

Displasia septo-óptica de presentación neonatal.

The onset of septo-optic dysplasia in the neonatal period

Inés Costa Alcácer¹, M^a José López García², M^a Antonia Moreno Ruiz¹,
Elena Lucas Sáez¹, Eladio Ruiz González¹, José Vizuete Del Río³

¹Servicio de Pediatría. Hospital de Manises. Manises, Valencia

²Servicio Endocrinología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia

³Radiología. Hospital Dr. Peset. Valencia

Resumen

La Displasia Septo-óptica (DSO) o Síndrome de Morsier se caracteriza por hipoplasia del nervio óptico, alteraciones de la línea media cerebral e insuficiencia hipofisaria. Se presenta el caso de una lactante que debuta al mes de vida con diabetes insípida, hipotirodismo central y nistagmus, y se revisan los conocimientos actuales sobre la enfermedad. Se concluye la importancia del diagnóstico precoz.

Palabras clave: Displasia septo-óptica, Síndrome de Morsier, Hipopituitarismo, Hipoplasia del nervio óptico, Septum pellucidum, Retraso psicomotor.

Abstract

Septo-optic dysplasia (SOD) also referred to as Morsier Syndrome is characterized by two of the classic triad features: optic nerve hypoplasia (ONH), midline brain defects and pituitary hormone insufficiency. An infant who presented at one month of age diabetes insipidus, hypothyroidism and nystagmus is reported. Current knowledge about the disease is revised. The importance of an early diagnosis can be concluded.

Key Words: *Septo-optic dysplasia, De Morsier Syndrome, Hypopituitarism, Optic nerve hypoplasia, Septum pellucidum, Developmental delay.*

Correspondencia:

Inés Costa Alcácer

Servicio de Pediatría

Hospital de Manises

Avda. Generalitat Valenciana 50, 46940, Manises, Valencia

E-mail: icosta@hospitalmanises.es

E-mail: inescostaalcacer@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El síndrome de De Morsier o displasia septo-óptica (DSO) es un trastorno clínicamente heterogéneo, caracterizado por alteraciones en la línea media cerebral, atrofia óptica e insuficiencia hipofisaria. Su incidencia oscila entre 6.3 a 10.9 casos por 100.000 habitantes/año^(1,2) y ocurre por igual en ambos sexos⁽³⁾. Reeves en 1941, describió la relación entre hipoplasia del nervio óptico (HNO) y ausencia de septum pellucidum⁽⁴⁾, y posteriormente De Morsier (1956) acuña el término del síndrome⁽⁵⁾. Hoyt, en 1970, detecta una elevada prevalencia de trastornos hipotálamo-hipofisarios en estos pacientes⁽⁶⁾ destacando el déficit de somatotropina en primer lugar seguido del resto de hormonas (ACTH, TSH, gonadotrofinas y ADH). La edad al diagnóstico y las manifestaciones clínicas son muy variables en función del grado de afectación y el índice de sospecha. Se describe un caso de diagnóstico en época neonatal y se resalta la importancia de su sospecha ante manifestaciones precoces.

CASO CLÍNICO

Motivo de consulta: Lactante, niña de 1 mes que consulta en urgencias de pediatría por irritabilidad y rechazo alimentario.

Antecedentes personales: 1^a gestación de 41 semanas, controlada sin patología. No consumo de fármacos, tabaco, alcohol ni drogas. Serologías negativas salvo inmune a rubeola, y cribado de estreptococo grupo B negativo. Presentación cefálica. Se practicó cesárea urgente ante sufrimiento fetal. Apgar 8/10. Reanimación con ventilación positiva intermitente durante 10 segundos. pH de cordón: 7.07. Peso: 2.725 gramos (SDS= -1,56); longitud: 48 cm (SDS= -1,33) y perímetro craneal: 32.5 cm (SDS= -2,08). Las pruebas metabólicas fueron normales.

A las 34 h de vida presentó un episodio de hipoglucemia sintomática que cedió con bolo de 200 mg/kg de glucosa IV, por lo que ingresó en Centro Neonatal. A pesar de alimentación con lactancia artificial, mantuvo glucemias límite (40-45 mg/dL) en los 3-4 días siguientes, con normalización posterior de las mismas. Se realizó: hemograma normal. Bioquímica: Glu= 41 mg/dL; Ca: 8 mg/dL. Na= 145 mEq/L; K= 6.1 mEq/L. Equilibrio ácido-base venoso: pH= 7.31; HCO₃= 22.9. Los niveles de insulina= 6 uUI/mL (vn 3-20 uUI/mL) y cortisol = 1.6 ug/dL (vn 1-24 mg/dL) se consideraron normales. Quedó pendiente la determinación de TSH y T4-L. Ecografía suprarrenal normal. Se decidió alta para seguimiento en consultas externas.

