para el grado de hipoglicemia.

***Dentro del rango pero inadecuado para el valor de cortisol.

Tabla 2. Seguimiento de la velocidad de crecimiento.

Edad	Talla (cm)	Desviaciones estándar	Peso (grs)	DE	Velocidad de crecimiento (cm/año)	Edad
2 meses	54,5	-2,2	5140	0,57		2 meses
4 meses	59,5	-1,36	6450	1,42		4 meses
7 meses	68,5	0,21	7560	-0,77		7 meses
12 meses	73,5	-0,33	9200	-0,39	23 cm/año	12 meses
15 meses	78	0,15	9790	-0,84		15 meses
20 meses	83,5	0,42	10720	-0,81	15 cm/año	20 meses

Estándar de crecimiento tomado de Sempé, M., Pedron, G., Roy-Pernot, M.P., 1979, Auxologie, méthode et séquences. (Paris: Théraplix), pp.205.

Tabla 3. Seguimiento de la analítica.

Edad	3 meses	7 meses	12 meses	15 meses
TSH	4,66 microUI/ml		3,52 microUI/ml	
T4 LIBRE	1,44 ng/dl		1,42 ng/dl	
CORTISOL AM	3 ug/dL	0,55 ug/dL	0,93 ug/dL	0,63 ug/dL
IGF-1	84 ng/ml			73 ng/ml
HBA1c		5,4%		
PROLACTINA	15,4ng/ml			
GLICEMIA	88 mg/dl	71 mg/dl	76 mg/dl	66 mg/dl
SODIO	139 mmol/l	137,6 mmol/l	137 mmol/L	
POTASIO	5,6 mmol/L	5 mmol/L	4,8 mmol/L	4,9 mmo/L

poftisiaria, (GH, TSH, gonadotropinas y ACTH). Se observaron niveles bajos de cortisol y de GH para el estado de hipoglicemia con niveles inadecuados de ACTH para el hipocortisolismo, confirmando el origen central del mismo. Se documentó hiperprolactinemia aislada que se normalizó espontáneamente en los controles posteriores, los ejes tirotrópo y gonadotrópo no presentaban alteraciones.

Se consideró que la hipoglicemia persistente se debía a un hipopituitarismo (déficit de ACTH y de GH). Se inició manejo con hidrocortisona a 30mg/m²/día tres veces el valor de suplencia, considerada como dosis de estrés en un paciente críticamente enfermo y GH a 0,1 mg subcutánea/día.

El paciente presentó una evolución favorable, permitiendo el descenso progresivo de la infusión de glucosa hasta su suspensión; se ajustó la dosis de hidrocortisona a 25 mg/m²/día continuando la dosis de GH instaurada (0,04 mg/kg/día). Se dio de alta a los 46 días de vida.

Actualmente se encuentra en manejo sustitutivo con GH a 0,2 mg/día (0,025 mg/kg/día) e hidrocortisona a 3 mg cada 12 horas (12,76 mg/m²/día), manteniendo una adecuada evolución sin nuevos episodios de hipoglicemia o crisis hidrosalinas desde su nacimiento.

En la [Tabla 2](#) y [Tabla 3](#) se muestran la velocidad de crecimiento y el control analítico durante el seguimiento, en los que se puede observar que no ha presentado hipoglicemias, hubo normalización de la prolactina, valores normales de IGF-1 con suplencia, así como una dinámica de crecimiento adecuado, manteniéndose entre el rango normal de las desviaciones estándar⁽⁴⁾. No se presenta aun alteración del eje tirotrópo ni de la función de la hipófisis posterior, permaneciendo con unos electrolitos normales. Respecto al cortisol, se muestran los resultados por la mañana, ya que no ha sido posible determinar cortisol por la tarde-noche. Consideramos entonces que hasta el momento estudiado sólo están alterados el eje somatotrópo y el corticotrópo.

Revisión de la literatura

Embriología de la hipófisis

La adenohipófisis deriva de la invaginación de la placa ectodérmica del techo de la cavidad oral. A partir de la migración de las células de la línea media se formará la bolsa de Rathke que se dirigirá hacia el piso del diencéfalo, cerca de la tercera semana de gestación⁽⁵⁾.

