



Actualizaciones en Endocrinología Pediátrica

XXVIII CURSO DE POSTGRADO DE LA SEEP. Madrid 2022





Actualizaciones en Endocrinología Pediátrica

XXVIII Curso de Posgrado de la SEEP

18 de noviembre de 2022

JUNTA DIRECTIVA DE LA SEEP

Presidenta

Itxaso Rica Echevarría

Tesorería

Enrique Palomo Atance

Secretaría general

M^a Aranzazu Escribano Muñoz

Vocales

Paloma Cabanas Rodríguez

Jacobo Pérez Sánchez

José M^a Gómez-Vida

COMITÉ ORGANIZADOR DEL XXVIII CURSO DE POSTGRADO

Coordinadora del Curso

Paloma Cabanas Rodríguez

Hospital Clínico Universitario
de Santiago de Compostela

Primera edición, noviembre 2022

- Depósito legal: B 21284-2022
- ISBN: 978-84-125817-1-3
- DOI: <https://doi.org/10.3266/Pulso.ed.XXVIIICursoSEEP.2022>

© Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP)
Editado por Pulso ediciones, S.L.

Reservados todos los derechos mundiales. No puede reproducirse, almacenarse en un sistema de recuperación o transmitirse en forma alguna por medio de cualquier procedimiento, sea éste mecánico, electrónico, de fotocopia, grabación o cualquier otro, sin el previo permiso escrito de los titulares del copyright.

Editado con la colaboración de Pfizer.

Impreso en España.

Esta publicación se imprime en papel no ácido, norma ISO 9706.



Rambla del Celler, 117-119
08172 Sant Cugat del Vallès · Barcelona
Telf.: +34 93 589 62 64
Fax: +34 93 589 50 77

Parque Empresarial "La Finca"
Pº Club Deportivo, 1, Edificio 15-A, 1ª planta
28223 Pozuelo de Alarcón – Madrid
Telf.: +34 91 320 58 27

Calle 90 nº 16-18, 5ª planta
Bogotá D.C. Colombia
Telf.: +571 7428800

Calle Zamora, 187 Colonia Condesa,
Delegación Cuauhtémoc,
06140 México D.F.
Telf.: +(52)-55-5545-2990/946

Actualizaciones en Endocrinología Pediátrica

XXVIII Curso Postgrado SEEP

COORDINADORA DEL CURSO

Paloma Cabanas Rodríguez
Unidad de Endocrinología Pediátrica
Hospital Clínico Universitario
de Santiago de Compostela

PONENTES DEL CURSO

Javier Rodríguez Contreras
Pediatra de Atención Primaria
Centro de Salud Galapagar
Madrid

Lidia Castro-Feijóo
Unidad de Endocrinología Pediátrica
Instituto de Investigación Sanitaria
de Santiago de Compostela (IDIS)
Hospital Clínico Universitario
de Santiago de Compostela
USC. Santiago de Compostela
A Coruña

Amaya Vela Desojo
Sección de Endocrinología Infantil
Hospital Universitario de Cruces
Barakaldo. Vizcaya
Facultad de Medicina. Departamento
de Pediatría. UPV/EHU. Barakaldo. Vizcaya

Jordi Muchart López
Responsable de Neuroradiología
Pediátrica
Servicio de Diagnóstico por la Imagen
Hospital Sant Joan de Déu
Barcelona

Manuel Muñoz Torres
UGC de Endocrinología y Nutrición
Hospital Universitario Clínico San Cecilio
Departamento de Medicina
Universidad de Granada

Diego de Sotto Esteban
Jefe del Servicio de Pediatría.
Clínica Rotger Quironsalud Palma.
Islas Baleares
Profesor Asociado. Department of
Medicine. University of the Balearic
Islands. E-07122 Palma

PRESENTACIÓN 9

Paloma Cabanas Rodríguez

PONENCIAS

Aspectos genético-moleculares del hipopituitarismo congénito..... 11

Javier Rodríguez Contreras

Aspectos clínicos y terapéuticos del hipopituitarismo congénito..... 17

Lidia Castro Feijóo, Paloma Cabanas Rodríguez, Jesús Barreiro Conde

Diabetes insípida central 37

Amaya Vela, Gema Grau, Amaya Rodríguez, Itxaso Rica

Estudios radiológicos en la diabetes insípida central: indicaciones y hallazgos 43

Jordi Muchart López

Actualización en el hiperparatiroidismo primario..... 47

Manuel Muñoz Torres

Aspectos clínicos y enfoque diagnóstico del hipoparatiroidismo 49

Diego de Sotto Esteban

COMUNICACIONES

Casos clínicos: hipopituitarismo congénito 55

Casos clínicos: diabetes insípida 69

Casos clínicos: paratiroides..... 83

ÍNDICE DE COMUNICACIONES

HIPOPITUITARISMO CONGÉNITO

Evolución hasta la edad adulta de un paciente con hipopituitarismo

Verónica Sánchez Escudero

Hipoglucemia neonatal persistente como signo de sospecha de déficit combinado de hormonas hipofisiarias

Andrea Alexandra Hernández Suyo, Marta Ferrer Lozano, Antonio De Arriba Muñoz, Teresa García Castellanos, José Ignacio Labarta Aizpún

Profundizando en el origen genético del panhipopituitarismo: Síndrome de Culler Jones

Nuria Koukoulis Lorenzo, Carmen Lourdes Rey Cordo

Hipopituitarismo secundario a displasia septo-óptica y meningocele

Ana Belén Suárez Lascano

Panhipopituitarismo secundario a síndrome de interrupción del tallo hipofisario

María Laura Meis, Marta Ramon Krauel

Nueva mutación en el gen *GLI2* asociada a panhipopituitarismo y polidactilia

Roberto Tejera Pérez, Paloma Cabanas Rodríguez, Lidia Castro Feijóo, Jesús Barreiro Conde, María Mercedes Rodicio García

Síndrome de Pallister-Hall, como causa de hipopituitarismo congénito

Eduardo Enrique Martínez Rodríguez, Julio Guerrero Fernández

Panhipopituitarismo: hipopituitarismo secundario a craneofaringioma neonatal

María Díaz García

DIABETES INSÍPIDA

Monitorización domiciliaria de sodio capilar en diabetes insípida con adiposidad

Ana Belén Ariza Jiménez, Claudia Almeda Luna

Diabetes insípida central (DIC) en contexto de displasia septo-óptica (DSO)

Begoña Hernández Sierra

Diabetes insípida central familiar: a propósito de un caso

Rosa María Sánchez-Dehesa Sáez

Vómitos en un lactante, ¿es siempre algo banal?

Alicia Pérez Pérez, Isolina Riaño Galán

Diabetes insípida central, a propósito de un caso

Patricia García Navas, María Ruiz Del Campo

Diabetes insípida central en prematuro extremo

María Sanz Fernández, Marina Mora Sitja, Lucía Carrascón González-Pinto

Una familia con poliuria

Marta Bermejo Bretos, Amaia Vela Desojo

Diabetes insípida central idiopática ¿qué tipo de seguimiento precisa?

Paula Ribes Cajas, Paula Casano Sancho, Marta Ramón Krauel

Hipernatremia en un lactante con pausas de apnea y micropene

María Teresa Moreno De Guerra Beato, Julio Guerrero Fernández

Inicio clínico con diabetes insípida en paciente con déficit hormonal y diagnóstico inicial anatomopatológico de hipofisitis linfocitaria

Mirian Castaños Saiz, Pablo Alonso Rubio, Laura Bertholt Zuber, Cristina Naranjo González

PARATIROIDES

Pseudohipoparatiroidismo. Evolución hasta la transición a adultos a propósito de dos casos

Mónica Expósito Raspeño, Verónica Sánchez Escudero, Amparo González Vergaz

Hipoparatiroidismo genético, más allá del síndrome de delección de 22q11

Celine Alicia Franco Koehrlen, Silvia Marín Del Barrio

Adolescente afecto de pseudohipoparatiroidismo (PHP Tipo 1B)

Begoña Sierra Sierra

Hipocalcemia severa en gemelos

Paloma Ferreiro-Mazón García-Plata, Atilano Carcavilla Urqui

Hipoparatiroidismo congénito por mutación en el gen *CASR*

Claudia Almeda Luna, Carmen De La Cámara Morano, Ana Belén Ariza Jiménez

Utilidad de la tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada con 18-flúor colina en el hiperparatiroidismo primario

Lucia Carrascon González-Pinto, Marina Mora Sitjà, Maria Sanz

Manifestaciones endocrinológicas en el síndrome de Kearns-Sayre

Julia Araújo De Castro, José María Martos Tello, Marta Domínguez Jiménez, Vanesa López González

Hiperparatiroidismo secundario a adenoma paratiroideo

María Teresa Porter Almaraz, Luis Salamanca Fresno

Hipercalcemia neonatal

Krisztian Bacsi

Es para mí un motivo de satisfacción haber coordinado el XXVIII Curso de Avances en Endocrinología Pediátrica - XXVIII Curso de Posgrado de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica y la edición de este libro, que recoge los aspectos tratados en él.

Quiero expresar, en primer lugar, mi agradecimiento a la junta directiva por la confianza depositada en mí para coordinar esta edición y por su ayuda para realizarla. Presentaros este nuevo libro resumen del trabajo realizado es un reflejo del compromiso por parte de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica en los aspectos formativos de las nuevas generaciones, que les permitirá avanzar en el conocimiento en endocrinología pediátrica.

Quiero manifestar mi reconocimiento y gratitud personal a todos los ponentes, por su esfuerzo y por el tiempo dedicado a la preparación y elaboración de las ponencias y resúmenes, así como transmitirles el agradecimiento del resto de la junta directiva. El alto nivel científico expuesto y la experiencia de muchos años de práctica clínica han permitido al alumno obtener el máximo rendimiento.

Este año hemos mantenido el esquema básico de los cursos previos. Hemos seleccionado tres bloques temáticos de aspectos de la endocrinología pediátrica por su interés y actualidad. Cada tema se ha iniciado con una reunión para escuchar a los expertos; después, los alumnos han presentado casos clínicos interesantes en relación con los temas expuestos; y al final de cada bloque, se han debatido, con la participación de todos, los diferentes aspectos novedosos y prácticos. Los temas seleccionados este año han sido el hipopituitarismo congénito, la diabetes insípida y la glándula paratiroides. Nuestro objetivo ha sido dar a conocer el desarrollo de la glándula pituitaria y sus bases geneticomoleculares, así como las alteraciones endocrinológicas derivadas (déficit hormonal aislado o múltiple) y su adecuado manejo; profundizar en las pruebas de imagen en la diabetes insípida, los criterios diagnósticos y las aproximaciones terapéuticas para el manejo de la patología de la neurohipófisis; y conocer el sistema de regulación del calcio, las bases genéticas y su relación con otras patologías, así como la actitud terapéutica específica en la edad pediátrica, tanto en el hipoparatiroidismo como en el hiperparatiroidismo. Estos temas han sido tratados con la intención de que, tanto su exposición como el debate generado tras la presentación de los casos clínicos, nos sirvan no sólo para la actualización de conocimientos, sino también para su aplicación directa en nuestra tarea asistencial diaria.

Debo felicitar también a los alumnos por su asistencia, interés y participación activa en la presentación de los casos clínicos. Cabe destacar en este punto el alto nivel científico de todos los casos presentados.

El deseo de la junta directiva es potenciar el conocimiento y el desarrollo de la endocrinología del niño y del adolescente, sobre todo en las nuevas generaciones. Es deber de todos realizar un esfuerzo para garantizar una formación integral de nuestros compañeros más jóvenes; y este curso de posgrado es, sin duda, una excelente herramienta para

conseguirlo. Quiero agradecer, finalmente, a Pfizer por seguir patrocinando la edición de este libro del curso de posgrado, que sin duda forma parte ya de la historia de nuestra sociedad científica y está consolidado en la memoria de todos sus miembros. Finalmente, desearos a todos que el curso y este libro os sean de provecho.

Dra. Paloma Cabanas Rodríguez

*Coordinadora del XXVIII Curso de Postgrado de la
Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica*

Aspectos genético-moleculares del hipopituitarismo congénito

Javier Rodríguez Contreras

Pediatra de Atención Primaria

Centro de Salud Galapagar. Madrid

La tasa de diagnóstico genético del hipopituitarismo congénito era, hasta hace pocos años, del 1-5% según las series (cuando se analizaban por secuenciación Sanger exclusivamente regiones concretas de genes como *PROP1*, *POU1F1*, *LHX3*, *LHX4* y *HESX1*). Con la aparición de las técnicas de secuenciación masiva, o *next generation sequencing*, esta tasa de diagnóstico genético se ha visto incrementada hasta aproximadamente el 15% de los pacientes y el número de los genes implicados se ha multiplicado. A pesar de esta mejora, es indudable que queda mucho por conocer, ya que la inmensa mayoría de los pacientes se queda sin un diagnóstico etiológico.

Varios factores contribuyen a explicar esta situación de baja tasa diagnóstica:

- Gran complejidad del desarrollo embrionario de la hipófisis, con participación de múltiples factores que siguen delicados equilibrios espaciotemporales.
- Gran heterogeneidad clínica.
- Solapamiento genético entre distintas patologías del espectro del hipopituitarismo congénito.

- Posibilidad de herencia no mendeliana (oligogénica) y etiología multifactorial.

Desarrollo embrionario de la hipófisis

Se trata de un proceso extraordinariamente complejo que aún presenta muchísimas lagunas por aclarar y que conocemos, sobre todo, a partir de modelos animales. La adenohipófisis deriva del ectodermo oral y la neurohipófisis del neuroectodermo. En el desarrollo embrionario de la hipófisis participan gran multitud de factores, pertenecientes a distintas vías de señalización, como BMP, FGF, WNT, SHH y NOTCH, cuya expresión debe seguir un delicadísimo equilibrio espaciotemporal.

La bolsa de Rathke (que dará lugar a los lóbulos anterior e intermedio de la hipófisis) surge por invaginación del ectodermo oral, bajo el estímulo de factores (destacan BMP4 y FGF8) expresados desde el neuroectodermo adyacente, desde el denominado 'centro organizador'. Posteriormente, el neuroectodermo se invaginará en estrecha relación con la bolsa de Rathke para formar

el infundíbulo (que dará lugar a la eminencia media, el tallo hipofisario y el lóbulo posterior de la hipófisis), en un proceso principalmente regulado por la vía FGF. La expresión de factores desde el neuroectodermo-infundíbulo seguirá controlando el desarrollo inicial (en crecimiento, forma y organización) de la bolsa de Rathke. Pero, a medida que la hipófisis se desarrolla, la expresión de factores de las vías mencionadas se irá produciendo en mayor medida dentro de la propia bolsa de Rathke y el control desde el neuroectodermo-infundíbulo será progresivamente menor. En la organización interna de la bolsa de Rathke, incluyendo la proliferación, la migración de grupos celulares hacia zonas concretas y las primeras etapas de diferenciación de las estirpes celulares, participan factores 'tempranos' no específicos de la hipófisis (cuyas alteraciones se asocian a cuadros sindrómicos con anomalías extrahipofisarias), como LHX3, LHX4, HESX1, OTX2, SOX2, SOX3, PITX1, PITX2, PITX3, SIX1, SIX3, SIX6 o ISL1.

En las últimas etapas de diferenciación de las distintas estirpes celulares participan los llamados factores 'tardíos', como PROP1, POU1F1 o TBX19, más específicos de la hipófisis, y cuyas alteraciones suelen dar lugar a cuadros de disfunción hipofisaria, no sindrómicos. Pero, aunque clásicamente se consideraba que estos factores actúan en forma de sencilla cascada secuencial, este proceso no es en absoluto simple, y actualmente se conoce la participación de otros muchos factores en estas últimas etapas (como GATA2, NEUROD1, NR5A1, PITX1 e ISL1), con una implicación más compleja, actuación a varios niveles (espaciales y temporales), con influencia sobre varias estirpes celulares, y varios de ellos no exclusivamente hipofisarios.

El desarrollo del sistema portal hipofisario es otro hito imprescindible, muy desconocido aún, en el que se cree que participan

factores al menos de la vía FGF y probablemente también de la vía de la prokinetina (como PROKR2).

El desarrollo hipofisario posnatal, así como la supervivencia y el mantenimiento a largo plazo de las poblaciones celulares ya diferenciadas, tampoco se conocen con detalle. Existen células madre en la hipófisis madura, especialmente importantes en situaciones como pubertad y embarazo, y en los procesos de reparación y cicatrización. En este escenario posnatal y adulto participan vías de señalización como NOTCH, WNT, SHH e Hippo, y factores tan importantes en el desarrollo embrionario como PROP1 y SOX2.

Heterogeneidad clínica y solapamiento clínico y genético entre patologías del espectro del hipopituitarismo congénito

Dentro del concepto de hipopituitarismo congénito se engloban muchas entidades clínicas diferentes, cuyo elemento común es la inadecuada secreción hormonal a nivel de la hipófisis.

Se pueden realizar múltiples distinciones; por ejemplo, según:

- a. Qué ejes hormonales están afectados y cuántos (deficiencias aisladas o combinadas).
- b. La presencia de anomalías extrahipofisarias (hipopituitarismo sindrómico) o de afectación exclusivamente hipofisaria (hipopituitarismo no sindrómico).
- c. La presencia o no de anomalías hipofisarias en la imagen de resonancia magnética (y tipo de anomalía).

Aunque las deficiencias aisladas de un único eje hormonal constituyen frecuentemente entidades clínicas específicas e independientes, sabemos que la deficiencia de un eje implica mayor probabilidad de

evolucionar a una deficiencia combinada de hormonas hipofisarias. Es típico de muchos pacientes con deficiencia combinada de hormonas hipofisarias presentar una aparición progresiva de los déficits hormonales, y el orden más típico de aparición es la deficiencia de somatotropina, tirotropina, prolactina, lutropina-foliotropina y corticotropina. Esto resulta más frecuente (aunque no es exclusivo) en pacientes con deficiencias aisladas que presentan anomalías estructurales de la hipófisis en la imagen de resonancia magnética.

Dentro del amplio espectro clínico del hipopituitarismo sindrómico figuran múltiples síndromes específicos muy infrecuentes, pero existen dos entidades especialmente relevantes, muy heterogéneas en sí mismas: la displasia septoóptica y la holoprosencefalia.

La displasia septoóptica se diagnostica ante la presencia de dos de los siguientes tres criterios: hipoplasia de nervio(s) óptico(s) (si hay graves anomalías oculares, como microftalmía/anoftalmía, algunos autores consideran que se cumple el criterio, mientras que otros engloban a este tipo de pacientes como 'variantes de displasia septoóptica'), anomalías de la línea media, incluyendo agenesia del septo pelúcido o del cuerpo calloso (algunos autores admiten otras anomalías y no sólo la agenesia) y disfunción hipofisaria (algunos autores admiten las anomalías hipofisarias en la resonancia magnética sin clara disfunción), criterios en constante debate por su escasa especificidad. Entre un 50 y un 80% de los pacientes con displasia septoóptica presentan disfunción hipofisaria. Pacientes muy diversos entre sí pueden englobarse bajo el paraguas diagnóstico de la displasia septoóptica. Algunos autores han tratado de profundizar en esta heterogeneidad, sugiriendo la distinción de 'displasia septoóptica-plus' (pacientes con

anomalías de la migración neuronal o de la organización cortical, como polimicrogiria o esquisencefalia) y 'displasia septoóptica aislada' (pacientes sin dichas alteraciones, con predominio de la clínica hipofisaria sobre la neurológica). Aun así, la heterogeneidad clínica del espectro de la displasia septoóptica es más que evidente.

En el extremo de mayor gravedad del espectro clínico de las alteraciones de la línea media está la holoprosencefalia, patología definida por la incompleta separación del prosencéfalo durante el desarrollo embrionario. Engloba en sí un amplio espectro de gravedad, y algunas alteraciones genéticas pueden expresarse en algunos familiares en forma de holoprosencefalia evidente y en otros en forma de leves anomalías de la línea media (fisura palatina, hipotelorismo leve, incisivo central único, síndrome del tallo hipofisario interrumpido...). La alteración hipofisaria, cuando existe, es predominantemente del tipo diabetes insípida (el 70% de los pacientes con holoprosencefalia), y con menor frecuencia de disfunción adenohipofisaria (5-15%).

Por otro lado, es habitual en la bibliografía encontrar que anomalías en un mismo gen pueden expresarse fenotípicamente como entidades clínicas diferentes dentro de este amplio espectro, lo que implica un solapamiento genético entre estas distintas patologías (Figura 1).

Modo de herencia en el hipopituitarismo congénito

Solo de un pequeño porcentaje de los pacientes en los que se encuentra una causa genética podríamos afirmar que siguen una herencia mendeliana. Cabe destacar *PROP1*, gen clásico cuyas anomalías de carácter autosómico recesivo son aún hoy el hallazgo más frecuente entre los pacientes con deficiencia combinada de hor-

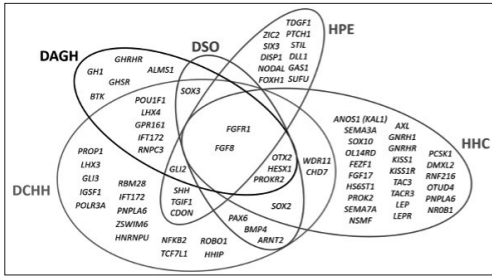


Figura 1. Solapamiento en la etiología genética entre distintas patologías del espectro clínico del hipopituitarismo congénito. Se muestran, dentro de cada óvalo, los genes cuyas alteraciones se han asociado a cada uno de los fenotipos. DAGH: deficiencia aislada de somatotropina; DCHH: deficiencia combinada de hormonas hipofisarias; DSO: displasia septoóptica (y variantes); HHC: hipogonadismo hipogonadotrópico congénito (sin otras deficiencias hormonales); HPE: holoprosencefalia.

monas hipofisarias (sobre todo en casos familiares) y muestran un fenotipo de hipopituitarismo no sindrómico con penetrancia completa, aunque la expresividad clínica es variable.

La **penetrancia incompleta** implica la posibilidad de que un portador de una determinada mutación no exprese un fenotipo patológico. La **expresividad variable** supone la posibilidad de que varios portadores de la misma mutación, incluso dentro de una misma familia, expresen un fenotipo patológico diverso (ya sea en intensidad o gravedad, y/o con signos y síntomas diversos). Fenómenos como la penetrancia incompleta y la expresividad variable, muy habituales entre los pacientes con patologías del espectro clínico del hipopituitarismo congénito en los que se encuentra alguna causa genética, indican patrones de herencia complejos, alejados de un modelo de herencia mendeliana tradicional. Este escenario implica la necesaria participación de otros determinantes actuando en la modulación de la expresión fenotípica.

El modelo de herencia oligogénica implica que la expresión de un fenotipo patológico puede ser el resultado de la presencia agrupada de variantes en varios genes distintos en un mismo paciente, habitualmente heredadas de progenitores sanos (Figura 2).

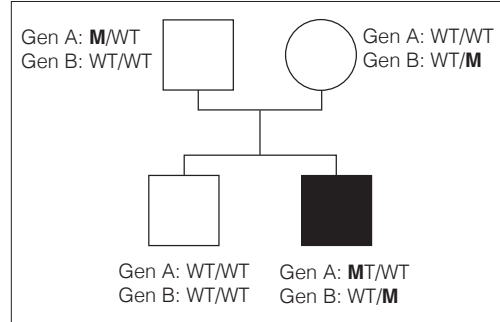


Figura 2. Modelo de herencia oligogénica. La presencia aislada de una mutación (M) en un alelo del gen A o del gen B no es capaz de expresar un fenotipo patológico en ninguno de los progenitores. La presencia agrupada en uno de los hijos de mutaciones en varios genes permite la expresión del fenotipo patológico. M: alelo mutado; WT: alelo normal ('wild-type').

En dichos progenitores sanos, la presencia aislada de dichas variantes no es capaz de producir patología. Este modelo se ha demostrado capaz de explicar el fenotipo de un porcentaje relevante de pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico congénito y de pacientes con holoprosencefalia. Varios estudios avalan la posibilidad de un modelo de herencia oligogénica en pacientes con deficiencia combinada de hormonas hipofisarias (especialmente con el tallo hipofisario interrumpido), y se detectan variantes relevantes en varios genes en el 30-85% de los pacientes estudiados.

Los factores ambientales podrían tener también un papel modulador de la penetrancia o expresividad de una determinada alteración genética. Estudios en ratones han mostrado este efecto modulador ante la exposición prenatal a etanol u otros te-

ratógenos en individuos con alteraciones de genes como *gli2* y *cdon*. Los eventos obstétricos del tipo distocia, presentación podálica o hipoxia perinatal son frecuentes entre los pacientes en los que se encuentran alteraciones genéticas en varios estudios, y queda por dilucidar si podrían actuar como factor ambiental modulando la expresividad clínica de las alteraciones genéticas o si bien constituyen una consecuencia del estado de disfunción hormonal del feto.

Lo que parece evidente, a la vista de todos los aspectos mencionados, es que es muy elevada la probabilidad de que, en un gran porcentaje de pacientes, el hipopituitarismo congénito sea el resultado de una sinergia multifactorial (alteraciones en distintos genes, con o sin participación de factores ambientales).

Ante esta realidad, las técnicas de secuenciación masiva, que permiten el análisis rápido de grandes paneles de genes, del exoma completo o incluso del genoma completo, constituyen el abordaje más adecuado para el estudio genético de los pacientes con hipopituitarismo congénito.

Este tipo de análisis lleva implícitos algunos inconvenientes. Uno especialmente relevante es que debe extremarse la prudencia a la hora de interpretar los resultados obtenidos, dado que muchos corresponderán a la lógica variabilidad genética interindividual, sin implicar necesariamente que se trate de hallazgos patológicos. Para tratar de estandarizar este aspecto, el American College of Medical Genetics and Genomics publicó en 2015 su guía para la interpretación de las variantes encontradas en estudios genéticos. Ahí se acuerda una clasificación de dichas variantes y se establece la mayor o menor probabilidad de patogenicidad según criterios como la frecuencia de dicha variante en la población, la afec-

tación de dominios fundamentales para la función de la proteína, la descripción previa de la variante en la bibliografía asociada al fenotipo, la cosegregación del fenotipo y el genotipo en los familiares, la predicción de patogenicidad mediante herramientas bioinformáticas y la existencia de estudios funcionales que demuestren o excluyan su efecto deletéreo. Aun así, estos criterios, muy útiles para evaluar los hallazgos genéticos en enfermedades de herencia mendeliana y monogénica, se quedan cortos ante el escenario clínico de enfermedades de probable etiología oligogénica/multigénica (ya que muchas variantes potencialmente relevantes serán consideradas de significado incierto o probablemente benignas por su frecuencia poblacional o por su limitada repercusión de manera aislada). Los avances en los estudios funcionales y en los procesos de análisis informático de combinaciones de variantes, genes y vías afectados, en grandes grupos de pacientes, serán probablemente los que permitirán mejorar el conocimiento de las causas genéticas y la tasa diagnóstica en el hipopituitarismo congénito.

Bibliografía (*) Lecturas especialmente recomendadas)**

- Alatzoglou SK, Gregory LC, Dattani MT. Development of the pituitary gland. *Compr Physiol* 2020; 10: 389-413.
- *** Bosch i Ara L, Katugampola H, Dattani MT. Congenital hypopituitarism during the neonatal period: epidemiology, pathogenesis, therapeutic options, and outcome. *Front Pediatr* 2021; 8: 600962.
- Davis SW, Ellsworth BS, Pérez Millán MI, Gergics P, Schade V, Foyouzi N, et al. Pituitary gland development and disease: from stem cell to hormone production. In Wassarman PM, ed. *Current*

topics in developmental biology. 1 ed. San Diego, CA: Academic Press (Elsevier); 2013. p. 1-47.

- Rodríguez Contreras FJ. Caracterización clínica y molecular mediante secuenciación masiva dirigida de pacientes con deficiencia combinada de hormonas hipofisarias, displasia septoóptica y deficiencia aislada de hormona de crecimiento con anomalías anatómicas hipotalámico-hipofisarias. [Tesis doctoral]. Madrid: Universidad Autónoma de Madrid; 2019.
- Sertedaki A, Tatsi EB, Vasilakis IA, Fylaktou I, Nikaina E, Iacovidou N, et al. Whole exome sequencing points towards a multi-gene synergistic action in the pathogenesis of congenital combined pituitary hormone deficiency. *Cells* 2022; 11: 2088.
- *** Voutetakis A. Pituitary stalk interruption syndrome. *Handb Clin Neurol* 2021; 181: 9-27.

Aspectos clínicos y terapéuticos del hipopituitarismo congénito

Lidia Castro Feijóo, Paloma Cabanas Rodríguez, Jesús Barreiro Conde

Unidad de Endocrinología Pediátrica

Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS). Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. USC. Santiago de Compostela. A Coruña

La hipófisis es el centro regulador del crecimiento, la pubertad y la reproducción, el metabolismo y la respuesta al estrés. En su formación están implicados múltiples factores que controlan diversos procesos durante el desarrollo, la organogénesis, el control de la proliferación celular y, finalmente, la diferenciación de los distintos linajes celulares y sus

hormonas: hormona de crecimiento o somatotropina (GH), tirotropina (TSH), lutropina/fo-litropina (LH/FSH), prolactina y corticotropina (ACTH) (lóbulo anterior de la adenohipófisis). El lóbulo intermedio secreta proopiomelano-cortina (POMC), precursor de la melanotropi-na (MSH) y la oxitocina, y vasopresina (lóbulo posterior o neurohipófisis) (Fig. 1).

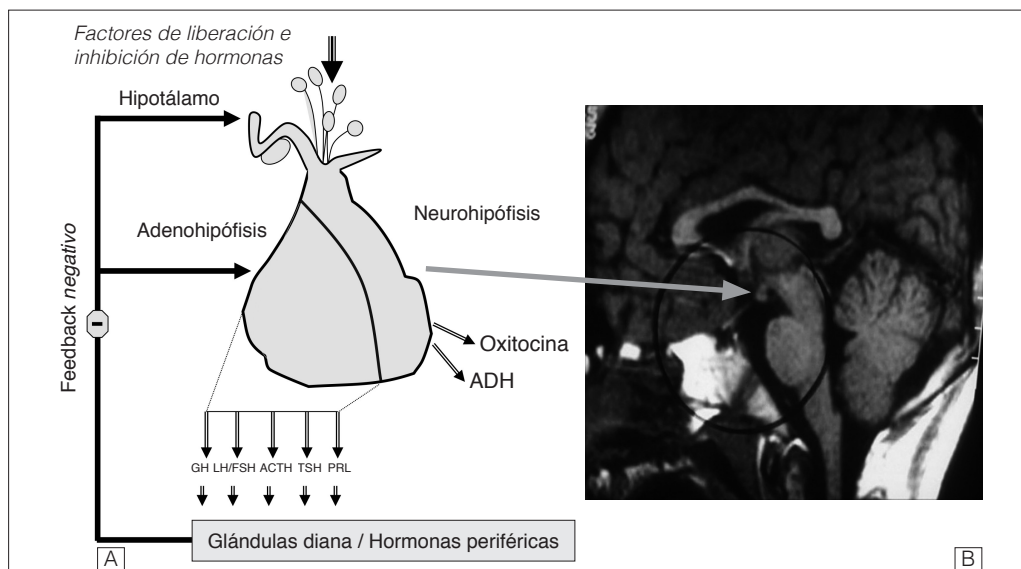


Figura 1. A) Representación esquemática de la función hormonal hipofisaria; B) Resonancia magnética cerebral que muestra la localización anatómica de la hipófisis (→).

En algunos casos, estos factores de transcripción participan en diferentes procesos con distintos tiempos. Mutaciones en algunos de ellos han sido identificadas en pacientes con hipopituitarismo (Tabla 1), de tal manera que alteraciones genéticas en factores de transcripción necesarios para la formación de la bolsa de Rathke, la proliferación celular o la diferenciación de múltiples linajes celulares están asociados con el déficit múltiple de hormonas hipofisarias; y mutaciones en los que son necesarios para la diferenciación de un único linaje celular están relacionados con un déficit aislado.

Esta compleja cascada genética espacio-temporal de factores de transcripción y moléculas de señalización intrínsecas o extrínsecas a la bolsa de Rathke en desarrollo está representado en la figura 2 en un diagrama de flujo que ilustra el desarrollo del hipotálamo-hipófisis embrionario humano, donde observamos que una serie de pasos estrictamente regulados da como resultado la proliferación y la diferenciación celular para dar lugar a células especializadas, en este caso adenohipofisarias, y donde, además, péptidos específicos derivados del hipotálamo regulan la síntesis de estas hormonas adenohipofisarias (GH, TSH, LH/FSH, prolactina y ACTH) uniéndose a sus respectivos receptores en cada tipo de célula.

Definición

El **hipopituitarismo** se define como la deficiencia de una o múltiples hormonas hipofisarias, y su gravedad y edad de aparición pueden variar. En el niño, la presentación más frecuente es el déficit de GH, que puede ser aislado o asociado al déficit de otras hormonas hipofisarias (deficiencia hormonal múltiple o deficiencia hormonal combinada). El término panhipopituitarismo se utiliza cuando hay deficiencia de todas las hormonas hipofisarias y, en la práctica

clínica, se usa en los casos de deficiencia de GH, gonadotropinas (LH/FSH), ACTH y TSH, aunque no esté afectada la funcionalidad hormonal del lóbulo posterior de la hipófisis. Otras deficiencias hormonales hipofisarias aisladas son infrecuentes.

Déficit de hormona de crecimiento

El déficit de GH es la combinación de anomalías auxológicas, clínicas, bioquímicas y metabólicas causadas por la falta o insuficiencia de secreción de GH, que conduce a una disminución de la producción de mediadores y factores de crecimiento dependientes de la GH, de tal manera que los trastornos pueden estar en diferentes niveles del eje GH-IGF1: déficit de síntesis, de secreción o insensibilidad de los receptores, tanto de GH como de los IGFs. El déficit puede ser aislado, si sólo existe déficit de GH; o combinado, si el déficit de GH se asocia con una o más deficiencias de otras hormonas hipofisarias. La incidencia se estima en 1/3.000 a 1/4.000 nacidos vivos.

La secreción de GH se encuentra bajo el control de múltiples factores hormonales y metabólicos. Los dos más importantes son las hormonas hipotalámicas: GHRH, como factor estimulante; y la somatostatina, como factor inhibidor (Fig. 1).

La función principal de la GH es estimular el crecimiento posnatal del niño. Su secreción muestra un ritmo circadiano con picos de mayor amplitud durante las primeras horas de sueño nocturno que coinciden con sus fases III y IV (fases de ondas lentas en el electroencefalograma). Con la llegada de la pubertad, la producción de GH se incrementa, y los picos nocturnos son más amplios y altos. Muchas de las acciones mitógenas y anabólicas de GH están mediadas por la familia de péptidos IGFs (*insulin like growth factors*), cuyas concentraciones en el suero varían con la edad, presentando un

Tabla 1. Alteraciones genéticas en pacientes con hipopituitarismo congénito: características genéticas y fenotípicas.