Antecedentes familiares: Madre de 26 años, talla de 160 cm; padre de 28 años, talla de 177 cm, ambos sanos. Talla diana: 162 cm (-0.22 SDS). No patologías de interés en el resto de familiares.

Historia actual: Al mes de vida fue remitida al hospital por su pediatra por presentar desde hacía 5 días, irritabilidad asociada a aparente avidez por las tomas, quedando saciada con ingestas muy pequeñas. Afebril. Diuresis normal. No otros síntomas.

Exploración clínica: P= 3.400 gramos (SDS= -1,53); L= 50 cm (SDS= -1,72); PC= 36.5 cm; frecuencia cardiaca= 130 lpm; tensión arterial= 70/31 mmHg; Saturación de O₂= 100%; frecuencia respiratoria= 42 rpm. Buen aspecto general, aunque irritabilidad; buena coloración e hidratación. No rasgos dismórficos. Ligera hipotonía troncular. No fijaba la mirada y presentaba un nistagmus rotatorio. Reflejo rojo normal. Pupilas isocóricas, prácticamente arreactivas. Fontanela anterior normotensa y fontanela posterior 1 cm. Auscultación cardiaca: soplo sistólico I/VI en borde esternal izquierdo. Auscultación pulmonar normal. Palpación abdominal normal. Genitales normales de niña.

Exploraciones complementarias:

Fondo de ojo: papilas hipoplásicas; normalidad en área macular y reflejo foveal.

Glucosa: 85 mg/dL. Na: 153 mEq/L; K= 5.4 mEq/L; Osmolaridad plasmática: 293 mOsm/kg. TSH= 4.5 mUI/mL; T4L= 0.68 ng/dL.

Volumen de diuresis 5-8 ml/kg/h. Densidad de la orina < 1.005; osmolaridad urinaria: 131 mOsm/L.

La osmolaridad plasmática superior a la urinaria con un volumen alto de diuresis y la hipernatremia orientaron a la diabetes insípida. Las cifras de T4-L bajas con TSH normal sugerían hipotiroidismo central. El antecedente de hipoglucemia podía corresponder a un déficit de GH o de ACTH. Se diagnosticó de panhipopituitarismo; se inició tratamiento sustitutivo hormonal y se completó estudio de imagen.

Los hallazgos en la RNM cerebral fueron (figura 1 y figura 2): agenesia del septum pellucidum con hipoplasia del quiasma y nervios ópticos. No se identificaba el brillo de la neurohipófisis. La adenohipófisis era pequeña. Se apreciaban imágenes de agiria y microgiria. Diagnóstico: síndrome de De Morsier.

Se realizó estudio molecular del gen HESX1 (Laboratorio Imegen de Valencia). Metodología: extracción del ADN genómico; amplificación mediante PCR de los exones codificantes y de las regiones intrónicas flanqueantes del gen; preparación de las reacciones de secuenciación del ADN y electroforesis capilar. Análisis bioinformático de las secuencias obtenidas por comparación con la secuencia de referencia NG-008241.1. No se detectó ningún cambio con asociación clínica en las secuencias analizadas del gen.

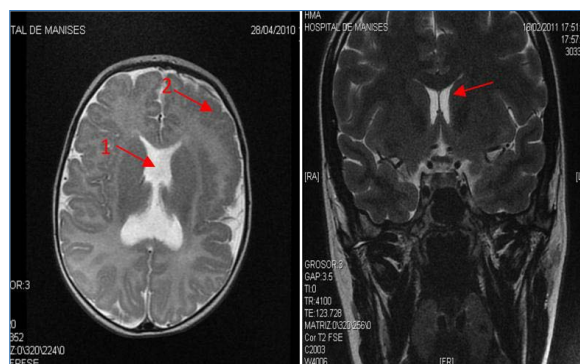


Figura 1. RNM cerebral T2.

