

Hipoglucemia neonatal y defectos de la línea media: signos guía para el diagnóstico de hipopituitarismo congénito

Neonatal hypoglycaemia and midline defects: guiding signs for the diagnosis of congenital hypopituitarism

Estela Gil Poch, Francisco Javier Arroyo Díez

Endocrinología Pediátrica. Hospital Materno Infantil. Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz (España)

1. Motivo de consulta

Recién nacida que ingresa en la unidad de neonatología por prematuridad y fisura palatina completa asociada a labio leporino.

2. Antecedentes familiares

Padre de 35 años, sano. Madre de 29 años, con antecedente de endometriosis, sin otra patología. Primera gestación, sin historia de abortos previos. Sin consanguinidades entre las familias.

Gestación controlada, sin patología. Tensión arterial y glucemias normales, serología de infección connatal negativa (inmune a la rubéola). Sin consumo de tóxicos. Aporte adecuado de hierro y ácido fólico.

3. Antecedentes personales

Las ecografías prenatales constan como normales hasta la semana 20, donde se aprecia fisura palatina. Realizada amniocentesis, sin alteraciones, 46,XX.

Trabajo de parto y bolsa rota a las 33 + 5 semanas, recibe un ciclo de maduración pulmonar con betametasona. Parto por cesárea por posición transversa y defecto prenatal de línea media a las 34 + 3 semanas de edad gestacional. Cribado de *Streptococcus*

agalactiae negativo, recibida profilaxis adecuada por bolsa rota.

Nace con buen tono, pero con escaso esfuerzo respiratorio, por lo que se inicia reanimación, precisando aspiración de secreciones y soporte con CPAP. Apgar: 6/8. Tras la estabilización, mantiene constantes (temperatura; 36,5 °C; FC: 150 lpm; TAM: 39 mmHg; y SatO₂: 98%, con FiO₂ de 0,21 a través de CPAP). Se le traslada a la unidad de cuidados medios de neonatología.

4. Exploración física

En la primera exploración al nacimiento se aprecia: peso: 1.808 g (p10, -1,31 DE); longitud: 41,5 cm (p4, -1,87 DE) (Figura 1); perímetro craneal: 29 cm (p5, -1,66 DE); con regular estado general, ligera hipotonía axial y palidez. Actividad escasa, reactiva a la manipulación. Llanto débil.

Cráneo normal, con fontanela anterior abierta y normotensa, fontanela posterior cerrada. Suturas abiertas. Hipertelorismo con protrusión ocular y proptosis del ojo izquierdo, fisura palatina completa y amplia que asocia labio leporino (Figuras 2 y 3). Frenillo sublingual. Orejas pequeñas, displásicas y de implantación baja. Cuello y clavículas normales. Tonos puros, sin soplos, rítmicos. Pulsos periféricos palpables y simétricos. Tórax normal, con tiraje subcostal leve y taquipnea, buena entrada de aire bilateral. Abdomen blando y depresible, sin masas y sin megalias, el cordón umbilical tiene dos arterias y una vena. Los genitales externos son femeninos y normales. Caderas normales, ano en posición adecuada y perforado. Moro simétrico.

Correspondencia:

Estela Gil Poch

E-mail: estela.gil@salud-juntaex.es

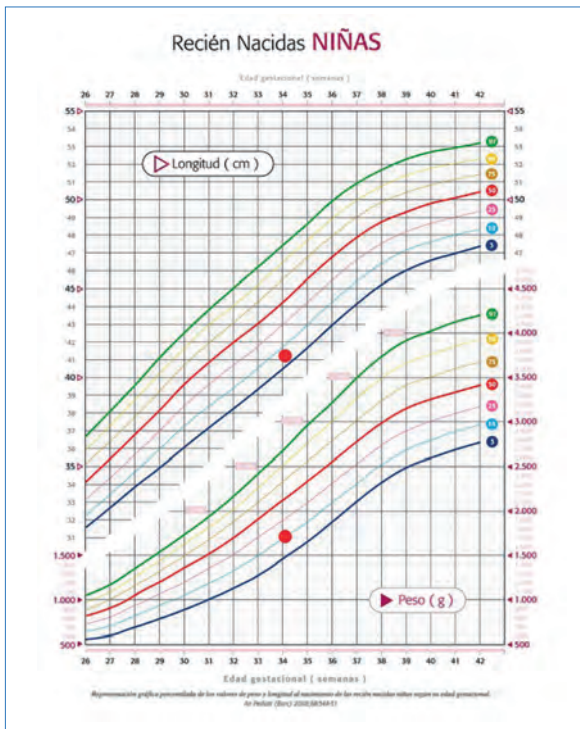


Figura 1. Percentiles de peso y longitud en el nacimiento (adecuados a su edad gestacional).



