Deficiencias hipofisarias en pediatría: abordaje inicial

Seminario de Actualización en Endocrinología - 21 de abril de 2021

Ponente: *Dra. Nishimura-Meguro Elisa*

Redactó: *Fontes-Zepeda Ariadna, Llanez-Grijalva Martha María*

Con relación a las deficiencias hipofisarias, existen diversas presentaciones según el criterio de estudio. Primeramente, por edad de presentación, estas pueden ocurrir en la etapa prenatal o postnatal. Si se clasifican por número, pueden considerarse aisladas o múltiples. De acuerdo con la etiología, pueden clasificarse en genéticas, idiopáticas o adquiridas. Finalmente, la severidad de estas se divide en total o parcial.

Hipocortisolismo secundario

A través del cortisol, la corticotropina (ACTH) permite una respuesta adecuada al estrés, estabilidad hemodinámica, euglucemia de ayuno en menores de dos años, maduración biológica y composición corporal. De tal manera que, si el paciente nace con hipocorticotropinemia que cause hipocortisolismo secundario por afectación del eje hipotálamo-hipófisis, el paciente puede presentar inestabilidad hemodinámica, hipoglucemia, colestasis y alteraciones electrolíticas. En cambio, si la afectación es de adquisición postnatal, el paciente va a presentar un cuadro típico de hipocortisolismo que incluye hipotensión, astenia, adinamia, retraso en el crecimiento y desarrollo.

Deficiencia de hormona del crecimiento

El somatotropo hipofisario se encarga de la producción de hormona del crecimiento (GH), cuyos principales efectos son el crecimiento intrauterino del pene, la regulación glucémica en niños menores de dos años, la maduración biológica, el crecimiento longitudinal a partir del 1-2 año de vida y la adquisición de la composición corporal.

Por consecuencia, si la deficiencia de GH se presenta de manera intrauterina, el varón va a presentar micropene y/o criptorquidia; en ambos sexos se presenta hipoglucemia de ayuno, ictericia prolongada y menor tamaño para la edad gestacional en casos muy severos. Sin embargo, si la deficiencia de GH es de adquisición postnatal, el peso y la talla del paciente va a ser normal al nacimiento, pero habrá una desaceleración del crecimiento con duración mayor a seis meses, edad ósea retrasada e inicio puberal tardío.

Deficiencia de hormona estimulante de tiroides

La tirotropina (TSH) es producida por el tirotropo hipofisario y actúa sobre la tiroides para la posterior producción de tiroxina y triyodotironina. De modo que los principales efectos de su deficiencia se reflejan en el neurodesarrollo, la termogénesis, la maduración biológica y el crecimiento longitudinal; pues las hormonas tiroideas participan en los primeros cinco años de vida en los siguientes procesos: neurogénesis, migración y diferenciación de las neuronas, crecimiento de axones y dendritas, sinaptogénesis y síntesis de neurotransmisores.

Por lo tanto, en el hipotiroidismo de origen hipofisario o secundario que se presenta de manera intrauterina, el recién nacido presenta datos como hipotermia, dificultad para la succión, bradicardia e ictericia prolongada (manifestaciones menos severas que en el hipotiroidismo primario). No obstante, cuando la presentación es postnatal, existe una alteración en el neurodesarrollo en los primeros 3-5 años de vida, desaceleración del crecimiento, retraso puberal, bajo rendimiento escolar y sobrepeso (sumados al cuadro clínico común de hipotiroidismo).

Deficiencia de gonadotropinas

Las gonadotropinas como la hormona luteinizante (LH) y la hormona folículo estimulante (FSH) son producidas por el gonadotropo y actúan sobre las gónadas para la producción de esteroides sexuales, los cuales favorecen el crecimiento del pene y el descenso testicular en la etapa intrauterina. Conforme la edad avanza, toman participación en el desarrollo puberal, fertilidad, densidad mineral ósea y crecimiento longitudinal.

En concreto, su deficiencia se denomina hipogonadismo hipogonadotrópico, cuya presentación neonatal condiciona micropene y/o criptorquidia en varones, mientras que, en ambos

sexos, puede presentarse de manera aislada o sindrómica con afectación dental, ósea e hipoacusia. Por otro lado, si la presentación es postnatal, esta se caracteriza por retraso en el inicio o progresión de la pubertad; puede deberse a una neoplasia a nivel hipotálamo-hipofisario, cirugía, entre otras causas.

Hipoprolactinemia

La prolactina es producida en el lactotropo y es inhibida por la dopamina, teniendo como principal función la lactancia. Sin embargo, tiene otras funciones: antigonadotropismo, inmunoregulación y desarrollo del sistema neuroendocrino neonatal.

Por consiguiente, la deficiencia de prolactina congénita se asocia a una mayor frecuencia de déficit de atención o hiperactividad; generalmente se debe a la afección de los genes IGSF1 y TRHR. Mientras que, si la hipoprolactinemia es adquirida, esta se debe a una disminución de la masa de lactotropos y no tiene traducción clínica en edades pediátricas.

Hipopituitarismo congénito

Esta condición es bastante frecuente, con una incidencia de 1 a 4 casos por cada 10,000 nacidos vivos. Su origen generalmente es genético o idiopático sin patrón mendeliano evidente. Es importante mencionar que esta deficiencia tiene como peculiaridad la temporalidad, es decir, si el defecto se adquirió de manera intrauterina, es posible que el cuadro clínico se presente hasta la vida adulta.

Por otra parte, el hipopituitarismo congénito se presenta en la mayoría de los casos con severidad total y de manera permanente, sin embargo, no se excluyen aquellos casos donde las deficiencias se han resuelto.