		Características			
		Herencia	Déficits hormonales	RNN	Fenotipo
Asociado a cuadros clínicos extrahipofisarios o síndromicos	HESX1	AR, AD	DGHa DCHH	HHA NE ACC	DSO y sus variantes
	SOX2	AD	LH, FSH, DGH ±	HHA CC fino Anormalidad del hipocampo Hamartoma Tumores hipotalámico-hipofisarios	Anoftalmía/microftalmía Atresia esofágica Anormalidades del tracto urinario Sordera neurosensorial Hamartoma hipotalámico Diplejía espástica Retardo mental Anomalías dentales
	SOX3	<i>X-Linked</i>	DCHH (GH, TSH, ACTH, LH y FSH) DGHa	HHA NE Tallo hipofisario ausente Hipoplasia infundibular	Retardo mental Anomalías craneofaciales Pérdida de audición
	OTX2	AD	DGHa DCHH (GH, TSH, PRL, LH y FSH)	Normal HHA NE Síndrome de Chiari	Malformaciones oculares (anoftalmía bilateral, microftalmía grave, coloboma) Retraso del desarrollo Convulsiones
	PAX6	AR	DGH Def. de ACTH Def. de LH y FSH	HHA	Malformaciones oculares
	BMP4	AR	DCHH	Anormalidades del cerebelo ACC parcial	Malformaciones oculares Pérdida neurosensorial auditiva Retraso del desarrollo Displasia tarda espondiloepifisaria
	FGFR1	AD	DCHH (GH, TSH, ACTH, LH y FSH) con DI	HHA NE Tallo normal o adelgazado ACC	DSO Malformaciones oculares Paladar hendido Braquidactilia Incisivo central Síndrome de Kallman

		Características			
		Herencia	Déficits hormonales	RNN	Fenotipo
Asociado a cuadros clínicos extrahipofisarios o sindrómicos	ARNT2	AR	DI, ACTH, GH, y TSH Def.DCHH	HHA N ausente Tallo fino ACC Hipoplasia de los lóbulos temporal y frontal	Malformaciones oculares Microcefalia Anormalidades renales Convulsiones
	GLI2	AD haploinsuficiencia	DCHH (GH, TSH, ACTH, LH y FSH Def) DGHa	Holoprosencefalia HA NE o NN Hipoplasia del cuerpo calloso <i>Septum pellucidum cavum</i>	Alteraciones mediofaciales Paladar hendido Incisivo central único Polidactilia postaxial HNO
	FGF8	AD AR	Hipopituitarismo Def de LH y FSH, def de TSH, def de ACTH. DI Pico GH límite	Holoprosencefalia ACC HNO	Síndrome de Kallman (HH + anosmia) Síndrome de Moebius Diplejía espástica Retraso del desarrollo DSO
	OTX2	AD	DGHa DCHH (GH, TSH, PRL, LH y FSH def)	Normal HHA NE Síndrome de Chiari	Anoftalmía (bilateral, unilateral) Coloboma Distrofia de la retina Fenotipo ocular normal Microftalmia grave bilateral Convulsiones Retraso del desarrollo
	PROKR2	AD AR	GH, TSH, ACTH, LH y FSH def.	ITH HHA o normal NE Tallo ausente Disgenesia del CC Esquisencefalia Hipoplasia cerebelar Hipoplasia del nervio óptico	Hipoglucemia neonatal Micropene Asimetría facial DSO Síndrome de Kallman
	GPR161	AR	DGH	ITH HHA NE Silla turca vacía	Alopecia Acortamiento del quinto dedo Ptosis del ojo izquierdo
	IGSF1	X-Linked	TSH, GH y PRL def	-	Macroorquidismo Retraso de la adrenarquia

		Características			
		Herencia	Déficits hormonales	RNN	Fenotipo
Asociado a cuadros clínicos extrahipofisarios o síndromicos	NFKB2	AD	ACTH, TSH y GH def	-	Deficiencia inmune variable (síndrome de David)
	PITX2	AD	LH y FSH def. Insuficiencia de GH	HHA Hipoplasia de la silla turca	Síndrome de Axenfeld-Rieger Hipoplasia dental Dismorfismo craneofacial
	CHD7	AD	GH, TSH, FSH y LH def	NE	Síndrome CHARGE
	LHX3	AR	DCHH (GH, TSH, FSH, LH, PRL def y def variable de ACTH)	Hipo/hiperplasia hipofisaria Hipófisis y tallo normales	Anomalías esqueléticas Rotación anormal del cuello (70%) Anomalías vertebrales Región espinal cervical corta (50%) Sordera neurosensorial (leve a grave)
	LHX4	AD	DGHa DCHH (GH,TSH, ACTH def, def. variable de FSH y LH)	HHA N normal o NE Silla turca pequeña Hipoplasia del CC Anormalidades del cerebelo Síndrome de Chiari	Alteraciones pulmonares Distrés respiratorio
Sin asociación a cuadros clínicos extrahipofisarios	PROP1	AR	GH, TSH, PRL, LH y FSH def. Def evolutiva de ACTH	HHA HA normal o alargada (puede cambiar evolutivamente) N normal Tallo normal	No se observan anomalías extrahipofisarias Tiempo variable para el inicio y gravedad de las deficiencias hormonales hipofisarias
	POU1F1	AD AR	GH, PRL y TSH def	HHA o HA normal N normal Infundíbulo normal No anomalidades extrahipofisarias	No se observan anomalías extrahipofisarias La deficiencia de TSH puede presentarse precozmente o aparecer tardíamente

ACC: agenesia del cuerpo calloso; ACTH: corticotropina; AD: autosómico dominante; AR: autosómico recesivo; CC: cuerpo calloso; DCHH: déficit combinado de hormonas hipofisarias; Def: deficiencia; DGHa: déficit aislado de GH; DI: diabetes insípida; DSO: displasia septoóptica; FSH: folitropina; GH: hormona de crecimiento; HH: hipoplasia hipofisaria; HHA: hipoplasia adenohipofisaria; HNO: hipoplasia del nervio óptico; ITH: interrupción del tallo hipofisario; LH: lutropina; NE: neurohipófisis ectópica; NN: neurohipófisis normal; PRL: prolactina; TSH: tirotropina; *X-linked*: ligado a X. (Adaptado de Bosch i Ara L, Katugampola H, Dattani MT. Congenital hypopituitarism during the neonatal period: epidemiology, pathogenesis, therapeutic options, and outcome. Front Pediatr 2021; 8:600962.)

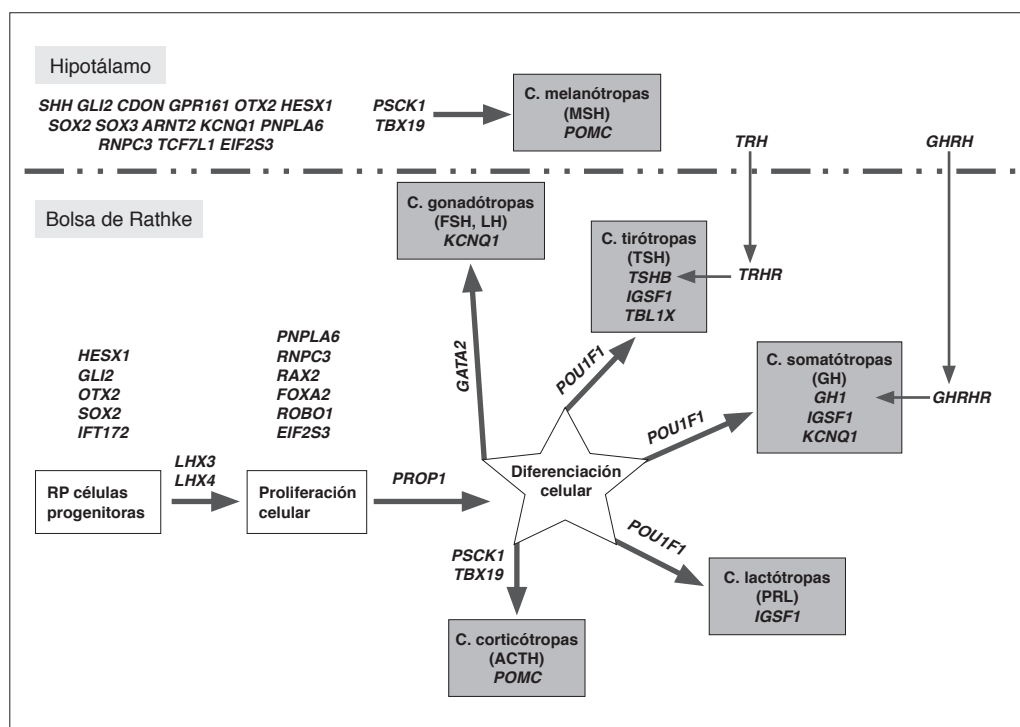


Figura 2. Representación esquemática del desarrollo de la cascada de genes implicados en el desarrollo de la región hipotálamo-hipofisaria y su diferenciación celular. (Adaptado de Gregory LC, Dattani MT. The Molecular basis of congenital hypopituitarism and related disorders. J Clin Endocrinol Metab 2020; 105: dgz184).

patrón característico de niveles bajos en el nacimiento que van incrementándose progresivamente hasta la pubertad, a partir de la cual los niveles descienden. Los niveles de IGF1 circulantes también están influenciados por otros factores (nutrición, valores de tiroxina, enfermedades crónicas), por lo que no es un marcador específico de deficiencia de GH. El 95% de los IGFs circulantes están unidos a unas proteínas transportadoras (IGFBP), de las cuales se han caracterizado seis (IGFBP 1-6). La IGFBP-3 es la principal transportadora de IGF y la más dependiente de la GH, lo que permite obtener una idea aproximada de los niveles circulantes de IGF, así como del estado de secreción/acción de la GH. Esta proteína

transportadora forma un complejo ternario con el IGF y la subunidad ácido-lábil (ALS). La proteína transportadora de GH (GHBP) se caracteriza por una estructura idéntica a la porción extracelular del receptor de la GH, por lo que sus concentraciones plasmáticas serían un reflejo de las concentraciones tisulares de los receptores de la GH.

Aspectos genéticos

El eje GH-IGF1 comprende una serie de genes cuyos productos son necesarios para un crecimiento normal: ligandos (GH, IGF1), factores de transcripción hipofisarios, agonistas (hormona hipotálamica liberadora de GH o GHRH), receptores (receptor de

GHRH, receptor de GH/GHR, receptor de IGF1/IGF1R) y proteínas de señalización intracelular (Janus cinasa 2/JAK2, transductores de señal y activadores de transcripción/STATs). Alteraciones en estos genes están involucradas en la etiología y la patogenia de los trastornos del crecimiento, de tal manera que mutaciones en los factores de transcripción implicados en la organogénesis hipofisaria (*HESX1*, *LHX3*, *LHX4*, *PROP1* y *POU1F1*, entre otros) se han relacionado con la deficiencia de GH asociada a la de otras hormonas hipofisarias (déficit múltiple de hormonas hipofisarias), alteraciones en el gen GH o en el gen GHRHR con el déficit aislado de la GH y alteraciones en los genes *GHR*, *IGF1*, *IGF1R*, *ALS* y *STATs*, con insensibilidad a la GH.

Etiología y patogenia

La alteración de cualquier nivel del eje somatotrópico puede repercutir en el crecimiento del niño. El trastorno puede ser hipofisario (primario), suprahipofisario (secundario), o por resistencia periférica a la GH o por defectos y/o resistencia de los IGF (periférico). El déficit de GH puede ser idiopático u orgánico, familiar o esporádico, con alteración genética reconocible o vinculado a una disfunción neuroendocrina de la secreción de GH.

Las causas principales de déficit de GH son:

- Idiopáticas: El déficit de GH es de causa desconocida en la mayoría de los casos (alrededor de un 80%) y se habla de hipopituitarismo idiopático. Su frecuencia es mayor en varones y puede presentarse asociado a otros déficits hormonales hipofisarios.
- Congénitas:
Genéticas. Se han identificado diversas alteraciones genéticas en los pa-

cientes con déficit de GH. Entre un 5 y un 30% de los niños con déficit de GH tienen un familiar afectado con tallas < -3 desviaciones estándar (DE), lo que sugiere un origen genético, aunque también se pueden encontrar casos esporádicos.

Déficit aislado de GH (DAGH) familiar. Se transmite según los distintos tipos de herencia mendeliana, e incluye dos formas que presentan herencia autosómica recesiva (tipos IA y IB), una forma autosómica dominante (tipo II) y una forma ligada a X (tipo III).

- DAGH de tipo IA: representa la forma más grave y se debe a una delección o alteración molecular del gen *GH* que condiciona una producción prácticamente nula de GH. El tratamiento con GH induce a la producción de anticuerpos anti-hGH en la mayoría de los pacientes. Es una indicación de tratamiento con IGF1 recombinante.
- DAGH de tipo IB: el fenotipo es menos grave que el IA y se caracteriza por la presencia de niveles plasmáticos de GH bajos, pero detectables tras las pruebas de estimulación de GH. La respuesta al tratamiento es buena sin generar intolerancia inmune. Se debe a pequeñas delecciones y mutaciones del gen *GH1*. Se han descrito también mutaciones en el gen que codifica el receptor de GHRH con un fenotipo similar.
- DAGH de tipo II: el retraso de crecimiento aparece más tarde y es menos grave que en el tipo I. La herencia es autosómica dominante, y está asociado con mutaciones que alteran el procesamiento del ARN en el gen *GH1*.

- DAGH de tipo III: de herencia recesiva ligada a X. Estos pacientes no presentan alteración de gen *GH1*. Los niveles de GH están disminuidos y hasta el momento no se ha encontrado un gen que explique con certeza el cuadro clínico; no obstante, se han comunicado casos asociados con hipogammaglobulinemia que sugieren una alteración genética en una localización próxima a Xq21.3-q22 (región 21.3 a 22 del brazo largo del cromosoma X). Mutaciones de *BTK* podrían afectar no sólo al desarrollo de las células B del sistema inmune, sino también a la producción de GH.

Asociada con defectos estructurales del cerebro y defectos de la línea media. Existen varias anomalías clínicas, en particular de la línea media, que presentan déficit de GH. En los trastornos del desarrollo embrionario, como la agenesia hipofisaria aislada, alteraciones de la línea media (fisura palatina, displasia septoóptica), en el síndrome de la silla turca vacía, así como en diversos síndromes malformativos, se ha descrito carencia de GH, si bien con frecuencia se trata de casos aislados. En este grupo destaca la displasia septoóptica o síndrome de Morsier, que cursa con hipoplasia del nervio óptico acompañada o no de anomalías del *septum pellucidum* y del cuerpo calloso. El grado de insuficiencia hipofisaria varía desde un déficit aislado de GH hasta déficits hormonales múltiples. Algunos defectos embriológicos congénitos pueden ser resultado de mutaciones en genes que codifican factores de transcripción involucrados en la organogénesis del eje hipotalámico-hipofisario.

El hipopituitarismo congénito puede presentarse como un déficit aislado o combinado de hormonas hipofisarias

y puede ser parte incluso de un cuadro clínico sindrómico que incluya anomalías del sistema nervioso u otros órganos. Un mismo fenotipo puede atribuirse a diferentes mutaciones genéticas, e incluso una mutación puede provocar diferentes fenotipos. Los hallazgos en la resonancia magnética de la región hipotalámico-hipofisaria son variables. Por lo tanto, es fundamental efectuar una cuidadosa delineación del fenotipo clínico y la búsqueda de signos y síntomas asociados como paso crucial para una mejor caracterización genética. En las tablas 1 y 2, y en la figura 3 se presentan síntomas y signos que deben hacernos sospechar esta entidad clínica.

- Adquiridas: Lesiones de la región hipotalámico-hipofisaria ocasionan déficit de GH, lo que puede suceder por traumatismos craneales, incluidos los traumas perinatales (parto de presentación podálica, fórceps, etc.); por causas infecciosas, como la meningitis, especialmente la tuberculosa, la encefalitis o meningoencefalitis; o por tumores del sistema nervioso central, siendo el craneofaringioma el que con mayor frecuencia produce afectación del hipotálamo y la hipófisis. Otros tumores menos frecuentes son los germinomas, los gliomas ópticos, los hamartomas y los astrocitomas. El tratamiento de estos tumores (cirugía, radioterapia) puede condicionar, a su vez, el déficit de GH. La susceptibilidad del eje hipotalámico-hipofisario a la radiación depende de la dosis, la localización del tejido y la edad del paciente. La secreción de GH es la más sensible a la radiación, seguida de la TSH, la ACTH y las gonadotropinas. La histiocitosis, la sarcoidosis y la hemocromatosis son entidades que, en su evolución, pueden alterar la función hipotalámico-hipofisaria.

Tabla 2. Hipopituitarismo congénito: antecedentes, síntomas y signos que deben alertar de la sospecha clínica de hipopituitarismo congénito en los períodos prenatal y posnatal.

Prenatal	• Historia familiar positiva. Alerta a antecedentes, especialmente en la madre, hermanos o primos • Presentación podálica • Anomalías de la línea media (ultrasonografía prenatal): displasia septoóptica u otras • Crecimiento fetal normal
Posnatal	• Anomalías de la línea media. Paladar hendido. Incisivo central único. Holoprosencefalia • Niveles de tiroxina bajos con tiotropina normal • Micropene de menos de 2 cm, testículos no descendidos en niños. Sospechar deficiencia de hormona de crecimiento o deficiencia combinada de hormonas hipofisarias • Hipoglucemia (precoz, grave y sostenida en el tiempo). Puede asociarse a convulsiones • Ictericia. Inicialmente por hiperbilirrubinemia no conjugada. Luego, a las semanas, puede asociarse colestasis si hay deficiencia de corticotropina • Hipoplasia del nervio óptico. Nistagmo evidente a los 3 meses de edad • Enlentecimiento del crecimiento posnatal. Logitud a los 12 meses de edad < P3

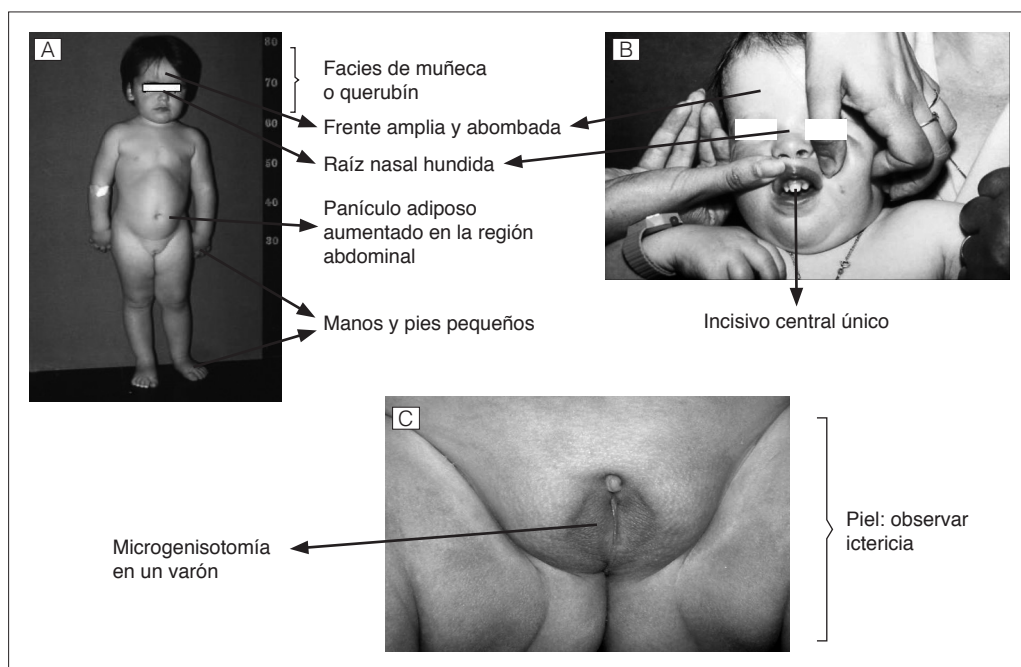


Figura 3. Algunas características clínicas que pueden observarse en pacientes con hipopituitarismo. A) Niña con déficit de hormona de crecimiento; B) Niño con incisivo central único; C) Varón con microgenisotomía. (*) Fototeca de la Unidad Endocrinología Pediátrica. CHUS.

En la obesidad extrema, la enfermedad de Cushing, el tratamiento con corticoides, el hipotiroidismo, la diabetes mellitus, la insuficiencia renal, la anorexia nervosa, la carencia afectiva y la enfermedad celíaca se ha demostrado una secreción reducida de GH. Se trata de un trastorno secundario y reversible.

Diagnóstico

El diagnóstico del déficit de GH en la infancia requiere el análisis de diferentes aspectos: clínica, auxología, y valoración fisiológica, genética y morfológica del eje GH-IGF1. La evaluación del déficit de GH en el niño con talla baja (talla por debajo de -2 DE para la media poblacional para sexo y edad) no se debería iniciar hasta descartar otras causas de fallo de crecimiento, como hipotiroidismo, enfermedades sistémicas crónicas, síndrome de Turner y trastornos esqueléticos, entre otros.

- Aspectos clínicos y auxológicos (Tabla 2, y Figs. 3 y 4)

Los hechos clave de la historia clínica que pueden indicar la existencia de déficit de GH son: a) signos y síntomas de déficit de GH en el neonato: hipoglucemia, ictericia prolongada, micropene y/o criptorquidia en el varón; b) antecedentes de parto traumático, irradiación craneal, traumatismo craneal o infección del sistema nervioso central, consanguinidad o afectación de un miembro de la familia, anomalías de la línea media craneofacial; c) signos indicativos de lesión intracraneal; d) signos de deficiencia combinada de hormonas hipofisarias; y e) en la exploración, una talla baja importante, aumento del panículo adiposo a nivel de abdomen, proporciones esqueléticas normales, frente amplia, hipoplasia del tabique nasal, retraso de la madu-

ración ósea e, incluso, de la pubertad (Fig. 3).

La talla baja es, en algunos casos la característica clínica más destacable, y los criterios auxológicos que se deben valorar para iniciar la investigación en la búsqueda del diagnóstico de déficit de GH son: a) que el paciente presente una talla baja importante, más de 3 DE por debajo de la media; b) que la talla esté a más de 1,5 DE por debajo de la talla media parental; c) que la talla esté a más de 2 DE por debajo de la media y que la velocidad de crecimiento esté durante un año a más de 1 DE por debajo de la media para la edad cronológica o que exista una disminución de la DE de la talla de más de 0,5 durante un año en niños mayores de 2 años; y d) que, en ausencia de talla baja, tenga una velocidad de crecimiento de más de 2 DE por debajo de la media durante un año o más de 1,5 DE de forma sostenida durante dos años.

Una vez que se han analizado los hechos clínicos y los criterios auxológicos, la sospecha de déficit de GH debe ser confirmada mediante otras exploraciones complementarias: bioquímica hormonal para el estudio de la secreción de GH, así como estudios radiológicos y genéticos.

Las características clínicas que se pueden observar en el paciente con déficit de GH dependen del momento en que se instaura el déficit en relación con la edad y la fase de crecimiento.

- *Período neonatal* (Tabla 2, Fig. 3). La longitud y el peso del recién nacido suelen ser iguales a los de los recién nacidos normales. Es frecuente la ictericia neonatal prolongada por hiperbilirrubinemia directa o conju-

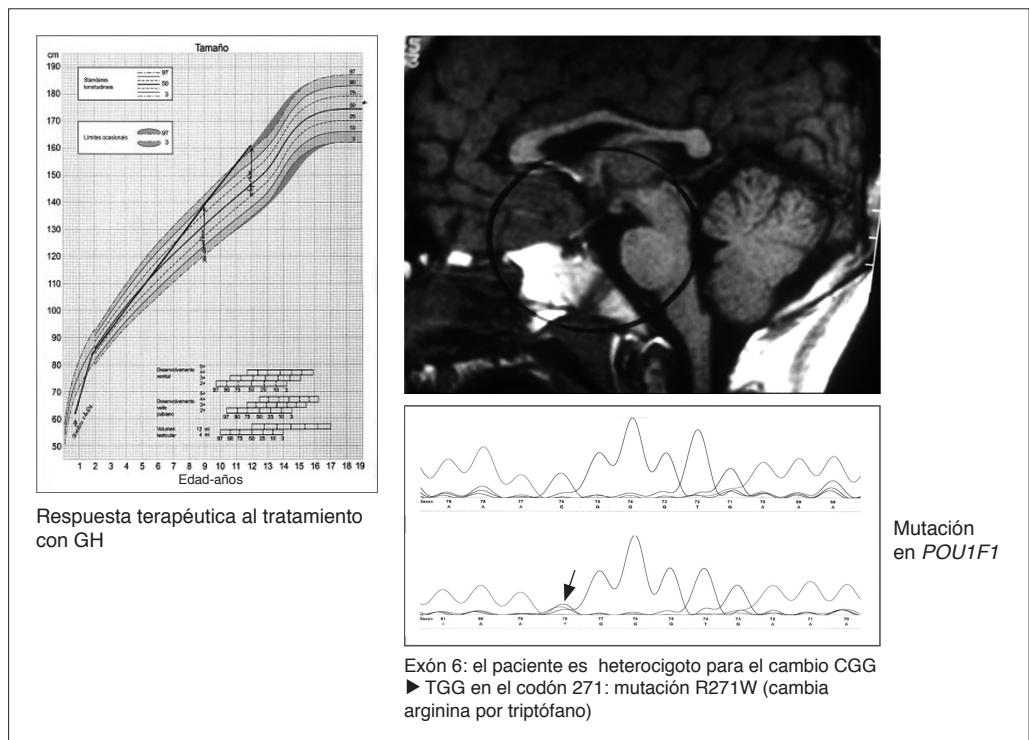


Figura 4. Paciente con déficit combinado de hormonas hipofisarias y mutación en *POU1F1*. Obsérvese la curva de crecimiento pre- y postratamiento.

gada. En las formas congénitas se pueden observar episodios de hipoglucemia en los cuatro primeros años de vida. En los casos en que el déficit de GH se asocia al de ACTH, la hipoglucemia neonatal se presenta siempre, con manifestaciones de cianosis, letargo, convulsiones y choque. Las crisis pueden lesionar de forma precoz e, irreversiblemente, el cerebro. También pueden presentar microgenitalismo y déficit de TSH. En el varón, la asociación de micropene con crisis de hipoglucemia sugiere el diagnóstico de déficit combinado de hormonas hipofisarias. En los niños con defectos de la línea media, como holoprosencefa-

lia, fisura labiopalatina o evidencia radiológica de ausencia del cuerpo calloso o *septum pellucidum*, se debe sospechar la posibilidad de hipopituitarismo.

- *Lactante*. Después de los 3 meses y, sobre todo, cuando han transcurrido 18 meses, presentan disminución de la velocidad de crecimiento, y a los dos años de edad se encuentran con una talla ≤ 2 DE para la media.
- *Infancia*. Una auxología anormal es el mejor parámetro para seleccionar a los niños que deben ser estudiados. Con independencia de la etiología, algunos de estos pacientes

pueden tener características fenotípicas comunes, medidas armónicas, perímetro cefálico adecuado a la edad cronológica, manos y pies pequeños (acromicria), sobrepeso moderado en relación con la talla y la edad, con acúmulo de grasa troncal. La facies que se describe como cara de muñeca o querubín puede parecer pequeña con frente amplia y prominente y raíz nasal aplanada. El cabello suele ser fino y de crecimiento lento, hay retraso del cierre de las fontanelas, así como de la erupción dental, y tienen voz aguda. La velocidad de crecimiento es lenta, con lo que la talla se desvía progresivamente de los canales de normalidad. La maduración ósea está retrasada en más de un año con respecto a la cronológica.

- *Pubertad.* Sin tratamiento, el brote puberal se suele retrasar, principalmente si se acompaña de un déficit de gonadotropinas.

En el déficit de GH adquirido suelen faltar ciertas características de los casos congénitos, como los rasgos faciales típicos ya comentados. En el inicio, muestran un crecimiento normal, para enlentecer o detener el ritmo de crecimiento posteriormente, lo que obliga a descartar una patología orgánica hipotalámico-hipofisaria. Cuando el déficit de GH es secundario a neoplasias cerebrales, irradiación craneal, meningoencefalitis o traumatismos craneales, entre otros, el cuadro clínico puede presentarse con trastornos neurológicos, visuales y endocrinológicos.

- Evaluación bioquímica.

Existen diferentes pruebas para evaluar la funcionalidad del eje GH-IGF1.

Unas se denominan 'fisiológicas', como el ejercicio físico y el registro durante el sueño espontáneo o de 24 horas. Otras, llamadas farmacológicas, estimulan con distintos fármacos (insulina, clonidina, levodopa, propranolol, arginina, ornitina, glucagón o GHRH) la secreción de GH. Como norma general, para hacer el diagnóstico de déficit de GH deben ser patológicas dos de estas pruebas. Las determinaciones de IGF1 e IGFBP3 representan una ayuda complementaria en el diagnóstico de la deficiencia de GH, y se encuentran disminuidas en los casos de déficit de GH. El test de generación de IGF1, que consiste en administrar GH subcutánea en una dosis/día de 33 µg/kg/día durante cuatro días, determinando los valores de IGF1/IGFBP3 al quinto día la tras administración de GH, puede ser de utilidad para el diagnóstico de los síndromes de insensibilidad a la GH. La falta de incremento en la respuesta asociado a valores de GH elevados orientaría a pensar en este síndrome. Asimismo, la determinación de GHBP, dado que su estructura es idéntica a la porción extracelular del receptor de la GH, también sería útil en el estudio de la resistencia a la GH, puesto que sus concentraciones plasmáticas serían un reflejo de las concentraciones tisulares del receptor de la GH y sus valores podrían estar disminuidos.

Las pruebas de estimulación de la GH pueden estar influenciadas por factores que deben tomarse en consideración para su análisis, como obesidad, hipotiroidismo e hipercortisolismo, medicación concomitante (glucocorticoides o drogas psicotrópicas) o privación psicosocial, que pueden alterar la respuesta de la GH, tanto en los test fisiológicos como en los farmacológicos. Todas las pruebas de estimulación de-

ben realizarse en ayunas, dado que la mayoría de los estímulos pueden ser bloqueados en presencia de niveles elevados de glucemia o de ácidos grasos libres. El estrés inespecífico que precede a las pruebas, habitual en los niños, puede elevar los niveles basales de GH y bloquear la posterior respuesta hormonal al estímulo.

En cuanto a la interpretación de los resultados, la dificultad para evaluar la eficiencia de las pruebas en el déficit de GH reside en que no hay un patrón que represente adecuadamente el rango, que va de déficit moderado a grave, de esta alteración. Los límites de corte para definir la normalidad han variado en el tiempo. Actualmente, en nuestro país, el punto de corte está 7,4 ng/mL. Para hacer el diagnóstico de déficit de GH, el paciente debe tener dos de pruebas de estimulación de GH con picos de respuesta por debajo del límite de normalidad; excepto en los recién nacidos, en los que una sola prueba sería suficiente.

- Estudios radiológicos.

La valoración radiológica del déficit de GH se debe iniciar con una radiografía de la mano y la muñeca izquierda que permita valorar la maduración ósea. Ésta suele estar retrasada en más de un año con respecto a la edad cronológica en el paciente con déficit de GH.

La resonancia magnética del área hipotalámico-hipofisaria permite el diagnóstico topográfico y etiológico, ya que da información en relación con el tamaño de la hipófisis, la anatomía del tallo y la posición de la hipófisis posterior. En la niñez, las características de la glándula hipofisaria en la resonancia magnética están bien establecidas,

por lo que constituye una inestimable herramienta para definir las anomalías anatómicas que se asocian con el déficit de GH. Las lesiones que se pueden observar con esta técnica diagnóstica pueden clasificarse en dos tipos: defectos del desarrollo y lesiones secundarias a enfermedades adquiridas localizadas en la región hipotalámico-hipofisaria, como malformaciones, tumores y trastornos inflamatorios o infiltrativos. En los casos en los que la etiopatogenia del déficit es genética, la adenohipófisis puede ser normal, hipoplásica o agrandada.

- Estudios genéticos.

Cada vez es más frecuente el reconocimiento de la etiología precisa de los trastornos genéticos en el déficit de GH y en el déficit combinado de hormonas hipofisarias (Tabla 1). El estudio molecular permite completar el diagnóstico etiológico, aunque no siempre es posible identificar la alteración genética. Es importante caracterizar el fenotipo del paciente para establecer relaciones con el genotipo que permitan en el futuro una mejor clasificación de estos trastornos. El estudio genético es relevante no sólo para la caracterización clínica del hipopituitarismo, sino de cara a realizar un adecuado consejo genético, y en el futuro seguramente servirá para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. En la actualidad, además, el desarrollo de técnicas de detección de mutaciones a partir de secuenciación masiva, lo que se denomina secuenciación de nueva generación (NGS: *New Generation Sequencing*), permite conocer en más casos la etiología genética.

En general, los indicadores para plantearse el estudio genético son: grave

retraso de crecimiento (talla de 3 DE por debajo de la media), especialmente si es de comienzo temprano, historia familiar de déficit y posible consanguinidad, respuesta extremadamente baja a las pruebas de estimulación de GH con niveles bajos de IGF1; pacientes con deficiencia combinada; y asociación de otros síndromes con incidencia familiar.

Tratamiento

El tratamiento con hormona de crecimiento (GH) se inició hace más de 50 años con hormona obtenida de la pituitaria de cadáveres humanos. Desde 1985 se comenzó a utilizar la GH recombinante, obtenida mediante bioingeniería genética que ha permitido, con las pautas de tratamiento actuales, mejorar considerablemente el tratamiento del déficit de GH.

El principal objetivo de la terapia en el déficit de GH en el niño es la normalización de la talla durante la niñez, conseguir que los pacientes alcancen una talla adulta lo más normal posible y evitar las consecuencias psicológicas negativas derivadas de una estatura baja.

- Posología y forma de administración. La GH se administra por vía subcutánea, diariamente y de preferencia por la noche. La dosis terapéutica en el déficit de GH con GH diaria es de 25-50 µg/kg/día (0,025-0,050 mg/kg/día).

Actualmente, también están en fase de desarrollo avanzadas hormonas de crecimiento de acción prolongada (*Long-Acting Human Growth Hormone*). De hecho, ya hay algunas aprobadas por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), por lo que en breve estarán disponibles para su uso en nuestro país. La administración de éstas es también subcutánea, pero con dosificación se-

manal. Los resultados de los ensayos clínicos parecen mostrar una farmacocinética, una farmacodinamia y una biodisponibilidad adecuadas, y con eficacia similar a la diaria.

El tratamiento con GH debe mantenerse hasta que el paciente alcance la talla adulta, entendiendo por tal cuando la velocidad de crecimiento es inferior a 2 cm/año o cuando se comprueba la fusión de las epífisis de los huesos largos.