Figuras 2 y 3. Fenotipo de la paciente. Se aprecia fisura palatina completa (paladar duro y blando) asociada a gran defecto en el labio superior. Orejas displásicas y de implantación baja.

co, presión palmoplantar adecuada. Realiza diuresis y meconio en las primeras horas de vida.

5. Evolución

A su ingreso en neonatología se realiza analítica por riesgo infeccioso (prematuridad y bolsa rota) con re-

sultado normal, y ecografías cerebral y abdominal normales.

Se canaliza una vía periférica y se planifica alimentación enteral a través de sonda orogástrica.

Además, es valorada por cardiología por rasgos dismórficos. En la ecocardiografía se aprecia *ductus* permeable sin signos de hipertensión pulmonar y comunicación interauricular pequeña de tipo *ostium secundum*, y las radiografías de tórax y abdomen son normales.

En la primera hora de vida, y previa a la primera toma de alimentación enteral, se realiza determinación de glucemia capilar (por prematuridad y bajo peso), con resultado < 25 mg/dL. Recibe cuatro bolos de suero glucosado al 10 % (2 mL/kg) por hipoglucemia persistente. La glucemia se normaliza y se inicia una perfusión intravenosa con aporte inicial de 8 mg/kg/minuto.

En las siguientes 48 horas continúa con controles de glucemia en límite bajo, a pesar de aumentar los aportes de glucosa intravenosa (aportes máximos parenterales: 9 mg/kg/minuto) e iniciar alimentación con fórmula adecuada a pretérminos (aporte total de glucosa: 10,5 mg/kg/minuto). Además, aparece policitemia en los controles de hemograma (Hcto: 64 %) e hiperbilirrubinemia (máxima de 11 mg/dL a las 48 horas de vida), que precisa fototerapia durante los primeros 7 días de vida, con descenso lento de las cifras de bilirrubina a pesar del tratamiento.

No presenta signos de infección, y los frotis periféricos y el hemocultivo en el nacimiento son negativos. La pérdida de peso de los primeros días de vida no excede el 7%.

Se mantiene estable durante su segunda semana de vida, con glucemias normales aún con aporte intravenoso (en descenso), con buena tolerancia a la alimentación enteral, toma por sonda en perfusión continua, sin signos de infección y manteniendo un tinte pletórico-ictérico, con la bilirrubina fuera del rango de fototerapia.

Recupera el peso del nacimiento a los 14 días de vida. Nuevo control de ecografías (cerebral y abdominal) normales. Diuresis y deposiciones adecuadas.

A los 16 días de vida comienza con signos de intolerancia oral, y presenta restos gástricos tras la toma, distensión abdominal, vómitos y alguna deposición con restos hemáticos.

Clínicamente taquicárdica, decaída, con poca actividad espontánea, relleno capilar enlentecido, ictericia de piel y mucosas, y desaturaciones frecuentes que precisan soporte con oxigenoterapia en las gafas nasales. El abdomen impresiona doloroso en la palpación.

En ese contexto aparece acidosis metabólica y aumento de reactantes de fase aguda (PCR: 32 mg/L). La muestra de orina es normal, y el urocultivo, negativo. Las glucemias se mantienen tras el inicio de dieta absoluta y de nutrición parenteral (aportes de 10 g/kg/día). Por sospecha de proceso séptico con afectación abdominal se inicia antibioterapia empírica con ampicilina y gentamicina, y la valora cirugía pediátrica, que indica tratamiento médico.

Radiología abdominal sin signos de complicaciones.

Tras el inicio de la antibioterapia, la evolución clínica de la niña es lenta, pero favorable. Se reinicia alimentación enteral a través de la sonda, con tolerancia irregular. Las glucemias se mantienen con mínimo aporte intravenoso.

Se aísla en hemocultivo *Staphylococcus hyicus*, por lo que se cambia tratamiento a teicoplanina y se completan 10 días de antibioterapia intravenosa.

Finaliza el tratamiento y se aprecia recuperación clínica, con buena tolerancia oral y con control analítico normal. Bilirrubina fuera de rango y glucemia normal. PCR en descenso. Ganancia ponderal progresiva.

De nuevo, período estable, sin incidencias durante la siguiente semana de hospitalización. Se recibe prueba de cribado neonatal, con resultado normal.