Hipopituitarismo congénito sindromático

Es aquel donde se encuentran implicados genes de diferenciación temprana. Su etiología es diversa, pero se engloban en 4 grupos distintos:

1. Displasia septo óptica.
2. Una o varias deficiencias hipofisarias (la deficiencia de GH es la más frecuente).
3. Defectos en la línea media; ocurren en el 60% de los casos e incluyen microcefalia, hidrocefalia, polimicrogiria, atrofia del vermis, entre otros.
4. Otras alteraciones faciales y/o anormalidades extracerebrales.

Es importante destacar que en todo aquel paciente con deficiencias endocrinas y que presente anormalidades adicionales, especialmente en la línea media, se considera que padece hipopituitarismo congénito hasta demostrar lo contrario.

Existen diversas manifestaciones clínicas que se presentan como consecuencia de esta patología, como aquellas que se presentan en la etapa intrauterina:

- Deficiencia de ACTH: hipoglicemia, inestabilidad hemodinámica, colestasis y transaminasemia.
- Deficiencia de GH: hipoglicemia, ictericia prolongada, micropene o provocar que los pacientes sean pequeños para la edad gestacional.
- Deficiencia de LH y FSH: micropene y criptorquidia.
- Deficiencia de TSH: hipotermia, bradicardia y dificultad para succionar.

Hipopituitarismo adquirido

En contraste con las patologías previas, el hipopituitarismo adquirido es ocasionado mayormente por alguna lesión o infiltración a nivel del eje hipotálamo-hipófisis (el tumor más frecuente es el craneofaringioma). Como resultado, las deficiencias hipofisarias que se presentan son generalmente irreversibles, por lo que todas las indicaciones para el manejo de esta patología van dirigidas a combatir el tumor principalmente.

Hipopituitarismo y radioterapia del sistema nervioso central

La radioterapia es un método de uso frecuente en pediatría, sobre todo para tratar tumores del sistema nervioso central, leucemias y linfomas. Existe una relación inversamente proporcional de la edad con el efecto de la radioterapia sobre la función hipofisaria. Además, existe una relación directa con la dosis: mientras mayor sea la dosis acumulada, la frecuencia de deficiencias endocrinas aumenta. Conviene subrayar que el tiempo promedio en el que aparecen las deficiencias endocrinas es de 3 a 5 años posteriores a la radioterapia.

Deficiencia de ADH: diabetes insípida central

La neurohipófisis alberga la hormona antidiurética (ADH), cuya principal función es la absorción de

agua libre como respuesta a la hiperosmolaridad o disminución del volumen circulante.

La diabetes insípida central tiene dos formas de presentación:

- Congénita: se da como consecuencia de la producción de una prohormona defectuosa que posteriormente provoca alteraciones en el transcurso del tiempo, por lo que las manifestaciones clínicas se presentan después del primer o segundo año de edad.
- Adquirida: es mucho más frecuente y se da como consecuencia de una lesión hipotálamo-hipofisaria. Se puede presentar al igual que en adultos con una trifase que consiste en diabetes insípida, secreción inapropiada de ADH y diabetes insípida definitiva.

En ambos casos, las manifestaciones clínicas incluyen poliuria, polidipsia, fiebre y falla en el crecimiento (**Figura 1**).

Figura 1. Diferencias y similitudes entre diabetes insípida central congénita y adquirida *(Autor: Lilián Torres).*

¿Qué hacer ante la sospecha clínica de una deficiencia hipofisaria?

Se puede sospechar de una deficiencia hipofisaria por los datos clínicos del paciente, alguna lesión en el eje hipotálamo-hipófisis, antecedentes quirúrgicos, radioterapia, antecedente de traumatismo craneoencefálico moderado-severo (sobre todo en el año previo) y, por último, alteraciones de la línea media identificadas desde el punto de vista clínico o imagenológico (**Figura 2**).

Figura 2. Datos clínicos que indican sospecha de una deficiencia hipofisaria *(Autor: Lilián Torres).*

Conforme a lo anterior, el abordaje inicial se puede hacer con determinaciones hormonales basales dirigidas a cada una de las células y hormonas correspondientes: corticotropo (ACTH, cortisol), tirotropo (T4L, TSH), somatotropo (IGF1), gonadotropo (LH, FSH, TT o E2), lactotropo (PRL) y neurohipófisis.

Si el diagnóstico clínico y bioquímico es concluyente es importante referir al paciente con un endocrinólogo pediatra para realizar el tratamiento pertinente, el cual consiste en la sustitución prioritaria de cortisol y 48 horas después, tiroxina. Es importante realizar resonancias magnéticas nucleares y estudios genéticos si la deficiencia es de origen congénito.

No obstante, si el diagnóstico no es concluyente, es importante realizar pruebas dinámicas (limitadas en menores de un año).

Conclusión

Hay que enfatizar que el seguimiento clínico de aquellos pacientes con alteraciones cognitivas y retraso en el desarrollo neural, así como en su crecimiento y desarrollo es muy importante a la hora de diagnosticar alguna deficiencia endocrina. Sin que sea óbice a lo anterior, en la edad pediátrica es de suma importancia diagnosticar estas patologías de manera temprana ya que, de no ser tratadas y abordadas de una manera correcta, pueden tener graves consecuencias, como el aumento de la morbilidad y mortalidad. Por último, queda claro lo imprescindible que es un subespecialista en endocrinología pediátrica para realizar las estrategias diagnósticas y de seguimiento pertinentes para estos pacientes.