

# Colestasis neonatal e hipoglucemia como forma de presentación de hipopituitarismo congénito

## *Neonatal cholestasis and hypoglycemia like form of congenital hypopituitarism presentation*

Dra. Maren K. Machado<sup>a</sup>; Dra. Alejandra Bernardini<sup>a</sup> y Dr. Gustavo Giachetto<sup>a</sup>

### RESUMEN

El hipopituitarismo congénito es una enfermedad poco frecuente, de clínica variable. La hipoglucemia neonatal es una de las formas habituales de presentación; la colestasis es un síntoma raro de esta enfermedad.

Se presenta el caso de un lactante de 2 meses hospitalizado por ictericia colestática. Agregó episodios reiterados de hipoglucemia grave. Se investigaron causas metabólicas y endocrínicas. Se arribó a la etiología a través de la obtención de una muestra crítica que demostró el déficit de hormonas contrarreguladoras. Se completó el diagnóstico de hipopituitarismo congénito con la demostración del déficit de hormona tiroidea y hormona de crecimiento. Se confirmó el defecto neuroanatómico de "síndrome de sección del tallo hipofisario", determinado por agenesia del tallo pituitario, hipoplasia hipofisaria y neurohipófisis ectópica.

Se inició tratamiento hormonal reconstitutivo, con una buena respuesta y una buena evolución posterior.

**Palabras clave:** colestasis, hipoglucemia, hipopituitarismo.

### SUMMARY

Congenital hypopituitarism is a rare disease, of variable clinical. The neonatal hypoglycemia is one of the habitual forms of presentation; the cholestasis is a rare symptom of this disease. This is the case of a 2-months-old infant hospitalized for cholestatic jaundice. He added repeated episodes of severe hypoglycemia. We investigated metabolic and endocrine causes. The etiology was clarified by obtaining a critical sample that demonstrated the counterregulatory hormone deficiency. The diagnosis of congenital hypopituitarism was completed with confirmation of thyroid hormone and growth hormone deficiencies. It was confirmed the neuro-anatomical defect of "syndrome of pituitary stalk section" determined by pituitary stalk agenesis, pituitary hypoplasia, and ectopic neurohypophysis. Hormone replacement therapy was started with good response and outcome.

**Key words:** cholestasis, hypoglycemia, hypopituitarism.

### INTRODUCCIÓN

El hipopituitarismo se debe a la deficiencia completa o parcial en la secreción adenohipofisaria, secundaria a patología hipofisaria o hipotalámica.<sup>1</sup> Puede ser congénito o adquirido.<sup>2</sup>

La incidencia de hipopituitarismo congénito es de 12-42 casos por millón de habitantes por año (aproximadamente 1 cada 53 000 recién nacidos). La prevalencia es de 300-455 por millón.<sup>1,3</sup> La clínica es variable y heterogénea, dependiendo del déficit hormonal y la expresión clínica.<sup>4</sup> La edad de presentación es variable. La hipoglucemia neonatal es un síntoma frecuente, aunque se desconoce su incidencia. El hipopituitarismo es la segunda causa de hipoglucemia neonatal persistente en neonatos.<sup>5</sup> La hipoglucemia suele ser grave y precoz.<sup>6</sup> La colestasis neonatal como síntoma de hipopituitarismo es rara; su frecuencia se desconoce.<sup>2,3</sup> Menos del 1% de los casos de colestasis neonatal son por hipopituitarismo. La colestasis es habitualmente moderada. El hipopituitarismo es una causa tratable de colestasis, que mejora luego de iniciado el tratamiento hormonal.<sup>1,4</sup> Algunos casos no tratados podrían evolucionar hacia la cirrosis.<sup>6</sup>

Se describe el caso clínico de un lactante de 2 meses con hipopituitarismo congénito que se presentó con colestasis e hipoglucemias graves. Se analiza el proceso diagnóstico y la evolución inmediata.

### CASO CLÍNICO

Varón de 2 meses, embarazo y parto normales. Peso al nacer 3270 g. Hipoglucemia sintomática a las 24 h de vida, atribuida a hipogalactia. Alimentado con pecho directo exclusivo, buen ascenso ponderal.

En el control pediátrico se evidenció ictericia, por lo que fue hospitalizado. No presentaba coluria, hipocolia ni otros síntomas. Se alimentaba bien. Al ingreso presentaba buen aspecto general, sin dismorfias; ictericia hasta raíz de muslos, hepatomegalia sin esplenomegalia. Examen neurológico normal.

a. Facultad de Medicina. Universidad de La República. Departamento de Pediatría y Especialidades. Hospital Pediátrico. Centro Hospitalario Pereira Rossell. Montevideo. Uruguay.

### Correspondencia:

Dra. Maren K Machado: kmachado30@gmail.com

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 12-10-2010

Aceptado: 27-01-2011

En las primeras horas de hospitalización presentó episodios reiterados de hipoglucemia sintomática con valores mínimos de glucemia de 0,29 g/L y cetonemia negativa.