La bolsa de Rathke pierde su conexión con la cavidad bucal en el segundo mes de gestación. La neurohipófisis está formada por tejido neural que desciende desde el piso del tercer ventrículo hasta unirse con la bolsa de Rathke. Las células de la invaginación diencefálica formarán las células de la glía mientras que las fibras nerviosas crecen desde los núcleos supraóptico y paraventricular hacia la neurohipófisis^(6,7,8).

Este proceso se encuentra gobernado por factores de transcripción que, a manera de cascada, regulan la diferenciación embriológica y maduración de las células de la hipófisis^(6,8).

Factores de transcripción

El desarrollo normal de la hipófisis requiere la expresión organizada, temporal y espacial de factores de transcripción e interacciones entre el DNA y los factores co-activadores. Lo conocido actualmente acerca de estos factores es el resultado de estudios en modelos murinos y aunque se ha logrado conocer una gran parte, aún existen factores implicados y vías por descubrir^(8,9).

Como se ha mencionado, la neurohipófisis se origina del ectodermo neural y la adenohipófisis de la bolsa de Rathke, la cual a su vez se genera en respuesta a señales del epitelio neural. La proliferación y diferenciación celular están reguladas por factores de transcripción activadores y represores y, además, por moléculas de señalización celular.

Las vías de señalización extrínseca comprenden las SHH (que corresponde a las siglas en inglés de sonic hedgehog), proteínas morfógenas del hueso (BMP por su sigla en inglés), factor de crecimiento fibroblástico (FGF por su sigla en inglés) y las vías WNT (del inglés wingless) que se expresan tempranamente en el desarrollo de la hipófisis^(6,7,8,9).

Aunque SHH no está directamente involucrada en la formación de la bolsa de Rathke, es indispensable para la formación ocular, de la línea media, el desarrollo del prosencéfalo y la inducción de la expresión de las proteínas morfógenas del hueso. La

vía de SHH depende de otros factores como GLI1, GLI2 Y GLI3. El factor GLI1 se encuentra en estructuras precursoras de la hipófisis y se cree que estas proteínas activan otros genes diana como *LHX3* y *LHX4*, que están involucrados en la organogénesis de ésta^(7,9).

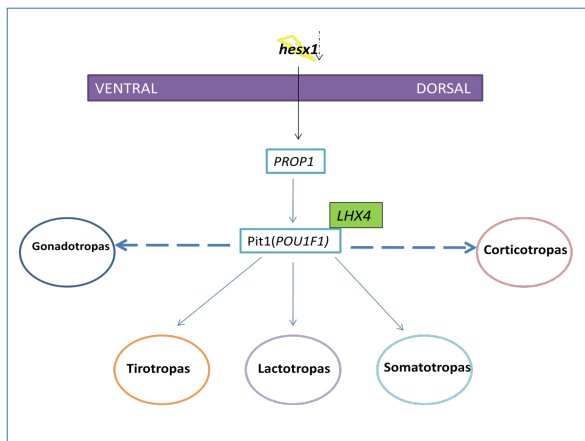
OTX2 es el gen de una proteína que no se expresa en el tejido pituitario por sí mismo, pero la proteína es importante para la formación ocular y del prosencéfalo, siendo responsable de la regulación de la expresión del gen *HESX1*. La expresión de *HESX1* comienza en la región rostral y progresa hacia la dorsal y la restricción de la expresión de este factor de transcripción es responsable de la formación de la bolsa de Rathke. *HESX1* también es importante para la formación de la línea media y la regulación de la expresión de otros factores de transcripción^(6,7,9).

Los genes *PITX1* y *PITX2* se expresan también tempranamente, participan en diferentes pasos de la organogénesis del sistema nervioso central. *PITX1* se expresa inicialmente en el primer arco branquial, luego en la cavidad oral y por último en la bolsa de Rathke, donde continúa su expresión en la embriogénesis de la hipófisis y participa en su diferenciación celular. *PITX2* se expresa en varios órganos que incluyen el sistema nervioso central, los pulmones, el hígado y la lengua; su papel en la formación del sistema nervioso parece ser importante en la determinación del eje izquierda-derecha, y también continúa su expresión durante la diferenciación celular de la hipófisis. Actúa sinérgicamente con otros factores de transcripción para determinar otros tipos celulares, principalmente las células específicas que expresan *PIT1 (POU1F1)*^(7,8,9,10).