Los potenciales auditivos no pasan. La valora ORL: hipoacusia del oído izquierdo. Oído derecho normal.

A los 30 días de vida comienza con deposiciones frecuentes y de consistencia blanda, y no aparece fiebre ni vómitos. Se alimenta con lactancia materna fortificada.

En el control analítico aparece acidosis metabólica moderada (pH: 7,26; bicarbonato: 15 mmol/L; y EB: 12 mmol/L) con iones y glucemia normales (sodio: 139 mEq/L; potasio: 4 mEq/L; cloro: 108 mEq/L; y glucosa, 60 mg/dL). Se inicia tratamiento con expansores de volumen, bicarbonato oral y sustitución de leche materna por fórmula hidrolizada. Se mantiene hemodinámicamente estable sin precisar inicio de fármacos vasoactivos. Progresivamente se observa mejoría clínica y corrección de la acidosis. Continúa con curva ponderal lenta.

Valorada por oftalmología (órbita conservada, fondo de ojo normal, nervio óptico íntegro y proptosis del ojo izquierdo) y genética, que solicita cariotipo y estudio de arrays CGH.

A los 40 días de vida, permaneciendo estable y sin signos de infección, se deriva al hospital de referencia para valoración por cirugía maxilofacial por fisura palatina amplia (la intervención se prorroga al inicio por prematuridad y bajo peso). En los días posterior-

es comienza con períodos de letargo, y se evidencian hipoglucemia e hiponatremia grave (< 35 mg/dL y < 125 mEq/L, respectivamente), que precisan corrección hidroelectrolítica y reinicio de aportes de glucosa intravenosa (hasta 8 mg/kg/minuto).

Somatometría: peso: 2.300 g ($p < 1$, -3,37 DE); longitud: 44,5 cm ($p < 1$, -4,15 DE); perímetro cefálico: 32,5 cm ($p < 1$, -3,83 DE); IMC: 11,6 kg/m² (p_2 , -2,16 DE); y SC: 0,18 m².

Se solicita interconsulta a endocrinología, y se realiza analítica completa con estudio hormonal y prueba de imagen cerebral (RM) ante la sospecha de patología hipofisaria (alteraciones hidroelectrolíticas y defectos de la línea media), con los siguientes resultados:

- IGF-I: 59 ng/mL (23-109).
- IGFBP3: 1,46 µg/mL (0,9-2).
- TSH: 2,25 mUI/mL (0,45-7).
- T₄ libre: 0,63 ng/dL (0,61-1,5).
- RM cerebral: hipoplasia adenohipofisaria, neurohipófisis ectópica y ausencia de tallo hipofisario. No constan otras alteraciones cerebrales.

Ante los hallazgos compatibles con síndrome de sección del tallo hipofisario, se inicia tratamiento sustitutivo con GH subcutánea (0,035 mg/kg/día) e hidrocortisona oral (10 mg/m²/día).

6. Aproximación diagnóstica

- Recién nacida pretérmino de peso adecuado a su edad gestacional.
- Hipopituitarismo.
- Síndrome de sección del tallo hipofisario.
- Defectos de la línea media (fisura palatina y labio leporino).
- Hipoglucemia.
- Hiponatremia.
- Sepsis por estafilococo.

7. Aproximación terapéutica

Al mejorar clínicamente tras el inicio del tratamiento, se realiza intervención quirúrgica para la colocación de un obturador palatino, con buena evolución posterior, recibiendo la medicación pautaada sin incidencias, progresando en alimentación oral, con controles de iones y glucemia mantenidos y con ganancia ponderal progresiva –al alta a domicilio con 68 días de vida, pesa 2.650 g ($p < 1$, -3,37 DE).

Es valorada por neuropediatría con exploración sin patología, que recomienda seguimiento.

A los 5 meses de vida se realiza control en consultas de endocrinología pediátrica, y mantiene tratamiento

con GH subcutánea e hidrocortisona oral, con buen cumplimiento. Alimentación bien tolerada por succión-perfusión por sonda orogástrica en el domicilio.

No ha presentado episodios de descompensación metabólica.

Somatometría a los 5 meses de edad: peso, 4.740 g ($p < 1$, -2.45 DE); longitud, 53 cm ($p < 1$, -4 DE); IMC, $16,87$ kg/m² ($p50$); SC, $0,25$ m².

Exploración con buen estado general, bien hidratada y perfundida. Buen tono y reactividad. Porta sonda orogástrica, con reflejos y succión adecuada. Tonos puros sin soplos, buena entrada de aire bilateral. Abdomen normal y genitales normales.

