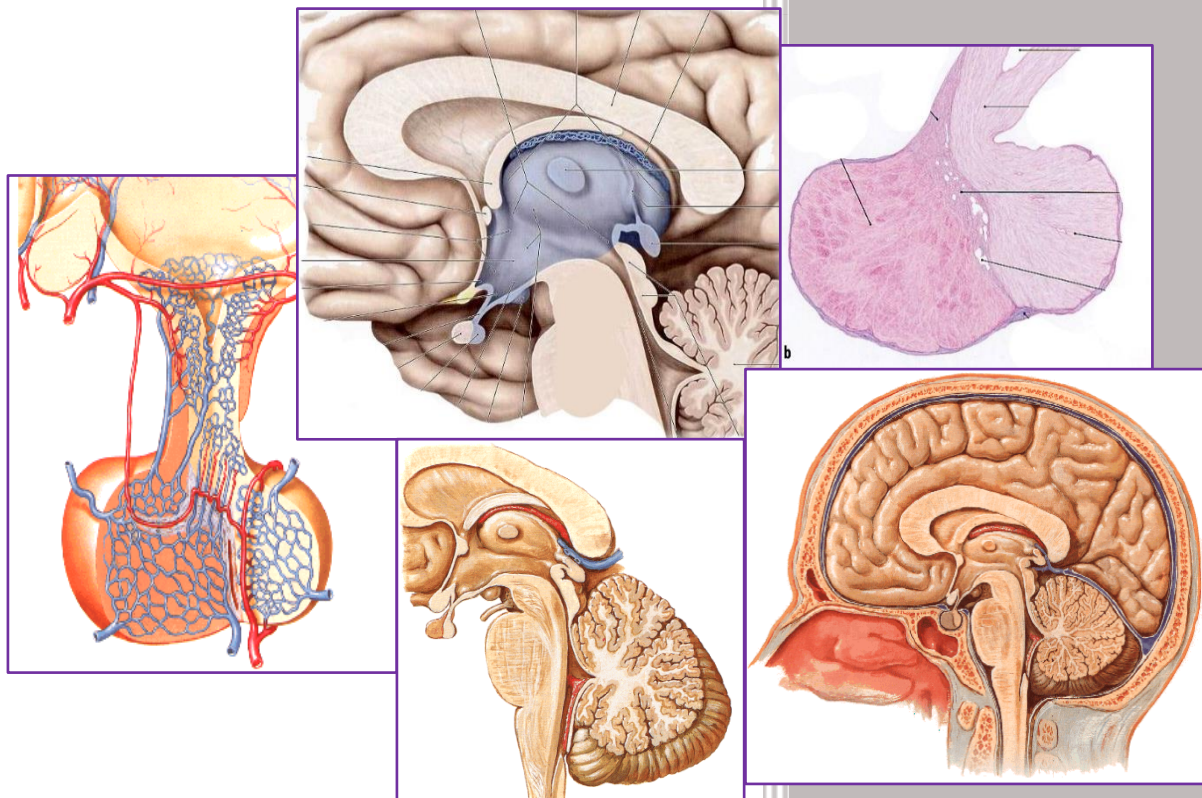




FACULTAD DE MEDICINA
Universidad Zaragoza

TRABAJO FIN DE GRADO: APLASIA HIPOFISARIA CONGÉNITA CONGENITAL PITUITARY APLASIA



**DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA E
HISTOLOGÍA HUMANAS**

2017/2018

AUTOR: DIEGO GIL BOTELLO

DIRECTORA: JULIA BLASCO OQUENDO

AGRADECIMIENTOS

He querido reservar este primer apartado para mencionar a todas aquellas personas sin las cuales este trabajo no hubiera sido posible.

En primer lugar a la Dra. Julia Blasco, profesora del departamento de Anatomía e Histología Humanas y tutora de este trabajo, por todo el apoyo, sugerencias, consejos y mejoras que me ha dado a lo largo de estos meses. Le agradezco sus ideas, sus facilidades, su gran paciencia y, sobre todo, su tiempo.