En general, en los niños diagnosticados y, por tanto, tratados con prontitud, el *catch-up* de crecimiento es excelente (Fig. 4), aunque puede estar afectado por diferentes variables, como el peso al nacer, la edad de inicio del tratamiento, el grado de la deficiencia, la duración del tratamiento, el cumplimiento del tratamiento, la talla al inicio del tratamiento, así como al inicio de la pubertad.

En los pacientes que han recibido irradiación del eje hipotalámico-hipofisario, el tratamiento con GH debe iniciarse lo antes posible. Sin embargo, debido a que el riesgo de recaída se reduce tras dos años de tratamiento oncológico, en general, la administración de GH se difiere hasta entonces. Cabe señalar que el déficit de GH puede, asimismo, desarrollarse como un efecto adverso de la quimioterapia, especialmente cuando ésta se administra por vía intratecal, incluso sin asociación de radiación.

- Vigilancia del tratamiento. El seguimiento debería ser cada 3-6 meses. La respuesta en el crecimiento (incremento de la talla y la velocidad de crecimiento) es el parámetro más importante en la monitorización. También es útil, para garantizar el cumplimiento y la seguridad, la valoración de los niveles de IGF1 e IGFBP-3.

- Seguridad y efectos secundarios. La tolerancia es, en general, excelente, y no existen con las dosis aconsejadas efectos secundarios de importancia. Entre las complicaciones, aunque raras, del tratamiento con GH cabe destacar la presencia de lipoatrofia, lipohipertrfia o eritema en la piel en las zonas de inyección cuando no se realiza una rotación de éstas, aumento del número, tamaño o pigmentación de nevus, hipertensión intracraneal benigna, ginecomastia prepuberal, artralgia y edema, hipotiroidismo transitorio, hiperglucemia e intolerancia a la glucosa. La terapéutica con GH recombinante puede inducir una insuficiencia tiroidea parcial, por inhibición a través de la somatostatina de la TRH con disminución secundaria de la TSH o por aumento de la conversión periférica de la tiroxina en triyodotironina, de lo que se deduce la necesidad de monitorizar periódicamente las hormonas tiroideas. El tratamiento con GH está contraindicado en pacientes con síndromes y enfermedades con un riesgo incrementado de fragilidad cromosómica, como síndrome de Down, síndrome de Bloom, anemia de Fanconi y neurofibromatosis de tipo 1.
- Otras indicaciones del tratamiento con GH. El tratamiento con GH está autorizado en Europa, además de en el déficit de GH, en el síndrome de Turner, en la insuficiencia renal crónica, en el síndrome de Prader-Willi, en el niño pequeño para la edad gestacional que no recupera crecimiento, en las alteraciones del gen *SHOX* y en el síndrome de Noonan. En Estados Unidos, la *Food and Drug Administration* (FDA) ha aprobado la utilización de la GH en la talla baja idiopática.
- Reevaluación del déficit de GH diagnosticado en la infancia. El déficit de

GH puede persistir en la etapa adulta, por lo que el paciente, al finalizar su crecimiento, debe ser reevaluado, debido a que la GH, además de su acción en el crecimiento, tiene un importante papel en el metabolismo. Esta evaluación se debe realizar siguiendo los criterios de los consensos de transición y utilizando los puntos de corte en las pruebas del déficit de GH en el adulto. Las pruebas de estimulación de GH deberían realizarse entre uno y tres meses después de haber finalizado el tratamiento. Además de evaluar la GH e IGF1, se deben valorar las otras hormonas hipofisarias. De persistir el déficit, se realizará la transferencia del paciente a la consulta de endocrinología de adultos para continuar su tratamiento hormonal sustitutivo.

Otras alteraciones del eje GH-IGF1

Los trastornos del eje GH-IGF1 pueden estar en diferentes niveles: déficit de síntesis, de secreción e insensibilidad de los receptores, tanto de la GH como de los IGF.

Síndrome de la GH bioinactiva. Se sospecha la existencia de una GH bioinactiva cuando existe un patrón de crecimiento deficitario con respuesta normal de la GH en las pruebas de estimulación y valores bajos de IGF1. El tratamiento hormonal eleva el IGF1 y restaura la velocidad de crecimiento, lo que permite establecer el diagnóstico diferencial con la resistencia periférica a la GH. En estos pacientes se han encontrado mutaciones en heterocigosis en el gen *GH1* que ocasionan la GH anormal.

Alteraciones con insensibilidad a la GH:

- Síndrome de insensibilidad a la GH, resistencia periférica a la GH o síndrome de Laron. Es una enfermedad rara, de herencia autosómica recesiva, que se

caracteriza por una talla baja extrema y un fenotipo clínico similar a la deficiencia clásica de GH. Presentan niveles elevados de GH con bajas concentraciones de péptidos dependientes de GH (IGF1 e IGFBP3). El defecto molecular se encuentra en el gen del receptor de la GH, por lo que la determinación plasmática de GHBP puede ser de utilidad. En la actualidad pueden ser tratados con IGF1 recombinante.

- Deficiencia en la vía de señalización del *RGH*: se caracteriza por fallo del crecimiento posnatal y alteración del sistema inmune. Presenta GH elevada, niveles bajos de ALS, IGF1 e IGFBP3, y GHBP normal. Está causada por mutaciones en *STAT5B*. La insensibilidad a la GH y la inmunodeficiencia asociada se deben a una alteración en la vía de señalización intracelular del receptor de GH, específicamente en el sistema JAK/STAT.
- Deficiencia de IGF1 o de su receptor. Retraso del crecimiento importante, fallo del crecimiento prenatal y posnatal, microcefalia, sordera neurosensorial y retraso psicomotriz se han asociado a mutaciones en el gen *IGF1*. Estos pacientes no responden al tratamiento con GH, pero sí son candidatos a tratamiento con IGF1. En el caso del gen del receptor de IGF1, las mutaciones conducen a una resistencia al IGF1 que conlleva retraso de crecimiento intrauterino y posnatal.
- Deficiencia de IGFALS: presentan un retraso de crecimiento leve-moderado, aunque la deficiencia completa de ALS se caracteriza por presentar unos niveles muy bajos de IGF1 e IGFBP3.
- Deficiencia de PAPP-A2: cuadro clínico descrito recientemente. Es de herencia

autosómica recesiva. Los pacientes descritos presentan retraso de crecimiento leve a moderado, altas concentraciones en el suero de IGF1, IGFBP3, IGFBP5 y ALS, e indetectables de PAPP-A2, aunque los niveles de IGF1 bioactiva son muy bajos. No muestran signos de displasia esquelética, aunque los huesos largos son delgados y se observa una disminución de la mineralización ósea. Se está evaluando la eficacia del tratamiento con IGF1.

Deficiencia de TSH

El hipotiroidismo central se caracteriza por unas concentraciones de tiroxina libre bajas y una concentración de TSH baja o normal, ocasionalmente incluso se puede observar ligeramente elevada debido a la secreción de TSH biológicamente inactiva. Los valores de triyodotironina (T3) son normales en la mayoría de los pacientes.

Los signos y síntomas de la deficiencia de tirotropina son similares a los que se observan en el hipotiroidismo primario, aunque menos graves, debido a que suele haber una secreción residual de TSH. El hipotiroidismo puede condicionar retraso del crecimiento, de la maduración ósea y de la dentición.

La presentación aislada de deficiencia aislada de TSH es muy rara y se debe a mutaciones en el gen del receptor de TRH o en el gen *TSH β* .

Deficiencia de ACTH

La deficiencia de ACTH puede observarse como parte del cuadro clínico de déficit hormonal múltiple. Se podría considerar la más grave de las deficiencias hormonales de la hipófisis anterior, ya que, ante una enfermedad incurrente, hipertermia o cirugía, el paciente podría presentar una crisis su-

prarrenal con hiponatremia grave y choque hipovolémico, e incluso con peligro vital si no se diagnostica y trata adecuadamente. Los síntomas de la deficiencia de cortisol son letargo, fatiga, palidez cutaneomucosa y dolor abdominal inespecífico. Puede haber hipoglucemia asociada.

Los casos de deficiencia aislada son infrecuentes y se han asociado con alteraciones genéticas. Se han descrito mutaciones en pacientes obesos con déficit aislado de ACTH en el gen *POMC* y en el gen *PC1*.

Deficiencia de prolactina

La dopamina es el inhibidor fundamental de la prolactina. Cuando una enfermedad afecta al hipotálamo y la hipófisis, o en el caso de compresión o interrupción del tallo hipofisario, se pueden alterar los niveles de prolactina. Se puede observar hipoprolactinemia en el paciente que presenta alteraciones en genes de transcripción hipofisaria, como *POU1F1*, y que condicionan déficit hormonal múltiple, y en los que presenten una afectación estructural de la región hipofisaria. La deficiencia aislada de prolactina es una situación rara.

Deficiencia de gonadotropinas

El cuadro clínico está determinado fundamentalmente por el sexo y por la edad en el que se desarrolla. Los varones con hipogonadismo hipogonadótropo congénito, debido a la deficiencia de andrógenos en el tercer trimestre del feto, pueden presentar criptorquidia unilateral o bilateral con micropene (Fig. 3). En la pubertad puede fallar el inicio y/o la evolución característica de los caracteres sexuales. En el varón se observa, en la mayoría de los casos, una falta de progresión del volumen testicular, y se puede incluso apreciar un hábito eunucoide, mientras que, en las niñas, se observa falta de progresión del desarrollo

puberal de la mama y amenorrea primaria. En ambos, el crecimiento prepuberal es normal y se enlentece en la pubertad, con fallo del estirón y retraso de la maduración ósea.

Déficit múltiple de hormonas hipofisarias

El déficit múltiple de hormonas hipofisarias se define como la deficiencia de GH asociada a la de una o más hormonas hipofisarias. Diferentes factores de transcripción que intervienen en el desarrollo y la diferenciación de los distintos tipos celulares hipofisarios se han asociado con este cuadro clínico (Tabla 1, Fig. 2). Usualmente se presenta en la infancia con hipoglucemia, como resultado de la combinación del déficit de ACTH que conduce a hipocortisolismo, y déficit de GH. En el varón, el micropene, producto de la deficiencia prenatal de LH, hipoglucemia e ictericia, es prácticamente sugestivo del diagnóstico (Tabla 2, Fig. 3). El hipotiroidismo de origen hipofisario puede estar presente, aunque suele tener una presentación posterior. Los déficits hormonales relacionados con la alteración de la hipófisis posterior también deben tomarse en consideración.

Debe realizarse una correcta monitorización y tratamiento de los diferentes déficits hormonales asociados (tiroxina, cortisol, hormonas sexuales y hormona antidiurética), por lo que, si existe déficit de TSH, se administrará hormona tiroidea en dosis sustitutivas. La dosis de levotiroxina es similar a la utilizada en el hipotiroidismo primario congénito. Se debe confiar en lograr concentraciones de tiroxina libre en el tercio superior de lo normal, en lugar de en los niveles de TSH, al decidir sobre los ajustes de dosis. Los bebés con colestasis pueden necesitar dosis más altas de hidrocortisona y levotiroxina debido a la malabsorción. El déficit de gonadotropinas suele diagnosticarse tardíamente, a excepción de los ca-

sos en que el varón presenta criptorquidia y micropene. En la pubertad se estudiará el eje hipofisario-gonadal, y el tratamiento sustitutivo con esteroides gonadales se puede indicar a los 12-13 años en las niñas y entre los 14 y 16 años en el varón. En los pacientes en los que se sospecha déficit de ACTH, debe explorarse el eje corticotropo; de confirmarse, la dosis de hidrocortisona sustitutiva no debe superar los 10 mg/m²/día y, durante las enfermedades intercurrentes, fiebre o procesos operatorios, se debe duplicar la dosis. En caso de vómitos, el niño debe acudir a un servicio de urgencias para tratamiento parenteral. En el caso de hipopituitarismo congénito de presentación neonatal, se debe considerar como una emergencia neonatal, y es crucial el tratamiento con hidrocortisona para corregir la hipoglucemia. El reemplazo de glucocorticoides debe iniciarse antes que el reemplazo de hormona tiroidea, debido al riesgo de que la restauración de un estado eutiroides pueda desestabilizar a un paciente con deficiencia de ACTH. En cuanto al tratamiento del déficit de GH en este tipo de pacientes, el esquema terapéutico y el seguimiento son similares a los del paciente con déficit aislado de GH, y la respuesta al tratamiento suele ser excelente.

En conclusión, y en relación con el hipopituitarismo congénito, debemos estar alerta, ya que puede ser una situación grave con peligro vital para el recién nacido. El diagnóstico a menudo se retrasa hasta que se desarrolla un fallo en el crecimiento del niño, a pesar de signos reveladores, como hipoglucemia e ictericia en los recién nacidos. Es importante conocer la combinación de hallazgos prenatales, perinatales y posnatales que sugieren el diagnóstico. Estos hallazgos incluyen antecedentes familiares, anomalías cerebrales u oculares, presentación de nalgas, micropene, hipoglucemia y colestasis. Ante la sospecha, deben evaluarse los

ejes hipofisarios, con especial atención al de la GH, al adrenocortical y al tiroideo. La resonancia magnética en busca de alteraciones orgánicas hipotalámico-hipofisarias y los estudios genéticos completarán la sistemática diagnóstica. El objetivo es iniciar la sustitución hormonal de los ejes afectados. El manejo requiere el trabajo en equipo interdisciplinar, que incluye perinatólogos, neonatólogos, endocrinólogos pediátricos, genetistas e, incluso, neurólogos y oftalmólogos.

Bibliografía

- Gregory LC, Dattani MT. The Molecular Basis of Congenital Hypopituitarism and Related Disorders. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Jun 1;105(6):dgz184.
- Andrade AC, Jee YH, Nilsson O. New genetic diagnoses of short stature provide insights into local regulation of childhood growth. *Horm Res Paediatr* 2017; 88: 22-37.
- Giordano M. Genetic causes of isolated and combined pituitary hormone deficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2016; 30: 679-91.
- Castro-Feijóo L, Quinteiro C, Loidi L, Barreiro J, Cabanas P, Arévalo T, et al. Genetic basis of short stature. *J Endocrinol Invest* 2005; 28 (5 Suppl): S30-7.
- Cohen LE. Genetic disorders of the pituitary. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012; 19: 33-9.
- Bancalari RE, Gregory LC, McCabe MJ, Dattani MT. Pituitary gland development: an update. *Endocr Dev* 2012; 23: 1-15.
- Higham CE, Johannsson G, Shalet SM. Hypopituitarism. *Lancet* 2016; 388: 2403-15.

- Bando H, Urai S, Kanie K, Sasaki Y, Yamamoto M, Fukuoka H, et al. Novel genes and variants associated with congenital pituitary hormone deficiency in the era of next-generation sequencing. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 1008306.
- Ranke MB, Wit JM. Growth hormone - past, present and future. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14: 285-300.
- Castro-Feijóo L, Peinó R, Lage M, Quinteiro C, Loidi L, Barreiro J, et al. Therapeutic optimization of growth hormone deficiency in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 17 (Supl 3): 401-10.
- Rosenfeld RG. The future of growth-promoting therapy. *Growth Horm IGF Res* 2016; 28: 43-5.
- Castro Feijóo L, Pombo M. Hipopituitarismo. En Cruz M, ed. *Tratado de Pediatría*. 11 ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2014. p. 1213-23.
- Mehta A, Hindmarsh PC, Mehta H, Turton JP, Russell-Eggitt I, Taylor D, et al. Congenital hypopituitarism: clinical, molecular and neuroradiological correlates. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 71: 376-82.
- Rodríguez Contreras F., Campos Barros A, González Casado I. Actualización del hipopituitarismo congénito. Aspectos clínicos y genéticos. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2018; 9 (Supl 1): S30-9.
- Bosch i Ara L, Katugampola H, Dattani MT. Congenital hypopituitarism during the neonatal period: epidemiology, pathogenesis, therapeutic options, and outcome. *Front Pediatr* 2021; 8: 600962.
- Parks JS. Congenital hypopituitarism. *Clin Perinatol*. 2018; 45: 75-91.
- Xatzipsalti M, Voutetakis A, Stamoyannou L, Chrousos GP, Kanaka-Gantenbein C. Congenital hypopituitarism: various genes, various phenotypes. *Horm Metab Res* 2019; 51: 81-90.

Diabetes insípida central

Amaya Vela, Gema Grau, Amaya Rodríguez, Itxaso Rica

Sección de Endocrinología Infantil

Hospital Universitario de Cruces. Barakaldo. Vizcaya

Facultad de Medicina. Departamento de Pediatría. UPV/EHU

Barakaldo. Vizcaya

Diabetes insípida central

Es una enfermedad caracterizada por incapacidad (parcial o total) para concentrar la orina por alteración en la secreción de la hormona antidiurética (ADH). La poliuria es el síntoma principal, y se define como un volumen de orina superior a 150 ml/kg/24 horas en neonatos, 100 ml/kg/24 horas hasta los 2 años y 50 ml/kg/24 horas hasta la edad adulta ⁽¹⁾. La prevalencia se estima alrededor de 1:25.000 y es similar en ambos sexos.

La ADH se produce en las neuronas de los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo. Los cambios de osmolaridad plasmática son el mayor estímulo de la ADH.

Etiología: las causas de diabetes insípida central son numerosas. Aunque el porcentaje de diabetes insípida idiopática es cada vez menor, asciende a un 30-35% según las series ⁽²⁾.

Origen tumoral: dentro de los tumores, el craneofaringioma es el tumor más frecuente en niños y la diabetes insípida central puede aparecer antes de que se opere el tumor (aproximadamente entre el 8 y el 35%), aunque es más frecuente tras la cirugía, cuando supera el 80% ⁽³⁾. Los germinomas, que son el 2-3% de los tumores cerebrales, comienzan como diabetes insípida central con o sin pubertad precoz ⁽⁴⁾.

Histiocitosis de las células de Langerhans: puede afectar a cualquier órgano, pero son los huesos (80%), la piel (33%) y la hipófisis (25%) los más frecuentes ⁽⁵⁾. La diabetes insípida es la secuela endocrina más frecuente de esta enfermedad, y ocurre en el 10-20% de todos los pacientes ⁽⁶⁾. La búsqueda de lesiones extracraneales mediante serie ósea, radiografía de tórax, y estudio de la piel, el oído, la nariz y la garganta es imprescindible.

Traumatismo: los traumatismos craneales que producen una sección o compresión del tallo hipofisario y del infundíbulo produ-

cen una diabetes insípida⁽⁷⁾, pero más frecuentes son los casos de diabetes insípida tras la cirugía de tumores, sobre todo del craneofaringioma.

Genética: alteraciones en el gen del complejo vasopresina-neurofisisina, que se localiza en el cromosoma 20, pueden provocar déficit de ADH total o parcial o una reducción de su acción biológica. Aunque en la mayoría de los casos la herencia es autosómica dominante, también se han publicado casos ligados al cromosoma X y autosómicos recesivos⁽⁸⁾, y suponen aproximadamente el 5% de las causas de diabetes insípida central.

Autoinmune: la hipofisitis está descrita dentro de un cuadro de enfermedad poliglandular o de forma aislada. Es frecuente su asociación con otros déficits hormonales. El engrosamiento del tallo hipofisario y el aumento del tamaño hipofisario son los signos más frecuentes, si bien la enfermedad puede presentarse sin este hallazgo, por lo menos en el inicio del cuadro⁽⁹⁾. Marcadores bioquímicos de autoinmunidad, como anticuerpos anti-ADH, no están disponibles en la práctica clínica y su presencia se desconoce si es causa o consecuencia de la destrucción de la glándula⁽¹⁰⁾.

Malformaciones congénitas cerebrales, como la displasia septoóptica o la holoprosencefalia, son causas frecuentes de diabetes insípida central.

Clínica: la poliuria y la polidipsia son los síntomas fundamentales, pero su intensidad es muy variable y depende fundamentalmente del grado de déficit de ADH. La diabetes insípida central suele comenzar de forma brusca. La nicturia está prácticamente presente siempre, y la apetencia por agua fría y no por otros líquidos es un dato fundamental en el diagnóstico diferencial con la polidipsia primaria. Algunos pacien-

tes presentan enuresis. Es frecuente la pérdida de peso o la escasa ganancia ponderal, la cual justificaría el fallo de medro en estos pacientes⁽¹¹⁾, aunque hay que tener en cuenta que puede haber otros déficits hormonales hipofisarios acompañantes.

En niños pequeños, si se les impide el acceso a los líquidos, pueden aparecer episodios de agresividad, irritabilidad y deshidratación.

Evaluación diagnóstica: es esencial documentar el volumen de orina de 24 horas para confirmar la poliuria. La forma de instauración brusca y la apetencia de agua fría orienta hacia una diabetes insípida central. Hay que preguntar de forma directa por el antecedente familiar de poliuria. El antecedente de traumatismo craneal, alteraciones de la línea media o alteraciones morfológicas en la resonancia magnética craneal nos orientarán hacia una diabetes insípida central. Hay que realizar una analítica con glucosa, urea, sodio, y osmolaridad plasmática y urinaria, así como niveles de hormonas tiroideas y cortisol. Las pruebas diagnósticas se basan en la capacidad de reabsorción de agua del riñón tras aumentar la osmolaridad, como el **test de restricción hídrica** (Tabla 1), que, aunque hay diferentes protocolos⁽¹²⁾, hay que realizarlo de forma estricta y con un cuidado exquisito hacia el paciente. Antes del test, hay que determinar la osmolaridad y el sodio plasmático, y, si son superiores a 300 mOsm/kg y a 147 mEq/L, respectivamente, no sería necesaria la realización de la prueba.

Hay unos valores clave para la interpretación del test de restricción hídrica (Tabla 2). La determinación de **ADH y copeptina** debe valorarse con la osmolaridad plasmática. La copeptina es el segmento carboxi-terminal del péptido precursor de la ADH. La regulación de ambas es idéntica y se controla por la osmolaridad plasmática, así

Tabla 1. Test de restricción hídrica.

1. Pesar y explorar al paciente. Determinar los niveles de ADH, coceptina, sodio, y osmolaridad plasmática y urinaria
2. Monitorizar de forma horaria el peso, la temperatura, la presión arterial, la sensación de sed y la osmolaridad. La restricción hídrica se mantendrá durante un máximo de 17 horas Se suspenderá la prueba si: • Pérdida de peso de más del 3% en mayores o del 5% en pequeños. • Sed insoportable por parte del paciente • Estabilización de la osmolaridad urinaria en tres determinaciones • Osmolaridad urinaria superior a 850 mOsm/kg o de 500 mOsm/kg en niños menores de 3 meses • Osmolaridad plasmática superior a 305 mOsm/kg y/o sodio superior a 148 mEq/L, ya que descarta el diagnóstico de poliuria primaria.
3. Administrar vasopresina acuosa subcutánea (10 mU/kg). Si la osmolaridad urinaria aumenta el 50% a las dos horas, se puede establecer el diagnóstico de diabetes insípida central

Tabla 2. Interpretación del test de restricción hídrica.

	Tras dieta seca	Tras DDAVP	Diagnóstico
Osmolaridad orna (mOsm/kg)	<300	>850	DIC
Osmolaridad orna (mOsm/kg)	<300	<300	DIN
Osmolaridad orna (mOsm/kg)	300-850	<800	DIC, DIN, PP
DDAVP: desmopresina; DIC: diabetes insípida central; DIN: diabetes insípida nefrótica; PP: polidipsia primaria.			

como el volumen y la tensión arterial. Las ventajas de la coceptina ⁽¹⁾ son que se necesita una pequeña muestra, es más estable y los resultados analíticos son rápidos, pero todavía no hay datos claros en niños. La realización de la **resonancia magnética** es mandatoria.

Tratamiento

El fármaco de elección en el tratamiento de la diabetes insípida central es la desmopresina, que es un análogo sintético de la ADH (cambio de aminoácidos en las posiciones 1 y 8) con menor efecto vasopresor y duración más prolongada ⁽¹³⁾. Se puede administrar de forma oral, intranasal, parenteral y sublingual. Con la administración oral o intranasal se consigue la máxima concentración plasmática casi una hora después de la administración, y la duración varía

de seis a 18 horas. Con dosis mayores se obtiene mayor efecto y de mayor duración. Existe una gran variabilidad individual de respuesta al tratamiento ⁽¹⁴⁾. El problema de la administración intranasal es la variabilidad de la absorción, dependiendo de la forma de administración y del estado de la mucosa nasal (en situaciones de rinitis, aumento de la mucosidad, la absorción es claramente menor), por lo que la forma oral se ha convertido en la vía de administración ideal en la infancia.

Los requerimientos diarios varían: con la administración oral la dosis es de 100 a 1.200 µg/día; con la administración sublingual, de 1-5 µg/kg/día; con el spray nasal, de 10-30 µg/día; y con la solución intranasal, de 10-40 µg/día repartidos en 2-3 dosis. La administración parenteral en dosis de 0,1-1 µg requiere una monitorización estrecha

del sodio plasmático y es preferible para pacientes muy pequeños o inconscientes.

El riesgo de hiponatremia dilucional es raro, salvo en lactantes o en pacientes con adiposia o hipodipsia ⁽¹⁵⁾ a los que se administre agua de forma innecesaria y sin control, pero hay que tenerlo en cuenta. Es esencial educar a los pacientes y a las familias sobre los signos y síntomas de intoxicación acuosa, y los requerimientos mínimos de líquidos en cada paciente.

Bibliografía

1. Patti G, Ibba A, Morana G, Napoli F, Fava D, Di Iorgi N, et al. Central diabetes insipidus in children: diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2020; 34: 101440.
2. Di Iorgi N, Allegri AEM, Napoli F, Calcagno A, Calandra E, Fratangeli N, et al. Central diabetes insipidus in children and young adults: etiological diagnosis and long-term outcome of idiopathic cases. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 1264-72.
3. Larijani B, Bastanhagh MH, Pajouhi M, Shadab FK, Vasigh A, Agakhani S. Presentation and outcome of 93 cases of craneopharyngioma. *Eur J Cancer Care* 2003; 13: 11-5.
4. Yoon SC, Shin CH, Yang SW, Lee SY. Clinical and radiological features of pituitary stalk lesions in children and adolescents. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2014; 19: 202-7.
5. Grois N, Fahner B, Arceci RJ, Henter JL, McClain K, Lassmann H, et al. Central nervous system disease in Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr* 2010; 156: 873-81.
6. Prosch H, Grois N, Prayer D, Waldhauser F, Steiner M, Minkov M, Gadner H. Central diabetes insipidus as presenting symptom of Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 43: 594-9.
7. Tudor RM, Thompson CJ. Posterior pituitary dysfunction following traumatic brain injury; review. *Pituitary* 2019; 22: 296-304.
8. García-Castaño A, Madariaga L, Pérez de Nanclares G, Vela A, Rica I, Gaztambide S, et al. Forty-one individuals with mutations in the AVP-NP11 gene associated with familial neurohypophyseal diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105: 1-7.
9. Weimann E, Mölenkamp G, Böhles HJ. Diabetes insipidus due to hypophysitis. *Horm Res* 1997; 47: 81-4.
10. Maghnie M, Ghirardello S, De Bellis A, di Iorgi N, Ambrosini L, Secco A, et al. Idiopathic central diabetes insipidus in children and young adults is commonly associated with vasopressin-cells antibodies and markers of autoimmunity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65: 470-8.
11. Ghirardello S, Malattia C, Scagnelli P, Maghnie M. Current perspective on the pathogenesis of central diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 18: 631-45.
12. Gubbi S, Hannah-Shmouni F, Koch CA, Verbalis JG. Diagnostic testing for diabetes insipidus. *Endotex (Internet)* 2000. Last update 10 Feb, 2019. PMID: 30779536.
13. Patti G, Napoli F, Fava D, Casali E, Di Iorgi N, Maghnie M. Approach to the

- pediatric patient: central diabetes insipidus. *J Clin Endoc Metab* 2022, 107: 1407-16.
14. Kim RJ, Malattia C, Allen M, Moshang T, Maghnie M. Vasopressin and desmopressin in central diabetes insipidus: adverse effects and clinical considerations. *Ped Endocrinol Rev* 2004; 2 (Suppl 1): S115-23.
 15. Di Iorgi N, Morana G, Napoli F, Allegri AEM, Rossi A, Maghnie M. Management of diabetes insipidus and adipd-sia in the child. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015; 29: 415-36.

Estudios radiológicos en la diabetes insípida central: indicaciones y hallazgos

Jordi Muchart López

*Responsable de Neuroradiología Pediátrica
Servicio de Diagnóstico por la Imagen
Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona*

La diabetes insípida central es un cuadro clínico complejo que puede estar causado por una gran variedad de alteraciones que afectan al eje hipotalámico-hipofisario. En concreto, las áreas que pueden verse afectadas incluyen los osmorreceptores hipotalámicos, los núcleos supraópticos o paraventriculares, la eminencia media del hipotálamo, el infundíbulo y el tallo hipofisario o la neurohipófisis.

Dentro de las pruebas complementarias para el diagnóstico etiológico de la diabetes insípida central, la resonancia magnética (RM) es una técnica fundamental y en muchos pacientes mostrará hallazgos patológicos, por lo que se recomienda en el estudio clínico de este grupo de pacientes.

La RM es la técnica de imagen más sensible y específica para la valoración del sistema nervioso central y permite diagnosticar gran parte de las lesiones congénitas o adquiridas que pueden condicionar una diabetes insípida central, pero requiere un protocolo de adquisición específico. El estudio de RM para su valoración tiene que ser dirigido, ya que se necesitan un estudio anatómico muy preciso de esta región y unas características mínimas de adquisición exigentes (estudio de la región hipofisaria e hipotalámica con un grosor de corte muy fino para ver el máximo detalle y, al mismo tiempo, un estudio cerebral completo). En general, en pacientes menores de 6 años, puede requerir sedación o anestesia (Tabla 1).

Tabla 1. Ejemplo de protocolo de resonancia magnética.

Secuencias centradas en la región hipofisaria-hipotalámica	Sagital en T ₁ FSE Coronal en T ₁ FSE Coronal en T ₂ FSE Sagital en T ₂ de alta resolución Opcional: administrar contraste
Secuencias de todo el encéfalo	Volumétrico en 3D en T ₁ de alta resolución Opcional: completar un estudio cerebral completo y contraste

Lo primero que tendremos que comprobar es que el estudio sea de suficiente calidad y que incluya un mínimo de secuencias con alta resolución espacial. A continuación, debemos identificar la adenohipófisis y la neurohipófisis en su localización normal en la silla turca y la correcta disposición del tallo hipofisario hasta el suelo del tercer ventrículo en el receso infundibular, justo posterior e inferior al quiasma. Para identificar estas estructuras, una muy buena opción es valorar una imagen sagital justo en la línea media (Figura 1), tanto en secuencias potenciadas en T_1 (donde identificaremos fácilmente la neurohipófisis por su alto contenido proteico) como en T_2 (especialmente secuencias altamente potenciadas en T_2 y con grosor submilimétrico, óptimas para medir el grosor del tallo hipofisario). Es importante recordar que la apariencia normal de la región hipofisaria cambia con la edad, especialmente el tamaño de la adenohipófisis, y también el grosor del tallo. No podemos olvidarnos de valorar toda la región hipotalámica, más fácil en adquisiciones o reconstrucciones axiales o coronales, ni todo el resto del encéfalo, para identificar posibles anomalías que puedan formar parte de un cuadro más amplio, especialmente si existe retraso del neurodesarrollo.

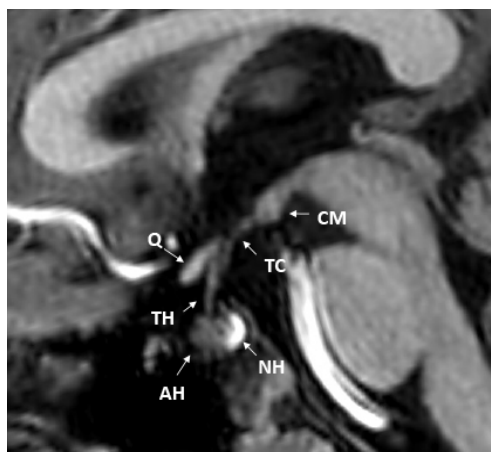


Figura 1. Adquisición TSE T1 en el plano sagital en la línea media.

AH: adenohipófisis; CM: cuerpo mamilar; NH: neurohipófisis; Q: quiasma; TC: *tuber cinereum*; TH: tallo hipofisario.

Los hallazgos patológicos serán distintos en función de cada afectación y requieren una valoración radiológica específica teniendo en cuenta la edad, el contexto clínico del paciente y los hallazgos por imagen en las diferentes secuencias (Tabla 2).

Como resumen, los objetivos docentes de la ponencia son:

Tabla 2. Principales etiologías de la diabetes insípida central en pediatría valorables por resonancia magnética.

Congénitas	Anomalías del desarrollo de estructuras de la línea media Neurohipófisis ectópica Displasia septoóptica Hamartoma hipotalámico
Adquiridas	Procesos neoformativos/expansivos • Histiocitosis de células de Langerhans • Craneofaringioma • Germinomas • Glioma hipotálamo-quiasmático Procesos inflamatorios/infecciosos Lesiones traumáticas

1. Identificar si técnicamente es un estudio suficiente para la valoración de la región hipofisaria e hipotalámica.
2. Reconocer la anatomía normal en la RM de la región hipofisaria e hipotalámica. Familiarizarse con las secuencias más habituales.
3. Conocer la apariencia por RM de las lesiones congénitas y adquiridas más frecuentes que pueden causar diabetes insípida central.

Bibliografía

- Adams C, Farrell TP, O'Shea A, O'Hare A, Thornton J, Power S, et al. Neuroimaging of central diabetes insipidus—when, how and findings. *Neuroradiology* 2018; 60: 995-1012.
- Maghnie M, Cosi G, Genovese E, Manca-Bitti ML, Cohen A, Zecca S, et al. Central diabetes insipidus in children and young adults. *N Engl J Med* 2000; 343: 998-1007.
- Patti G, Napoli F, Fava D, Casalini E, Di Iorgi N, Maghnie M. Approach to the pediatric patient: central diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab* 2022; 107: 1407-16.
- Saleem SN, Said AH, Lee DH. Lesions of the hypothalamus: MR imaging diagnostic features. *Radiographics* 2007; 27: 1087-108.

Actualización en el hiperparatiroidismo primario

Manuel Muñoz Torres

UGC de Endocrinología y Nutrición

Hospital Universitario Clínico San Cecilio

Departamento de Medicina. Universidad de Granada

El hiperparatiroidismo primario es una enfermedad endocrinológica caracterizada por una secreción excesiva de hormona paratiroidea que produce generalmente hipercalcemia y un conjunto de manifestaciones clínicas variables.

El hiperparatiroidismo primario es muy común y frecuentemente asintomático en los adultos (incidencia de 1 de cada 1.000, y el tercer trastorno endocrino más común después de la diabetes mellitus y el hipertiroidismo). En cambio, es muy raro en los niños, con una incidencia estimada de 2-5 de cada 100.000, y a menudo se asocia con daños en los órganos diana, como nefrocalcinosis, nefrolitiasis y complicaciones esqueléticas. La gravedad de la enfermedad en los niños se ha relacionado con el retraso en el diagnóstico debido a la falta de medición de los niveles de calcio y hormona paratiroidea cuando se investiga a niños con molestias inespecíficas. La hipercalcemia asintomática también puede ser descubierta incidentalmente en algunos casos infantiles.