El funcional y enzimograma hepático evidenciaron un patrón de colestasis. El examen de orina y el estudio de coagulación fueron normales. La ecografía abdominal arrojó vesícula biliar, hígado y vías biliares sin alteraciones. Se descartaron causas infecciosas y errores innatos del metabolismo.

Se planteó una causa endocrinológica, por déficit de hormonas contrarreguladoras o exceso de insulina. Para el diagnóstico se provocó hipoglucemia por ayuno, con dosificación hormonal sérica. La insulinemia era normal, el cortisol y la ACTH estaban muy descendidos. Se solicitó dosificación de hormonas tiroideas, evidenciándose un hipotiroidismo secundario. Se dosificó factor de crecimiento (IGF-1) y su transportador (IGFBP-3), ambos descendidos, lo cual sugirió un déficit de hormona de crecimiento (HC). Estos resultados demostraron la presencia de un hipopituitarismo.

Se revaloró la longitud peneana; se encontraba en el percentil 5 de la tabla de Sconfeld-Beebe<sup>7</sup> y entre -2 y -2,5 desvíos estándar de los valores de Anigstein.<sup>8</sup>

La resonancia magnética nuclear de cráneo (RMN) demostró agenesia del tallo pituitario y neurohipófisis ectópica, con hipoplasia del tejido glandular selar. Esta asociación se conoce como "síndrome de sección del tallo hipofisario".

Se inició tratamiento con hidrocortisona y levotiroxina. La evolución fue buena, sin hipoglucemias y con retroceso de la colestasis en 4 semanas.

## DISCUSIÓN

El hipopituitarismo es una patología poco frecuente. Su diagnóstico debe basarse en la sospecha clínica, ante síntomas como hipoglucemia, colestasis, micropene y defectos en la línea media de la cara.<sup>2,9,10</sup>

La hipoglucemia se debe al déficit de hormonas contrarreguladoras, que protegen del descenso de glucosa durante los períodos interprandiales: glucagón, cortisol, HC y adrenalina.<sup>11,12</sup> El déficit hormonal puede ser único o múltiple.<sup>13</sup> El diagnóstico requiere la dosificación hormonal durante un episodio de hipoglucemia, lo que se denomina muestra crítica.<sup>13</sup>

La colestasis se produce por disminución en el número y el tamaño de los canalículos biliares secundaria a deficiencia de HC y a un retardo en la maduración de algunas enzimas necesarias

para el metabolismo de ácidos biliares que requieren cortisol, tiroxina y HC.<sup>4,14</sup> El mecanismo exacto no está totalmente dilucidado,<sup>3,15</sup> pero los estudios demostraron que el cortisol influye en la formación biliar y la hormona tiroidea influye en la síntesis y secreción biliar, al igual que la HC.<sup>3,14</sup>

El micropene se atribuye a deficiente producción de testosterona desde el período fetal, asociado a deficiencia de HC.<sup>4,14</sup> Si bien en este paciente la longitud peneana no se encontraba por debajo de -3 desvíos estándar, límite sugerido por Anigstein<sup>8</sup> para el diagnóstico de micropene, se consideró que era de corta longitud. Muchos niños portadores de hipopituitarismo presentan criptorquidia, malformación ausente en este paciente, que se debe también al déficit de testosterona y HC.

Puede haber un "fenotipo hipofisario" característico llamado "querubín", caracterizado por frente amplia y prominente, puente nasal deprimido y ligera desproporción cráneo-facial.<sup>4</sup> Este paciente no lo presentaba, pero puede hacerse evidente luego del segundo año, cuando el déficit de HC es notorio. Otros síntomas que pueden estar presentes son defectos en la línea media de la cara, falla de crecimiento y alteraciones oculares.

En las series de hipopituitarismo congénito publicadas,<sup>3,4,6,10,14</sup> la hipoglucemia es el síntoma más constante. El micropene es frecuente. La colestasis es más rara, algunas series de pacientes no la evidenciaron.<sup>4</sup>

En este caso, por la edad de presentación se trataba de un hipopituitarismo congénito, de presentación neonatal. En esta forma clínica es habitual el déficit hormonal múltiple desde el inicio y la deficiencia de hormona antidiurética es infrecuente.<sup>4</sup>

En los casos de presentación neonatal, la hipoglucemia es el síntoma más constante, junto a las dismorfias, el micropene y las alteraciones oculares. Lammoglia<sup>4</sup> comunica hipoglucemia en la totalidad de neonatos con hipopituitarismo; Sheehan<sup>14</sup> informó 1 paciente sin hipoglucemia en 5 casos de presentación neonatal. La hipoglucemia, en la mayoría de los pacientes, es precoz, aparece en las primeras horas de vida, es de ayuno corto, ocurre en 2-3 h y suele ser difícil su control.<sup>4,14</sup> Se piensa que este paciente no presentó hipoglucemias previo a la internación porque se alimentaba muy frecuentemente, incluso en la noche, por tener colecho con su madre.