Otras moléculas que desempeñan un papel importante incluyen *SOX1*, *SOX2* y *SOX3*. Se ha detectado que la expresión de *SOX3* comienza muy tempranamente y los estudios sugieren que este gen debe expresarse a un nivel constante debido a que el aumento o la disminución de su expresión se relaciona con deficiencia de hormonas hipofisarias y malformaciones del sistema nervioso central. No se conoce claramente el momento de la aparición ni la función específica de *SOX1* y *SOX2*^(7,9,10).

Algunas moléculas de señalización expresadas en el infundíbulo contribuyen directamente a la inducción de la invaginación de la bolsa de Rathke, entre ellas las proteínas morfógenas del hueso 4 (siglas en inglés BMP4) y la proteína de la familia Homeobox *NKX2*. En paralelo con la invaginación del ectodermo oral, las células precursoras de la hipófisis proliferan y migran. Se sabe que las vías de señalización de WNT y SHH son importantes para la regulación de la proliferación, mientras que las vías BMP y FGF son requeridas para la proliferación y la terminación de la migración celular^(7,9,10).

Figura 1. Vía del PROP1.



Cuando la expresión de HESX1 comienza a caer, la expresión de PROP1 aumenta progresivamente, lo cual es esencial para activar las células Pit1 específicas. La expresión de Pit1 es necesaria para la diferenciación de las células tirotropas, lactotropas y somatotropas y desempeña un papel en el linaje gonadotropo y corticotropo mediante vías que están en estudio (de ahí la línea punteada). LHX4 es más importante para la proliferación celular y regula a la alta a Pit1.

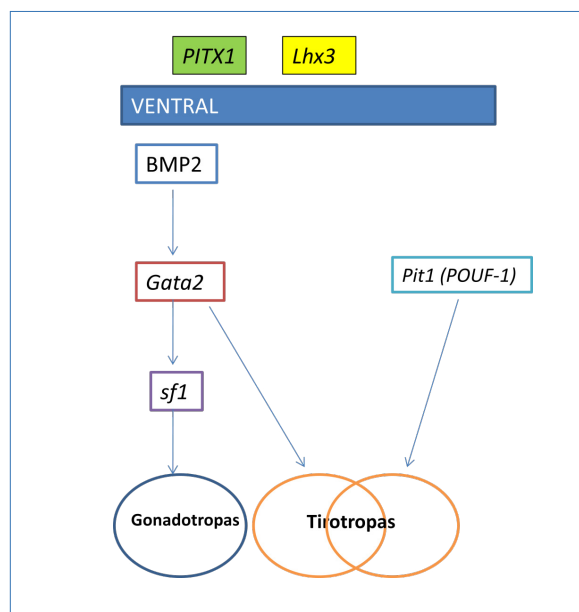
Cuando la formación de la bolsa de Rathke se completa y las células precursoras de la hipófisis comienzan a expresar factores específicos que determinarán su diferenciación, ocurre la activación de distintos genes diana en respuesta a la expresión dorso-ventral de FGF8 y ventro-dorsal de BMP2. Lo anterior hace que, dependiendo de su localización, cada célula tenga un punto de inicio distinto dentro del proceso de diferenciación. Por ejemplo, las células ventrales expresan los factores de transcripción *ISL1* o *ISL LIM HOMEBOX 1* que es miembro de la familia LIM y *GATA2*, mientras que las células dorsales expresan *PAX6*, *TPIT* y *PROP1* (6,7,10).

Cuando la expresión de *HESX1* comienza a caer, la expresión de *PROP1* aumenta progresivamente. *LHX3* y *LHX4* se expresan predominantemente en la bolsa de Rathke, siendo necesarios para la organogénesis de la hipófisis. *LHX3* participa en la diferenciación-maduración celular y *LHX4* es más importante para la proliferación celular (7,9,10).