La mayoría de los casos (95%) de hiperparatiroidismo primario son esporádicos, sin un factor etiológico identificable. Sin embargo, en la edad pediátrica, las formas familiares son comunes. En estos casos, es posible distinguir formas sindrómicas (síndromes de neoplasia endocrina múltiple) o de hiperparatiroidismo primario aislado (síndromes de hipercalcemia hipocalciúrica familiar) con mutaciones genéticas bien identificadas.

El perfil bioquímico del hiperparatiroidismo primario se caracteriza por hipercalcemia y concentraciones de hormona paratiroidea elevadas o inapropiadamente normales. La paratiroidectomía es el único tratamiento definitivo para el hiperparatiroidismo primario, aunque algunos pacientes no son candidatos a la cirugía o rechazan la intervención. Los criterios de paratiroidectomía en las formas asintomáticas se han establecido en consensos internacionales (Tabla 1). El tratamiento médico con el calcimimético cinacalcet ha demostrado normalizar la calcemia en un elevado porcentaje de casos en sujetos

Tabla 1. Criterios de paratiroidectomía en pacientes asintomáticos.

Criterio	Valor
Edad	< 50 años
Calcio sérico	1mg/dl > LSN
Afectación ósea	DMO (DXA): T-score CL, CT, CF o RD < -2,5 DE Fractura vertebral: radiología simple, TC, RM, VFA
Afectación renal	FG < 60 ml/min Calciuria > 400 mg/24 h Nefrolitiasis o nefrocalcinosis (radiología simple, ecografía, TC)
CF: cuello femoral; CL: columna lumbar; CT: cadera total; DE: desviación estándar; DMO: densidad mineral ósea; DXA: absorciometría con rayos X de doble energía; FG: filtrado glomerular; LSN: límite superior de la normalidad; RD: radio distal; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada; VFA: <i>Vertebral Fracture Assessment</i> .	

adultos. En población pediátrica, los datos son limitados, aunque prometedores.

Bibliografía

- Muñoz-Torres M, García-Martín A. Primary hyperparathyroidism. Med Clin (Barc) 2018; 150: 226-32.
- Muñoz Garach A, García Martín, Muñoz Torres M. Alteraciones del metabolismo fosfocálcico. Hipercalcemia. Hiperparatiroidismo. Medicine 2016; 12: 893-9.
- El Allali Y, Hermetet C, Bacchetta J, Amouroux C, Rothenbuhler A, Porquet-Bordes V, et al. Presenting features and molecular genetics of primary hyperparathyroidism in the paediatric population. Eur J Endocrinol 2021; 184: 347-55.
- Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99: 3561-9.
- Blau JE, Simonds WF. Familial hyperparathyroidism. Front Endocrinol (Lausanne) 2021; 12: 623667.

Aspectos clínicos y enfoque diagnóstico del hipoparatiroidismo

Diego de Sotto Esteban

*Jefe del Servicio de Pediatría. Clínica Rotger Quironsalud Palma. Islas Baleares
Profesor Asociado. Department of Medicine. University of the Balearic Islands.
E-07122 Palma, Spain*

La **hormona paratiroidea (PTH)** es uno de los protagonistas principales de la regulación del metabolismo calcio-fósforo, y actúa de forma directa sobre el hueso y el riñón, e indirectamente sobre el tracto gastrointestinal ⁽¹⁾.

El **hipoparatiroidismo** se origina por la falta de acción de la PTH: así, una glándula mal desarrollada, una producción o regulación alterada, una destrucción de la glándula (autoinmune o, la que es la principal causa a nivel global por su predominio en la edad adulta, su destrucción en una cirugía del cuello), una acción inadecuada o una resistencia a aquella serán las posibles causas ⁽¹⁻³⁾.

La principal consecuencia de la falta de PTH es la **hipocalcemia** ⁽³⁾. Las manifestaciones clínicas del hipoparatiroidismo dependerán de la gravedad y la rapidez de su instauración, y de las anomalías asociadas a las causas específicas que lo producen en los casos en que no es aislado ⁽³⁾ (Tabla 1).

Hablamos de **hipocalcemia** con cifras de calcio sérico generalmente por debajo de 8,5 mg/dL de calcio total y menos de 4 mg/dL del iónico, aunque las manifestaciones aparecen con valores inferiores a 7,2 mg/dL, y algunos pacientes permanecen asintomáticos con niveles mucho más bajos ^(1,2). La aproximación más práctica para determinar el origen de la hipocalcemia es relacionarla con las concentraciones plasmáticas de la PTH.

En la edad pediátrica, dentro de su rareza, las principales causas del hipoparatiroidismo son las genéticas y las autoinmunes. Es útil diferenciar la etiología según la edad (Tabla 2) ⁽¹⁻³⁾. En estos años, los diferentes equipos van desarrollando enfoques de diagnóstico genéticos cada vez más completos y ambiciosos ⁽⁴⁾.

En el **período neonatal** puede presentarse un cuadro de hipoparatiroidismo originado por una hipercalcemia materna durante la gestación, generalmente secundaria a un adenoma paratiroideo. El **hipoparatiroidismo**

Tabla 1. Manifestaciones clínicas de la hipocalcemia ⁽¹⁻³⁾.

Aguda Irritabilidad neuromuscular (tetania): – Parestesias – Espasmos musculares – Espasmo carpopedio – Signos de Trousseau – Signo de Chvostek – Convulsiones – Laringoespasma Cardíaca: – Intervalo QT prolongado – Hipotensión – Fallo cardíaco – Arritmias cardíacas Papiledema
Crónica Calcificación ectópica (ganglios basales) Signos extrapiramidales Parkinsonismo Demencia Cataratas subcapsulares Dentición anormal Piel seca

Tabla 2. Etiología del hipoparatiroidismo en la edad pediátrica ⁽¹⁻³⁾.

Neonatal Hipoparatiroidismo neonatal transitorio Síndrome de Di George y otros síndromes Hipomagnesemia
Lactante y niño mayor Síntesis o liberación disminuida de PTH: – Genética – Autoinmune – Adquirida: cirugía o enfermedades infiltrativas Resistencia a la acción de la PTH: – Pseudohipoparatiroidismo – Acrodisostosis – Hipomagnesemia
CaSR: receptor-sensor del calcio; PTH: hormona paratiroidea.

congénito se ha relacionado con mutaciones en los genes que regulan la síntesis, el procesamiento y la secreción de la PTH, o con el propio desarrollo de la glándula paratiroidea. Puede presentarse de forma aislada o asociado a otros defectos embriológicos, y ser esporádico o familiar, en

cuyo caso muestra distintos patrones de herencia (autosómica dominante, recesiva o recesiva ligada a X). Las manifestaciones clínicas suelen estar presentes ya en el período neonatal, aunque su inicio puede demorarse a etapas más tardías de la infancia.

Existen mutaciones en homocigosis (autosómicas dominantes) del gen que codifica la prepro-PTH (11p15) y en el gen que codifica el factor de transcripción denominado *glial cell missing* (6p24.2), causa más común de hipoparatiroidismo congénito aislado de herencia autosómica recesiva, esenciales para el desarrollo de la glándula paratiroidea.

En los casos de transmisión ligada al sexo, se ha localizado el defecto en las regiones cromosómicas 2p25.3 y Xq27.1 (delección/ inserción de ADN cercana al gen *SOX3* que afecta a su actividad funcional). En general, estos defectos genéticos no se asocian a otros trastornos de la embriogenia ⁽³⁾.

Dentro de las formas de hipoparatiroidismo que **asocian otras malformaciones**, podemos señalar el síndrome HDR o de Barakat, el síndrome de Sanjad-Sakati y el síndrome de Kenny-Caffey. Algunas **enfermedades mitocondriales**, y, por tanto, con herencia de origen materno, se asocian a hipoparatiroidismo congénito (síndrome de Kearns-Sayre y síndrome de deficiencia de proteína trifuncional mitocondrial), que suele ser una característica menor en todo este tipo de cuadros ⁽³⁾.

Mutaciones en el gen *CaSR* y proteínas relacionadas producen hipoparatiroidismo o, al menos, una PTH inapropiada para el nivel de calcio, y la más frecuente es la mutación activadora de *CaSR* de patrón autosómico dominante (**ADH [autosomical doninat hypocalcemia] de tipo 1**). La ADH 2 se origina por mutaciones activantes del gen *GNA11*. La tiacida se ha mostrado eficaz para reducir la hipercalcemia. Otra alternativa es el uso de PTH sintética. La excreción urinaria de calcio no parece estar afectada en pacientes con mutaciones de *GNA11*.

El **pseudohipoparatiroidismo (PHP)** ⁽⁵⁾ agrupa un conjunto de trastornos en los que la resis-

tencia a la PTH es la principal característica, que se manifiesta con hipocalcemia, hiperfosfatemia y niveles elevados de PTH, y que incluye los subtipos PHP de tipo 1a (PHP-1a), PHP de tipo 1b (PHP-1b), PHP de tipo 1c (PHP-1c), PHP de tipo 2 (PHP-2) y pseudopseudohipoparatiroidismo (PPHP).

Se denomina **osteodistrofia hereditaria de Albright** a un conjunto de rasgos físicos característicos, que incluyen baja estatura, cara redondeada, cuello corto, obesidad centrípeta, braquidactilia y calcificaciones/osificaciones en tejidos blandos.

La osteodistrofia hereditaria de Albright se observa en pacientes con PHP-1a, PHP-1c y PPHP, pero está ausente en pacientes con PHP-1b y PHP-2. Los afectados por PHP también pueden presentar síntomas de resistencia a hormonas distintas de la PTH, incluida la hormona estimulante de la tiroides (en el PHP-1a, el PHP-1c y, algunas veces, el PHP-1b), gonadotropinas (en el PHP-1a y el PHP-1c) y hormona liberadora de la hormona del crecimiento (en el PHP-1a) ⁽⁵⁾.

La **acrodisostosis** es una displasia acromélica con fenotipo similar a la osteodistrofia hereditaria de Albright y, en un 50% de los casos, resistencia hormonal múltiple, incluyendo PTH.

El **síndrome de delección 22q11 o de Di George** es el síndrome asociado a hipoparatiroidismo congénito mejor caracterizado y conocido ^(3,6). Es la causa más frecuente de los síndromes de delección cromosómica, con una prevalencia estimada de 1/4.000-5.000 recién nacidos vivos, y tiene su origen en un defecto embrionario en la formación de la tercera y la cuarta hendiduras branquiales, que da lugar a la ausencia o hipoplasia de las glándulas paratiroides y a otros defectos del desarrollo embrionario. Este síndrome, previamente conocido también como CATCH 22 (acrónimo

de *cardiac defect, abnormal face, thymic hypoplasia, cleft palate, hypocalcemia*), se asocia a un fenotipo facial característico (hipertelorismo, micrognatia, hipoplasia malar e implantación baja de las orejas), hipoplasia tímica, fisura palatina y defectos cardíacos conotruncales. La mayor parte de los casos son esporádicos, aunque se han descrito formas familiares de herencia autosómica dominante. El defecto genético es secundario a una delección de tres megabases (30 genes) en la región cromosómica 22q11 y que configura el síndrome de Di George de tipo 1. No obstante, cuando el hipoparatiroidismo está presente, es frecuente la presencia de una mutación en el gen *TBX1*, que codifica para un factor de transcripción implicado en el desarrollo de los arcos faríngeos y las vesículas óticas. La hipocalcemia se presenta en el 60% de los casos en el período neonatal, aunque se han descrito casos de recurrencia o presentación más tardía. Recientemente, se han descrito delecciones en un segundo *locus*, 10p13 (síndrome de Di George de tipo 2).

La asociación síndrome CHARGE (acrónimo de coloboma, anomalías cardíacas, atresia de coanas, retraso de crecimiento y desarrollo, y anomalías genitales y del oído/audición) debido a mutaciones heterocigotas en *CHD7* también puede cursar con hipoparatiroidismo.

Aunque también de causa genética en la mayoría de los casos, separamos por sus particularidades como segundo gran grupo etiológico en la edad pediátrica el hipoparatiroidismo de origen **autoinmune** ^(3,7); aunque existen casos como forma aislada, generalmente forma parte del **síndrome poliglandular autoinmunitario de tipo 1** de herencia **autosómica recesiva**, forma más frecuente en la infancia de los síndromes poliglandulares. Dos nomenclaturas coinciden en la actualidad para denominarlos, la

clásica de Neufeld y Blizzard ⁽⁸⁾ y una propuesta más recientemente ⁽⁹⁾. Está causado por mutaciones en el **gen regulatorio autoinmunitario (AIRE)**.

Las principales manifestaciones clínicas de este síndrome incluyen la tríada clínica clásica de **candidiasis mucocutánea crónica recurrente, hipoparatiroidismo e insuficiencia suprarrenal**. Cuando existen lesiones de distrofia ectodérmica de las uñas, se le reconoce con el término alternativo de APECED (acrónimo de *autoimmune polyendocrinopathy, candidiasis and ectodermal dystrophy*). La aparición de las manifestaciones clínicas es secuencial y, en general, la candidiasis mucocutánea se manifiesta en la infancia, sobre los 5 años; el hipoparatiroidismo, sobre los 9-10 años; y la insuficiencia suprarrenal, al finalizar la pubertad. El defecto genético subyacente se debe a mutaciones en el gen regulador autoinmune del cromosoma 21q22.3. La tríada clínica clásica se ha ido ampliando, y se han descrito otras alteraciones autoinmunes, como hepatitis, síndromes de malabsorción intestinal, enfermedad tiroidea, hipogonadismo, diabetes mellitus, así como disfunción intestinal, enfermedad pulmonar intersticial y polineuropatía con autoantígenos y anticuerpos identificados en cada uno de los cuadros.

Anticuerpos específicos contra el receptor sensor de calcio pueden producir un cuadro similar a la ADH de tipo 1.

En la edad pediátrica, el hipoparatiroidismo **adquirido** por la lesión de las paratiroides como consecuencia de la cirugía es mucho menos frecuente. Las intervenciones quirúrgicas en el área cervical (la tiroidectomía o la disección radical del cuello por neoplasias) pueden provocar una extirpación inadvertida o una necrosis isquémica de las paratiroides. La afectación de las glándulas paratiroides por otros procesos es muy infrecuente en la edad pediátrica.

La **hipomagnesemia** es una causa excepcional, aunque importante, de hipocalcemia en la infancia, aunque en este caso el hipoparatiroidismo es siempre transitorio, ya que la hipofunción paratiroidea desaparece una vez que se han corregido los niveles de magnesio plasmáticos.

El **tratamiento del hipoparatiroidismo** tiene como objetivo fundamental la corrección de la **hipocalcemia**. Persigue revertir los síntomas, aumentar y mantener el calcio sérico en niveles normales-bajos (entre 8 y 8,5 mg/dL) y evitar la yatrogenia en forma de formación de litiasis/cálculos renales. En caso de hipomagnesemia, esta debe corregirse previamente ⁽¹⁻³⁾.

En el caso de hipocalcemia **grave y/o instauración brusca**, se debe administrar calcio endovenoso en forma de gluconato cálcico al 10% (90 mg de calcio elemento en 10 mL) a un ritmo que no debería superar los 2 mL/kg peso (1,86 mg de calcio elemento) en 10 minutos, idealmente con monitorización de frecuencia cardíaca e intervalo QT; asimismo, calcitriol a 0,04-0,08 µg/kg/día (0,25 µg por encima del año). En cuanto se pueda, se debe pasar a citrato cálcico o glubionato cálcico a 25-50 mg/kg/día en varias dosis, generalmente cada seis horas.

En el **hipoparatiroidismo crónico** se aportará calcio como glucobionato cálcico, carbonato cálcico o citrato cálcico a 25-50 mg/kg de calcio elemento por día en varias dosis y calcitriol con modificaciones progresivas de las dosis.

En casos refractarios se puede utilizar PTH biosintética ⁽¹⁰⁻¹³⁾; tanto la PTH 1-34 como la rhPTH 184 son alternativas efectivas y, además, pueden mejorar las anomalías esqueléticas. Existe la posibilidad de infusión subcutánea continua en casos asociados a malabsorción intestinal refractarios al tratamiento convencional ⁽¹⁴⁾.

En resumen, el hipoparatiroidismo es una patología poco frecuente y, todavía más en la edad pediátrica. Su causa es principalmente genética en este grupo de edad, y el tratamiento se realiza en la mayoría de los casos con calcio y vitamina D.

Bibliografía

1. Yeste D, Campos A, Fábregas A, Soler L, Mogas E, Clemente M. Patología del metabolismo del calcio. Unidad de Endocrinología Pediátrica Hospital Universitario Vall d'Hebron. UAB. Protoc Diagn Ter Pediatr 2019; 1: 217-37.
2. Shaw NJ. A practical approach to hypocalcaemia in children. In Allgrove J, Shaw NJ, eds. Calcium and bone disorders in children and adolescents. 2 ed rev. Basel: Karger; 2015. p. 84-100.
3. Goltzman D. Hypoparathyroidism. UpTo Date. URL: Hypoparathyroidism - UpToDate. Consultado el 15.08.2022.
4. Wang Y, Nie M, Wang O, Li Y, Jiang J, Li M, et al. Genetic screening in a large Chinese cohort of childhood onset hypoparathyroidism by next generation sequencing combined with TBX1-MLPA. J Bone Miner Res 2019; 34: 2254-63.
5. Mantovani G, Bastepe M, Monk D, de Sanctis L, Thiele S, Ahmed SF, et al. Recommendations for diagnosis and treatment of pseudohypoparathyroidism and related disorders: an updated practical tool for physicians and patients. Horm Res Paediatr 2020; 93: 182-96.
6. Wang Y, Wang O, Nie M, Li Y, Li M, Xia W, et al. Clinical and genetic findings in a Chinese cohort of patients with Di George Syndrome-related hypoparathyroidism. Endocr Pract 20220; 26: 642-50.

7. Zirilli G, Santucci S, Cuzzupè C, Corica D, Pitrolo E, Salzano G. Peculiarities of autoimmune polyglandular síndrome in children and adolescents. *Acta Biomed* 2017; 88: 271-5.
8. Neufeld M, Maclaren N, Blizzard R. Autoimmune polyglandular syndromes. *Pediatr Ann* 1980; 9: 154-62.
9. Michels AW, Gottlieb PA. Autoimmune polyglandular syndromes. *Nat Rev Endocrinol* 2010; 6: 270-7.
10. Winter KK, Yanovski JA, Cutler GB Jr. Synthetic human parathyroid hormone 1-34 vs calcitriol and calcium in the treatment of hypoparathyroidism. *JAMA* 1996; 276: 631.
11. Winer KK. Advances in the treatment of hypoparathyroidism with PTH 1-34. *Bone* 2019; 120: 535.
12. Tay YD, Tabacco G, Cusano NE, Williams J, Omeragic B, Majeed R, et al. Therapy of hypoparathyroidism with rhPTH(1-84): a prospective, 8-year investigation of efficacy and safety. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104: 5601.
13. Goujard C, Salenave S, Brioc K, Chanson P, Grimon G, Kamenicky P. Treating hypoparathyroidism with recombinant human parathyroid hormone (1-34): long-term safety concerns. *Lancet* 2020; 395: 1304.
14. Saraff W, Rothenbuhlerb A, Höglér W, Linglart A. Continuous subcutaneous rhPTH 1-34 in children with hypoparathyroidism with intestinal malabsorption resistant to conventional therapy. *Horm Res Paediatr* 2018; 89: 271-7.

XXVIII Curso de Postgrado SEEP

18 de noviembre de 2022

HIPOPITUITARISMO CONGÉNITO

1

Evolución hasta la edad adulta de un paciente con hipopituitarismo

Verónica Sánchez Escudero.

Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, España.

Introducción

Presentamos el caso de un paciente con déficit combinado de hormonas hipofisarias desde su época de lactante hasta la edad adulta.

Varón de 5 meses derivado a consulta por pene de pequeño tamaño y estancamiento de talla.

Antecedentes personales

Embarazo normal. Parto eutócico a las 41 + 1 semanas. Peso: 3.760 g (p67, +0,46 desviación estándar [DE]). Longitud: 49 cm (p8, -1,43 DE). Perímetro cefálico: 36 cm (p57, +0,19 DE). Perinatal y pruebas metabólicas normales. Regurgitador habitual. Sin otros antecedentes de interés.

Antecedentes familiares

Madre: talla, 164,0 cm. Padre: talla, 175,2

cm. Desarrollo puberal en ambos normal. Resto, sin interés.

En la primera consulta con 5 meses presentaba un peso de 7,5 kg (-0,44 DE) y una longitud de 59,8 cm (-2,77 DE) según las gráficas de Orbegozo. Adiposidad global, pene de 2,5 cm enterrado en grasa con testes en la bolsa de 1 mL de Prader. El resto era normal.

Se solicitó cariotipo, que fue 46,XY, y analítica, en la que se objetivó bioquímica normal, a excepción de hipertransaminasemia; niveles de folitropina, 1,7 U/L; lutropina, 0,8 UI/L; testosterona, 173 pg/mL; tirotropina, 2,38 μ U/mL; tiroxina libre, 1,1 ng/dL; hormona paratiroidea, 16 pg/mL; y cortisol, 5 μ g/dL (normales para la edad y el sexo). En revisiones posteriores aumentó la longitud del pene a 3 cm, pero con escasa velocidad de crecimiento, por lo que se decidió ampliar el estudio. Presentaba una edad ósea retrasada, una resonancia magnética hipotalámico-hipofisaria normal y analítica con valores de factor de crecimiento seudoinsulínico 1 de 15 ng/mL y BP3 de 0,7 μ g/mL (disminuidos). A la edad de 3 años se realizaron el test de hipoglucemia insulínica y el test de clonidina (pico de somatotropina: 1,0 y 2,3 ng/dL, respectivamente), y

se constató deficiencia de somatotropina, sin otros déficits asociados, por lo que se solicitó protocolo para tratamiento con somatotropina, que se inició a los 4 años y 4 meses. Presentó buena respuesta, con una velocidad de crecimiento el primer año en +2,06 DE. Mantuvo, además, un retraso de la edad ósea de unos 2-3 años durante el seguimiento. Se solicitó, a su vez, estudio genético mediante cromatografía líquida de alta eficacia y reacción en cadena de la polimerasa para los genes *GHRHR* y *GH-1*, que no mostraron alteraciones.

A los 12 años y 3 meses se objetivó en una analítica de control disminución de tiroxina libre con tirotropina normal. Se realizó test de tiroliberina con ausencia de respuesta (*ratio* tirotropina máxima/tirotropina basal: 1,99), que confirmó el déficit hipofisario, y se inició tratamiento con levotiroxina hasta 1,7 µg/kg/día. En este momento se repitió la resonancia magnética, que tuvo como conclusión: 'llamativa pérdida de volumen de la glándula hipofisaria fundamentalmente a expensas de la adenohipófisis con tallo normal y neurohipófisis bien situada. Como hallazgo, pequeña lesión de aspecto quístico a nivel de la glándula pineal'.

A los 13 años se le derivó a la consulta de neurología por episodios de fatigabilidad muscular e hiperCKemia. Se realizó un amplio estudio que incluyó biopsia, electromiograma y estudio genético de patología mitocondrial, enfermedad de Pompe, Becker y Duchenne, que fueron normales. A los dos años desapareció dicha clínica y fue dado de alta de esta consulta.

A los 14 años y 2 meses de edad cronológica (12 años y medio de edad ósea) presentaba testes de 3-4 mL de Prader con analítica compatible con hipogonadismo hipogonadótropo, por lo que se inició tratamiento de inducción de pubertad con testosterona intramuscular, y alcanzó la dosis

de adulto a los 16 años. Desarrollo puberal adecuado con aumento de testes hasta 20 cm³. A los 15 años y 2 meses, asociando cuadro de astenia, se objetivaron valores disminuidos de cortisol sin alteraciones glucémicas ni iónicas, por lo que se añadió hidroaltesona al tratamiento.

A los 17 años de edad cronológica y con 16 de edad ósea, dado que presentaba más de tres déficits hormonales, se envió protocolo de somatotropina al comité cumpliendo los criterios específicos para población adulta. Además de los criterios analíticos, en éste se incluye la realización de bioimpedanciometría (TANITA TBF-300), que mostró un porcentaje de masa grasa del 16,9%, y las encuestas de calidad de vida (QLS-H), con una valoración respecto a la importancia de la enfermedad de 32/80 y un grado de satisfacción de 50/80. El tratamiento se aceptó y se inició el descenso progresivo de la dosis de somatotropina sin repercusiones previo a su paso a adultos. El crecimiento de nuestro paciente durante todo su seguimiento fue adecuado con una talla final incluso por encima de su talla genética.

La última consulta en endocrinología pediátrica fue a los 18 años y 4 meses. Peso: 76 kg (p64, +0,36 DE). Talla: 180,6 cm (p73, +0,64 DE); índice de masa muscular: 23,3% (p53, +0,08 DE); testes en bolsa de 20 cm³ de Prader; y el resto, normal. Mantiene tratamiento con somatotropina 0,5 mg/día, levotiroxina 100 µg/día, hidroaltesona 20 mg/día y testosterona intramuscular 250 mg cada tres semanas.

Conclusión

Los avances en los estudios moleculares de los que disponemos en la actualidad tienen especial relevancia en pacientes con déficits de hormonas hipofisarias, ya que nos podrían ayudar a optimizar tanto los diagnósticos como los tratamientos en su seguimiento.

2

Hipoglucemia neonatal persistente como signo de sospecha de déficit combinado de hormonas hipofisiarias

Andrea Alexandra Hernández Suyo.

Marta Ferrer Lozano.

Antonio De Arriba Muñoz.

Teresa García Castellanos.

José Ignacio Labarta Aizpún.

Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.

Introducción

El hipopituitarismo congénito es una patología poco frecuente, y es necesario para el diagnóstico un alto índice de sospecha clínica. En el período neonatal, se suele presentar como déficit combinado de hormonas hipofisiarias ⁽¹⁾. Un diagnóstico precoz es importante para evitar complicaciones posnatales que puedan amenazar la vida, principalmente secundarias al déficit de corticotropina ⁽²⁾.

Descripción del caso

Recién nacido varón que ingresó en la unidad de cuidados intermedios neonatales a las tres horas de vida por episodio de apnea y letargo, con glucemia capilar de 15 mg/dL. Se inició perfusión intravenosa de suero glucosado, con aumento de aportes hasta 12 mg/kg/min en las primeras 24 horas de vida. Como antecedentes personales, el embarazo fue mal controlado, nacido por parto instrumentado (ventosa) a las 38 + 5 semanas de edad gestacional, test de Apgar 9/10. No había patología crónica y/o genética familiar, salvo consanguinidad de los padres.

Antropometría neonatal: peso, 3.150 g (p40, -0,27 desviaciones estándar [DE]); longitud, 49 cm (p31, -0,5 DE); y perímetro cefálico, 33 cm (p19, -0,9 DE). En la exploración física, destacó un tinte icterico-bronceado y longitud del pene de 2,2 cm. No hubo alteraciones en el resto de la explora-

ción por aparatos, incluyendo ausencia de rasgos dismórficos.

Ante cifras adecuadas en los controles glucémicos y mejoría de la tolerancia oral, se inició descenso progresivo de los aportes de glucosa intravenosa. A las tres horas de suspendida la sueroterapia, presentó hipoglucemia, que no mejoró tras la toma de lactancia materna, por lo que se reinició perfusión de suero glucosado, y precisó aportes bajos (2-3 mg/kg/min) para mantener las glucemias > 45 mg/dL en los siguientes días.

La analítica sanguínea basal (hemograma, bioquímica con iones y función renal, enzimas hepáticas, amonio, lactato, creatinina y coagulación) fue normal, salvo hiperbilirrubinemia de predominio indirecto, y se inició fototerapia a las 48 horas de vida. El cribado neonatal fue normal, con aminoácidos en el plasma sin alteraciones. Se realizaron ecografías transfontanelar y abdominal, sin hallazgos significativos.

Ante episodios de hipoglucemia de inicio precoz y dependiente de aportes mínimos de glucosa intravenosos, junto con signos clínicos como la ictericia y el micropene, se amplió el estudio hormonal en situación de hipoglucemia. En analítica a las 48 horas de vida, con glucosa de 38 mg/dL en la muestra venosa, se encontraron niveles de somatotropina < 7 ng/mL; corticotropina, 4,9 pg/mL; cortisol no valorable por muestra insuficiente; insulina normal; y cetone-mia negativa.

En el control analítico al sexto día de vida: bilirrubina total de 12,76 mg/dL (en rango de retirada de fototerapia), con bilirrubina directa > 1 mg/dL (cifra máxima, 1,68 mg/dL) y aumento de la γ -glutamyltransferasa (cifra máxima 658 U/L). Se repitió estudio hormonal (glucosa, 18 mg/dL): cortisol, 0,24 ug/dL; corticotropina, 10,96 pg/mL;

tiotropina, normal; y tiotropina libre, 1,4 ng/dL. Al octavo día de vida, se reinició fototerapia simple por hiperbilirrubinemia de 21,16 mg/dL, con bilirrubina directa de 1,14 mg/dL. El paciente permanecía dependiente de aportes bajos de suero glucosado intravenoso (1-2 mg/kg/min) para mantener las glucemias > 50 mg/dL.

Al 13.^{er} día de vida, se repitió analítica (glucosa, 26 mg/dL), y se observó tiotropina normal y descenso de los niveles de tiotropina libre respecto al estudio previo (0,54 ng/dL); junto con niveles de cortisol < 5 ug/dL y corticotropina < 16 pg/mL. Ante hallazgos analíticos de insuficiencia suprarrenal e hipotiroidismo central, se confirmó el diagnóstico de hipopituitarismo y se inició tratamiento con hidrocortisona (15 mg/m²/día). A las 48 horas siguientes, se suspendió la fototerapia y se inició levotiroxina (9,5 ug/kg/día). Tras el inicio del tratamiento, mejoró los niveles de glucemia y se pudo retirar la perfusión intravenosa.

Se realizó una resonancia magnética cerebral y de hipófisis a los 21 días de vida, en la que no se observó silla turca ni imagen de adenohipófisis desarrolladas, con neurohipófisis en situación ectópica, en relación con una posible hipoplasia hipofisiaria; el resto, sin alteraciones. Se solicitó un estudio oftalmológico con fondo de ojo normal y fue dado de alta a los 22 días de vida con hidrocortisona (11 mg/m²/día) y levotiroxina (9,5 ug/kg/día). En la analítica de control realizada al mes de vida, se objetivó nivel de testosterona total < 0,10 ng/dL con lutropina < 0,20 mUI/mL, que sugiere hipogonadismo hipogonadótropo. Está pendiente de resultados de estudio genético. Se resume la analítica sanguínea hormonal durante el ingreso y su seguimiento en la tabla I.

Discusión

La hipoglucemia neonatal persistente y la ictericia colestásica son los primeros signos

de déficit de hormonas hipofisiarias; por tanto, es importante la sospecha clínica, sobre todo si se asocia a micropene y defectos en la línea media⁽³⁾. El síndrome de tallo hipofisiario interrumpido se considera dentro del espectro de alteraciones de la línea media y su hallazgo en el período neonatal orienta a un fenotipo hormonal y radiológico más grave⁽⁴⁾. A pesar de las técnicas de secuenciación masiva de genes, la mayoría de los casos de hipopituitarismo congénito queda sin diagnóstico genético. Por último, debemos asegurar un tratamiento oportuno para conseguir un desarrollo pondoestatural y sexual adecuados, así como preservar la capacidad reproductiva, y disminuir los riesgos metabólicos y cardiovasculares⁽³⁾.

Referencias

1. Bosch i Ara L, Katugampola H, Dattani MT. Congenital hypopituitarism during the neonatal period: epidemiology, pathogenesis, therapeutic options, and outcome. *Front Pediatr* 2021; 8: 600962.
2. Kurtoğlu S, Özdemir A, Hatipoğlu N. Neonatal hypopituitarism: approaches to diagnosis and treatment. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2019; 11: 4-12.
3. Hietamäki J, Kärkinen J, Iivonen AP, Vaaralahti K, Tarkkanen A, Almusa H, et al. Presentation and diagnosis of childhood-onset combined pituitary hormone deficiency: a single center experience from over 30 years. *EClinicalMedicine* 2022; 51: 101556.
4. Wang Q, Meng X, Sun Y, Liu F, Xu C, Qiao Y, et al. Hypoglycemia and jaundice in newborns with pituitary stalk interruption syndrome. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100: e25843.

Tabla 1. Resumen del estudio hormonal en el ingreso (en situación de hipoglucemia) y en el seguimiento ambulatorio (a los 29 días de vida).

Días de vida	2	6	13	29
Glucosa (mg/dL)	38	18	26	
Insulina (uUI/mL)	*	0,72	*	
Péptido C (ng/mL)	0,22	0,12	*	
Cortisol (ug/dL)	*	0,24	<0,80	<0,80
ACTH (pg/mL)	4,9	10,96	6,1	8,5
GH (ng/mL)	2,62	3,26	*	
TSH (uUI/mL)	2,52	1,64	2,68	<0,02
T ₄ L (ng/dL)	*	1,4	0,54	1,7
LH (mUI/mL)	<0,4	0,16		<0,20
FSH (mUI/mL)	1	0,24		<0,20
Testosterona total (ng/mL)				<0,10
Prolactina (ng/mL)		44,16		
IGF-1 (ng/mL)		20,46		
IGF-BP3 (ug/mL)		0,61		

* No realizado por muestra insuficiente.

ACTH: corticotropina; FSH: folitropina; GH: somatotropina; IGF-1: fator de crecimiento pseudoinsulínico 1; IGF-BP3: proteína transportadora 3 del factor de crecimiento sudoinsulinínico; LH: lutropina; T4L: tiroxina libre; TSH: tirotropina.

3 Profundizando en el origen genético del panhipopituitarismo: síndrome de Culler-Jones

Nuria Koukoulis Lorenzo.
Carmen Lourdes Rey Cordo.
Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo, España.

Introducción
El hipopituitarismo presenta múltiples etiologías, y entre ellas queremos destacar con este caso clínico el origen genético, en concreto el debido a la mutación del gen *GLI2*. Dicho gen, también llamado *GLI2* oncogén, es un gen largo y polimorfo localizado en el cromosoma 2q14.2 y pertenece a la familia

GLI-Kruppel. Dicha familia forma parte de la vía de señalización *Sonic Hedgehog*, la cual está implicada en la formación de las extremidades, estructuras de la línea media del sistema nervioso central, así como en el desarrollo de la hipófisis. Las manifestaciones fenotípicas de la mutación de *GLI2* varían desde formas aisladas de polidactilia, pasando por el síndrome de Culler-Jones (caracterizado por polidactilia, hipopituitarismo y rasgos faciales dismórficos) y teniendo como manifestación más grave la holoprosencefalia. En cuanto al síndrome de Culler-Jones, presenta herencia autosómica dominante, con penetrancia variable (por lo que lo más habitual es que se herede de un progenitor asintomático, aunque

también se dan casos de mutaciones de *novo*). La expresividad clínica es muy variable, con mala correlación genotipo-fenotipo. La manifestación clínica más frecuente (presente en el 65% de los casos), y al mismo tiempo la más leve, es la polidactilia.