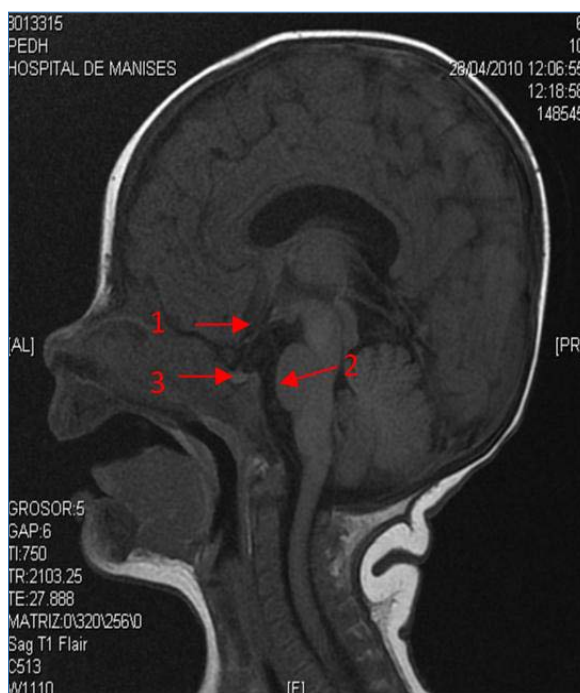


Figura 2. RNM cerebral T1.

EVOLUCIÓN

Diabetes insípida central:

Con 1 mes de vida se pautó tratamiento con desmopresina intranasal, inicialmente a dosis de 0.25 mcg cada 12 horas; se incrementó hasta 0.7 mcg cada 12 horas. Se normalizaron tanto el volumen de diuresis (2-3 ml/kg/h), como la osmolaridad sanguínea (270 mOsm/kg), urinaria (284 mOsm/L), natremia (140 mEq/L) y densidad de la orina (1015-1025). A pesar de ello, se encontraron problemas con la administración intranasal, ya que existía gran variabilidad en el volumen de diuresis. A las 2 semanas, se decidió cambiar a administración vía oral, con lo que se consiguieron valores de diuresis más estables. En la actualidad, con 19 meses, requiere 45 mcg/12 horas de desmopresina oral.

Hipotiroidismo secundario:

En la valoración inicial, presentaba valores de T4-L bajos (0.68 ng/dL) con cifras de TSH normales (4.5 μ UI/mL), (tabla 1). Al mes y medio de edad se inició tratamiento con 10 μ g/día de levotiroxina oral (2.6 μ g/kg/día), ajustando dosis en función de controles periódicos de niveles de hormonas tiroideas.

No presentó síntomas de hipotiroidismo salvo estreñimiento al cuarto mes, tratado con sales de magnesio vía oral (4 gramos/día durante 15 días) y aportes de fibra en los cereales.

Actualmente toma 25 μ g/día de hormona tiroidea.

Hipocortisolismo:

Dados los valores normales de cortisolemia (15.6 μ g/dL), y cortisoluria (10.7 μ g/24h) iniciales, se decide no dar tratamiento corticoideo sustitutivo; sin embargo, al tercer mes, coincidiendo un proceso intercurrente de bronquiolitis y cifras de cortisolemia de 1 μ g/dL se inició tratamiento con hidrocortisona oral a 10 mg/m²/día.

No ha presentado aspecto cushinoide en ningún momento y los controles de iones, equilibrio ácido-base, glucemias y tensión arterial siempre han sido normales. En 5 ocasiones, por procesos de infecciones respiratorias febriles, se ha triplicado la dosis durante 3 ó 4 días.

Déficit de GH:

Durante los primeros 9 meses de vida, la velocidad de crecimiento fue normal con talla en P25-50 (figura 3). A partir de esta edad presentó disminución de la misma. Las determinaciones de IGF-1 en varias ocasiones, han sido bajas (< 25 ng/mL).

En la actualidad, a los 19 meses, tiene una talla de 73.5 cm (-2.03 SDS), con una velocidad de crecimiento de 6.5 cm/año en los últimos 12 meses; pesa 8.960 gramos (-1.43 SDS) (figura 3) (7); el IMC