La expresión de *PROP1* es esencial para activar las células *PIT1* específicas lo cual es necesario para la diferenciación de las células tirotropas, lactotropas y somatotropas y desempeña un papel en el linaje gonadotropo y corticotropo mediante vías que están en estudio. Se conoce que *LHX4* también regula a la alta la expresión de *PIT1* (7,9,10) (Figura 1).

GATA2 es un factor de transcripción que se expresa en las células ventrales, que es activado en res-

Figura 2. Vía de diferenciación tirotrópica y gonadotrópica.



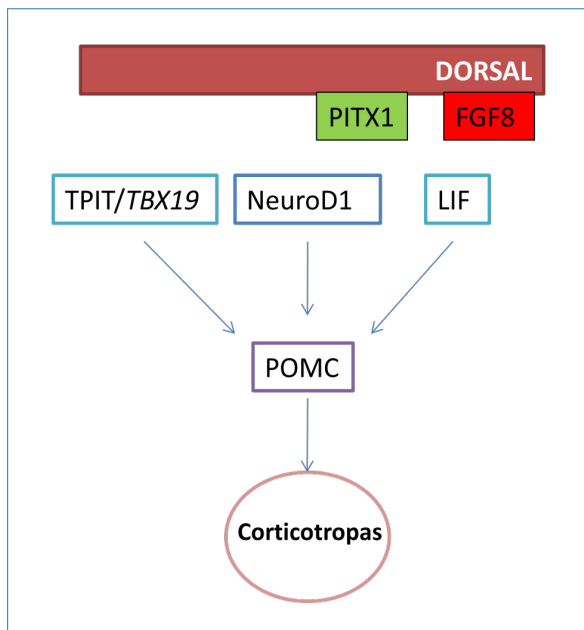
Gata2 se expresa en las células ventrales y activa la expresión del factor SF1 necesario para la diferenciación de las células gonadotropas; sin embargo, no es el único factor necesario para dicha diferenciación, pues *PITX1* es activador de la ruta *Gata2* y *Lhx3* es un regulador a la alta. *Gata2* determina precursores tirotrópicos junto con *Pit1* y como resultado se encuentra la diferenciación de células tirotropas de las vías *Gata2* y *Pit1* (*POUF-1*).

puesta a la señalización de BMP2. *GATA2* activa la expresión del factor de transcripción SF1 o factor esteroideogénico 1 (*gen NR5A1*) que es necesario para la diferenciación de las células gonadotropas; sin embargo, se ha visto que no es el único factor necesario para dicha diferenciación, pues *PITX1* y *GATA2* actúan como activadores de la ruta, y *LHX3* es un regulador a la alta. *GATA2* también determina precursores tirotrópicos lo cual da como resultado la diferenciación de células tirotropas, de las vías *GATA2* y *Pit1*. Sin embargo, se ha observado que la población tirotrópica dependiente de *PIT1* es importante para el mantenimiento del linaje celular hasta la adultez (7,11,12) (Figura 2).

La diferenciación de las células lactotropas y somatotropas depende completamente de la activación de *PIT1* y estos dos tipos celulares surgen del mismo precursor (9,10,11).

La mayoría de las células dorsales se diferencian a células corticotropas, lo que depende de interacciones entre *PITX1*, *TPIT* (*TBX19*), *NEUROD1* y *LIF* (del inglés leukaemia inhibitory factor) que se expresan antes de la expresión de la línea celular de pro-opiomelanocortina (*POMC*) (9,10,11).

Figura 3. Vía de diferenciación celular corticotropa.



La mayoría de las células dorsales se diferencian a células corticotropas, lo cual depende de interacciones entre PITX1, TPIT/TBX19, NeuroD1 y LIF. Estos aparecen antes de la expresión de la línea celular de proopiomelanocortina (POMC). PITX1 es necesario para el mantenimiento de la transcripción específica de la línea corticotropa y el FGF8 un regulador a la baja.