Caso clínico

Presentamos el caso de dos hermanos varones en seguimiento desde el primer año de vida en consultas externas de endocrinología pediátrica por panhipopituitarismo. Los antecedentes familiares son los siguientes: padres sanos no consanguíneos, hermana mayor sana y antecedente de interrupción de gestación por agenesia del cuerpo calloso detectado en la ecografía prenatal.

Caso 1 (hermano mayor)

Embarazo controlado de manera adecuada, sin alteraciones aparentes en las ecografías prenatales. Parto vaginal en la semana 40, con adecuado peso para la edad gestacional. En la exploración física en el nacimiento, destaca boca amplia, *filtrum* largo, micropene y criptorquidia izquierda. A las 48 horas de vida ingresa en la unidad de cuidados intensivos neonatal por convulsión secundaria a hipoglucemia grave. Tras el alta a domicilio, en los controles habituales del pediatra se objetiva retraso del crecimiento, por lo que se solicita a los 13 meses de edad un control analítico con resultados sugestivos de hipopituitarismo, y es derivado a consultas de endocrinología pediátrica, donde se confirma déficit completo de hormonas de la hipófisis anterior, sin datos de disfunción neurohipofisaria, y se inicia estudio etiológico y tratamiento sustitutivo. Inicialmente se pauta levotiroxina e hidrocortisona, y se añaden a los 2,5 años de edad tratamiento con hormona de crecimiento (con la que se logra un adecuado desarrollo pondoestatural) y, posteriormente, gonadotropinas para la inducción de la pubertad (aproximadamente a los 14

años). Como alteraciones intercurrentes destacan testes pequeños y en ascensor (precisa orquidopexia a los 14 años), cierto retraso psicomotor, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, que precisa tratamiento con metilfenidato, astigmatismo e hipermetropía, así como pies planos calcáneos valgos. En cuanto a las pruebas solicitadas, destacan: cariotipo (46,XY), resonancia magnética cerebral (en la que se objetiva aplasia de la glándula y el tallo hipofisarios, con silla turca aplanada, sin otras alteraciones a nivel intracraneal) y estudios genéticos (genes *PROP1*, *POU1F1/PIT1* y *HESX1*), en los que no se encuentran inicialmente mutaciones. A los 19 años, y ante una mutación recientemente hallada en un hermano menor –el cual es portador heterocigoto de la variante patógena NM_005270.4:c.3793C>T, p.(Gln1265*) en el gen *GLI2*–, se solicita el mismo estudio, y el paciente es portador de dicha mutación patógena.

Caso 2 (hermano menor)

Embarazo controlado sin incidencias. Nace a término, con un peso adecuado. En la exploración física en el nacimiento se objetiva polidactilia bilateral. Al igual que su hermano, presenta hipoglucemia grave en período neonatal inmediato que precisa ingreso en la unidad de cuidados intensivos. Ante antecedentes familiares, se inicia estudio hormonal, que corrobora panhipopituitarismo, por lo que se le deriva a consultas de endocrinología pediátrica, donde recibe la misma pauta de tratamiento sustitutivo que su hermano mayor. Como alteraciones intercurrentes destacan, además de la polidactilia, criptorquidia derecha con teste atrófico, así como estrabismo, que precisa reparación quirúrgica. En cuanto a las pruebas complementarias, se realiza una resonancia magnética cerebral (agenesia de la glándula hipofisaria y del tallo hipofisario), estudios genéticos iniciales, que resultan negativos, hasta encontrar, en el

panel genético de panhipopituitarismo, la mutación patógena: el paciente presenta en heterocigosis en el gen *GLI2* la variante NM_005270.4:c.3793C>T, p.(Gln1265*), a raíz de la cual se logra el diagnóstico etiológico de ambos hermanos.

Conclusión

La detección precoz del hipopituitarismo es fundamental para evitar complicaciones y así prevenir consecuencias en el neurodesarrollo del niño. Las causas son múltiples. Ante un caso de hipopituitarismo congénito que asocie polidactilia y/o rasgos faciales característicos se debe tener en cuenta la posibilidad de síndrome de Culler-Jones por mutación de *GLI2*.

4

Hipopituitarismo secundario a displasia septoóptica y meningocele

Ana Belén Suárez Lascano.

Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España.

Introducción

La displasia septoóptica, o síndrome de Morsier, es un trastorno poco frecuente (incidencia de 1 por cada 10.000 nacidos vivos) que se caracteriza por hipoplasia del nervio óptico, alteraciones de la línea media, que incluyen agenesia del *septum pellucidum* y/o del cuerpo calloso, e hipopituitarismo. El diagnóstico se basa en la sospecha clínica, apoyado por el déficit de hormonas hipofisarias y hallazgos de la resonancia magnética cerebral.

El hipopituitarismo se define como un síndrome clínico caracterizado por la deficiencia de una o varias hormonas hipofisarias secundaria a la afectación del hipotálamo o de la hipófisis. Cuando se asocian varios déficits de hormonas, se denomina deficiencia combinada de hormonas hipofi-

sarias, y deficiencia aislada cuando se ve afectado un solo eje.

La etiología es múltiple, y la más frecuente es la secuela secundaria al tratamiento de tumores intracraneales. El diagnóstico de sospecha es clínico, apoyado por técnicas de imagen, y la resonancia magnética es la técnica idónea para el estudio y la evaluación de la anatomía de la zona hipotalámico-hipofisaria.

Se presenta un caso de diagnóstico en etapa neonatal que presenta evolución favorable.

Caso clínico

Recién nacida a término de peso adecuado para la edad gestacional, embarazo controlado sin incidencias y parto eutócico. Destaca en el nacimiento fenotipo peculiar con hipertelorismo y alteración de labio superior.

Ingresa durante el período neonatal por hipoglucemias graves sintomáticas de difícil control asociándose a ictericia con analítica compatible con patrón colestásico con elevación de la fracción directa de bilirrubina, aspartato transaminasa, alanina transaminasa, γ -glutamyltransferasa y fosfatasa alcalina. Durante el episodio de hipoglucemia se extrae analítica, en la que se evidencia cetonemia negativa y valores de cortisol, corticotropina, somatotropina y tirotropina disminuidos. Se inicia entonces tratamiento con levotiroxina e hidrocortisona, con lo que se consigue un adecuado control de la glucemia, así como una disminución progresiva de la ictericia y de los marcadores hepáticos de colestasis. A los 2 meses de edad se inicia tratamiento con hormona del crecimiento.

Se completa el estudio con resonancia magnética cerebral, en la que destaca como hallazgo: agenesia incompleta del cuerpo calloso con hipoplasia de segmentos posteriores, sin alteración del tronco del

encéfalo, meningocele frontoetmoidal e hipoplasia de la hipófisis. Se realiza estudio molecular de genes relacionados con la deficiencia hipofisaria múltiple sin encontrarse alteraciones.

Por tanto, los hallazgos clínicos, de laboratorio y de imagen establecen el diagnóstico de displasia septoóptica.

A los 7 años se le interviene del meningocele sin incidencias. Durante su seguimiento presenta una evolución favorable sin síntomas asociados, con desarrollo psicomotor y agudeza visual dentro de la normalidad y con una curva pondoestatural ascendente. Actualmente tiene 11 años y 7 meses, con una talla en torno al percentil 50 y adecuada velocidad de crecimiento. En la actualidad no ha iniciado signos de desarrollo puberal, por lo que está pendiente en los próximos meses evaluar el eje hipotalámico-hipofisario-gonadal.

Conclusiones

La importancia del caso presentado se encuentra en la asociación infrecuente entre displasia septoóptica y meningocele. En este sentido, nuestra paciente presenta dos alteraciones de la tríada característica del displasia septoóptica presente en el 30% de los casos. La tríada comprende alteración de la línea media (agenesia de cuerpo calloso), hipopituitarismo (déficit de somatotropina, tirotropina y corticotropina) e hipoplasia del nervio óptico (normal en nuestra paciente).

Aun así, conviene reseñar que las manifestaciones clínicas son muy variables y van a depender de las estructuras afectas, las alteraciones asociadas a la hipoplasia del nervio óptico, como nistagmos, estrabismo, disminución de la agudeza visual hasta ceguera; signos y síntomas asociados a los diferentes déficits hormonales; así como alteraciones neurológicas, como retraso psi-

comotor, crisis epilépticas y trastornos del sueño o del espectro autista, entre otros. Además, se han descrito otras alteraciones, como la atresia de esófago, diversas cardiopatías congénitas y alteraciones del tracto urinario.

Nuestra paciente presenta un déficit de corticotropina, tirotropina y somatotropina, y no se puede descartar en el momento actual la afectación del eje hipotalámico-hipofisario-gonadal. En este sentido, cabe destacar que, entre los déficits hormonales, el más habitual es el de somatotropina (64-70%), seguido del de tirotropina (34-43%) y del de corticotropina (17-27%).

Es importante señalar la importancia de un diagnóstico y un tratamiento precoces de estos pacientes para disminuir las secuelas neurológicas, y se debe tratar en primer lugar, en el caso de una deficiencia hipofisaria combinada, el déficit de corticotropina, para evitar una crisis suprarrenal en las primeras semanas de vida.

Aunque el diagnóstico se basa en la sospecha clínica, los valores hormonales y las pruebas de neuroimagen, es necesario realizar el estudio molecular de los genes asociados a esta entidad, si bien no se encuentran alteraciones en la mayor parte de los casos.

5

Panhipopituitarismo secundario a síndrome de interrupción del tallo hipofisario

María Laura Meis.

Marta Ramon Krauel.

Hospital Sant Joan de Deu, Esplugues de Llobregat, España.

Motivo de consulta

Paciente femenina de 24 días de vida que consulta al servicio de endocrinología por

hallazgos en la resonancia magnética de encéfalo de alteración en la línea media.

Antecedentes familiares

Sin antecedentes de interés ni historia de consanguinidad.

Antecedentes personales

Embarazo controlado, antecedente de diabetes gestacional controlada exclusivamente con dieta. Nacida a las 40 semanas de edad gestacional. Apgar, 9/10/10. Peso, 2.850 g (–1,17 desviación estándar [DE]), longitud 46 cm (–2,34 DE), perímetro cefálico 34 cm (–0,41 DE).

Curso clínico

La paciente presenta episodio de hipoglucemia en las primeras horas de vida, estabilizada inicialmente con nutrición enteral.

A las 24 horas de vida evoluciona con descompensación clínica con acidosis metabólica, hiponatremia, hiperpotasemia e hipotensión refractaria a líquidos, asociado a rectorragia. Se inicia hidrocortisona en dosis de estrés junto con soporte inótropo.

Debido a la sospecha de enterocolitis necrotizante, inicia antibioticoterapia. Requiere cirugía de urgencia con resección de 80 cm de intestino delgado hasta el colon descendente, y precisa una yeyunostomía y una colostomía distal, presentando ahora un intestino corto. Se evidencia mejoría clínica tras la cirugía, que permite suspender el soporte inótropo a las 72 horas y retirada progresiva de la hidrocortisona hasta los 7 días de vida, sin presentar signos de insuficiencia suprarrenal.

A los 5 días de vida presenta bilirrubina total de 19,5 mg/dL (bilirrubina conjugada, 0,6 mg/dL) debido a ictericia no isoimmune, y necesita fototerapia durante 48 horas.

Durante el curso clínico se realizaron exámenes complementarios:

- Analítica sanguínea (24 horas de vida): pH, 7,11; pCO₂, 52,3 mmHg; bicarbonato, 16,6 mmol/L; exceso de bases, –12,6 mmol/L; Na⁺, 117 mmol/L; K⁺, 6 mmol/L; Cl, 86 mmol/L; y Ca iónico, 1,32 mmol/L.
- Analítica sanguínea (48 horas de vida): Na⁺, 117 mmol/L; K⁺, 4 mmol/L; Cl, 92 mmol/L; Ca iónico, 1,12 mmol/L; urea, 34 mg/dL; creatinina, 1,02 mg/dL; tirotropina, 5,082 mU/L; corticotropina, 2;4 pg/mL; y 17-OH progesterona, 3,9 ng/mL. Muestra insuficiente para cortisol basal y aldosterona.
- Ecografía transfontanelar (4 días de vida): hallazgos sugestivos de hemorragia subaracnoidea.
- Para confirmar la hemorragia subaracnoidea, se realiza resonancia magnética cerebral (24 días de vida): hemorragia subaracnoidea parietooccipital derecha con cambios de gliosis del parénquima subyacente de probable etiología isquémica venosa. Neurohipófisis ectópica. No se visualiza la adenohipófisis. Hallazgos compatibles con síndrome de interrupción del tallo hipofisario.

Interpretación

Debido a la presencia de la tríada clásica del síndrome de interrupción del tallo hipofisario en la resonancia magnética de encéfalo, asociado a historia de hipoglucemia, ictericia y crisis al inicio del cuadro clínico que parecería de origen suprarrenal, se sospecha panhipopituitarismo y se realiza analítica sanguínea del eje hipotalámico-hipofisario:

- Tiroxina libre, 6,2 pmol/L; tirotropina, 2;7 mU/L; cortisol basal, < 1 nmol/L; folitropina, 0 U/L; lutropina, 0 U/L; y E2, < 18 pg/mL; factor de crecimiento seudoinsulínico 1, 21 ng/mL.

La analítica confirma el diagnóstico de panhipopituitarismo y se objetiva un hipotiroidismo central, niveles indetectables de

cortisol basal en la analítica posterior a la suspensión del tratamiento con hidrocortisona, hipogonadismo hipogonadótropo en minipubertad y una sospecha de déficit de hormona de crecimiento, dado lo niveles bajos de factor de crecimiento pseudoin-sulínico 1, por lo que se inicia tratamiento inmediato con hidrocortisona en dosis sustitutivas y levotiroxina.

Se solicita exoma clínico, el cual se encuentra pendiente de resultados.

Comentarios finales

El síndrome de interrupción del tallo hipofisario es un defecto anatómico hipofisario congénito que se caracteriza por la tríada de tallo pituitario interrumpido o delgado (<1mm), neurohipófisis ectópica e hipoplasia o aplasia del lóbulo anterior. Es una enfermedad rara que pertenece al espectro fenotípico de la holoprosencefalia. La mayoría de los casos son esporádicos y solo ocasionalmente es familiar. Hay un predominio masculino. Si se presenta en el nacimiento, la forma más frecuente de presentación es con hipoglucemia e ictericia.

A pesar de que las mutaciones en el gen *PROP1* (MIM#601538) son las más frecuente-

mente asociadas a deficiencia combinada de hormonas pituitarias, no suelen asociarse al síndrome de interrupción del tallo hipofisario.

Y, aunque el cuadro neurorradiológico no está necesariamente asociado con una mutación genética específica, es un elemento más para guiar la detección genética de los déficits hormonales múltiples, junto con la evaluación hormonal y el fenotipo extrahipofisario.

El diagnóstico completo es fundamental para realizar un asesoramiento genético adecuado.

6 Nueva mutación en el gen *GLI2* asociada a panhipopituitarismo y polidactilia

Roberto Tejera Pérez¹

Paloma Cabanas Rodríguez¹

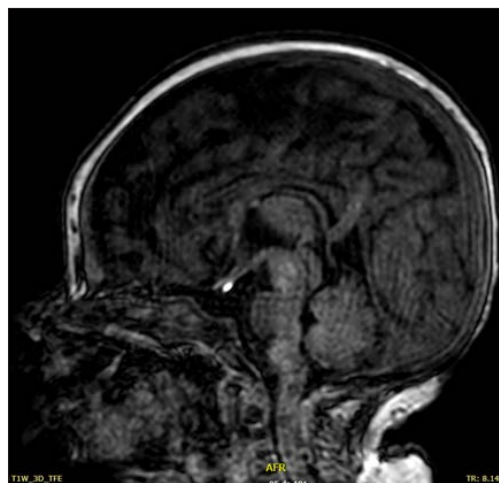
Lidia Castro Feijóo¹

Jesús Barreiro Conde¹

María Mercedes Rodicio García²

¹ Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. IDIS. Unidad de Endocrinología Pediátrica. Departamento de Pediatría, Santiago de Compostela, España.

² Hospital da Costa, Burela. Departamento de Pediatría, Burela, España.



Introducción

El hipopituitarismo congénito es una patología poco frecuente derivada de la deficiencia de una o varias hormonas hipofisarias. Su incidencia ocurre en 1 de cada 100.000 nacidos vivos y la etiología se debe a defectos genéticos, alteraciones estructurales, como defectos de la línea media (displasia septoóptica) o lesiones en la región selar asociadas a eventos traumáticos o noxas perinatales.

Antecedentes personales

Nacido mediante cesárea a las 39 semanas; peso, 3.580 g (+0,7 desviaciones estándar

[DE]); longitud, 50 cm (+0,01 DE); perímetro cefálico, 38 cm (+3,02 DE); cribado metabólico neonatal, normal. Ingresado al nacimiento por shock séptico sin confirmación microbiológica asociado a hipoglucemias, convulsiones e ictericia. Ingresado a las 6 semanas de vida por hipopituitarismo.

Antecedentes familiares

Talla paterna, 185,5 cm (+1,57 DE); talla materna, 155,1 cm (+1,34 DE); talla diana, 176,3 cm (+0,06 DE); resto de antecedentes, sin interés.

Ingresa a las 6 semanas de vida por vómitos, diarrea, hipoactividad, rechazo a la alimentación, hipoglucemia e ictericia. Asocia hiponatremia e hiperpotasemia, y se inicia tratamiento sustitutivo con hidrocortisona (16 mg/m²/día) por sospecha de insuficiencia suprarrenal. Se completa estudio hormonal que confirma el diagnóstico. Se inicia, además, levotiroxina (8,8 mg/kg/día).

Exploración física (9 meses de vida)

Peso, 11,3 kg (+0,81 DE); longitud, 71,2 cm (-1,69 DE); v.c. 10,2 cm/año (-1,31 DE); panículo adiposo abundante, frente amplia, raíz nasal hundida, estrabismo convergente del ojo derecho, microgenitosomía, pene enterrado (pene < 0,5 cm), bolsas escrotales poco desarrolladas, palpación dudosa de los testículos en el canal inguinal y polidactilia postaxial de la mano izquierda.

Es derivado a endocrinología pediátrica para completar los estudios.

Pruebas complementarias (pretratamiento)

- Tirotropina, 0,01 mU/L; tiroxina libre, 2,5 ng/dL.
- Corticotropina < 5 pg/mL; cortisol, 3,1 µg/dL.
- Somatotropina tras estímulo < 0,20 ng/mL; factor de crecimiento pseudoinsulínico 1 < 10 ng/mL; proteína transportadora 3 del factor de crecimiento pseudoinsulínico, 0,83 µg/mL.

- Folitropina, 0,1 U/L; lutropina, 0,1 U/L. Test de gonadotropina coriónica humana: testosterona basal < 0,20 ng/mL; pico < 0,20 ng/mL.

Los valores confirman el déficit hipofisario múltiple.

La resonancia magnética cerebral muestra ausencia de glándula hipofisaria y tallo con neurohipófisis ectópica. La ecografía testicular fue normal.

En el estudio genético se encontró en heterocigosis en el gen *GLI2* la variante patogénica NM_005270.4:c.3670C>T (p.Gln1224*). Esta variante no ha sido descrita anteriormente. Consiste en la aparición de un codón de parada prematuro que dará lugar a una proteína truncada.

Tratamiento

Se inicia tratamiento, tras aprobación en comité, con somatotropina subcutánea (0,025 mg/kg/día) y testosterona intramuscular. La respuesta fue eficaz, con aumento de la velocidad de crecimiento, aumento del tamaño peneano (Figura) y mejora del tono muscular.

Discusión

El desarrollo de la hipófisis depende de una expresión secuencial de los factores de transcripción y señalización. Este gen codifica para factores de transcripción encargados de la diferenciación de la hipófisis anterior. La expresividad clínica es diferente según el tipo de mutación. Normalmente, los pacientes con mutaciones truncadoras, como en nuestro caso, presentan hipopituitarismo, polidactilia y características faciales peculiares.

Ante la presencia de hipopituitarismo congénito asociado a polidactilia, debe sospecharse una alteración en el gen *GLI2*.

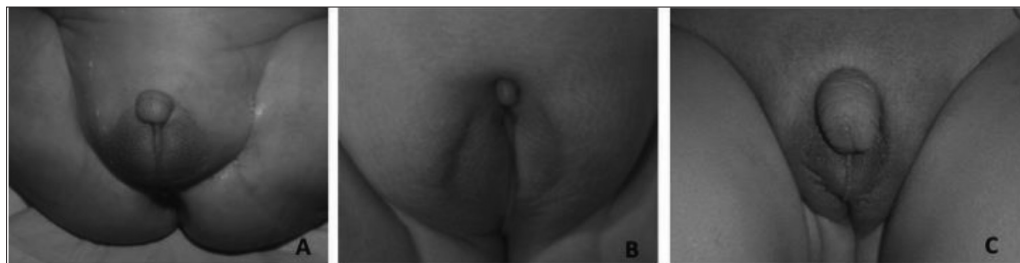


Figura. Evolución del hipogonadismo. A: nacimiento; B: 9 meses; C: 2 años.

7

Síndrome de Pallister-Hall como causa de hipopituitarismo congénito

Eduardo Enrique Martínez Rodríguez.

Julio Guerrero Fernández.

Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Antecedentes prenatales

Tercer embarazo de padres no consanguíneos.

En la ecografía de la semana 20 + 3, riñón derecho normal. Dilatación de la pelvis renal izquierda de 8 mm con parénquima conservado.

En la ecografía de la semana 30, se observa oligoamnios, dificultad para ver el riñón izquierdo e hidrocele izquierdo.

Antecedentes perinatales

Parto eutócico a las 37 + 0 semanas.

En el nacimiento precisó presión positiva intermitente iniciada al minuto de vida, y a los 14 minutos se le intubó por persistencia de dificultad respiratoria. Ingresó en la unidad de cuidados intensivos neonatales con ventilación mecánica convencional.

Peso al nacer: 3.500 g (p89); longitud, 50 cm (p76); y perímetro cefálico, 35 cm (p68).

Exploración física en el nacimiento

Rasgos toscos. Hendidura palatina completa. Coana derecha permeable, y en la coana izquierda no progresa la sonda. Polidactilia postaxial en la mano izquierda.

Origen común en 'V' del cuarto y el quinto dedos de la mano derecha. Testes en bolsa. Micropene menor de 1 cm.

A las 4 horas de vida presentó episodio de hipoglucemia hasta de 2 mg/dL, que se corrigió con dos bolos intravenosos de glucosa al 50%. Posteriormente no presentó más episodios.

Adicionalmente, desde las 4 horas de vida presentó hiponatremia de 128 mmol/L, que fue descendiendo de manera progresiva hasta 118 mmol/L a pesar del aumento de aportes intravenosos hasta de 12 mEq/kg/día. Al tercer día de vida se amplió el estudio de hiponatremia con iones en la orina, en el que se evidenció un aumento de la natriuresis hasta de 9,3 mEq/kg/día. Asociado, el paciente presentó hipocalcemia hasta de 6,2 mmol/L.

A los 5 días de vida presentó cuadro de hipotensión arterial, hiperlactatemia, acidosis metabólica y oliguria, que precisó tratamiento con expansión de volumen y vasopresores (adrenalina y dopamina), tratamiento que recibió durante cuatro días sin mejoría del cuadro clínico. Por este motivo, a los 9 días de vida, ante shock refractario, se inició tratamiento con hidrocortisona 50 mg/m²/día que precisó subida hasta 80 mg/m²/día. Previo al inicio de corticoterapia se extrae cortisol basal, que era menor de 0,5 µg/L.

Adicionalmente, en ese momento, en analítica de control, se evidenció tiotropina de 0,38 μ UI/mL y tiroxina libre de 0,37 ng/dL (patrón de hipotiroidismo central). Tras el comienzo de la corticoterapia, se inició tratamiento con levotiroxina a 7,5 μ g/kg/24 horas.

Ante estos hallazgos se amplió el estudio de ejes hipofisarios, a los 9 días de vida, en el que se evidenció:

- Prolactina, 0,83 ng/mL, baja.
- Folitropina, 1,01 mUI/mL; lutropina < 0,07 mUI/mL; y testosterona total < 0,07 ng/mL; patrón de hipogonadismo hipogonadótropo.
- Factor de crecimiento pseudoinsulínico 13 < 15 ng/mL y BP3, 1,14 μ g/mL, bajos.

Ante paciente con sospecha de panhipopituitarismo asociado a malformaciones renales, polidactilia y sindactilia, se sospechó síndrome de Pallister-Hall y se amplió el estudio con resonancia magnética cerebral e hipofisaria, en la que se evidenció lesión hipotalámica de carácter expansivo, cuyas morfología y características de señal sugerían hamartoma hipotalámico de carácter pedunculado (Figura).

A los 15 días de vida se evidenció elevación de la bilirrubina con patrón de colestas-

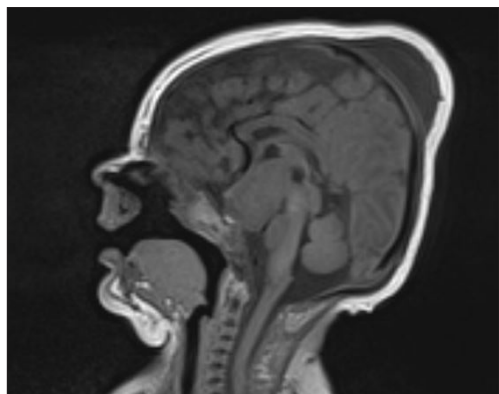


Figura.

sis en paciente con hipotiroidismo central, déficit de corticotropina y déficit de somatotropina.

A los 22 días de vida se inició tratamiento con hormona de crecimiento recombinante a 0,027 mg/kg/día, tras lo cual mejoró la colestasis.

A los 38 días de vida se repitió la analítica: folitropina, 0,46 mUI/mL; lutropina < 0,07 mUI/mL; y testosterona total < 0,07 ng/mL; que confirmó el hipogonadismo hipogonadótropo. Por ello, se indicó tratamiento con gonadotropinas a los 49 días de vida.

Tras el alta del servicio de neonatología, se recibió el resultado del estudio genético, en el cual se evidenció una variante patógena sin sentido en el exón 15 de *GLI3* en heterocigosis.

8 Panhipopituitarismo: hipopituitarismo secundario a craneofaringioma neonatal

María Díaz García.

Hospital Álvaro Cunqueiro. Vigo, España.

Entre las causas de hipopituitarismo en la edad pediátrica podemos encontrar defectos estructurales del cerebro y de la línea media, como la agenesia del cuerpo calloso, la displasia septoóptica, la holoprosencefalia o alteraciones genéticas de genes relacionados con la ontogenia y el desarrollo hipofisario (*PROP1*, *PIT1* [*POU1F1*], *HESX1*, *LHX3* y *LHX4*, entre otros).

Su incidencia es muy baja, y se estima en 1:3.000 y 1:4.000 nacimientos.

La causa tumoral de hipopituitarismo en el recién nacido es muy infrecuente. En datos basados en la población del Registro Central de Tumores Cerebrales de Estados Unidos, la tasa estimada de incidencia

ajustada por edad de los tumores pituitarios pediátricos es de 0,41 casos por cada 100.000 niños de 0 a 14 años.

Sólo el 1% de los tumores pituitarios pediátricos se presenta en el niño lactante.

En este grupo de edad, los craneofaringiomas fueron el segundo tumor hipofisario más común, y el subtipo más frecuente es el adamantinomatoso.

Se han descrito muy pocos craneofaringiomas congénitos.

Caso clínico

Se presenta un caso de un paciente varón de 5 años en momento actual, con diagnóstico de déficit múltiple de hormonas hipofisarias secundario a craneofaringioma congénito.

En el período prenatal, se objetiva en las ecografías, desde la semana 32 de gestación, una formación ecógena de aspecto muy vascularizado en la zona del quiasma. La sospecha inicial es un tumor de células germinales o craneofaringioma. Se lleva a cabo la exéresis subtotal de la masa supraselar a los 18 días de vida, sin incidencias. Se confirma en el estudio anatomopatológico diagnóstico de craneofaringioma de tipo adamantinomatoso de grado I de la Organización Mundial de la Salud.

En el postoperatorio inmediato inicia tratamiento hormonal con dosis sustitutivas, ya que presenta déficit completo tanto de las hormonas adenohipofisarias como de la hormona antidiurética. Presenta buena evolución y es dado de alta a domicilio con tratamiento hormonal y seguimiento por parte de endocrinología pediátrica, neurocirugía y rehabilitación.

Evolución

Presenta diabetes insípida central y precisa desmopresina los primeros 5 meses de

vida, que permite su retirada posterior. Recibe tratamiento con hidrocortisona y levotiroxina de manera continua desde el alta.

A los 18 meses de vida y a los 4 años, se objetiva recidiva tumoral en las pruebas de imagen, por lo que precisa reintervención mediante craniectomía. Como complicaciones de estas, cabe destacar una fístula de líquido cefalorraquídeo e infección de la herida quirúrgica.

Tras la última intervención, ante la persistencia de restos tumorales en las pruebas de imagen, recibe tratamiento con radioterapia, con buena tolerancia, sin complicaciones asociadas.

A los 25 meses de vida, ante talla baja muy patológica e hipotonía, con edad ósea de 3 meses, se inicia tratamiento con hormona de crecimiento (a pesar de la enfermedad tumoral residual) tras ser aprobado por comité, con evolución adecuada.

En el momento actual, con 5 años y 11 meses de vida, se encuentra con tratamiento hormonal sustitutivo con hidrocortisona, levotiroxina y hormona de crecimiento. No precisa administración de desmopresina actualmente. En el último control con prueba de imagen (resonancia magnética), se objetiva persistencia de componente quístico de la lesión supraselar y un área de encefalomalacia a nivel frontal derecha bajo la zona de craneotomía. El desarrollo psicomotor es acorde con su edad. Por el momento, se decide tratamiento conservador, dada la ausencia de complicaciones en la vía óptica.

Conclusiones

El craneofaringioma congénito es una causa muy infrecuente de hipopituitarismo. El manejo de este tumor en un paciente recién nacido es complejo y precisa un manejo multidisciplinar, y resulta un reto para todos los especialistas implicados.

DIABETES INSÍPIDA

9

Monitorización domiciliaria de sodio capilar en diabetes insípida con adipsia

Ana Belén Ariza Jiménez.

Claudia Almeda Luna.

Hosp.ital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España.

Los niños con diabetes insípida que asocian un déficit en la percepción de la sed (adipsia) pueden presentar graves oscilaciones de la natremia, que requieren frecuentes y prolongadas hospitalizaciones. Por un lado, tienen riesgo de hiponatremia por exceso hídrico por sobredosificación absoluta o relativa de desmopresina. Por otra parte, al estar abolida la sensación de sed, también tienen riesgo de hipernatremia por déficit hídrico si no se reponen bien las pérdidas.

Presentamos dos casos clínicos que se han beneficiado de la monitorización de sodio capilar en nuestro centro.

El primer caso es un niño de 4 años que ingresa derivado desde clínica oftalmológica por presentar papiledema bilateral. Entre los antecedentes familiares destacaba abuela paterna con cáncer gástrico, abuelo paterno con hepatitis C y abuela materna con hipotiroidismo. Entre los antecedentes personales sólo destacaban talasemia y obesidad. A su consulta presentaba cefalea vespertina, vómitos y diplopía desde hace una semana, de forma coincidente con catarro de vías altas. Sin poliuria-polidipsia. En urgencias se diagnostica, mediante prueba de imagen, craneofaringioma adamantinomatoso de grado I e hipertensión intracraneal. El estudio hormonal basal es normal. Tiene edad ósea adelantada (6 años). Exploración con obesidad generalizada (peso, 4,63 desviaciones estándar [DE];

talla, 0,62 DE; índice de masa muscular, > p99, 6,25 DE; perímetro abdominal, > p99, 7,02 DE), estrabismo derecho y laterocolis derecho compensador sin otros hallazgos. Se inicia tratamiento con dexametasona en alta dosis y se programa cirugía en 15 días. Se realiza una resección incompleta.

En el postoperatorio: sodio, 143 mEq/L (132-146); tiotropina, 0 mUI/L (0,35-5,55); cortisol, 9,59 µg/dL (3-22); y corticotropina, 3 pg/mL (5-45). Se continúa tratamiento corticoide con hidrocortisona y se inicia descenso de dexametasona hasta su suspensión en cinco días. Inicia tratamiento con levotiroxina. Presenta aspecto cushingoides.

A los ocho días tras cirugía, inicia polidipsia y poliuria mayor de 3 L/día, que le despierta hasta dos veces en la noche; sodio, 148 mEq/L. Se realiza una prueba de sed que confirma diabetes insípida central e inicia desmopresina. Se reinterviene a los 11 días por fístula de líquido cefalorraquídeo y sufre meningitis por *Staphylococcus epidermidis* en el postoperatorio. Presenta recidiva tumoral a los dos años, lo que retrasa el tratamiento con somatotropina.

Durante su evolución, presenta dificultad de control del equilibrio hidroelectrolítico, con hiponatremias sintomáticas que requieren atención en urgencia e ingresos. Se comprueba la situación de adipsia, por lo que se inicia una cantidad fija de líquido (2 L) que debe aumentar en caso de pérdidas, se espera a que acabe el efecto de la dosis anterior de desmopresina antes de una nueva dosis, y recibe formación básica y recomendaciones de medidor capilar de sodio, que debe usar cada tres días siempre que no esté cursando enfermedad. Se resuelven las descompensaciones y no se requieren más ingresos.

En la actualidad está en tratamiento con desmopresina ¼, ¼ y ½; levotiroxina, 125

µg; hidrocortisona, 20 mg: ¼, ¼ y ¼; y somatotropina, 1,2 mg.