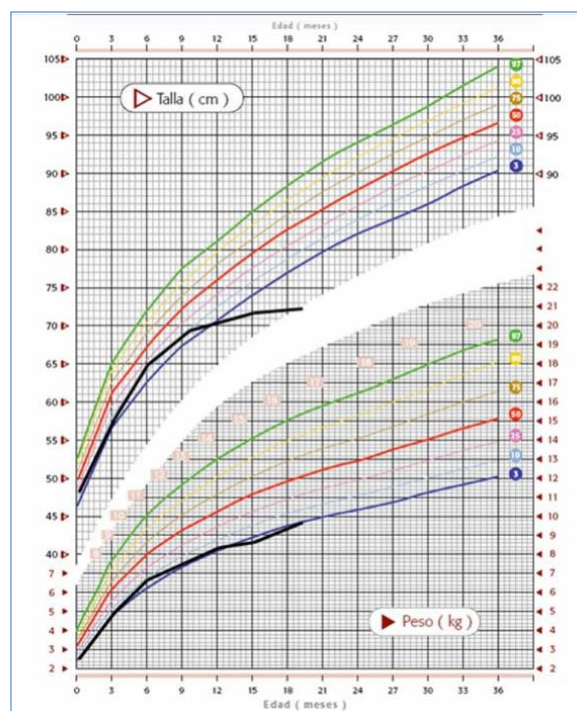


Figura 3. Curvas de percentiles de peso y talla.

Edad	TSH (0.35-5.5 mcUI/ml)	T4L (0.9-1.7 ng/dL)	Cortisolemia (1-24 mcg/dL)	ACTH (2.5- 54.3 pg/mL)	IGF-1 (45-330 ng/mL)	GH (0.7-3.9 ng/mL)	PRL (5.9- 63.3 ng/mL)
5 días			1.6				
1 mes	4.5	0.68	15.6		54.7	3.6	87
2 mes	1.62	1.04	1	11.1			
3 mes	1.6	1.06		16	33		
5 mes	0.3	1.16	2.5				
9 mes	0.032	1.5	23.6				
12 mes			19	22.9	<25		
15 mes	0.13	1.22	0.7		<25	1.74	20
19 mes	0.15	1.12	1	<5	<25		16.7

Tabla 1. Evolución de los valores hormonales.

es de 16.5; en la RX de carpo la edad ósea es de 12 meses; se ha iniciado tratamiento con GH a dosis de 0.025 mg/kg/día.

Afectación Ocular: Desde la exploración al mes de vida y en las siguientes observaciones, presentó ausencia de fijación de la mirada, no seguía estímulos luminosos, continuó con movimientos oculares giratorios y las pupilas fueron siempre arreactivas. Se realizaron potenciales evocados visuales (PEV Flash) en varias ocasiones y se concluyó que existía un déficit importante de visión.

Acude una vez por semana a la ONCE, donde realiza ejercicios de estimulación visual.

Afectación neurológica: en las exploraciones se observó retraso psicomotor desde el inicio, con hipotonía troncular, dificultad para elevar la cabeza en prono y retraso en sedestación. Acude a estimulación precoz y rehabilitación con mejoría importante. A los 19 meses, dice varias palabras y oye bien. Comienza a dar pasos con apoyo.

Se apreció plagiocefalia que precisó ortesis durante 4 meses.

A los 12 meses tuvo una convulsión febril, a partir de la cual se inició tratamiento anticonvulsivo con ácido valproico que todavía se mantiene. No ha vuelto a convulsionar.

Otros problemas asociados:

Durante los 2 primeros meses de vida en los análisis realizados se encontró ligera alteración de las enzimas hepáticas compatibles con proceso de colestasis, que se resolvió espontáneamente.

En la ecocardiografía realizada por el hallazgo de soplo, se encontró una CIA tipo foramen oval permeable.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El interés de esta comunicación radica, en la precocidad diagnóstica del síndrome, en su forma de presentación con importante grado de afectación y en la evolución poco frecuente de sus diferentes déficits hormonales. La paciente presenta la triada completa de la DSO, que comprende agenesia o hipoplasia de estructuras de la línea media cerebral, HNO e hipopituitarismo, lo cual es referido por la literatura en un 30% de los casos. La asociación de sólo dos de estas alteraciones ocurre con mayor frecuencia, alrededor de un 60%; siempre está presente la HNO asociada bien a un algún grado de insuficiencia hipofisaria o bien a una ausencia de *septum pellucidum*⁽⁸⁾.