PITX1 es necesario para el mantenimiento de la transcripción específica de la línea corticotropa y FGF8 es un regulador a la baja. Aunque *PROP1* no se expresa en la línea corticotropa, se ha visto que algunos individuos con mutaciones en *PROP1* desarrollan deficiencia de ACTH, por lo que se ha sugerido que *PROP1* es necesario para el mantenimiento de la población corticotropa; sin embargo, esto no se ha demostrado en los experimentos con murinos^(9,10,11) (Figura 3).

Mutaciones

El mecanismo de transmisión puede ser autosómico recesivo, autosómico dominante o ligado al cromosoma X⁽¹¹⁾. Las mutaciones en *PIT1* (*POU1F1*) y *PROP1* fueron las primeras mutaciones en las que se demostró deficiencia hormonal múltiple^(11,12,13).

Las mutaciones en *PROP1* son responsables de más del 50% de los casos de hipopituitarismo genético y pueden ocurrir por delección, falta de sentido o alteraciones en el corte y empalme⁽¹²⁾. La morfología de la adenohipófisis es variable, pudiendo encontrarse hipoplásica, hiperplásica o normal. No se asocia a neurohipófisis ectópica y no se acompaña usualmente de alteraciones fenotípicas^(11,12,13).

Las mutaciones en *PIT1* son menos comunes que las de *PROP1*. *PIT1* se expresa después de *PROP1* y su mutación conduce a alteraciones en la línea celular tirotrópica, lactotropa y somatotropa, ocasionando déficit de TSH, prolactina y GH respectivamente. Similarmente a las alteraciones de *PROP1*, la morfología de la hipófisis es variable, no cursa con neurohipófisis ectópica y usualmente no se acompaña de alteraciones fenotípicas^(14,15).

Por otra parte, las mutaciones en los genes *LHX3* y *LHX4*, que se expresan antes de *PIT1* y *PROP1*, pueden ocasionar déficit hormonal múltiple (GH, TSH, prolactina, FSH y ACTH) pero se acompañan en el caso del *LHX3* de rigidez de cuello, déficit auditivo neurosensorial, adenohipófisis de morfología variable y neurohipófisis normal. Las mutaciones de *LHX4* se acompañan de neurohipófisis ectópica y se asocian con anomalías de la línea media y malformación de Chiari^(16,17,18,19).

El síndrome de Rieger comprende alteraciones del desarrollo de la parte anterior del globo ocular, los dientes y el ombligo; cursa con grados variables de hipopituitarismo que respeta el eje corticotropo. Su presentación es muy rara y se asocia a mutaciones de los genes *PITX2* y *FOXC1*; sin embargo, las mutaciones en *PITX2* se han detectado principalmente en pacientes sin compromiso ocular^(20,21).

Las mutaciones en el gen *HESX1* producen un fenotipo complejo y variable que puede incluir displasia septo-óptica, déficit hormonal variable en el que puede haber déficit aislado de GH o deficiencia hormonal múltiple, sin conocerse el mecanismo fisiopatológico exacto^(22,23).

Se ha visto que mutaciones en *OTX2* se relacionan con anoftalmia o microftalmia, malformaciones variables del área selar, alteraciones del hipocampo, neurohipófisis ectópica y adenohipófisis hipoplásica con déficit hormonal múltiple⁽²⁴⁾.

Mutaciones en el gen *SOX2* pueden manifestarse con malformaciones del cuerpo calloso, oculares, déficit auditivo, atresia esofágica, déficit hormonal múltiple con neurohipófisis normal y adenohipófisis ectópica; en contraste con *SOX3*, que cursa con retardo mental, neurohipófisis ectópica y adenohipófisis hipoplásica con déficit hormonal múltiple^(24,25).

La herencia de las mutaciones de *PIT1* y *HESX1* puede ser tanto autosómica recesiva como dominante; para *LHX4* y *PITX2* son autosómicas dominantes y las mutaciones de *PROP1/LHX-3* son autosómicas recesivas. Por otra parte, las mutaciones en *OTX-2* son *de novo* y *SOX-3* tiene herencia ligada al X⁽²⁶⁾.

Tabla 4. Deficiencias hormonales y alteraciones de imagen según los factores de transcripción/genes afectados.