El segundo caso se trata de una niña de 3 años y 8 meses sin antecedentes personales ni familiares de interés, que ingresa en la unidad de cuidados intensivos pediátricos trasladada en ambulancia por episodio de sonido gutural, cianosis, desconexión del medio, incontinencia de esfínteres y sudoración, que asocia desaturación del 70%, hipoventilación, hipertonia muscular, trismo y desviación de la mirada a la izquierda, que no cede a pesar de dos dosis de diazepam, una de ácido valproico y una de levetiracetam. Los tóxicos en la orina son normales, neumonía aspirativa bilateral y tomografía computarizada craneal normal. Sodio, 159 mEq/l. Se realiza un estudio hormonal en situación de estrés que muestra: somatotropina, 0,1 ng/mL (0-9,4); proteína transportadora 3 del factor de crecimiento pseudoinsulínico, 0,79 µg/mL (1,47-3,32); corticotropina, 5 pg/mL (5-45); cortisol, 3,17 µg/dL (3-22); tiroxina, 0,1 mUI/l (0,35-5,55), y tiroxina, 0,54 ng/dL (0,86-1,4) disminuidas. Requiere intubación, drogas vasoactivas y cargas de volumen por hipotensión, que no mejora hasta el inicio de hidrocortisona a 10 mg/m²/día. Asocia también desmopresina a 0,05 µg cada 12 horas y levotiroxina a 75 µg. Tras la extubación, se constata hipoventilación con retención de carbónico a pesar de una buena saturación con gafas de alto flujo. Se realiza polisomnografía, y se detectan 101 eventos de hipopnea-apnea, por lo que se facilita ventilación no invasiva domiciliaria. Genética de PWS y PHOX2B normales. Rehistoriando, se detecta mutismo selectivo, estrabismo y aumento de peso hasta de 10 kg en tres meses, por lo que, dada la disfunción hipotalámica y la ganancia de peso, se sospecha síndrome de obesidad de rápida progresión, disfunción hipotalámica, hipoventilación alveolar y desregulación autonómica. Durante su evolución, alterna

períodos de diabetes insípida con hipodipsia, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética y normalidad, por lo que requiere varios ingresos para el control hidroelectrolítico y hace muy complicado su seguimiento. Por esto, recibe formación y se le administra medidor capilar de sodio que usa todos los días decidiendo la administración o no de desmopresina y líquidos según pauta administrada de acuerdo con cifras de sodio capilar. Desde esta medida no ha vuelto a requerir ingresos, facilitando su seguimiento ambulatorio.

En conclusión, la medición de la natremia capilar en el domicilio es una práctica muy poco habitual, pero podría facilitar el alta hospitalaria, y disminuir el número de reingresos y su duración, y el número de visitas a centros sanitarios.

10 Diabetes insípida central en el contexto de una displasia septoóptica

Begoña Hernández Sierra.

Hospital Poniente, Almería, El Ejido, Almería, Almería, España.

Introducción

Presentamos un caso de 'evolución clínica' de niña con diagnóstico de sospecha de displasia septoóptica y déficit hormonal combinado.

Caso clínico

Antecedentes: vive en Rumanía hasta el año de vida, perinatal normal, con madre posible consumidora de alcohol.

Primera visita (1,3 años): desde oftalmología a infectología pediátrica por ceguera macular.

- Oftalmología: atrofia macular bilateral (hipoplasia papilar derecha, cicatriz sobre la mácula izquierda). Nistagmo rotatorio con exotropía 10°.

Edad (años)	Na mEq/L	Osm p (mmol/kg)	Osm u (mmol/kg)	TSH (mIU/mL)	T ₄ (ng/dL)	Prolactina (mg/dL)	ACTH (pg/mL)	Cortisol (1,18 ug/dL)	IGF1/IG BP3
1,4(A)	135	-	-	4,6	-	-	-	-	-
3,2 (B)	140	282	119 ♀		-	-	-	-	-
4,3 (C)	145	296	162 ♀	5,38	0,56 ♀	-	-	-	-
4,6 (D)				12,4 ♂	0,34 ♀	12	8 ♀	1,18 ♀	Normales
Normales	K	Ca	Cl	Mg	Glu	LH	FSH	17-hidroxP	DHEA
	Test de Miller: Na p 145 meq/L Osm p 297 mmol/kg Osm u 502 mmol/kg					Test de ACTH: Cortisol basal: 0.98 mg/DL 30 min 6,6 mu/dL 60 min 8,63 µg/dL			

ACTH: hormona antidiurética; DHEA: deshidroepiandrosterona; FSH: 17-hidroxP: 17-hidroxiprogesterona; folitropina; IGBP3: proteína transportadora 3 del factor de crecimiento pseudoinsulínico; IGF1: factor de crecimiento pseudoinsulínico 1; LH: llutropina; T₄: tiroxina; TSH: tiotropina.

- Otorrinolaringología: potenciales normales.
- Cribado de TORCH: inmunoglobulina G (-) toxoplasma, citomegalovirus y varicela. PRP/AVDR (-).
- Mantoux: 0 mm.
- Analítica normal (Tabla; A)
- Exploración: hipotonía axial, facies no sindrómica. Sindactilia del segundo y el tercer dedos del pie bilateral.
- Antropometría: peso > p99; talla, p89; y perímetro cefálico, p61.

Visita (3 años):

- Mejoría de la hipotonía, alteración del lenguaje. ONCE.
- Antropometría: peso > p99; talla > p99; e índice de masa muscular, p97 (+2 desviaciones estándar).
- Clínica de poliuria, polidipsia y nicturia.
- Se realiza analítica (Tabla; B), con diagnóstico (erróneo) de polidipsia primaria.

Visita (4 años). Nefrología infantil.

- Poliuria, polidipsia y nicturia (+++).
- Diuresis, 2,8 mL/kg/día.
- Analítica: diagnóstico de diabetes insípida (Tabla; C), tras test de Miller 'parcial' (Tabla).
- Resonancia magnética: hipoplasia del cuerpo calloso. Hipófisis pequeña con adelgazamiento del tallo infundibular, presencia de neurohipófisis en T₁, pero adelgazada. Hipoplasia del quiasma y los nervios ópticos. Presencia de *septum pellucidum*.
- Actuación: dado los hallazgos del test de sed + alteraciones en el área hipotalámico-hipofisaria, se diagnostica diabetes insípida central, sin realizar test de hormona antidiurética y se inicia desmopresina.

Visita (4,6 años). Endocrinología infantil.

- Hormonas (Tabla; D): diagnóstico de hipotiroidismo central e insuficiencia suprarrenal 2°-3°.

- Clínica: ausencia de clínica compatible con déficits hormonales.

Actuación: inicio de tratamiento con levotiroxina 1,2 µg/kg/día + hidrocortisona 8 mg/SCT. Desmopresina, 240 mg/día.

Rechazo de estudio genético (sospecha de displasia septoóptica).

Conclusiones

La displasia septoóptica (1/10.000) es una entidad heterogénea con tríada clásica:

1. Hipoplasia del nervio y afectación visual.
2. Hipopituitarismo (62-80%), siendo lo más frecuente déficit de somatotropina (no presente en nuestro caso).
3. Defectos de la línea media; incluyen agenesia del *septum pellucidum* y/o del cuerpo calloso. Asocia diabetes insípida, obesidad y alteraciones digitales (como nuestro caso), entre otras.

11

Diabetes insípida central familiar: a propósito de un caso

Rosa María Sánchez-Dehesa Sáez.

Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, España.

Niña de 5 años que consulta por polidipsia intensa, creen que desde siempre, pero más acentuada en los últimos meses (aproximadamente 8-10 L de agua/día). Poliuria y nicturia. Pérdida de apetito. Cambio en el carácter. Sin pérdida de peso objetivada. Sin cefalea. Sin otros síntomas.

Antecedentes personales

Gestación controlada, intervenida al segunda mes de gestación por sospecha de embarazo ectópico. Parto eutócico a las 38 semanas. Peso recién nacido: 3,720 kg; longitud recién nacido: 49 cm; y perímetro

cefálico: 33 cm. Período neonatal normal. Lactancia materna los primeros seis meses. Introducción de alimentación complementaria sin incidencias. Desarrollo psicomotor normal. Sin alergias conocidas. Sin enfermedades previas de interés.

Antecedentes familiares

Madre (1984): alergia polínica y al pescado. Talla: 163 cm.

Padre (1982): diabetes insípida central, diagnosticado a los 25 años de edad. Sin tratamiento en la actualidad. Bebe aproximadamente 4 L de agua/día. Talla: 170 cm. Hermano (2012): sano.

Hermano paterno, abuelo paterno. Bisabuelo paterno y hermana del bisabuelo: poliuria y polidipsia (Figura).

Talla diana: 160 ± 5 cm (p25, -0,69 desviaciones estándar [DE]).

Exploración física

Peso: 18 kg (p68, 0,47 DE); talla: 112 cm (p97, 2,05 DE); índice de masa muscular: 14,35% (p21, -0,81 DE). Buen estado general. Buena coloración de la piel y las mucosas. Bien hidratado y perfundido. Mucosas húmedas. Ojeroso. ACP: normal. Abdomen: normal. Testes en bolsa de 2 cm³ de Prader. Tanner I. Neurológico normal.

Pruebas complementarias

- Bioquímica: glucosa, 99 mg/dL; creatinina, 0,5 mg/dL; urea, 24 mg/dL; sodio, 141 mEq/L; potasio, 4,1 mmol/L; cloro, 98 mEq/L; osmolaridad plasmática, 284 mOsm/kg; y osmolaridad urinaria, 113 mOsm/Kg.
- Test de deshidratación (a las 13 horas de la restricción): sodio, 142 mEq/L; osmolaridad plasmática, 286 mOsm/kg; osmolaridad urinaria, 502 mOsm/kg.
- Ensayo terapéutico con desmopresina (2 µg subcutáneos): Sodio, 141 mEq/L; osmolaridad plasmática, 301 mOsm/kg; osmolaridad urinaria, 585 mOsm/kg.

Vasopresina basal: 4 pg/mL.

Vasopresina tras privación: 3,6 pg/mL.

- Resonancia magnética hipotalámico-hipofisaria: sin alteraciones, no se aprecia hiperintensidad de neurohipofisis en T₁.
- Ecografía renal: normal.
- Estudio genético molecular: mutación en el exón 1 del gen de la arginina vasopresina humana (*AVP-NPII*), delección de triplete de nucleótidos TCC en posiciones 276, 277 y 278 del gen (codón 18). Misma mutación encontrada en el padre. Madre y hermano: sin mutaciones genéticas.

Con el diagnóstico de diabetes insípida central parcial familiar, inicia tratamiento con desmopresina 50 µg/12 horas (5,5 µg/kg/día), aumentando la dosis durante el seguimiento por clínica de poliuria y sed hasta 100 µg/12 horas, con excelente respuesta clínica. Última analítica de control: sodio, 137 mEq/L; osmolaridad plasmática, 288 mOsm/kg. Mantiene buena velocidad de crecimiento con ingesta hídrica media de 1,5-2 L de agua/día.

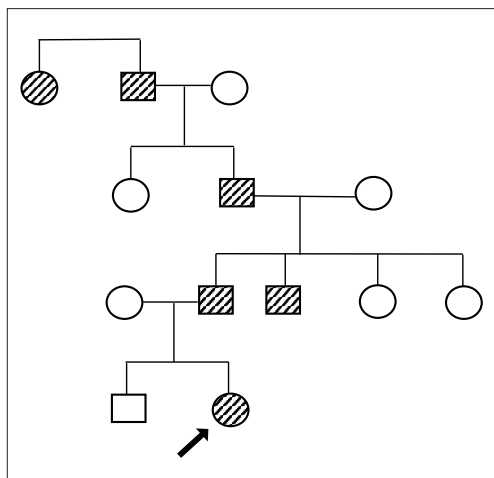


Figura.

12

Vómitos en un lactante, ¿es siempre algo banal?

Alicia Pérez Pérez.

Isolina Riaño Galán.

Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España.

La diabetes insípida es un trastorno del metabolismo del agua secundario a la falta de vasopresina. Se caracteriza clínicamente por poliuria, hipernatremia e incapacidad para concentrar la orina. La diabetes insípida puede ser central o nefrógica, y la primera es más frecuente. A su vez, la diabetes insípida central puede ser adquirida o genética, y esta última se presenta en edades más tempranas. Las mutaciones en el gen *AVP* son las responsables de la mayor parte de casos con origen genético. Si bien estas mutaciones siguen generalmente un patrón de herencia autosómico dominante, se ha documentado un patrón de herencia ligada a X cuyo gen diana no ha sido identificado todavía.

Recientemente se han descrito mutaciones en el gen *PCSK1* con un fenotipo peculiar que asocia obesidad.

También encontramos diabetes insípida central de origen genético dentro del síndrome de Wolfram (mutación en *WFS1*) y del síndrome de David (mutaciones en *NFKB2*).

En cuanto a la diabetes insípida nefrótica, se ha relacionado con mutaciones en los genes *AVPR2* y *AQP2*.

Presentamos el caso de una lactante de 2 meses de edad que acudió a urgencias por cuadro de vómitos e irritabilidad de 72 horas de evolución. No asociaba fiebre, diarrea ni otra clínica acompañante.

Antecedentes personales:

- Gestación de 34 + 5 semanas controlada sin incidencias. Parto vaginal. Ingreso durante tres semanas en neonatología por bajo peso. Presentó distrés respiratorio, por lo que precisó conexión a ventilación mecánica no invasiva.
- Ingreso a las 6 semanas de vida por infección respiratoria.

Sin antecedentes familiares de interés.

Exploración física en urgencias: TEP inestable por el lado circulatorio y datos de deshidratación (*cutis marmorata*, mucosas pastosas, llora sin lágrima). Sin hallazgos significativos en el resto de la exploración.

Ingresó para el control de tomas y fluido-terapia. Se extrajo analítica en el momento del ingreso:

- Glucosa, 84 mg/dL; urea, 27 mg/dL; creatinina, 0,33 mg/dL; sodio, 147 mmol/L; y proteína C reactiva < 0,1 mg/dL.
- Gasometría: pH, 7,28; pCO₂, 58; bicarbonato, 27; sodio, 151; potasio, 5,3; y exceso de bases, 1.

24 horas después persistían los vómitos y comenzó con fiebre (38,2 °C). Además, la madre refería irritabilidad y poliuria subjetiva (no cuantificada). Se realizó control analítico en el que se detectó hipernatremia (sodio, 156 mmol/L); aumento de la osmolaridad plasmática (309 mOsmol/kg); disminución de la osmolaridad en la orina (191 mOsmol/kg); y natriuria disminuida (sodio en la orina, 73 mOsmol/kg).

Ingresó entonces en la unidad de cuidados intensivos pediátrica con sospecha diagnóstica de diabetes insípida e inició tratamiento con desmopresina intravenosa.

Se realizó una resonancia magnética craneal en la que se apreció ausencia de hi-

perintensidad de señal de la neurohipófisis, hallazgo compatible con hipoplasia del tallo hipofisario, lo que sugiere diabetes insípida de origen central.

Se realizó un estudio de otros ejes hormonales que descartaron déficit combinado de hormonas:

- Tirotropina, 11,9 mU/L; tiroxina libre, 1,25 ng/dL; somatotropina, 4,74 ng/mL; factor de crecimiento pseudoinsulínico 1, 22 ng/mL; folitropina, 13 U/L; lutropina, 1,7 U/L; corticotropina, 49,4 pg/mL; y cortisol basal, 9,5 µg/dL.

La evolución fue favorable y después de 11 días se cambió el tratamiento a desmopresina oral.

La paciente tiene 3 años en la actualidad y ha ido desarrollando un fenotipo peculiar que apoya el origen genético del cuadro: obesidad (índice de masa muscular > 9,47 desviaciones estándar), frente abombada con implantación anterior del cabello, cola de ceja horizontalizada, puente nasal alto con punta nasal estrecha, filtro nasolabial marcado y narinas antevertidas.

Se solicitó estudio genético con exoma dirigido mediante secuenciación de los genes *APV*, *AVPR2*, *AQP2* y *PCSK1*. Por el momento no se han encontrado variantes patógenas en ninguno de ellos.

Conclusiones

Es importante tener en cuenta esta entidad e identificarla lo más precozmente posible para así iniciar tratamiento con desmopresina de forma temprana.

Una diabetes insípida central de comienzo en etapa de lactante debe hacer sospechar una causa genética.

Probablemente existen variantes patógenas todavía desconocidas que pueden ser

responsables de esta entidad, por lo que son necesarios estudios que puedan identificarlas.

13

Diabetes insípida central, a propósito de un caso

Patricia García Navas.

María Ruiz Del Campo.

Hospital San Pedro de la Rioja, Logroño, España.

Introducción

La diabetes insípida es una enfermedad caracterizada por un defecto en la síntesis o acción de la vasopresina. Puede tener un origen central o nefrógeno. Se caracteriza por poliuria, una diuresis > 2 mL/kg/hora y polidipsia. El diagnóstico diferencial se debe realizar principalmente con la polidipsia primaria, y se obtiene una orina abundante y diluida por una ingesta excesiva de agua. Existen características clínicas y analíticas que las diferencian. En ocasiones es necesario realizar un test de restricción hídrica y un test de desmopresina para llegar al diagnóstico.

Caso clínico

Paciente de 9 años que presenta polidipsia y poliuria de años de evolución, con una ingesta aproximada de 4-5 L de agua al día (4-5 mL/kg/hora). Aumenta la ingesta de agua ante situaciones de estrés. Empeoramiento en los últimos meses con poliuria nocturna y enuresis.

Antecedentes personales y familiares sin interés.

Exploración física: talla, 142,2 cm (p80,51, 0,86 desviaciones estándar [DE]); peso, 43 kg (p85,7, 1,07 DE); e índice de masa muscular, 21,27.

Estadios de Tanner: M1, P2. Fenotipo normal.

Pruebas complementarias:

- Analítica: sodio, 146 nmol/L; osmolalidad en la sangre, 287 mOsm/kg; corticotropina, 37 pg/mL; cortisol, 13,8 µg/dL; factor de crecimiento pseudoinsulínico 1, 142; tirotropina, 3,18 µU/mL; tiroxina, 1,15 ng/dL; prolactina, 6 ng/mL; folitropina, 4,2 mU/mL; lutropina, 0,8 mU/mL; y estradiol < 5 pg/mL.
- Orina de 24 horas: diuresis, 5.300 mL; y osmolalidad urinaria, 56 mOsm/kg.
- Test de deshidratación:
 - Situación basal: sodio, 143; osmolalidad en la sangre, 281; y osmolalidad urinaria, 70.
 - Dos horas del inicio: sodio, 146; osmolalidad en la sangre, 294; y osmolalidad urinaria, 118.
 - Cuatro horas del inicio: sodio, 150; osmolalidad en la sangre, 297; y osmolalidad urinaria, 118.
 - Seis horas del inicio: sodio, 150; osmolalidad en la sangre, 300; y osmolalidad urinaria, 231.
- Test de desmopresina (5 µg de desmopresina intranasal):
 - Dos horas tras la medicación: sodio, 148; osmolalidad en la sangre, 300; y osmolalidad urinaria, 489.
 - Cuatro horas tras la medicación: sodio, 147; osmolalidad en la sangre, 295; y osmolalidad urinaria, 555.
- Resonancia magnética hipofisaria: no se observan alteraciones.
- Estudio genético: pendiente.

Juicio clínico: diabetes insípida central.

Evolución

Dados los resultados analíticos obtenidos, se inicia tratamiento con desmopresina intranasal 6 µg al día. Presenta gran mejoría, con cese de la ansiedad por el agua, cese de los despertares nocturnos y mejoría del rendimiento en el colegio. Disminución de la ingesta de agua a 1-2 L al día. En con-

troles analíticos posteriores presenta sodio y osmolalidad sanguínea en rango normal y osmolalidad urinaria de 687 y 865.

Conclusiones

Es necesario realizar un estudio completo para lograr llegar a un diagnóstico adecuado. A pesar de que inicialmente parecía una polidipsia primaria por el componente de ansiedad que asociaba, tras finalizar el estudio fue diagnosticada de una diabetes insípida.

El tratamiento en nuestra paciente ha supuesto un cambio muy favorable para ella y su familia, logrando una mejora en su calidad de vida.

14

Diabetes insípida central en un prematuro extremo

María Sanz Fernández.

Marina Mora Sitja.

Lucía Carrascón González-Pinto.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.

Introducción

La diabetes insípida central es una causa poco frecuente de hipernatremia en el período neonatal. Las causas más frecuentes son malformaciones congénitas del sistema nervioso central, encefalopatía hipóxico-isquémica, meningitis o encefalitis. La hemorragia interventricular es una causa infrecuente de diabetes insípida central en recién nacidos prematuros extremos.

Caso clínico

Recién nacida prematura de 23 + 6 semanas de edad gestacional y peso de 520 g que nace tras cesárea urgente por prolapso de la bolsa amniótica y sospecha de corioamnionitis materna. Reanimación grado III en el paritorio. Ingresa en la unidad de

cuidados intensivos neonatales, donde permanece 102 días por múltiples problemas asociados a la prematuridad: síndrome de distrés respiratorio y displasia broncopulmonar grave, ductus arterioso persistente que requiere cierre quirúrgico, riesgo infeccioso por corioamnionitis aguda, anemia multifactorial, hiperbilirrubinemia no isoimmune, osteopenia de la prematuridad, intolerancia digestiva, íleo y estreñimiento, y colestasis.

Al mes y 5 días de vida, presenta empeoramiento clínico, con taquicardia mantenida y vómitos en relación con sepsis tardía por *Streptococcus agalactiae*. En la ecografía transfontanelar se objetivan signos de ventriculitis, que va en aumento, con hidrocefalia secundaria y crisis eléctricas. A los 3 meses y 29 días precisa ventriculostomía y colocación de una válvula de derivación ventriculoperitoneal.

A las 48 horas de la cirugía comienza con irritabilidad y poliuria (6 cm³/kg/hora). En la analítica sanguínea destaca hipernatremia (159 mmol/L), osmolalidad plasmática elevada (316 mOsm/kg) y osmolaridad urinaria disminuida (80 mOsm/kg). Estos hallazgos confirman el diagnóstico de diabetes insípida central. Se inicia tratamiento con desmopresina subcutánea (ampollas de 4 µg/mL). Se diluye la desmopresina hasta conseguir 0,5 µg/mL (1 mL en 7 mL de suero salino fisiológico). Se administra una dosis de 0,1 µg/dosis de la dilución, que se introduce con palomilla para minimizar el número de punciones al neonato. La dosis máxima requerida son 0,15 µg/12 horas. Se realizó cribado del resto del eje hipotalámico-hipofisario sin objetivarse otras alteraciones asociadas. Tras el inicio del tratamiento se consigue un buen control analítico y de la diuresis. Se objetiva disminución del ritmo diurético hasta la normalización con controles de natremia en rango, por lo que se van disminuyen-

do la dosis de desmopresina administrada hasta la suspensión al mes y 12 días de su inicio.

Comentarios: La diabetes insípida central es una entidad poco frecuente y requiere un alto índice de sospecha para su diagnóstico. Se debe sospechar ante hipernatremias persistentes asociadas a poliuria, a pesar de aportes adecuados de líquidos. El tratamiento de la diabetes insípida central en neonatos es un reto. El riesgo de intoxicación hídrica y la imposibilidad de acceso libre al agua pueden ocasionar fluctuaciones en la natremia que causen edema cerebral o deshidratación. La vía subcutánea en los recién nacidos pretérmino puede ser una buena opción, dado que permite ajustes más precisos de las dosis.

15

Una familia con poliuria

Marta Bermejo Bretos.

Amaia Vela Desojo.

Hospital de Cruces, Barakaldo, España.

Motivo de consulta

Presentamos el caso de un varón de 6 años y 9 meses que es derivado a endocrinología infantil por clínica de polidipsia, con ingesta de hasta 3-4 L diarios, para descartar diabetes insípida.

Antecedentes personales

Embarazo normoevolutivo, nacido a término, con peso natal normal. Desarrollo psicomotor normal. Vacunado correctamente según calendario. Bronquiolitis en la época de lactante. Dermatitis atópica. A los 5 años de edad, infección del tracto urinario de las vías bajas, afebril, con urocultivo positivo para *Escherichia coli*. Ecografías renales de seguimiento normales. Ingreso a los 6 años y medio por síndrome febril con exantema petequeal.

Antecedentes familiares

Madre sana. El padre refiere historia de poliuria con abundante ingesta de líquidos desde siempre, así como el abuelo del paciente, que presenta mejoría de la sintomatología con la edad. Hermana de 9 años sana.

Exploración física

Peso: 22,3 kg (p25-50). Talla, 118,3 cm (p25-50). Buen estado general, normocoloreado y normohidratado. Exantema petequeal residual en el abdomen y las ingles. Auscultación normal. Prepúber, testes de 2 mL en la bolsa. Resto de exploración física por aparatos negativa. Pies planos.

Enfermedad actual

La familia refiere que se llega a levantar hasta tres veces cada noche para beber, aunque la sintomatología no interrumpe su actividad habitual en el colegio. Su desarrollo pondoestatural es normal.

Pruebas complementarias

La analítica sanguínea basal es normal (sodio en el suero, 141 mEq/L; y osmolaridad, 292 mOsm/kg), así como la urinaria (densidad urinaria, 1.005; pH, 7; osmolaridad en la orina, 129 mOsm/kg; y vasopresina, 2,7 pg/mL), y se realiza una prueba de restricción hídrica. Tras ella, presenta los siguientes valores: sodio en el suero, 143 mEq/L; osmolaridad en el suero, 293 mOsm/kg; osmolaridad en la orina, 668 mOsm/kg; y vasopresina, 3,2 pg/mL.

Evolución

Dada la aparente capacidad de concentración urinaria, la disminución del ritmo de diuresis durante la prueba (de 500 a 50 mL/h), con ausencia de pérdida de peso, y los resultados analíticos más correspondientes a un individuo sano que a uno afecto, inicialmente no parece tratarse de una diabetes insípida. Sin embargo, llama la atención la persistente historia familiar, por

lo que se solicita al padre que contabilice la diuresis, llegando a superar los más de 10 L diarios.

Por ello se solicita estudio genético, con los siguientes hallazgos: el paciente y su padre presentan una mutación en la posición 1730 del exón 2 del gen de la vasopresina (*ADH*), provocando un cambio de glicina por serina. Este exón es el codificante para la proteína transportadora neurofisina (*NPII*), que previene la degradación de la hormona antidiurética.

Con estos datos, se inicia tratamiento con desmopresina y se deriva al padre a endocrinología. El paciente presenta una mejora muy llamativa, reduciendo la diuresis de 4 a 1,5 L diarios. Durante el seguimiento posterior se mantiene clínicamente estable y realiza un *catch-up* de talla y peso, a pesar de impresionar previamente de adecuado desarrollo. Se realiza, además, el estudio de la hermana, que en ese momento tiene 12 años, ya que refería nicturia y despertares nocturnos para beber. También es diagnosticada de diabetes insípida familiar central. Sin presentar otras incidencias, se realiza seguimiento de ambos, que actualmente se continúa en endocrinología.

Comentario

Con este caso, ponemos de relevancia la necesidad de continuar el seguimiento de los pacientes a pesar de presentar datos analíticos normales, especialmente en aquellos cuya clínica nos resulte discordante con los estudios previos.

16

Diabetes insípida central idiopática. ¿Qué tipo de seguimiento precisa?

Paula Ribes Cajas.

Paula Casano Sancho.

Marta Ramón Krauel

Hospital Sant Joan de Deu, Esplugues de Llobregat, España.

Introducción

La diabetes insípida central es un trastorno poco frecuente en la edad pediátrica. Un porcentaje, que oscila entre el 11 y el 56%, según las diferentes series, se considera diabetes insípida central de origen idiopático. Sin embargo, es necesario un seguimiento a largo plazo con pruebas de imagen periódicas para su diagnóstico etiológico final. Se han descrito una gran variedad de entidades causantes de diabetes insípida central, como procesos tumorales (craneofaringiomas, germinomas), infiltrativos (histiocitosis de células de Langerhans), granulomatosos (sarcoidosis), inflamatorios, autoinmunes, infecciosos, traumáticos (quirúrgicos o accidentales) o congénitos (malformaciones de la línea media).

Caso clínico

Presentamos el caso clínico de una paciente de 5 años remitida a nuestro centro con diagnóstico de diabetes insípida central idiopática, sin otros déficits hormonales asociados, en tratamiento con desmopresina nasal. Aporta una resonancia magnética cerebral realizada en el centro emisor informada como engrosamiento de la parte superior del tallo, además de ausencia de señal en la neurohipófisis en T₁. Como antecedentes familiares destaca una hermana con diabetes mellitus de tipo 1.

Exploración física

Peso, 17,9 kg (−0,39 desviaciones estándar [DE]); talla, 103,5 cm (−1,42 DE); y Tanner, 1 (A1P1S1), con crecimiento adecuado en su talla media parental.

Exploraciones complementarias

Se realiza resonancia magnética de hipófisis inicial en nuestro centro sin cambios respecto al estudio externo y se solicita estudio de extensión con marcadores tumora-

les en la sangre (alfa fetoproteína, 2 ug/L; y gonadotropina coriónica humana beta, 1,9 U/L) y el líquido cefalorraquídeo (alfa fetoproteína, 0 ug/L; gonadotropina coriónica humana beta < 1,2U/L, citología negativa) negativos, y además se amplía el estudio con resonancia magnética de columna, serie ósea y tomografía computarizada toracoabdominal, sin conseguir filiar etiología.

Evolución

Ante la estabilidad del grosor del tallo, en ausencia de otros déficits hormonales, se decide seguimiento con neuroimagen cada 3-6 meses junto con oncología. Al año y medio del seguimiento (6,5 años de edad) presenta disminución de la velocidad de crecimiento, con factor de crecimiento pseudoinsulínico 1 de 50 ng/mL, sin otros déficits hormonales añadidos (tiroxina libre, 11,5 pmol/L; tirotropina, 4,19 mU/L; y cortisol, 13,2 ug/dL). Se solicita test de estímulo de somatotropina (levodopa), que resulta patológico con pico de 0,83 ng/mL.

Se presenta de nuevo en el comité de neuroendocrinología y se realiza una nueva resonancia magnética previa al tratamiento hormonal que muestra una medida estable del tallo (6 mm). En ese momento, dado que una biopsia supondría un alto riesgo de panhipopituitarismo, se decide control estrecho e iniciar tratamiento con hormona del crecimiento humana recombinante. También se amplía el estudio solicitando autoanticuerpos, descartando hipofisitis autoinmune (anticuerpos antiperoxidasa tiroidea < 10 IU/mL; anticuerpos antitiroglobulina < 20 IU/L; anticuerpos antipararrenales, negativos; anticuerpos antiinsulina, 4,4%; anticuerpos anti-IA2 < 0,75 U/mL; y anticuerpos antiglutamato decarboxilasa < 1 U/mL).

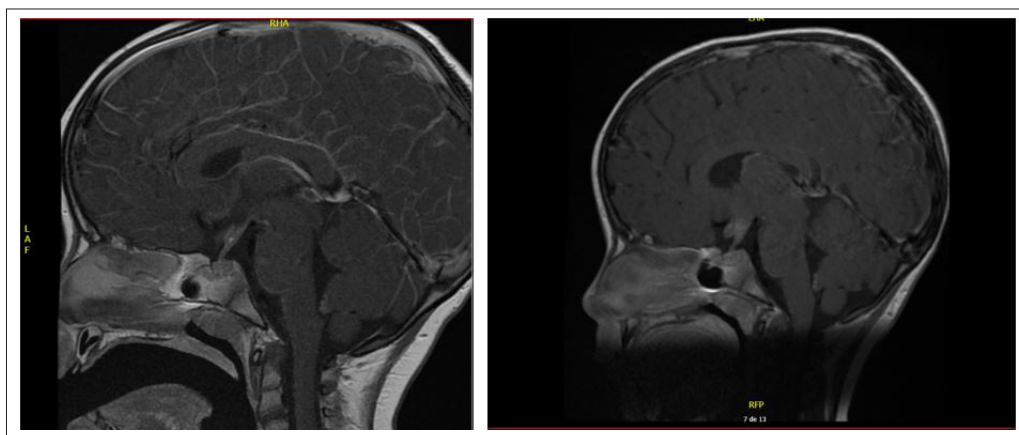
A los 5 meses de iniciar el tratamiento con hormona del crecimiento humana recombinante aparecen nuevos déficits del eje cor-

tico y tirótropro (cortisol, 2,1 ug/dL; tiroxina libre, 8,4 pmol/L; y tirotropina, 0,4 mU/L). Se solicita nueva imagen de resonancia magnética de control, en la que se objetiva progresión del diámetro anteroposterior del tallo a nivel del infundíbulo hasta 8,6 mm, además de progresión de la lesión hacia el hipotálamo. Se suspende el tratamiento con hormona del crecimiento humana recombinante, se inicia tratamiento sustitutivo con hidrocortisona 11 mg/m²/día y levotiroxina 25 µg/día. Se solicitan de nuevo marcadores tumorales en la sangre y el líquido cefalorraquídeo, que son persistentemente negativos, además de osteopontina 86 ug/L, proteína S-100 1.050 ug/L y mutación BRAF V600E negativos. Se solicita una nueva resonancia magnética de columna y una ecografía abdominal sin alteraciones. Ante el engrosamiento progresivo, se decide completar el estudio con biopsia del tallo hipofisario, finalmente con diagnóstico anatomopatológico de germinoma. La paciente recibió tratamiento con quimioterapia (protocolo SIOP GCT-CNS-II), con dos cursos de carboplatino y etopósido alternando con dos cursos de ifosfamida y etopósido, seguida de radioterapia focal holoverricular de 30-45 Gy, con evolución favorable.

Al año, tras finalizar el tratamiento oncológico, se reinicia tratamiento con hormona del crecimiento humana recombinante, con una excelente respuesta, con recuperación de talla de +1,5 DE. Inicia la pubertad de manera fisiológica a los 10 años con progresión adecuada. Actualmente, a la edad de 12 años y 6 meses, tiene una talla de 150,5 cm (-0,72 DE), un Tanner 3 (S3P3A3) y sigue controles en endocrinología pediátrica por panhipopituitarismo secundario en tratamiento hormonal sustitutivo

Conclusión

El diagnóstico de diabetes insípida central idiopática requiere un seguimiento a largo plazo, dado el alto porcentaje de casos



que se diagnostican finalmente de formas orgánicas. En nuestra serie, las formas secundarias representaban inicialmente al 78% de las diabetes insípidas centrales; el 22% se catalogó de diabetes insípida central idiopática; de estos casos, tras un seguimiento prospectivo, el 100% se reclasificó como tumoral, que correspondió al 94,4% del total tras una media de 1,5 años de seguimiento. Por todo ello, en pacientes diagnosticados de diabetes insípida central idiopática, es importante realizar un seguimiento estrecho que incluya resonancias magnéticas hipofisarias seriadas, marcadores tumorales y perfil hormonal, dado que el diagnóstico final puede demorarse según la bibliografía entre 6 y 36 meses.

17

Hipernatremia en un lactante con pausas de apnea y micropene

María Teresa Moreno de Guerra Beato.

Julio Guerrero Fernández.

Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Lactante de 43 días de vida trasladado a la unidad de cuidados intensivos desde otro centro para estudio por pausas de apnea e hipotonía.

Como antecedentes familiares de interés, sus padres presentan consanguinidad (primeros hermanos). Es el cuarto hijo: el primogénito, diagnosticado de retraso psicomotor y micropene, falleció con 3 meses por causa no aclarada; posteriormente nacieron dos hermanos sanos.