La incidencia de la DSO, como ya queda referido, es escasa y sus manifestaciones muy variables, dependiendo de las estructuras cerebrales dañadas y de la edad de presentación. El diagnóstico en la época neonatal es extremadamente raro debido a la ausencia de clínica característica. Puede tratarse de un recién nacido normal de peso y talla⁽⁹⁾ que presente clínica de hipoglucemia ligada o no a otras manifestaciones precoces del déficit de GH, al igual que lo ocurrido en nuestra paciente. Posteriormente, los signos y síntomas orientadores hacia esta alteración suelen estar en relación con los trastornos visuales (nistagmus pendular o rota-

torio, incapacidad para fijar la mirada, estrabismo y variable déficit de visión, que va desde mínima afectación a ceguera completa en el 25%-50%). En nuestro caso el signo guía fue la poliuria (al mes de edad) que condujo al diagnóstico del primer déficit hormonal (diabetes insípida), pero al mismo tiempo se había detectado nistagmus y ausencia de fijación de la mirada. El estudio de fondo de ojo mostró la hipoplasia de papila, bilateral, forma de afectación más frecuentemente referida en la bibliografía⁽⁹⁻¹²⁾.

Entre los déficits hormonales asociados, el más habitualmente descrito en todos los estudios es el de GH (64-70%), seguido de hipotiroidismo (34-43%), insuficiencia suprarrenal (17-27%) y diabetes insípida (4-5%). Existe hiperprolactinemia hasta en un 62%^(13, 14). Nuestra paciente en el momento actual los asocia todos; sin embargo su presentación clínica no parece la más habitual. El déficit referido en la bibliografía como el más raro fue el primero en diagnosticarse, y el más frecuente asociado (déficit GH), el último. Hasta los 9 meses de vida no hubo enlentecimiento de la velocidad de crecimiento (figura 3).

La realización de la RNM en este síndrome no es fundamental para el diagnóstico, sin embargo es muy útil para estudiar las alteraciones orgánicas asociadas al mismo. Las imágenes de la paciente mostraron, además de la afectación de la vía óptica, la ausencia de *septum pellucidum*, dilatación ventricular (astas laterales con característica forma cuadrada), ausencia de neurohipófisis y trastornos del desarrollo cortical como polimicrogiria. En otros casos publicados se ha observado además ausencia de cuerpo calloso, atrofia cerebelosa, quistes cerebrales, y heterotopias neuronales⁽⁹⁾.

En la evolución clínica neurológica, son frecuentes los trastornos del aprendizaje y retraso del desarrollo (60%) que se suelen relacionar con anomalías del *septum pellucidum*⁽¹⁵⁾, HNO bilateral, hipotiroidismo e hipoplasia del cuerpo calloso^(3, 14). Puede haber también pacientes asintomáticos. Está descrita la existencia de convulsiones, que aparecen en el 25-30% de los casos y se asocian a trastornos del desarrollo cortical. En el caso que se presenta, se fue objetivando a lo largo de los primeros meses un retraso psicomotor, probablemente incrementado por la ceguera. Posteriormente al año de vida tuvo un episodio de convulsión febril.

Otros síntomas clínicos asociados a la DSO, tales como obesidad, trastornos del sueño, sordera y alteraciones en la termorregulación^(3, 13, 16) no los hemos observado hasta el momento actual. Algunos como autismo, pubertad precoz o retraso en la misma, se evaluarán cuando alcance la edad adecuada.

Aunque el pronóstico depende del compromiso de las estructuras afectadas, la precocidad en el diagnóstico es un factor clave, ya que los déficits hormonales no tratados afectan al neurodesarrollo y además exponen al paciente a un riesgo de hipoglucemia, crisis suprarrenales, y en consecuencia, muerte^(3, 10, 17, 18).

La forma de presentación en general es esporádica y los casos familiares son raros. En los últimos años, se han descubierto genes cuya mutación causa DSO. El más frecuentemente implicado es el HESX1 (3p21.1-21.2)⁽¹⁹⁾, aunque también existen otros como SOX2 y SOX3⁽²⁰⁾. Sin embargo en menos del 1% de los pacientes se ha podido identificar las anomalías genéticas, lo que hace lógico pensar que en la patogenia están involucrados otros factores. Se ha encontrado asociación con el abuso de alcohol y drogas en el embarazo y con la edad materna joven^(3, 20).

En conclusión, el diagnóstico de DSO debe sospecharse ante un paciente con alteraciones visuales (nistagmus) asociadas a algún signo de déficit hormonal o a retraso psicomotor. El reconocimiento temprano de la enfermedad es fundamental para prevenir la muerte súbita y aportar el tratamiento adecuado. Dado que la disfunción endocrina parece ser progresiva, es muy importante su seguimiento por el endocrinólogo pediatra, como parte de un enfoque multidisciplinar, para optimizar el crecimiento y desarrollo a lo largo de la vida de estos niños.