Gen/ Factor de transcripción	GLI2	OTX2	SOX2	SOX3	HESX1	LHX4	LHX3	PROP1	POU1F1
Déficit hormonal	GH, TSH, PRL, LH, FSH, +-ACTH	GH, TSH, PRL, LH, FSH, ACTH	GH, LH, FSH	GH, TSH, PRL, LH, FSH, ACTH	GH, TSH, PRL, LH, FSH, +-ACTH	GH, TSH, PRL, +-LH, FSH, ACTH	GH, TSH, PRL, LH, FSH, +-ACTH	GH, TSH, PRL, LH, FSH, +-ACTH	GH, TSH, PRL
Adenohipofísis	Hipoplástica	Hipoplástica	Hipoplástica	Hipoplástica	Hipoplástica o normal	Hipo/hiperplástica o normal	Hipo/hiperplástica o normal	Hipo/hiperplástica o normal	Hipoplástica o normal
Neurohipofísis	Ectópica	Normal o Ectópica	Normal	Normal o Ectópica	Normal o Ectópica	Normal o Ectópica	Normal	Normal	Normal
Otros	Holoprosen cefalia, labio leporino, incisivo central, polidactilia	Malformaciones del cuerpo calloso, hipocampo y ojos. Clino-dactilia	Malformaciones, del cuerpo calloso y ojos, Hamartoma, Déficit auditivo, Atresia esofágica	+-Déficit cognitivo	Displasia septo-óptica, coloboma, Polidactilia	Malformación Chiari	Rigidez de cuello. Déficit auditivo neuro-sensorial	No	No
Mecanismo de herencia	Autosómico dominante	Autosómico dominante	Autosómico dominante	Ligada al X	Autosómico dominante o recesivo	Autosómico dominante	Autosómico recesivo	Autosómico recesivo	Autosómico dominante o recesivo

En la **Tabla 4** se resumen las principales deficiencias hormonales y alteraciones hipofisiarias estructurales observadas en las imágenes según los factores de transcripción/genes afectados y su mecanismo de herencia ^(25, 27).

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas son inespecíficas, generalmente son recién nacidos a término con peso adecuado para la edad gestacional y que cursan con hipoglicemia persistente, historia de ictericia prolongada, hiponatremia o hipogonadismo ⁽²⁶⁾.

La ictericia secundaria a hiperbilirrubinemia indirecta se asocia a déficit de TSH; sin embargo, se ha observado hiperbilirrubinemia directa, patrón colestásico y hepatitis de células gigantes que se han atribuido a déficit de GH principalmente y de ACTH ^(25, 26, 27).

El déficit de ACTH también se ha relacionado con hipotensión, shock, hipoglicemia e hiponatremia. La diabetes insípida se ha presentado más comúnmente en el hipopituitarismo con historia de parto traumático o sección isquémica del tallo hipofisaria ^(25, 26, 27).

La sospecha diagnóstica es eminentemente clínica y debe confirmarse mediante análisis hormonales, RNM cerebral y estudios moleculares para determinar la mutación, lo que permitirá un diagnóstico etiológico preciso.

El tratamiento debe iniciarse de forma temprana, corrigiendo la hipoglicemia en caso de que se presente y sustituyendo los déficits hormonales. La administración de GH puede estar indicada para mejorar los niveles de glicemia y la testosterona puede retrasarse hasta después de los 6 meses de edad en caso de considerarse su inicio en el período de lactante ^(25, 26). Ya en periodo peripuberal, de documentarse un retraso puberal por déficit de gonadotropinas, más que testosterona, podría darse manejo con gonadotropinas exógenas, con el objetivo concomitante de asegurar la fertilidad posterior.

Discusión

En este reporte de caso el diagnóstico neonatal se realizó por hipoglicemia neonatal persistente, una vez descartada la causa más frecuente de la misma que es el hiperinsulinismo. En nuestro caso dicho hiperinsulinismo fue descartado por unos niveles de insulina que, aunque no se encontraban suprimidos,

no estaban lo suficientemente elevados para explicar el nivel de hipoglicemia concomitante.