Antecedentes perinatales

- Embarazo sin incidencias. Parto vaginal a las 38 + 5 semanas con peso y longitud acordes. Apgar: 4/6. Se objetivan episodios de apnea de hasta 30 segundos de duración, la mayoría con recuperación espontánea. En uno de ellos se objetiva en el momento glucemia de 12 mg/dL que no vuelve a repetirse.

En lo sucesivo se repiten de manera episódica eventos de apnea con desaturación, en ocasiones con bradicardia, que remontan con estimulación y oxígeno indirecto. Realiza estos episodios con una periodicidad de 1-2 episodios al día, pero que se reduce con el paso del tiempo. En las primeras semanas de vida presenta hipotonía moderada, con mejoría ulterior de ésta, y queda una leve hipotonía axial.

En el estudio por estos episodios de apnea se descartan las causas cardiológicas (pre-

senta únicamente foramen oval permeable), metabólicas y neurológicas (pruebas de imagen con ecografía cerebral, resonancia magnética y electroencefalograma sin alteraciones). Otros estudios: ecografía de abdomen (megauréter derecho), estudio molecular (*array* de hibridación genómica comparada normal, resultados negativos para el síndrome de Prader Willi y el síndrome de Ondina) y estudio endocrinológico ante la presencia de micropene que detecta un hipogonadismo hipogonadótropo.

En la exploración física presenta micropene, testículo derecho pequeño ($<1\text{ cm}^3$) en la bolsa escrotal y testículo izquierdo no palpable en la bolsa escrotal.

A su llegada a nuestro hospital, con 1 mes y medio de edad, se realiza una nueva evaluación del eje hipotalámico-hipofisario, en el que se objetiva hipernatremia con osmolalidad urinaria disminuida y plasmática aumentada, además de hipogonadismo hipogonadótropo ya conocido:

- Analítica 17/08/22: sodio, 150 mmol/L; tirotropina, 5,21 $\mu\text{UI/mL}$; tiroxina libre, 0,73 ng/dL; anticuerpos antiperoxidasa, $<28\text{ UI/mL}$; corticotropina, 46 pg/mL; cortisol basal, 14,3 $\mu\text{g/dL}$; factor de crecimiento pseudoinsulínico 1, 21 ng/mL ($p < 1$); BP3, 1,37 $\mu\text{g/mL}$ (p41); prolactina, 22,84 ng/mL; folitropina, $<0,3\text{ mUI/mL}$; lutropina, $<0,07\text{ mUI/mL}$; y testosterona, 0,29 ng/mL.
- Analítica 18/08/22: osmolalidad calculada en el suero, 310 mOsm/kg (275295); osmolalidad en la orina, 107 mOsm/kg; sodio plasmático, 151 mmol/L; sodio urinario, 10,9 mmol/L; potasio plasmático, 5,7 mmol/L; y potasio urinario, 21,8 mmol/L.

Como pruebas de imagen se solicitan:

- Ecografía testicular: testículos de ecogenicidad homogénea, pero tamaño reducido, de $6 \times 4,5 \times 8,5\text{ mm}$ ($0,1\text{ cm}^3$).

- Resonancia magnética cerebral: silla turca y glándula hipofisaria de tamaño reducido, con ausencia de visualización de la neurohipófisis y tallo completo, pero adelgazado.

Ante sospecha de diabetes insípida central, se decide ensayo terapéutico con desmopresina sublingual en dosis habituales de 2 μg cada 12 horas, que logra una cuasi normalización de los sodios plasmáticos. Con el diagnóstico confirmado de hipogonadismo hipogonadótropo, se inicia tratamiento sustitutivo con gonadotropina coriónica humana beta 250 UI subcutánea dos veces a la semana y folitropina alfa recombinante 37,5 UI subcutánea dos veces a la semana. Por todo lo anterior, la combinación de los hallazgos mencionados (apneas centrales asociadas a hipernatremia por diabetes insípida e hipogonadismo hipogonadótropo) nos sugiere la posibilidad, pese a la cronología tan precoz de los ítems referidos, de un síndrome de obesidad de rápida progresión, disfunción hipotalámica, hipoventilación alveolar y desregulación autonómica.

18

Inicio clínico con diabetes insípida en paciente con déficit hormonal y diagnóstico inicial anatomopatológico de hipofisitis linfocitaria

Mirian Castaños Saiz.

Pablo Alonso Rubio.

Laura Bertholt Zuber.

Cristina Naranjo González.

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España.

Introducción

El test de restricción hídrica permite diferenciar una polidipsia primaria de una diabetes insípida central en un paciente pediátrico con un cuadro de poliuria y polidipsia y hallazgos analíticos en valores intermedios.

El diagnóstico de diabetes insípida central obliga a solicitar una resonancia magnética cerebral para poder descartar lesiones a nivel hipotalámico-hipofisario. El hallazgo aislado de engrosamiento del tallo hipofisario (definido cuando éste supera los 3 mm de grosor) puede deberse a múltiples patologías, y requiere un seguimiento clínico, hormonal y mediante pruebas de imagen, así como una búsqueda etiológica primaria.

Antecedentes personales

Embarazo y parto normales. Peso recién nacido: 2.850 g; longitud recién nacido: 46,5 cm. Lactancia materna de dos meses, diversificación sin intolerancias. Desarrollo pondoestatural y psicomotor normal. Inmunización al día según el calendario vacunal. Convulsiones febriles hasta los 3 años.

Antecedentes familiares

Madre: talla, 161 cm; menarquia: 13 años; enfermedad de von Willebrand; y neoplasia de paladar (tumor adenoideo quístico) a los 39 años. Padre: talla, 178 cm; talla genética: 163,49 cm, p47,19, desviación estándar (DE): -0,07. Sin otros antecedentes familiares de enfermedad endocrinológica.

Caso

Mujer de 10 años y 11 meses derivada desde su pediatra a consulta de nefrología por cuadro de polidipsia y poliuria no cuantificada de seis meses de evolución, con enuresis nocturna ocasional. Asimismo, asocia cefalea puntual en el hemicráneo derecho autolimitada. Sin cambios significativos de peso ni actividad y sin molestias oculares. En la exploración física inicial: peso, 47,5 kg (p76, 0,71 DE); talla: 143 cm (p36, -0,36 DE); índice de masa muscular, 23,23% (p86, 1,11 DE); superficie corporal, 1,37 m²; tensión arterial, 135/76; obesidad moderada; sino manchas café con leche; neurológico normal; Tanner I; y sin desarrollo puberal.

En nefrología se realiza una analítica basal con hemograma y bioquímica basal en la que se incluye función renal, hepática, proteínas y metabolismo fosfocálcico, sin alteraciones (osmolalidad sérica, 297 mOsm/kg). Tras ello, se lleva a cabo un test de deshidratación de 12 horas con resultado positivo: osmolaridad plasmática, 453 mOsm/kg; densidad, 1.015; sodio, 150 mEq/L; y gasometría capilar, sin alteraciones del equilibrio ácido-base. Tras la administración de desmopresina intranasal, densidad urinaria de 1.020. En extracción de hormona antidiurética, se objetiva déficit con valores de 2,3 pg/mL, que son inadecuadamente bajos para los niveles de sodio coexistentes. Con estos datos, ante sospecha de diabetes insípida central aislada, se solicita estudio de imagen con ecografía abdominal sin hallazgos y resonancia magnética cerebral, y se inicia tratamiento empírico con desmopresina sublingual (120 µg), con buena respuesta clínica.

A los tres meses del diagnóstico se realiza resonancia magnética con datos de engrosamiento uniforme y difuso del tallo hipofisario, espesor máximo de 4 mm (normal < 3 mm), con intenso realce del tallo tras la administración de contraste. A los cuatro meses se completa el estudio etiológico con analítica en la que figuran hemograma y proteinograma normales, autoanticuerpos antinucleares, antimieloperoxidasa y antiproteinasa 3 negativos, y estudio hormonal con el resto de los parámetros en rango (tirotropina, 3,019 mIU/L; cortisol, 27 µg/dL; lutropina, 1 mUI/mL; folitropina, 5,3 mUI/mL). Mantoux negativo. Marcadores tumorales negativos; gonadotropina coriónica humana beta, <5 mUI/mL; y alfa-fetoproteína, 1 ng/mL (1-7). Durante su estancia mantiene diuresis superiores a 2.500 mL y está en tratamiento con desmopresina 120 µg/24 horas, por lo que precisa aumento de la dosis de desmopresina a

120 µg/12 horas con mejoría. Es valorada por hematología con la realización de una serie ósea normal y ampliación analítica, y no se observan signos de histiocitosis de células de Langerhans u otras patologías inflamatorias crónicas.

A los 11 años y 3 meses inicia seguimiento en consultas de endocrino infantil, tomando desmopresina 120 µg/12 horas, y refiere disminución de la diuresis. La exploración física en ese momento es: EC, 11,22 años; tensión arterial, 126/66; peso, 47,6 kg (p69,24, 0,5 DE); talla, 142,3 cm (p23,34, -0,73 DE); P/T, 123,54; e índice de masa muscular, 23,51 (1,06 DE).

Aumento de grasa abdominal y troncular con S3 a expensas de grasas P1.

En controles periódicos de resonancia magnética, se constata aumento del engrosamiento del tallo hipofisario máximo hasta 6,5 mm y aumento moderado del tamaño de la hipófisis. A los 11 años y 10 meses se realiza biopsia endoscópica nasal de hipófisis compatible con hipofisitis linfocitaria, y se determinan anticuerpos antihipófisis en la sangre y el líquido cefalorraquídeo, con resultado negativo.

Tras ello, presenta progresión de déficits hormonales, y se le diagnostica primero hipotiroidismo central, iniciando levotiroxina, e insuficiencia suprarrenal central de forma posterior, con tratamiento de hidrocortisona oral. Ante dicha progresión, se repite la resonancia magnética a los 12 años y 2 meses y se objetiva progresión del engrosamiento del tallo hipofisario y lesión nodular en su región superior. Por ello, se decide intervención (*debulking*) con diagnóstico de germinoma bifocal. Recibe tratamiento con quimioterapia según protocolo SIOP CNS GCT II y, posteriormente, radioterapia sobre el lecho tumoral (24 Gy).

Durante el seguimiento se constata déficit de somatotropina: hipocrecimiento; factor de crecimiento seudoinsulínico 1, 110 ng/mL (121-564); retraso de edad ósea de 2 años respecto a la cronológica; test de estímulo de somatotropina con clonidina positivo (pico de somatotropina < 0,5 ng/mL); talla final de 152,6 cm; eje gonadotrópo normofuncionante; y desarrollo puberal progresivo completo de forma espontánea con menarquia a los 15 años y medio.

Comentarios

Ante un engrosamiento del tallo hipofisario, se recomienda repetir la resonancia magnética de forma periódica por el riesgo de progresión a germinoma. La hipofisitis linfocitaria es una patología inflamatoria autoinmune infrecuente en la edad pediátrica, por lo que la presencia de múltiples déficits hormonales centrales, junto con el incremento del tallo hipofisario, obligó a replantear el diagnóstico. Además, se ha descrito el diagnóstico previo de hipofisitis linfocitaria en pacientes con diagnóstico final de disgerminoma. Se precisó una segunda biopsia para la confirmación diagnóstica. La valoración multidisciplinar posibilitó un adecuado manejo del paciente.

PARATIROIDES

19

Pseudohipoparatiroidismo. Evolución hasta la transición a adultos. A propósito de dos casos

Mónica Expósito Raspeño.

Verónica Sánchez Escudero.

Amparo González Vergaz.

Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, España.

Presentamos el caso de dos pacientes con pseudohipoparatiroidismo de tipo IA y su evolución hasta la transición a adultos.

Caso 1

El primero se trata de un varón, actualmente de 22 años, remitido a las consultas a los 17 meses de edad por macrosomía y lesiones cutáneas en un pie.

Antecedentes personales

Embarazo controlado, diagnosticado de labio leporino; cesárea por no progresión a las 41 + 3 semanas. Antropometría: peso, 4.320 g (p96, +1,79 desviaciones estándar [DE]); longitud, 55 cm (p98, +2,15 DE); y perímetro cefálico, 39 cm (p99, +2,33 DE). Cribado metabólico normal.

Antecedentes familiares

Madre: labio leporino; talla, 158 cm; gestaciones-abortos-vivos: 1-0-1; y menarquia, 13 años. Padre: sano; talla: 165 cm; y talla diana, 168 ± 5 cm.

Exploración física

Destaca una obesidad significativa: peso, 18,4 kg (>p99, +4,74 DE); talla, 88,5 cm (>p99, +2,4 DE); índice de masa muscular, 23,49 kg/m² (>p99, +4,86 DE); junto con un aspecto macrosómico con cara redondeada y cuello corto. Presenta un acortamiento del cuarto metacarpiano de la mano izquierda y del cuarto metatarsiano del pie izquierdo, y una placa dura de aspecto pétreo en éste. Neurológicamente destaca una marcha abigarrada y dificultad para la motricidad fina.

Pruebas complementarias iniciales

Análítica sanguínea: calcio, 9,3 mg/dL (valor normal [VN]: 8,7-10,9); calcio iónico: 1,16 mmol/L (VN: 1,15-1,29); fósforo, 6,02 mg/dL (VN: 3,68-6,08); fosfatasa alcalina, normal; magnesio, 1,7 mg/dL; vitamina D, 21 ng/mL; hormona paratiroidea, 62 pg/mL (VN: 10-65); tirotropina, 18,67 µU/mL; tiroxina libre, 0,8 ng/dL; antitiroglobulina y antitiroperoxidasa, negativos. factor de crecimiento seudoinsulínico 1, BP3, folitropina y lutropina, normales; y calciuria, 0,8 mg/kg/día.

Edad ósea acorde. Serie ósea normal, salvo los acortamientos descritos.

Cariotipo: 46,XY.

Biopsia de lesión de la piel: osificación cutánea.

Resto de pruebas, incluyendo tomografía axial computarizada craneal, ecografía tiroidea y abdominal, ecocardiograma y fondo de ojo, normales.

Evolución

Inicia tratamiento con levotiroxina y se realizan analíticas seriadas hasta que, a los 26 meses de edad, se objetivan datos bioquímicos de resistencia a la hormona paratiroidea (calcio iónico, 1,02 mmol/L; fósforo, 7,2 mg/dL; y hormona paratiroidea, 455 pg/mL), y se puede establecer el diagnóstico de pseudohipoparatiroidismo. Se solicita estudio genético con hallazgo de una variante patógena (569-570delAT) de *nov*o en heterocigosis en el alelo materno en el exón 7 del gen *GNAS1*, produciendo una proteína anómala con pérdida de función. Este hallazgo, junto con el fenotipo descrito, permite diagnosticarlo de un pseudohipoparatiroidismo de tipo IA. Se asocia calcitriol y calcio al tratamiento.

En cuanto al seguimiento endocrinológico, cabe mencionar un crecimiento progresivo con talla mantenida en p97 con escaso estirón puberal, alcanzando la talla final a los 14 años (170,2 cm), acorde a la talla diana (Figura). Inicia la pubertad a los 10 años y 6 meses, presentando un desarrollo puberal completo tres años después, sin presentar en ningún momento aceleración de la edad ósea. Gracias a un estricto control dietético, el índice de masa muscular se va normalizando progresivamente (índice de masa muscular previo al alta: 24,7 kg/m²). Requiere incrementos progresivos de calcitriol (1,25 µg/día) y calcio (500 mg/día), y destaca una dosis de levotiroxina de 300 µg/día para controlar la función tiroidea. Mantiene densitometrías y metabolismo lipídico e hidrocarbonado normales.

Por otro lado, recibe seguimiento multidisciplinar por rehabilitación, traumatología, dermatología, oftalmología, nefrología y neurología.

La principal complicación que ha manifestado nuestro paciente han sido las calcificaciones de partes blandas, ocasionando dolores y limitación funcional, y placas eritematosas secundarias. Finalmente, requiere exéresis de las placas óseas de los miembros inferiores por la limitación funcional, con buen resultado. El desarrollo psicomotor fue normal.

A la edad de 19 años es dado de alta, y el incremento progresivo de las calcificaciones es lo que ha marcado su evolución.

Caso 2

El segundo caso es una mujer, actualmente de 25 años, remitida a las consultas a los 5 meses de edad por obesidad e hipertirotoxinemia (tirotropina, 16,5 μ U/mL).

Antecedentes personales

Embarazo controlado; parto eutócico a las 39 + 0 semanas. Antropometría: peso, 3.400 g (p71, +0,58 DE); longitud, 48,5 cm (p29, -0,56 DE); cribado metabólico normal.

Antecedentes familiares

Madre: hipotiroidismo; talla, 156 cm; gestaciones-abortos-vivos, 1-0-1; menarquia, 13 años. Padre: sano; talla, 168 cm; talla diurna, 155 $\pm$ 5 cm.

Exploración física

Destaca también una obesidad generalizada; peso, 12,7 kg (>p99, +6,55 DE); talla, 66 cm (p79, +0,84 DE); índice de masa muscular, 29,16 kg/m² (>p99, +8,57 DE); con cara redondeada y cuello corto. Presentaba también un acortamiento del cuarto metacarpiano de la mano izquierda y una placa dura de aspecto pétreo en el brazo derecho. Exploración neurológica normal.

Pruebas complementarias iniciales

Análítica sanguínea: calcio, 10,7 mg/dL; calcio iónico, 1,16 mmol/L; fósforo, 5,3 mg/dL; fosfatasa alcalina, normal; magnesio, 1,86 mg/dL; vitamina D, 20 ng/mL; hormona paratiroidea, 40 pg/mL; tirotropina, 17,99 μ U/mL; tiroxina libre, 0,79 ng/dL; antitiroglobulina y antitiroperoxidasa, negativos; factor de crecimiento pseudoinsulínico 1, BP3, folitropina y lutropina, normales; y calciuria: 0,15 mg/kg/día. Edad ósea acorde. Serie ósea normal, salvo los acortamientos descritos.

Cariotipo: 46,XX.

Biopsia de lesión de la piel: osificación cutánea.

Resto de pruebas, incluyendo tomografía axial computarizada craneal, ecografía tiroidea y abdominal, ecocardiograma y fondo de ojo, normales.

Evolución

Inicia tratamiento con levotiroxina y, de igual forma, a los 24 meses de edad, se objetiva un aumento de las cifras de hormona paratiroidea (calcio iónico, 1,05 mmol/L; fósforo, 7 mg/dL; y hormona paratiroidea, 345 pg/mL), con diagnóstico de pseudohipoparatiroidismo. Se solicita estudio genético y se objetiva una delección de *nov*o en el alelo materno desde el intrón XLAS hasta el intrón 5 del gen *GNAS1*, produciendo una proteína anómala con disminución de la actividad, por lo que se puede confirmar el diagnóstico de pseudohipoparatiroidismo de tipo IA.

En el seguimiento endocrinológico, destaca un crecimiento progresivo con talla en el percentil 25-50 durante la etapa infantil. Realiza un escaso estirón puberal, con talla final a los 13 años de 142,5 cm, sin alcanzar la talla diana (Figura). Presenta un desarrollo puberal normal (menarquia, 12 años) y edad ósea acorde en todo momento. El índice de masa muscular también se va normalizando progresivamente (índice de masa muscular previo al alta, 25,95 kg/m²).

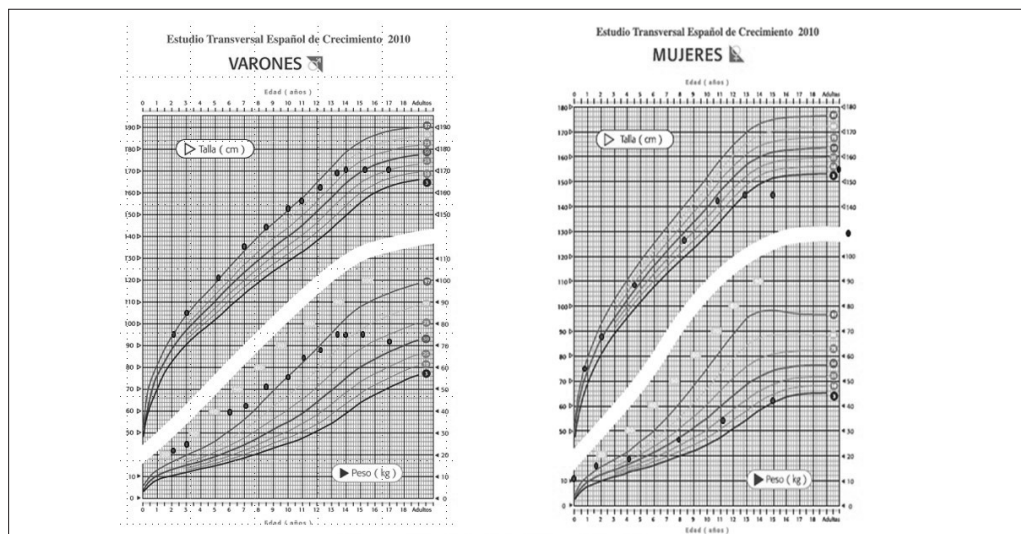


Figura. Gráficas de crecimiento de los pacientes 1 y 2.

Mantiene metabolismo fosfocálcico y función tiroidea normales, con dosis habituales de tratamiento: calcitriol (0,25 µg/día), calcio (500 mg/día) y levotiroxina (75 µg/día). Presenta una osteopenia leve y calcificaciones pequeñas difusas de partes blandas.

Recibe también seguimiento multidisciplinar. Destaca un retraso psicomotor moderado con un grado de discapacidad intelectual reconocido del 33%. La resonancia magnética cerebral es normal, aunque se objetivan múltiples calcificaciones en el tejido celular subcutáneo.

Es dada de alta a los 19 años, y la talla y la discapacidad intelectual son lo más destacable de esta paciente.

20

Hipoparatiroidismo genético, más allá del síndrome de delección de 22q11

Celine Alicia Franco Koehrlen.
Silvia Marín del Barrio.

Hospital Sant Joan de Deu, Esplugues de Llobregat, España.

Motivo de consulta

Varón de 5 años de edad derivado a nuestro hospital por hipocalcemia y retraso psicomotor.

Antecedentes personales

Paciente originario de Marruecos. Hijo de padres consanguíneos (primos hermanos). Nacido a las 34,1 semanas de gestación, con peso al nacer de 2.200 g (−0,11 desviaciones estándar [DE]) y longitud 45 cm (−0,05 DE). Ingresado durante el período neonatal por enfermedad de la membrana hialina, meningitis neonatal y crisis convulsivas neonatales secundarias a hipocalcemia. Fue diagnosticado de hipoparatiroidismo congénito y tratado durante el primer año de vida con calcio. Ausencia de seguimiento posterior.

Antecedentes familiares

Madre y hermana con antecedente de hipocalcemia asintomática. Un hermano menor sano. Abuela paterna con nefropatía no filiada en diálisis.

Exploración física

Peso, talla y perímetro cefálico dentro de la normalidad para la edad. Ptosis bipalpebral, hipertelorismo, extropía de ojo izquierdo e hipoplasia maxilar leve. Ausencia de bocio. Presencia de hipospadias. A1P1G1. Volumen testicular, 3/3 cm³.

Exploraciones complementarias

Se solicita analítica de sangre, la cual confirma hipocalcemia (calcio iónico, 0,9 mmol/L), hormona paratiroidea baja (6 pg/mL; valores normales, 9-60 pg/mL) e hiperfosfatemia (7,2 mg/dL); 25 hidroxivitamina D, 21,8 ng/mL.

Tratamiento y evolución

Con el diagnóstico de hipoparatiroidismo se inicia el tratamiento con calcio 55 mg/kg/día y calcitriol 13 ng/kg/día, y presenta mejoría analítica.

Dentro del estudio etiológico del hipoparatiroidismo, se solicita *array*, que descarta el síndrome de delección 22q11. Dada la presencia de hipoparatiroidismo con retraso psicomotor y ciertos rasgos dismórficos, se solicita exoma, y se objetiva una variante patógena en heterocigosis en *GATA3* compatible con el diagnóstico de síndrome de Barakat o HDR (*hypoparathyroidism, deafness and renal dysplasia*). Queda pendiente de estudio de segregación y de la hermana, la cual acaba de ser también diagnosticada de hipoparatiroidismo.

Con dicho diagnóstico, el paciente ha sido valorado por el servicio de nefrología. La ecografía renal muestra hiperecogenicidad cortical y presencia de quiste renal derecho, manteniendo actualmente un filtrado glomerular normal. Durante su seguimiento y control por el servicio de neurología por el retraso psicomotor, la familia refiere hipoacusia, la cual es progresiva, y está pendiente de valoración por otorrinolaringología.

También ha sido valorado en los servicios de cardiología y oftalmología, que descartan otra patología asociada.

Comentario final

El síndrome HDR o síndrome de Barakat es una rara enfermedad con patrón de herencia autosómico dominante condicionado por la mutación del gen *GATA3* (localizado en el cromosoma 10). Este gen es un factor de transcripción que se encuentra implicado en el desarrollo embrionario de las glándulas paratiroides, el oído, el riñón, el timo y el sistema nervioso central. Este síndrome es característico por la tríada de hipoparatiroidismo familiar, displasia renal y sordera neurosensorial.

Ante un hipoparatiroidismo en la infancia, es importante evaluar síntomas asociados que nos pueden ayudar a orientar la etiología.

Conocer la tríada clásica del síndrome HDR permite realizar un diagnóstico precoz, un adecuado asesoramiento genético y un correcto manejo de las comorbilidades que puede llegar a presentar el paciente.

El pronóstico depende, principalmente, del grado de afectación renal, por lo cual es esencial detectar alteraciones en este nivel de forma temprana.

21

Adolescente afecto de pseudohipoparatiroidismo (tipo 1B)

Begoña Sierra Sierra.

Hospital Poniente, Almería, Almería, España.

Escolar de 13 años derivado desde consultas externas de neumología pediátrica por hipocalcemia e hiperfosfatemia persistentes. Asintomático.

Antecedente personales sin interés, salvo asma persistente. Desarrollo psicomotor normal.

Exploración: sin dismorfias. Cuello libre. Estado puberal, Tanner IV.

Antropometría: peso (p50, 0,02 desviaciones estándar [DE]); talla, 155 cm (p29, -0,57 DE) para talla diana de 181 cm (p70, 0,55 DE).

Estudio del metabolismo fosfocálcico con normalidad de parámetros de función renal, niveles adecuados de vitamina D₃ y niveles muy elevados de hormona paratiroidea. Ausencia de calciuria.

Analítica: calcio, 7,1 mg/dL; fósforo, 6,8 mg/día; hormona paratiroidea, 363,6 pg/mL; y vitamina D(25 OH), 22,1 ng/mL.

Ante la sospecha de pseudohipoparatiroidismo (PHP), se realiza estudio genético con ausencia de deleciones ni duplicaciones de los dominios por impronta genómica en la región 20q13. El patrón de metilación debido a disomía uniparental paterna en el gen *STX16* confirmó nuestro diagnóstico.

El PHP es un grupo heterogéneo de trastornos endocrinos caracterizados por resistencia a la acción de la hormona paratiroidea a nivel periférico, que se manifiesta con hipocalcemia pese a niveles muy elevados de hormona paratiroidea (normalidad de la vitamina D₃). Incluye distintos subtipos (con diferente genética y presentación clínica): PHP de tipo 1a, PHP de tipo 1b, PHP de tipo 1c, PHP de tipo 2 y pseudopseudohipoparatiroidismo.

La forma de presentación más grave se corresponde con el PHP 1a, el PHP-1c y el pseudopseudohipoparatiroidismo; incluyen talla baja, cara redondeada, cuello corto, obesidad centrípeta, braquidactilia

y calcificaciones/osificaciones en los tejidos blandos, y en algunos casos disminución del nivel intelectual. Este fenotipo se conoce como osteodistrofia hereditaria de Albright. La osteodistrofia hereditaria de Albright está ausente en pacientes con PHP 1b y PHP 2, por lo que el diagnóstico se debe sospechar tras detectar hipocalcemia e hiperfosfatemia persistentes ante ausencia de patología renal ni hipoparatiroidismo. La mayoría de los casos de PHP 1b son esporádicos, pero también se ha descrito transmisión autosómica dominante. Alrededor del 70% de los afectados con PHP 1b muestran defectos de metilación del gen *GNAS* (20q13.2-q13.3). La forma familiar del PHP 1b (autosómica dominante) se asocia con una deleción recurrente de 3 kb en el gen *STX16* (20q13.32).

El tratamiento consiste en mantener la normocalcemia y normalizar los niveles séricos de hormona paratiroidea mediante metabolitos de vitamina D activos (alfacalcidol o calcitriol) y suplementos de calcio.

Deben descartarse otras endocrinopatías asociadas, especialmente hipotiroidismo. Nuestro paciente normalizó cifras de calcemia y presentó descenso del nivel de la hormona paratiroidea tras instaurar el tratamiento.

22

Hipocalcemia grave en gemelos

Paloma Ferreiro-Mazón García-Plata.

Atilano Carcavilla Urqui.

Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Neonatos gemelos con hipocalcemia detectada a los 6 días de vida.

Como antecedentes prenatales, embarazo gemelar monocoriónico-biamniótico, controlado. Ecografías sin alteraciones. Sero-

logía inmune a citomegalovirus. Madre con cuadro diarreico las tres semanas previas al parto. Prematuridad, 36 + 4 semanas. Sin discrepancias de peso ni de talla, con percentiles adecuados al nacimiento.

Precisan ingreso en neonatología a los 6 de vida por deposiciones diarreicas secundarias que se consideran en relación con alergia a proteínas de la leche de vaca, con buena respuesta a la fórmula hidrolizada. Tras estudio microbiológico solicitado en ese contexto, son diagnosticados de infección congénita por citomegalovirus (detección en la sangre, la orina y el líquido cefalorraquídeo), con afectaciones neurológica, ocular y auditiva detectadas a lo largo de su ingreso. Reciben desde los 9 días de vida tratamiento con ganciclovir.

A los 8 días de vida se detecta en analítica hipocalcemia grave con perfil de hipoparatiroidismo primario (calcio total, 5,2 mg/dL; calcio iónico, 0,74 mmol/L; fosfato, 7 mg/dL; magnesio, 1,4 mg/dL; hormona paratiroidea, <4,6 pg/mL; y vitamina D, 19 ng/mL). Se inicia tratamiento con calcio intravenoso y 800 UI de vitamina D. No se objetivan en exploraciones físicas alteraciones fenotípicas ni hallazgos sugestivos de displasias óseas. El resto de las exploraciones sin alteraciones, salvo hipotonía axial y Moro ausente bilateral en ambos pacientes.

Durante la segunda semana de vida presentan dos cuadros infecciosos, uno de origen bacteriano y otro de origen vírico por SARS-CoV-2, ambos con clínica asociada. Se realiza estudio inmunológico que detecta linfopenia profunda T y ausencia de emigrantes tímicos recientes, y se sospecha inmunodeficiencia combinada grave con fenotipo T-B+NK+. Se amplía estudio con ecocardiograma sin apreciar alteraciones, y radiografía de tórax que objetiva ausencia de timo.

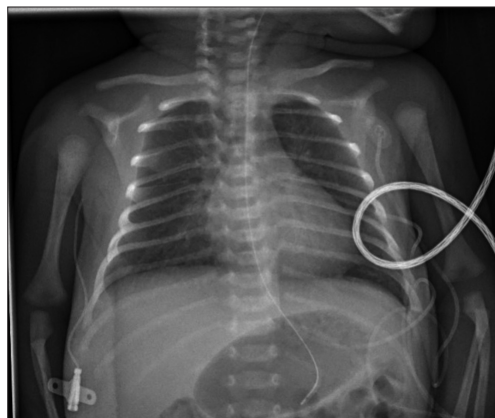


Figura 1. Ausencia tímica.

Ante la asociación de hipoparatiroidismo neonatal e inmunodeficiencia combinada grave con ausencia de timo, y a pesar de la ausencia de cardiopatía y dismorfismo facial, se solicita *array* de hibridación genómica comparada con sospecha de síndrome de delección 22q11.2, con resultado normal. Se amplía estudio genético con panel de secuenciación de nueva generación de inmunodeficiencias primarias, y se detecta en heterocigosis las variantes de *nov*o c.1170_1176del, p.G391PfsTer67 y c.1163C>T, p.A388V, localizadas en *cis*, y consideradas patógena y probablemente patógena, respectivamente, en el gen *TBX1*.

En cuanto a la evolución analítica de su hipoparatiroidismo primario en el contexto de síndrome de DiGeorge por mutación en *TBX1*, precisan aumento de dosis de vitamina D hasta 2.000 UI al día. Se inicia a los 20 días de vida calcitriol 0,125 µg/día por persistencia de hipocalcemia, y presentan mejoría analítica posterior. Secundario al tratamiento con calcio, presentan aumento progresivo de los valores de fósforo hasta un máximo de 11,4 mg/dL, que precisa suspender a los 25 días de vida aportes intravenosos de calcio e inicio de carbonato

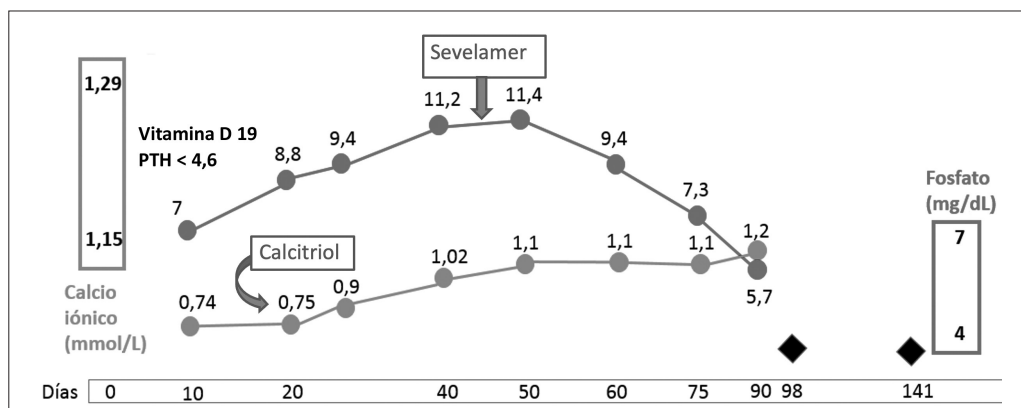


Figura 2. Evolución analítica del calcio y el fósforo en uno de los gemelos, superponible a la del otro. PTH: hormona paratiroidea.

cálcico hasta un máximo de 460 mg/kg/día. Se descienden progresivamente los aportes de vitamina D hasta su retirada a los 50 días de vida. Se aumenta el calcitriol hasta una dosis máxima de 0,375 µg/día.

A pesar del ajuste de tratamiento, persiste la hiperfosforemia, por lo que se inicia a los 46 días de vida tratamiento con sevelamer 200 mg por toma como quelante de fósforo, con buena respuesta. Se ajusta la dosis hasta un máximo de 400 mg por toma, y presentan descenso progresivo de los valores hasta la normalización del fósforo a los 90 días de vida.

Reciben el alta a los 3 meses de vida, presentando valores de calcio y fósforo dentro de la normalidad (calcio iónico, 1,2 mmol/L; y fósforo, 5,7 mg/dL). Se mantiene tratamiento domiciliario con carbonato cálcico, calcitriol y sevelamer, así como profilaxis infecciosa, gammaglobulina y foscarnet.