Referencias Bibliográficas

1. Mehta A, Gevers E, Dattani M. Congenital disorders of the hypothalamo-pituitary-somatotrope axis. En: *Brook's Clinical Pediatric Endocrinology*, 6ª ed. Brook C, Clayton P, Brown R. Eds. 2009. Wiley-Blackwell. Pp: 60-105.
2. Patel L, McNally RJ, Harrison E, Lloyd IC, Clayton PE. Geographical distribution of optic nerve hypoplasia and septo-optic dysplasia in Northwest England. *J Pediatr* 2006; 148: 85-88.
3. Webb EA, Dattani MT. Septo-optic dysplasia. *European Journal of Human Genetics* 2010; 18: 393-397.
4. Reeves DL: Congenital absence of the septum pellucidum. *Bull John Hopkins Hosp* 1941; 69: 61-71
5. De Morsier G. Studies on malformation of cranio-encephalic sutures. III: Agenesis of the septum pellucidum with malformation of the optic tract. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr.* 1956; 77: 267-92.
6. Hoyt WF, Kaplan SL; Grumbach MM, Glaser JS. Septo-Optic dysplasia and pituitary dwarfism. *Lancet* 1970, 1 (765):893-4.
7. Carrascosa A., Ferrández A., Yeste D., García-Dihinx J., Romo A., Copil A, Almar J., Salcedo S., Gussinyé M., Baguer L. *An Pediatr (Barc)* 2008; 68:544-51.
8. Morishima A, Aranoff GS: Syndrome of septo-optic pituitary dysplasia: the clinical spectrum. *Brain Dev* 1986; 8: 233-239.
9. Muñoz M.T, Argente J. A. Insuficiencia hipofisaria multihormonal (IHM), displasia septoóptica. En: *Gracia R. Endocrinología Pediátrica y del Adolescente.* 2 Ed. 2005. 1213-1223.
10. Lubinus F, Castillo CE. Displasia septoóptica (Síndrome de Morsier). *MedUNAB* 2003; 6(17): 98-101.
11. García R, Otero I, Mark G, Egaña M. Síndrome de De Morsier. Presentación de un caso con antecedentes de distrofia muscular progresiva en el padre. *Rev Cubana Oftalmol* 2002; 15 (1).
12. Zimmerman-Paiz M, Fang-Sung J- Hipoplasia del nervio óptico y displasia septo-óptica. *Arch Argent Pediatr* 2009; 107(6):542-556.
13. Ahmad T, García-Filion P, Borchert M, Kaufman F, Burkett L, Geffner M. Endocrinological and auxological abnormalities in young children with optic nerve hypoplasia: a prospective study. *J Pediatr* 2006; 148: 78-84.
14. García-Filion P, Epport K, Nelson MAzen C, Geffner M, Fink C et al. Neuroradiographic, endocrinologic and oftalmic correlates of adverse development outcomes in children with optic nerve hypoplasia: a prospective study. *Pediatrics* 2008; 121 (3): 633-659.
15. Riedl S, Vosahlo J, Battelino T, Stirn-Hranjc B, Brugger P, Prayer D et al. Refining clinical phenotypes in septo-optic dysplasia based on MRI findings. *Eur J Pediatr* 2008; 167: 1269-1276.
16. Fard MA, Wu-Chen WY, Man BL, Miller NR. Septo-optic dysplasia. *Pediatr Endocrinol Rev* 2010; 8(1): 18-24.
17. García-Manzanares A, Rubio JA, Pelaez N, Maqueda E, Peña V, Alvarez J. Displasia septo-óptica: una causa poco frecuente de hipopituitarismo asociado a fiebre y crisis adrenal recurrente. *Endocrinol Nutr* 2005; 52(8): 466-8.
18. Brodsky MC, Conte FA, Taylor D, Hoy CS, Mrak RE. Sudden death in septo-optic dysplasia. Report of 5 cases. *Arch Ophthalmol* 1997; 115:66-70.
19. Dattani MT, Martínez-Barberá JP, Thomas P.Q, Brickman JM, Gupta R, Martensson I et al. Mutations in the homeobox gene HESX1/Hesx1 associates with septo-optic dysplasia in human and mouse. *Nature Genetics* 19, (1998) 125-133.
20. Kelberman D, Dattani MT. Genetics of septo-optic dysplasia. *Pituitary* 2007; 10(4): 393-407.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen Conflictos de Interés Potenciales.