La hipoglicemia ocurre tanto por déficit aislado de GH como asociado a déficit de cortisol. Nuestro paciente no presentó colestasis asociada al hipopituitarismo neonatal. Cabe aclarar que el bajo peso al nacer no se asocia con déficit de GH y en nuestro paciente se relacionó con mala nutrición materna. La talla al nacer fue normal para la edad gestacional.

Por otro lado las anomalías anatómicas y los déficits hormonales se correlacionan con la ontogenia del desarrollo hipofisiario. En el presente caso se detectó compromiso somatotropo y corticotropo, sin alteraciones anatómicas. Es conocido que los pacientes con alteraciones anatómicas tienden a tener un mayor compromiso de los ejes hormonales.

Nuestro caso podría corresponder a una mutación en *PROP1* por el compromiso corticotropo y somatotropo, dado que *PROP1* interviene en la diferenciación de dichas células. Las funciones tirotrópica y gonadotrópica conservadas pueden explicarse por la vía *GATA2* que participa en la diferenciación gonadotrópica y en la diferenciación de la población temprana de células tirotrópicas.

El caso reportado se encuentra en estudios moleculares para determinar la etiología exacta.

Para concluir consideramos que el diagnóstico debe basarse en la sospecha clínica, especialmente en el período neonatal frente a una hipoglicemia persistente, ictericia prolongada con o sin colestasis, micropene y alteraciones de la línea media. El espectro de presentación es variable, pudiendo ser atípico y presentarse, como en nuestro caso, únicamente con hipoglicemia neonatal persistente. La sospecha diagnóstica permite un manejo temprano y evita la aparición de secuelas neurológicas.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen Conflictos de Interés Potenciales

Referencias Bibliográficas

1. Lammoglia JJ, Eyzaguirre F, Unanue N, Román R. Hipopituitarismo congénito: Experiencia en 23 casos. *Rev Med Chil.* 2008; 136: 996-1006.
2. Stochholm K, Laursen T, Green A, Laurberg P, Andersen M, Kristensen L, et al. Morbidity and GH deficiency: a nationwide study. *Eur J Endocrinol.* 2008 Apr;158(4):447-57.
3. Usher R and McLean F: Intrauterine growth of liveborn. Caucasian infants at sea level: Standards obtained from measurements in 7 dimensions of infants born between 25 and 44 weeks of gestation, *Journal Pediatrics* 1969, 74: 901.
4. Sempé, M, Pedron G, Roy-Pernot M.P. 1979, *Auxologie, méthode et séquences.* (Paris: Théraplix), pp.205.
5. Stochholm K, Laursen T, Green A, Laurberg P, Andersen M, Kristensen L, et al. Morbidity and GH deficiency: a nationwide study. *Eur J Endocrinol.* 2008 Apr;158(4):447-57.
6. Débora Moraes DC, Vaisman M, Conceição FL, Ortiga-Carvalho TM. Pituitary development: a complex, temporal regulated process dependent on specific transcriptional factors. *J Endocrinol.* 2012 Nov; 215(2):239-45.
7. Zhu X, Gleiberman AS, Rosenfeld MG. Molecular physiology of pituitary development: signaling and transcriptional networks. *Physiol Rev.* 2007 Jul;87(3):933-63.
8. Mortensen AH, MacDonald JW, Ghosh D, Camper SA. Candidate genes for panhypopituitarism identified by gene expression profiling. *Physiol Genomics.* 2011 Oct 6;43(19):1105-16.
9. Solomon BD, Pineda-Alvarez DE, Balog JZ, Hadley D, Gropman AL, Nandagopal R, et al. Compound heterozygosity for mutations in *PAX6* in a patient with complex brain anomaly, neonatal diabetes mellitus, and microphthalmia. *Am J Med Genet A.* 2009 Nov;149A(11): 2543-6.
10. Fang Q, Benedetti AF, Ma Q, Gregory L, Li JZ, Dattani M, et al. *HESX1* Mutations in Patients with Congenital Hypopituitarism: Variable Phenotypes with the Same Genotype. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016 Mar 22.
11. Avbelj Stefanija M, Kotnik P, Bratina N, ŽerjavTanšek M, Bertok S, Bratina N, et al. Novel Mutations in *HESX1* and *PROP1* Genes in Combined Pituitary Hormone Deficiency. *Horm Res Paediatr.* 2015;84(3):153-8.
12. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®. Johns Hopkins University, Baltimore, MD. Número MIM: * 601538: 07/14/2016. <https://www.omim.org/entry/601538>
13. Cogan JD, Wu W, Phillips JA 3rd, Arnhold IJ, Agapito A, Fofanova OV, et al. The prop1 2-base pair deletion is a common cause of combined