A el Dr. José Ignacio Lagarta, especialista en endocrinología pediátrica por haberme aportado las herramientas que he necesitado en la búsqueda del caso clínico de este trabajo.

ÍNDICE

1.	RESUMEN	3
2.	PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS	5
3.	INTRODUCCIÓN	6
3.1.	GLÁNDULA PITUITARIA	6
3.1.1.	¿Qué es?	6
3.1.2.	Relaciones	7
3.1.3.	Anatomía	8
3.1.4.	Vascularización	8
3.1.5.	Células y hormonas sintetizadas	9
3.1.6.	Regulación a través del hipotálamo	10
3.2.	EMBRIOGÉNESIS de la GLÁNDULA PITUITARIA	11
4.	CASO CLÍNICO	14
5.	REVISIÓN	18
5.1.	DEFINICIÓN APLASIA HIPOFISARIA	18
5.2.	CLASIFICACIÓN	18
5.3.	EPIDEMIOLOGÍA	18
5.4.	ETIOLOGÍA	19
5.5.	CLÍNICA	23
5.5.1.	Hormona de crecimiento (GH):	23
5.5.2.	Hormona Tiroestimulante (TSH):.....	23
5.5.3.	Hormona Adrenocorticotropa (ACTH):.....	24
5.5.4.	Gonadotropinas (LH/FSH):.....	24
5.5.5.	Prolactina:.....	24
5.5.6.	Hormona antidiurética (ADH):.....	24
5.6.	DIAGNÓSTICO	25
5.6.1.	GH:	26
5.6.2.	ACTH:	26
5.6.3.	TSH:.....	26
5.6.4.	LH/FSH:	26
5.6.5.	ADH:.....	26
5.7.	TRATAMIENTO.....	27
5.7.1.	Tratamiento para la corrección de la hipoglucemia.....	27
5.7.2.	Tratamiento sustitutivo de los déficits hormonales.....	27
5.8.	PRONÓSTICO Y SEGUIMIENTO	30

6.	DISCUSIÓN	31
7.	CONCLUSIONES	33
8.	BIBLIOGRAFÍA	34

IMÁGENES

IMAGEN 1.	Núcleos del hipotálamo.....	6
IMAGEN 2.	Corte sagital del diencefalo..	7
IMAGEN 3.	Vista inferior del cerebro.....	7
IMAGEN 4.	Partes de la hipófisis.	8
IMAGEN 5.	Sistema endocrino. Esquema general de las jerarquías y componentes..	10
IMAGEN 6.	Desarrollo embriológico. Médula espinal..	11
IMAGEN 7.	Desarrollo embriológico de la bolsa de Rathke y del proceso infundibular.....	12
IMAGEN 8.	Formación embriológica definitiva de la hipófisis.....	13
IMAGEN 9-10		Anexo

1. RESUMEN

Resumen: la aplasia hipofisaria congénita ocasiona una grave alteración en la regulación endocrinometabólica del organismo. Esta aplasia, sin otras alteraciones estructurales, constituye una patología con una incidencia extremadamente rara, y está relacionada con errores durante la embriogénesis. Es más común que aparezca asociada a otros defectos del desarrollo craneofacial, cerebrales de la línea media o formando parte de un síndrome genético. Cuando se trata de esta enfermedad aislada, sin otros defectos asociados, la sospecha diagnóstica aparece en el periodo postnatal a través de las manifestaciones clínicas y analíticas. La clínica comienza de forma insidiosa desde los primeros instantes de vida y se va agravando con el crecimiento debido a la instauración de nuevos síntomas específicos como consecuencia del déficit de las correspondientes hormonas hipofisarias, como la talla baja, el no desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, problemas metabólicos, cardiovasculares y mentales. Un diagnóstico precoz es crucial para el correcto desarrollo pondoestatural, neuropsicológico y sexual del individuo, ya que la completa deficiencia de hormonas pituitarias comprometería la vida del paciente. La prueba diagnóstica de elección es la resonancia magnética con contraste mediante la cual visualizamos la alteración de formación de la glándula pituitaria. Una vez diagnosticada la patología se ha de comenzar de inmediato con la sustitución hormonal para evitar la aparición de patologías asociadas a su deficiencia. Este reemplazo hormonal será un tratamiento de por vida debido a que la glándula al no estar correctamente formada no es capaz de sintetizar dichas hormonas. La dosis de sustitución será la mínima posible para evitar efectos indeseables y se realizará un seguimiento periódico de la respuesta del individuo a dicho tratamiento. El pronóstico es más favorable en los pacientes diagnosticados y tratados precozmente, en los cuales la previsión es buena. Se ha visto un aumento de problemas cardiovasculares en esta patología así como una peor respuesta en el sexo femenino.