Ritmo de diuresis y deposiciones normales.

Control analítico:

- ACTH: $4,47$ pg/mL (6-56).
- Cortisol: $0,572$ µg/dL.
- TSH: $4,1$ mUI/mL (0,73-8,35).
- T₄ libre: $6,77$ pg/mL (9,2-19,9).

8. Seguimiento de la evolución

Se ajusta el tratamiento según el peso y los resultados analíticos.

Observamos inicio de alteración del eje tiroideo, con signos de hipotiroidismo central. Se pauta tratamiento con levotiroxina con buena respuesta.

Recibido análisis genético con cariotipo 46,XX y arrays CGH normales.

A los 6 meses de vida: peso, 5,5 kg ($p2$, $-2,12$ DE); longitud, 56 cm ($p < 1$, $-3,73$ DE); e IMC, $17,54$ kg/m² ($p59$, $+0,25$ DE) (Figura 4).

El hipopituitarismo hace referencia a la insuficiente secreción de una o varias hormonas hipofisarias. Si el déficit está presente en el momento del nacimiento, hablamos de hipopituitarismo congénito. Son causas de éste la patología perinatal (asfixia perinatal, parto traumático) y las alteraciones genéticas^{1,2}.

Se puede detectar deficiencia aislada o múltiple de hormonas adenohipofisarias, con una presentación clínica heterogénea, desde casos graves de hipoglucemia o colestasis neonatal hasta presentaciones progresivas o tardías con defectos hormonales en cascada, que se manifiestan como pubertad retrasada, hipogonadismo hipogonadotrofo o infertilidad.

Las deficiencias hipofisarias pueden ser de distinta intensidad, con afectación de ejes hipofisarios dife-

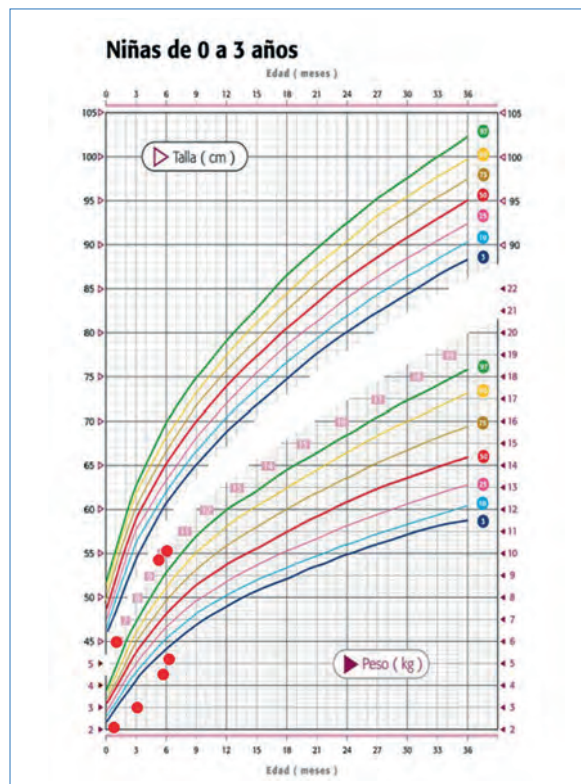


Figura 4. Curva de peso y longitud en los primeros 6 meses de vida (tratamiento sustitutivo desde los 2 meses de vida).

rentes, con o sin otras anomalías anatómicas y/o funcionales desde el punto de vista neurológico, visual o auditivo, o incluso otras malformaciones mayores de otros órganos y sistemas. Con respecto a la etiología, podemos comentar¹⁻³:

- Causa genética: se han descrito alteraciones genéticas implicadas en el hipopituitarismo congénito, en diferentes genes: *PROP1*, *POU1F1*, *LHX3*, *LHX4*, *HESX1*, *OTX2*, *SOX2*, *SOX3* y *PROKR2*.
- Alteraciones del desarrollo embrionario del hipotálamo y la hipófisis.
- Aunque la tasa de diagnóstico genético se ha incrementado gracias a las técnicas de secuenciación masiva, aún es probable la importancia de factores ambientales en la etiología del hipopituitarismo congénito y de genes aún desconocidos, como es el caso de nuestra paciente, con panel genético sin alteraciones.