Tras el alta, reciben cuidados paliativos domiciliarios por mal pronóstico vital debido a su enfermedad de base y afectación neurológica grave. Fallecen a los 98 y 141 días de vida, respectivamente.

23

Hipoparatiroidismo congénito por mutación en el gen *CASR*

Claudia Almeda Luna.

Carmen de la Cámara Moraño.

Ana Belén Ariza Jiménez.

Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España.

Presentamos el caso de un varón, recién nacido a término, sin antecedentes perinatales de interés. El embarazo fue controlado, las ecografías prenatales fueron normales, las serologías fueron negativas y el cultivo de exudado vaginal para estreptococo del grupo B fue negativo. El parto fue vaginal, eutócico, presentando Apgar 9/10. Precisó ingreso en el nacimiento en su hospital de origen durante 4 días por hipoglucemia y poliglobulia, con clínica de tremulaciones en la planta de maternidad. Consta en el laboratorio calcemia de 7,2 mg/dL a las 48 horas de vida. Al alta se encontraba asintomático.

De nuevo ingresó a los 17 días de vida en el mismo centro por presentar en su domicilio irritabilidad continua y episodios de sacudidas de los miembros y cianosis perioral.

Durante su estancia presentó cuatro crisis de hipertensión de los cuatro miembros con rubefacción facial de segundos de duración, y quedó posteriormente con una actitud en hiperextensión generalizada. Presentaba a los 20 días de vida calcemia de 5,5 mg/dL.

Fue trasladado a nuestro a nuestro hospital, donde a su ingreso destacaba el estado de irritabilidad, hipertensión marcada y crisis de tetania. Se monitorizó mediante electroencefalograma integrado de amplitud sin presentar crisis eléctricas. Destacaba una acidosis metabólica inicial, con pH de 7,22, HCO₃ de 15,6 mmol/L y láctico de 8 mmol/L, e hipocalcemia de 5,9 mg/dL (corregida por proteínas a 6,4 mg/dL). Fue tratado con gluconato cálcico intravenoso en bolo y posteriormente en perfusión. Durante el ingreso sufrió varios episodios de convulsiones clínicas tónico-clónicas generalizadas de los cuatro miembros sin correlato eléctrico, por lo que precisó tratamiento con fenobarbital. En la unidad de neonatología necesitó aportes elevados de calcio intravenoso hasta de 3,5 mEq/kg/día y vitamina D₃ (máximo 1.000 UI/día). Tras el intento de aportes de calcio oral exclusivo, de nuevo presentó estado de tetania en las siguientes 48 horas. A los 26 días de vida, a pesar de la hipocalcemia, se detectaron niveles muy bajos de parathormona e hipercalcemia simultánea (hormona paratiroidea, 1,9 pg/mL; calcio, 7,3 mg/dL; y fósforo, 7,1 mg/dL). Consultado en este momento con la unidad de endocrinología, se inició tratamiento con calcitriol 0,08 µg/kg/día, pudiendo descender los aportes de calcio hasta un máximo de 10 mEq/kg/día oral.

Durante su evolución presentó, además, episodios de alcalosis metabólica con hipopotasemia e hipomagnesemia leves, que, junto con los parámetros anteriores de hipocalcemia con hipercalcemia y bajos niveles de parathormona, hizo sospechar

anomalía del receptor del sensor de calcio, similar a Bartter de tipo V.

Se evaluaron otras posibles causas, para lo cual se determinaron en los padres calcemia y calciuria, y niveles de vitamina D y hormona paratiroidea, que resultaron normales.

Para completar el estudio se realizaron un electroencefalograma convencional, una tomografía computarizada craneal, una resonancia magnética craneal, una punción lumbar, una ecografía transfontanelar, una serie ósea, una radiografía de tórax, una ecografía de abdomen, un electrocardiograma, una ecocardiografía y una ecografía cervical, que resultaron normales.

Se realizó estudio genético mediante exoma dirigido, con análisis de las variantes presentes en varios genes (*GCM2*, *GNA11*, *PTH*, *AIRE*, *CASR*, *FAM111A*, *GATA3*, *GNAS*, *STX16* y *TBCE*), y se hallaron dos variantes de significado incierto en el gen *CASR* (3q21.1):

- Chr3:g.122257242C>A c.347C>A; p.Ala116Asp (mutación de *novo*) y
- Chr3:g.122284925A>C c.2971A>C; p.Asn991His (padre portador en heterocigosis de esta variante).

Fue dado de alta a los 63 días de vida estando asintomático, con exploración física y neurológica normales, con analítica con calcio, 9,9 mg/dL; fósforo, 5,2 mg/dL; magnesio, 1,8 mg/dL; calcidiol, 39,9 ng/mL; y orina con cociente calcio/creatinina, 1,17 mg/mg. Al alta se mantuvo tratamiento con carbonato cálcico oral, calcitriol, espironolactona, hidroclorotiazida y pidolato magnésico.

Posteriormente ha presentado varios episodios de hipocalcemia e hipopotasemia, con crisis de tetania durante infecciones respiratorias intercurrentes que precisaron ingreso y tratamiento intravenoso. El prime-

ro fue a los 5 meses de vida, coincidiendo con un cuadro vírico consistente en fiebre de hasta 39 °C y exantema cutáneo, presentando: calcio, 7,1 mg/dL; fósforo, 10,2 mg/dL; y magnesio 2,1 mg/dL. El segundo fue a los 13 meses, coincidiendo con un cuadro de bronquiolitis por virus respiratorio sincitial, presentando: calcio, 7,5 mg/dL; fósforo, 5,6 mg/dL; magnesio, 1,4 mg/dL; y hormona paratiroidea, 1,9 pg/mL.

En las sucesivas revisiones en consultas se objetivó a los 17 meses de edad mediante ecografía una nefrocalcinosis leve que no ha progresado.

Actualmente el paciente tiene 3 años y no ha presentado nuevas crisis. Presenta una buena ganancia pondoestatural y buen desarrollo psicomotor. En la revisión más reciente presentaba: calcio, 8,9 mg/dL; fósforo, 6,4 mg/dL; magnesio, 1,63 mg/dL; hormona paratiroidea, 0 pg/mL; vitamina D₃, 29,3 ng/mL; y cociente calcio/creatinina, 0,3 mg/mg. Actualmente se encuentra en tratamiento con carbonato cálcico (54 mg/kg/día de calcio elemento), alfacalcidol (30 ng/kg/día), espironolactona (1,27 mg/kg/día), hidroclorotiazida (0,87 mg/kg/día) y pidolato magnésico (20 mEq/kg/día). Se le recomienda alimentación baja en fósforo. En este paciente no se ha podido plantear disminución del tratamiento a pesar del desarrollo de nefrocalcinosis, dado el riesgo de tetania que aún presenta.

Hasta el momento no se ha iniciado terapia con hormona paratiroidea recombinante, dada la escasa experiencia en pacientes de esta edad y el riesgo descrito en animales del desarrollo de osteosarcoma. Los fármacos antagonistas de *CaSR* son otra posibilidad terapéutica que se debe evaluar en el futuro.

24

Utilidad de la tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada con 18-flúor colina en el hiperparatiroidismo primario

Lucía Carrascón González-Pinto.

Marina Mora Sitjà, María Sanz.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.

Varón de 12 años derivado a consultas de endocrinología infantil para el estudio de hipercalcemia (calcio total, 12,6 mg/dL; valor normal, 8,3-10,2) detectada en el contexto de estudio ambulatorio de dolor abdominal de tres meses de evolución.

Antecedentes personales: recién nacido a término con peso y longitud adecuados para la edad gestacional. Intervenido a los 12 meses por duplicidad ureteral e infecciones de orina de repetición. Desarrollo psicomotriz normal y buen rendimiento escolar. Como antecedentes familiares de interés, tío materno intervenido de adenoma paratiroideo a los 33 años, con cuadro previo de litiasis renal recurrente secundaria a hipercalcemia.

En la exploración: talla, 161 cm (1 desviación estándar [DE]); peso, 58,6 kg (1 DE); índice de masa muscular, 22,61 kg/m² (0,7 DE); buen estado general, bien nutrido, hidratado y perfundido. Color normal de la piel y las mucosas, sin exantemas. Sin calcificaciones subcutáneas. Cuello normal. No se palpa tiroides ni nódulos a nivel cervical. Auscultación cardiorrespiratoria normal. Abdomen blando y depresible, sin masas ni megalias. Tanner III (G3,P3). Testes de 12 cm³ bilaterales.

Se solicita analítica que confirma hipercalcemia, con calcio, 12,6 mg/dL (8,3-10,2); calcio libre, 1,5 mmol/L (0,9-1,25); fosfato, 3,2 mg/dL (2,5-4,5), 25 hidroxivitamina D,

22,7 $\mu\text{g/dL}$ (15-70); hormona paratiroidea, 145 ng/L (15-68); fosfatasa alcalina, 350 U/L (35-300); tiotropina, 1,71 $\mu\text{UI/L}$ (0,35-4,94); tiroxina libre, 1 ng/dL (0,7-1,5); amilasa, 55 U/L ; lipasa, 45 U/L ; urea, 23 mg/dL (15-35); creatinina, 0,59 mg/dL (0,39-0,73), inmunoglobulina A antitransglutaminasa; calcitonina, <0,2 ng/dL ; índice de calcio/creatinina en la orina, 0,31 mg/mg ; y excreción fraccional de calcio, 0,01. El resto de la analítica es normal, incluyendo la función renal. Se confirma hiperparatiroidismo primario y se descarta hipercalcemia hipocalciúrica familiar.

Se completa estudio de hiperparatiroidismo con una ecografía de paratiroides y tomografía computarizada por emisión de fotón único-tomografía axial computarizada Tc99-sestamibi (Fig. 1), sin hallazgos patológicos en ninguna de las dos pruebas de imagen. Durante el seguimiento ambulatorio presenta empeoramiento agudo del dolor abdominal, junto con disuria. Se realiza sistemático de orina, que muestra hematuria sin otras alteraciones (urocultivo negativo). La ecografía, la radiografía simple y la tomografía axial computarizada abdominal no muestran litiasis ni otras alteraciones. Se realiza nuevo control analítico en el que presenta calcio total, 11,9 mg/dL ; calcio libre, 1,58 mmol/L ; y hormona paratiroidea, 140 ng/L . Se inicia tratamiento con furosemida por vía oral e hiperhidratación. Dada la elevada sospecha clínica de acuerdo con el servicio de medicina nuclear se realiza un tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada con 18-flúor colina en la cual se observa un nódulo hipermetabólico localizado proximal al polo superior del lóbulo tiroideo izquierdo, que se extiende hasta la bifurcación de la carótida izquierda, de $10 \times 7,3 \times 18 \text{ mm}$, compatible con tejido paratiroideo hiperfuncionante dependiente de la glándula paratiroides superior izquierda (Fig. 2).

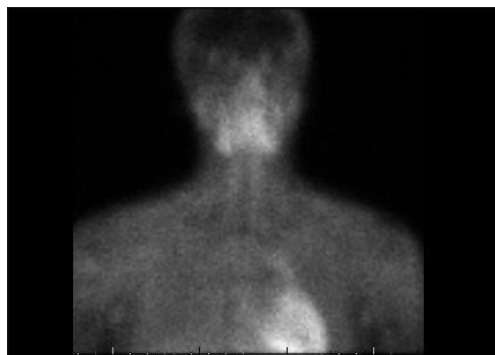


Figura 1.

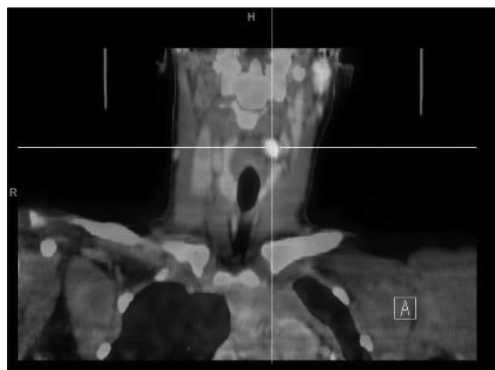


Figura 2.

Ante la presencia de adenoma paratiroideo localizado, se decide intervención quirúrgica mínimamente invasiva. Se realiza una paratiroidectomía superior izquierda con abordaje de Kocher. Permanece ingresado durante 24 horas con buena evolución, sin complicaciones posquirúrgicas. Calcemias posteriores normalizadas (calcio total, 10,3 mg/dL ; y hormona paratiroidea, 16 ng/L) y remisión de la sintomatología. Diagnóstico anatomopatológico de adenoma paratiroideo. Estudio genético (*CASR*, *CDC73*, *CDKN1A*, *CDKN1B*, *CDKN2B*, *CDKN2C*, *CYP27B1*, *CYP2R1*, *DMPK*, *FOXI1*, *GCM2*, *GNAS*, *KCNJ10*, *MEN1*, *OCRL*, *RET*, *SLC12A1*, *SLC26A4* y *VDR*) negativo.

Manifestaciones endocrinológicas en el síndrome de Kearns-Sayre

Julia Araújo de Castro.

José María Martos Tello.

Marta Domínguez Jiménez.

Vanessa López González.

Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España.

Introducción

Actualmente, y gracias al avance de las técnicas de diagnóstico molecular, las endocrinopatías idiopáticas son un diagnóstico de exclusión. Las formas más frecuentes de hipoparatiroidismo en pediatría, excluyendo el secundario a cirugías de cuello, son de origen genético. Por otra parte, aunque la destrucción autoinmunitaria de las glándulas suprarrenales es responsable de cerca del 80% de los casos de insuficiencia suprarrenal primaria, en ausencia de anticuerpos antipararrenales, es preciso descartar alteraciones genéticas. El objetivo de este caso clínico es presentar una enfermedad multisistémica rara (prevalencia de 1 a 9/100.000) causada por variantes patogénicas en el ADN mitocondrial, que aún el hipoparatiroidismo y la insuficiencia suprarrenal entre sus manifestaciones clínicas endocrinas.

Caso clínico

Varón con antecedente de enfermedad multisistémica no filiada en seguimiento multidisciplinar. Sin antecedentes familiares ni perinatales de interés. Antecedentes personales: síndrome mielodisplásico sometido a trasplante de progenitores hematopoyéticos a los 15 meses, retraso psicomotor, hipoacusia neurosensorial y, malnutrición multifactorial. Enfermedad renal crónica (ERC) en estadio 3, no filiada, con inicio a los 5 años. En seguimiento por endocrinología infantil desde los 6 años por hipoparatiroidismo y retraso del crecimen-

to con talla baja grave. Estudio molecular de síndrome 22q11.2 negativo. En tratamiento con calcio y vitamina D, así como somatotropina por insuficiencia renal, pese al cual mantuvo percentiles de talla <2.5 desviaciones estándar. Valorado por genética, con realización de exoma clínico, entre otros estudios, sin identificación de variantes patogénicas.

A los 9 años consulta en urgencias infantil por crisis convulsiva cedida en los miembros superiores e inferiores, con dificultad para la marcha. En la analítica destaca calcio iónico de 0,73 mmol/L. Se realiza electrocardiograma sin alteraciones e ingresa con perfusión de gluconato cálcico al 10% (aportes de 15 mg/kg/día), normalizando los valores de calcio durante su hospitalización. Se realiza resonancia magnética cerebral que informa de hiperseñal bilateral en secuencias potenciadas en T₂ localizadas en ambos ganglios de la base, que muestran difusión facilitada con la secuencia de difusión.

Ante la afectación multisistémica de etiología no filiada y las características clínicas descritas, se establece el diagnóstico de sospecha de enfermedad mitocondrial. El paciente es derivado a un centro especializado, donde se le realiza biopsia muscular con evidencia de fibras rojas rasgadas. En el estudio molecular de ADN mitocondrial en el tejido muscular y las células vesicales (orina) se detecta la presencia de una delección de un tamaño aproximado de 4,9 kb, con un porcentaje de heteroplasma del 80%. El paciente es diagnosticado de síndrome de Kearns-Sayre y se inicia tratamiento con cofactores.

Se inicia seguimiento por oftalmología, se le diagnostica a los 10 años retinopatía pigmentaria, ptosis palpebral y oftalmoplejía progresiva crónica. En seguimiento por cardiología infantil, se detecta hemibloqueo

anterior de la rama izquierda y bloqueo de la rama derecha, con colocación de marcapasos a los 11 años.

A nivel renal, presenta progresión de enfermedad renal crónica con trasplante renal a los 10 años. A nivel endocrino, inicia, también a esa edad, clínica de hiperpigmentación progresiva en pliegues y astenia, con diagnóstico de insuficiencia suprarrenal primaria con niveles de corticotropina de 107 pg/mL. Los anticuerpos antipararrenales son negativos. Encontrándose la insuficiencia suprarrenal primaria en el espectro clínico del síndrome de Kearns-Sayre, inicia a los 10 años tratamiento con hidrocortisona y mineralcorticoide. Tras la realización de un trasplante renal desarrolla una diabetes mellitus secundaria a tratamiento inmunosupresor, por lo que inicia tratamiento con insulina. Mantiene bien controlado el hipoparatiroidismo, con controles periódicos con niveles de metabolismo fosfocálcico estables, en tratamiento con calcio, vitamina D y dieta restrictiva en fósforo.

A los 12 años, el paciente presenta dificultades de aprendizaje, que afectan principalmente a la concentración y la memoria a corto plazo. Es autónomo para comer, vestirse y asearse, aunque precisa supervisión.

Discusión y conclusiones

El síndrome de Kearns-Sayre es una enfermedad multisistémica progresiva caracterizada por la tríada: inicio antes de los 20 años, oftalmoplejía externa crónica progresiva y retinopatía pigmentaria. Otras manifestaciones adicionales incluyen hipoacusia neurosensorial, afectación cardíaca (miocardiopatía, trastorno de conducción), del sistema nervioso central (ataxia cerebelosa, disartria, debilidad facial, discapacidad intelectual, y demencia), muscular (miopatía, y disfunción orofaríngea y esofágica), tras-

tornos endocrinológicos (insuficiencia suprarrenal, hipoparatiroidismo, y diabetes) e insuficiencia renal. Se debe a delecciones en el ADN mitocondrial, con penetrancia reducida y expresividad variable en función del grado de heteroplasmia de los tejidos (niveles de heteroplasmia por encima del 80-90% provocan disfunción mitocondrial y, por tanto, manifestaciones clínicas). Presenta un patrón de herencia mitocondrial, es decir, sólo es posible la transmisión por vía materna; no obstante, la mayoría de los casos ocurre de *novo*. Se recomienda seguimiento interdisciplinar adaptado a las necesidades del paciente y tratamiento sintomático de las manifestaciones clínicas, pues en la actualidad no existe un tratamiento curativo para la enfermedad. No obstante, se desaconsejan los fármacos potencialmente tóxicos para la mitocondria.

La asociación entre manifestaciones clínicas multisistémicas (incluidas las endocrinológicas) y un curso progresivo de los síntomas, en ausencia de otra etiología, debe hacer sospechar enfermedad mitocondrial. Para llegar al diagnóstico es imprescindible tener en cuenta las características de este tipo de entidades genéticas, pues, dada la variabilidad en el grado de heteroplasmia en los tejidos, puede ser necesario el estudio molecular del ADN mitocondrial en muestras biológicas menos habituales, como el tejido muscular.

Bibliografía

1. Guerrero-Fernández J, González Casado I. Manual de diagnóstico y terapéutica en endocrinología pediátrica. Madrid: Ergon; 2018.
2. Finsterer J. Síndrome de Kearns-Sayre [Internet]. Orpha.net. 2019. URL: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin//Disease_Search.php?Ing=ES&data_id=61&Enfermedad\(es\)/grupo%20de%20enfermedades=S-ndrome-de](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin//Disease_Search.php?Ing=ES&data_id=61&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=S-ndrome-de)

Kearns-Sayre&title=S%EDndrome%20de%20KearnsSayre&search=Disease_Search_Simple&ChdId=0. Fecha última consulta: 01.10.2022.

3. Goldstein A, Falk MJ. Mitochondrial DNA deletion syndromes. In Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, et al., eds.. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2003. p. 1993-2022.
4. Shemesh A, Margolin E. Kearns-Sayre syndrome. [Updated 2022 Jul 19]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.

26

Hiperparatiroidismo secundario a adenoma paratiroideo

María Teresa Porter Almaraz.

Luis Salamanca Fresno.

Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Paciente varón de 13 años y 9 meses derivado a nuestro centro para seguimiento de adenoma paratiroideo del lóbulo superior izquierdo. Sin antecedentes familiares de interés. Antecedentes personales de dermatitis atópica, asma que precisó ingreso a los 8 años de edad, obesidad exógena, esteatohepatitis, ginecomastia puberal resuelta, enfermedad de Graves-Basedow diagnosticada a los 7 años, en tratamiento con tiamazol (10 mg/día) y litiasis del riñón izquierdo.

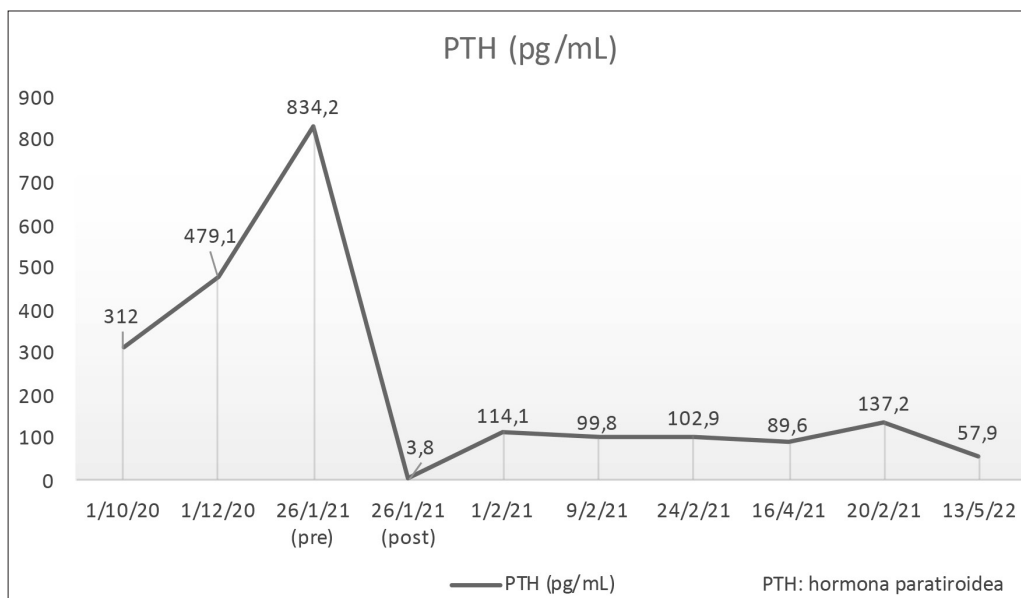
Estudio ampliado en su hospital de origen con metabolismo fosfocálcico (calcio total, 13,7 mg/dL; vitamina D, 15,5 ng/mL; fosfato, 2,5 mg/dL; hormona paratiroidea intacta, 312 pg/mL; y calcio/creatinina en la orina, 0,26 mg/mg), ecografía cervical (imagen ovoidea hipoecógena posterior al polo superior del lóbulo tiroideo izquierdo, de 5 × 5 mm, sugerente de adenoma de para-

tiroides), densidad mineral ósea (cuello del fémur, *Z score* de 0 desviaciones estándar [DE] y total de -0,1 DE; columna lumbar total, *Z score* de -0,2 DE) y gammagrafía de paratiroides con Tc99m-MIBI (fase tardía: se aprecia un lavado completo del radiofármaco en el lóbulo tiroideo derecho con persistencia de captación leve en el lóbulo superior izquierdo; tomografía por emisión de fotón único: imagen nodular de 10 mm y de menor atenuación que el parénquima tiroideo posterior al polo superior del lóbulo tiroideo izquierdo, con leve captación de radiotrazador que podría estar en relación con adenoma de paratiroides). Con este estudio se deriva a nuestro centro para seguimiento y valoración de tratamiento quirúrgico.

En la primera visita en nuestro centro se encuentra asintomático, salvo insomnio con astenia el día posterior y náuseas ocasionales. No refiere calambres musculares ni temblores.

Se realiza control ecográfico (tiroides de localización, tamaño y vascularización normales, sin delimitar claros nódulos dominantes ni adenopatías cervicales patológicas) y analítico (hormona paratiroidea intacta, 479,1 pg/mL; calcio total, 14 mg/dL; fosfato, 3,5 mg/dL; vitamina D, 15 ng/mL; calcitriol 1-25 OH, 148 pg/mL; y calcio/creatinina en la orina, 0,45 mg/mg), y se solicita estudio genético de secuenciación masiva de los genes *MEN1* y *RET*, y cribado de variantes en el número de copias, con resultado negativo. Se deriva a otorrinolaringología y se decide tratamiento quirúrgico.

El 26 de enero de 2021 se realiza exéresis de la glándula paratiroidea superior izquierda, con hormona paratiroidea intacta prequirúrgica de 834,2 pg/mL y control posquirúrgico con hormona paratiroidea intacta de 3,8 pg/mL, calcio total de 9,7 mg/



dL y calcio ionizado de 1,28 mmol/L. Anatomía patológica compatible con adenoma/hiperplasia.

Dado el rápido descenso del calcio y la hormona paratiroidea, se decide inicio de aportes de calcio 1 g/día vía oral. Mantiene durante todo el ingreso niveles de calcio en rango normal, presentando parestesias intermitentes como única sintomatología. Se realiza ecografía abdominal en la que se evidencia ligera esteatosis hepática, sin signos de nefrocalcinosis ni litiasis renales. Analítica al alta con calcio total de 9,6 mg/dL, hormona paratiroidea intacta de 9,5 pg/mL e hipovitaminosis D con niveles de 7 ng/mL, por lo que se pauta suplemento (25.000 UI cada dos semanas durante los primeros dos meses y posteriormente 25.000 UI al mes durante los siguientes cuatro meses). A la semana de la intervención quirúrgica presenta hormona paratiroidea intacta de 114,1 pg/mL, calcio total de 9,9 mg/dL, calcio ionizado de 1,2 mmol/L y fosfato de 4,2 mg/dL.

En sucesivos controles ambulatorios, persisten parestesias y hormigueos en los miembros, pero más atenuados. Con valores de calcio total de 10,1 mg/dL, se disminuyen los aportes de calcio a 500 mg diarios, y se suspenden al mes de la cirugía, con calcio total de 10,4 mg/dL y hormona paratiroidea intacta de 102,9 pg/mL. Se suspende el tratamiento con vitamina D a los cuatro meses de la intervención quirúrgica, con valores en sangre de 20 ng/mL.

A los 5 meses de la cirugía, presenta repunte en los valores de hormona paratiroidea intacta hasta 137,3 pg/mL y vitamina D de 30 ng/mL, por lo que se solicita gammagrafía paratiroidea de control que no muestra signos gammagráficos de tejido paratiroideo hiperfuncionante. Su último control antes del alta –por preferir seguimiento posterior en su hospital de origen– es de 57,9 pg/mL. Durante todo el seguimiento, presenta adecuado control de su enfermedad de Graves, con descenso de la dosis de tiamazol a 5 mg/día.

Hipercalcemia neonatal

Krisztian Bacsi.

GOSH, Londres, Reino Unido.

Caso clínico

Niña que presenta el día 6 de vida poliuria, irritabilidad y mala alimentación, derivada a la consulta de endocrinología pediátrica a los 5 meses de edad para tratamiento de hipercalcemia.

Antecedentes familiares

No presenta antecedentes familiares de interés relacionados. Padres de Omán.

Antecedentes personales

Parto espontáneo de vértice a las 40 semanas. Peso al nacimiento: 2.700 g (−1,54 desviaciones estándar [DE]). Nacido en buen estado, sin convulsiones.

Exploración física

Piel normal, sin signos de necrosis grasa subcutánea. Sin dismorfismo. Buen estado general. Auscultación cardiopulmonar normal. Abdomen blando y depresible. Sin visceromegalias. Genitales femeninos normodesarrollados. Exploración neurológica y desarrollo psicomotor normales. *Genu varum* izquierdo. Sin bocio ni nódulos palpables.

Datos somatométricos a los 5 meses de edad: talla, 58 cm (−2,1 DE); y peso, 4,6 kg (−3,94 DE).

Exploraciones complementarias

Calcio, 10,28-11,24 mg/dL (2,57-2,81 mmol/L); fósforo, 3,1 mg/dL (0,97 mmol/L); fosfatasa alcalina, 1.082 U/L; magnesio, 2,59 mg/dL (1,13 mmol/L); 25 OH vitamina D, <7 nmol/L; y calcio/creatinina urinario 1,22 (después de furosemda).

Hormonas: hormona paratiroidea, 1.000 pg/mL (100 pmol/L); examen de la función tiroi-

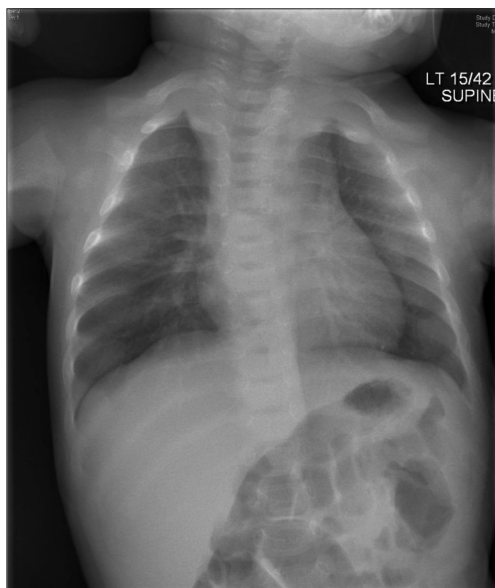


Figura 1.

dea normal; y factor de crecimiento pseudoin-sulínico 1/proteína transportadora 3 del factor de crecimiento pseudoin-sulínico, normal. Radiografía de pecho: rosario raquítico (Fig. 1).

Ultrasonido renal: sin alternaciones.

Serie ósea: huesos osteopénicos, reabsorción subperióstica, reacción perióstica, ensanchamiento metafisario, arqueamiento en varo de la tibia izquierda, peroné que sugiere hiperparatiroidismo y raquitismo (Fig. 2).

Estudio molecular: se detecta en homocigosis la mutación inactivadora NC_000003.11:g.121980452del, c.570delT p.(Asp190Glufs) en el exón 4 del gen *CaSR*. La hermana tiene la misma mutación homocigota. Sus padres son ambos heterocigotos.

Diagnóstico

Hipercalcemia, hiperparatiroidismo neonatal grave.

Portadora de mutación en el gen *CaSR*.



Figura 2.

Tratamiento

Tratamiento fallido con hiperhidratación, furosemida. Éxito temporal con pamidronato (tres dosis: 0,5 mg/kg/día, intravenosa). Respuesta subóptima a la calcitonina (dosis: 10 U/kg/día, subcutánea), cinacalcet (dosis: 3-56 mg/m², oral) (Fig. 3). Paratiroidectomía total a los 7 meses de edad.

Seguimiento

Hormona paratiroidea y perfil óseo normal tras la paratiroidectomía total.

Comentarios

Se define hiperparatiroidismo neonatal grave con hipercalcemia, poliuria, irritabilidad, mala alimentación notada poco después del nacimiento, lo que da lugar a rosario raquítrico, huesos osteopénicos, reabsorción subperióstica, reacción perióstica, ensanchamiento metafisario, genu *varum* izquierdo que sugiere hiperparatiroidismo y raquitismo.

Hiperhidratación y diurético (furosemida) como tratamientos de primera línea. La

calcitonina y el bisfosfonato (pamidronato) no normalizaron la concentración sérica de calcio.

El cinacalcet es un calcimimético que aumenta la sensibilidad de *CaSR* por activación alostérica con una reducción secundaria de la hormona paratiroidea sérica dependiente de la dosis. Está indicado en mayores de 14 años con hiperparatiroidismo secundario, hipercalcemia con carcinoma de paratiroides o hiperparatiroidismo primario. Los efectos secundarios más frecuentes (>10%) son: diarrea, vómitos y mialgia.

En nuestro caso, con mutación *frameshift* en el *CaSR*, hubo una respuesta parcial al cinacalcet potencialmente secundaria a la insensibilidad al calcio sérico.

La monoterapia con cinacalcet fue exitosa en el hiperparatiroidismo neonatal grave con una mutación heterocigota diferente, c.554G>A (Arg185Glu en *CaSR*), descrita por Anthony W. Gannon (J Clin Endocrinol

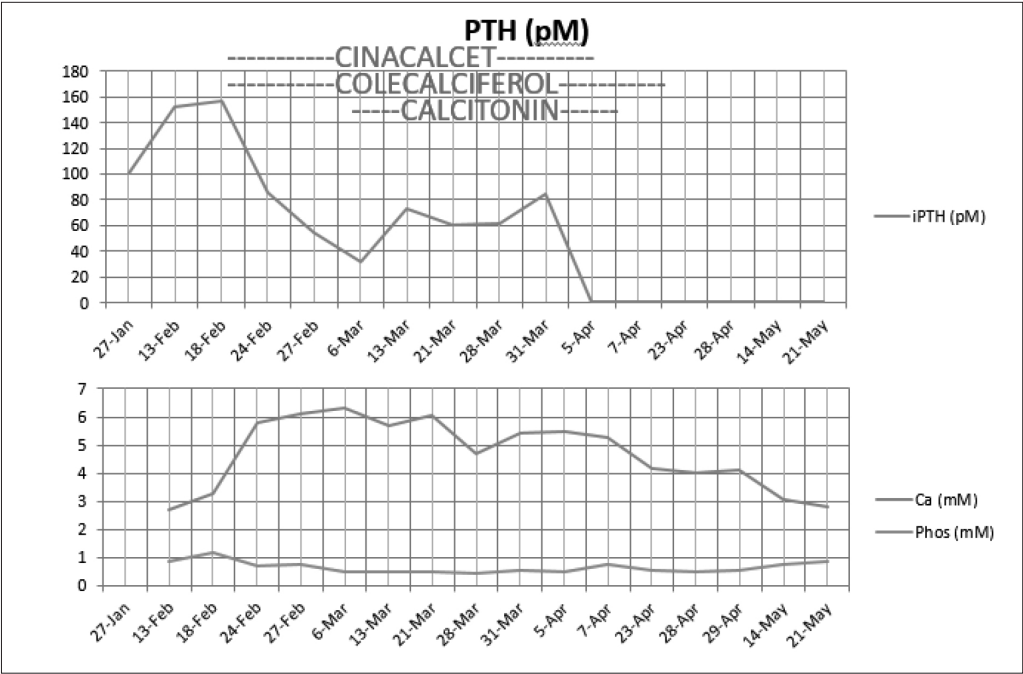


Figura 3.

Metab 2014; 99: 7-11). Por tanto, la paratiroidectomía total seguía siendo la única opción para normalizar el calcio sérico y prevenir daños graves en los órganos diana.