La aparición de la ictericia en las series de hipopituitarismo de diagnóstico neonatal fue precoz, sucediendo durante el primer mes de vida.<sup>10,14</sup>

La colestasis fue moderada, con niveles de bilirrubina de hasta 12 mg/dl.<sup>3</sup>

Algunos neonatos con colestasis asociada a hipopituitarismo presentaban hepatomegalia, como este paciente. Su patogenia no es clara. La evolución se correlaciona con la de la colestasis.<sup>3</sup>

Se recomienda la evaluación imagenológica del cráneo, ya que la mayoría de los pacientes presenta alteraciones estructurales hipofisarias o en regiones relacionadas. Estas alteraciones se han visto en las series de pacientes con independencia de la edad del diagnóstico y las manifestaciones clínicas.<sup>4</sup> Los casos que se acompañan de agenesia de tallo hipofisario, como este paciente, en general tienen una deficiencia hipofisaria más grave.<sup>4</sup>

El tratamiento se basa en la restitución hormonal específica según cada caso. Los objetivos son lograr un desarrollo pondoestatural, neuropsicológico y sexual adecuados, permitir una capacidad reproductiva y desempeño acorde en la vida adulta y disminuir los riesgos metabólicos y cardiovasculares.<sup>4</sup>

La evolución posterior al inicio del tratamiento que presentó este paciente es similar a la informada por los diferentes autores.<sup>3,6,10,14</sup> Luego de la restitución hormonal es habitual que no se reiteren las hipoglucemias. En la mayoría de los pacientes, la colestasis se resuelve en las semanas siguientes al inicio del tratamiento, pero se han comunicado casos de mejoría espontánea.<sup>3,6</sup> El retraso en el diagnóstico se asoció a una resolución tardía de la enfermedad hepática<sup>14</sup> y al desarrollo de cirrosis en un paciente.<sup>6</sup>

El pronóstico dependerá de las malformaciones asociadas, de las complicaciones que puedan aparecer y del cumplimiento del tratamiento. Algunos casos asociaron hiperlipidemia, lo que podrá determinar mayor riesgo de enfermedad cardiovascular en la edad adulta, lo cual altera el pronóstico a largo plazo.<sup>3</sup> ■

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ascoli P, Cavagnini F. Hypopituitarism. *Pituitary* 2006;9(4):335-42.
2. Maia C, Veiga C, Mirante A, Gonçalves I. Congenital hypopituitarism and neonatal cholestasis. *Acta Paediatr Port* 2008;39(3):102-05.
3. Karnsakul W, Sawathiparnich P, Nimkarn S, Likitmasakul S, et al. Anterior pituitary hormone effects on hepatic functions in infants with congenital hypopituitarism. *Ann Hepatol* 2007;6(2):97-103.
4. Lammoglia J, Eyzaguirre F, Unanue N, Román R, et al. Hipopituitarismo congénito: experiencia en 23 casos. *Rev Méd Chile* 2008;136(8):996-1006.
5. Stanley CA, Caplin N. Pathophysiology of Hypoglycemia. En: Polin R, Fox W, Abman S. *Fetal and Neonatal Physiology*. 3 ed. Filadelfia: Saunders; 2001. Págs.494-9.
6. Spray CH, McKiernan P, Waldron KE, Shaw N, et al. Investigation and outcome of neonatal hepatitis in infants with hypopituitarism. *Acta Paediatr* 2000;89(8):951-4.
7. Schonfeld WA, Beebe GW. Normal growth and variation in the male genitalia from birth from maturity. *J Urol* 1942;48:759-77.
8. Anigstein C. Longitud y diámetro del pene en niños de 0 a 14 años de edad. *Arch Argent Pediatr* 2005;103(5):401-405.
9. De Salvo D, Pohl JF, Wilson DP, Bryant W, et al. Cholestasis secondary to panhypopituitarism in infant. *J Natl Med Assoc* 2008;100(3):342-4.
10. Binder G, Martin DD, Kanther I, Schwarze CP, Ranke MB. The course of neonatal cholestasis in congenital combined pituitary hormone deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007;20(6):695-702.
11. Sperling MA. Hypoglycemia. En: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, Stanton BF. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18 ed. Filadelfia: Saunders; 2007. Págs.655-669.
12. Luzuriaga C, Guerra JL, Pérez de Nanclares G. Hipoglucemia. En: Pombo M. *Tratado de Endocrinología Pediátrica*. 4 ed. Aravaca: McGraw-Hill Interamericana; 2009. Págs.732-39.
13. De León D, Stanely C, Sperling M. Hypoglycemia in Neonates and Infants. En: Sperling M. *Pediatric Endocrinology*. 3 ed. Filadelfia: Saunders; 2008. Págs.710-5.
14. Sheehan AG, Martin SR, Stephure D, Scott RB. Neonatal cholestasis, hypoglycemia and congenital hypopituitarism. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992;14(4):426-30.
15. Gönc EN, Kandemir N, Andiran N, Özön A, Yordam N. Cholestatic hepatitis as a result of severe cortisol deficiency in early infancy: report of two cases and review of literature. *Turk J Pediatr* 2006;48(4):376-9.