Las manifestaciones clínicas son inespecíficas, suelen ser recién nacidos con peso adecuado a su edad gestacional con hipoglucemia persistente, ictericia prolongada, hiponatremia e hipogonadismo. Si cursa con déficit de ACTH, puede aparecer hipotensión, shock, hipoglucemia e hiponatremia graves^{1,2,4}.

Estos pacientes pueden presentar un cuadro exclusivamente endocrino o combinaciones de deficiencias endocrinas y malformaciones viscerales, aunque el hipopituitarismo congénito puede no dar la cara durante la infancia (sólo se diagnostican en este período alrededor de un 25% de los pacientes)²⁻⁴.

La sospecha diagnóstica se basa en la clínica, incluso en época prenatal, con historia familiar de hipopituitarismo, presentación de nalgas o anomalías de la línea media diagnosticadas por ecografía. Normalmente, el peso en el nacimiento no se ve afectado.

En la etapa posnatal, la sospecha se basa en la exploración y signos físicos (paladar hendido, incisivo central único, micropene o criptorquidia en los varones, ictericia, colestasis y fallo en el crecimiento en los primeros meses de vida, apoyada por determinaciones bioquímicas y hormonales –hipoglucemia neonatal precoz (grave si hay déficit de ACTH), TSH y T₄ bajas–, realización de pruebas de imagen cerebral (RM) en busca de defectos estructurales (tríada hipotalámica) y determinaciones genéticas (mutaciones en *PROP1*, *LHX3*, *OTX2*...)^{2,5}.

La gran variedad de alteraciones morfológicas intracraneales refuerza el valor de la RM cerebral en la evaluación inicial de estos pacientes, así como realizar una evaluación oftalmológica y audiológica en todos ellos por la frecuencia de alteraciones en dichos niveles.

El tratamiento debe iniciarse de forma temprana, corrigiendo la hipoglucemia y las alteraciones iónicas, e iniciando la sustitución de los déficits hormonales.

- Déficit de GH (GH: 0,025-0,035 mg/kg/día).
- Déficit de ACTH (8-10 mg/m²/día cada 8 horas con hidrocortisona vía oral).
- Déficit de TSH, según la edad en el diagnóstico (comprobar primero que el eje ACTH-cortisol es normal o, si está alterado, iniciar primero tratamiento con corticoides, antes de sustituir las hormonas tiroideas).
- Déficit de ADH (desmopresina).
- Déficit de FSH/LH (testosterona/estrógenos).

En nuestro caso, la paciente presentaba diversos factores de riesgo para la presentación de hipoglucemia neonatal (recién nacido pretérmino, peso al nacimiento < 2.500 g, riesgo de infección), pero esta hipoglucemia, asociada a ictericia prolongada, alteraciones iónicas y defecto estructural de la línea media (labio leporino y fisura palatina), nos debe hacer pensar en defectos hipofisarios como parte del diagnóstico diferencial en el caso de clínica heterogénea (incluyendo

procesos infecciosos, deshidratación, estancamiento ponderal) y, de ese modo, establecer un diagnóstico y un tratamiento precoz.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Evidenze Health España, S.L.U. (<https://www.evidenze.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Bibliografía

1. Palomo Atance E, Rodríguez Contreras FJ. Hipopituitarismo. Deficiencia combinada de hormonas hipofisarias. Manual de diagnóstico y Terapéutica de Endocrinología Pediátrica v.1.0. 2018.
2. Rodríguez Contreras FJ, Campos Barrios A, González Casado I. Actualización del hipopituitarismo congénito. Aspectos clínicos y genéticos. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2018; 9 (Suppl 1) 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2018. Mar.457.
3. Céspedes Salazar, C; Murillo Casas, AD; Forero Ronderos, C. Hipopituitarismo congénito: reporte de caso y revisión de la literatura. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2017; Volumen 8. Edición 1 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2017.Mar.376.
4. Stieg MR, Renner U, Stalla GK and Kopczak A. Advances in understanding hypopituitarism [version 1; referees: 2 approved] *F1000Research* 2017, 6(F1000 Faculty Rev):178 (doi: 10.12688/f1000research.9436.1).
5. Qing Fang, Anna Flavia Figueredo Benedetti, Qianyi Ma, Louise Gregory, Jun Z. Li, Mehul Dattani, Abdollah Sadeghi-Nejad, Ivo J.P. Arnhold, Bernice Bilharinho de Mendonça, Sally A. Camper, and Luciani R. Carvalho. HESX1 Mutations in Patients with Congenital Hypopituitarism: Variable Phenotypes with the Same Genotype. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016 September ; 85(3): 408–414. doi:10.1111/cen.13067.