- pituitary hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83:3346-3349.
14. Cohen LE, Radovick S. Molecular basis of combined pituitary hormone deficiencies. *Endocr Rev.* 2002;23:431-442.
 15. Schoenmakers N, Alatzoglou KS, Chatterjee VK, Dattani MT. Recent advances in central congenital hypothyroidism. *J Endocrinol.* 2015 Dec;227(3): R51-71.
 16. Kelberman D, Dattani MT. Hypopituitarism oddities: congenital causes. *Horm Res.* 2007;68 Suppl 5:138-44.
 17. Netchine I, Sobrier ML, Krude H, Schnabel D, Maghnie M, Marcos E, et al. Mutations in *lhx3* result in a new syndrome revealed by combined pituitary hormone deficiency. *Nat Genet.* 2000; 25:182- 186.
 18. Pfaeffle RW, Savage JJ, Hunter CS, Palme C, Ahlmann M, Kumar P, et al. Four novel mutations of the *lhx3* gene cause combined pituitary hormone deficiencies with or without limited neck rotation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92:1909-1919.
 19. Machinis K, Pantel J, Netchine I, Leger J, Camand OJ, Sobrier ML, et al. Syndromic short stature in patients with a germline mutation in the *limhomeobox lhx4*. *Am J Hum Genet.* 2001; 69:961- 968.
 20. Charles MA, Suh H, Hjalt TA, Drouin J, Camper SA, Gage PJ. *Pitx* genes are required for cell survival and *lhx3* activation. *Mol Endocrinol.* 2005; 19:1893-1903.
 21. Zeynep Tu"mer, Daniella Bach-Holm. Axenfeld-Rieger syndrome and spectrum of *PITX2* and *FOXC1* mutations. *European Journal of Human Genetics.* 2009; 17: 1527-1539.
 22. Thomas PQ, Dattani MT, Brickman JM, McNay D, Warne G, Zacharin M, et al. Heterozygous *hesx1* mutations associated with isolated congenital pituitary hypoplasia and septo-optic dysplasia. *Hum Mol Genet.* 2001; 10:39-45.
 23. Sobrier ML, Maghnie M, Vie-Luton MP, Secco A, di Iorgi N, Lorini R, et al. Novel *hesx1* mutations associated with a lifethreatening neonatal phenotype, pituitary aplasia, but normally located posterior pituitary and no optic nerve abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91:4528-4536.
 24. Tajima T, Ohtake A, Hoshino M, Amemiya S, Sasaki N, Ishizu K. *Otx2* loss of function mutation causes anophthalmia and combined pituitary hormone deficiency with a small anterior and ectopic posterior pituitary. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94:314- 319.
 25. Kyriaki S, Alatzoglou, Mehel T, Dattani. Genetic forms of hypopituitarism and their manifestation in the neonatal period. *Early Human Development.* 2009, 705-712.
 26. F. Moreno, C. Navarro, R. Verdeguer, V. Albiach. Panhipopituitarismo en el recién nacido. Actualizaciones en endocrinología pediátrica, sociedad española de endocrinología pediátrica. 2009; 15:121-134.
 27. Castro-Feijóo L, Quinteiro C, Cabanas P, Heredia C, Jaramillo C, Barreiro J, Pombo M. Alteraciones moleculares en el eje GH-IGF1. En: Impacto de la Medicina Molecular en el conocimiento de la patología endocrinológica del niño. Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP) Editor. Barcelona 2010; ISBN: 978-84-95182-88-316. pp. 11-30.