Palabras clave: hipoplasia hipofisaria; aplasia hipofisaria; agenesia hipofisaria; insuficiencia hipofisaria; panhipopituitarismo.

Abstract: congenital pituitary aplasia causes a severe disruption in endocrinometabolic regulation within the body. It is an extremely rare disease, caused by embryogenesis errors. It is more commonly associated with other defects of craneofacial development, midline cerebral defects or as part of a genetic syndrome. Clinical suspicion arises in the postnatal period through clinical and laboratory defects. Signs and symptoms begin insidiously from the very beginning of life and it worsens as child development occurs because of new symptoms arise as a consequence of a lack of specific hormones such as a low stature, absence of secondary sexual characters development, as well as mental, metabolic and cardiovascular defects. Early detection is crucial for preventing these problems, as complete absence of pituitary hormones can cause death of the patient. Gold standard diagnostic method is contrast MRI scan of the brain by which pituitary gland absence can be viewed. Once the disease has been detected, immediate hormone replacement is vital to prevent the arising of diseases related to absence of these hormones. This is a longlife treatment due to inability of pituitary gland to create these hormones. Replacement

dosage will be the minimum possible to be able to maintain body functions and frequent follow up will be required to assess response to treatment and possible side effects. There is a better outcome for those who were diagnosed and treated early in their lives. Females often have a worse outcome than males. This disease is related to cardiovascular problems later in life.

Key words: congenital pituitary aplasia, combined pituitary hormone deficiency; hypopituitarism; pituitary development; transcription factor; panhypopituitarism.

2. PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS

Mi trabajo fin de grado consiste en una revisión bibliográfica sobre el estado actual de la aplasia hipofisaria congénita y en la presentación de un caso clínico de dicha enfermedad.

En la elección de este tema influyeron distintos factores. En un principio, durante un rotatorio en el Servicio de Pediatría, presencié un paciente parecido al planteado en este trabajo, el cual me impresionó y llamó la atención. A esto se añade que los temas de embriología y endocrinología son, dentro de las múltiples disciplinas que hay en medicina, unos de los que más me interesan, y más si cabe si están relacionadas con pacientes en edad pediátrica. Además, quería investigar sobre esta enfermedad ya que puede ser la causa de un sinfín de patologías cuya consecuencia es una clínica muy variada, por lo que me pareció un tema interesante con el que podía aprender. Por todo esto, decidí realizar mi trabajo fin de grado sobre la aplasia hipofisaria.

El objetivo de este trabajo es conocer datos actuales sobre epidemiología, etiología y clínica de dicha enfermedad. Mostrar la clínica y todos los sistemas que se ven involucrados en esta patología. Así como conocer los nuevos criterios diagnósticos y las novedades terapéuticas.

3. INTRODUCCIÓN

3.1. GLÁNDULA PITUITARIA

3.1.1. ¿Qué es?

La hipófisis es una estructura oval y un componente esencial del sistema neuroendocrino. En el adulto promedio, mide 10 x 15 x 5 mm, y pesa entre 0.4 y 0.9 gr, siendo un 20 por ciento mayor en el sexo femenino.

Es necesaria para mantener la integridad estructural y funcional de las glándulas endocrinas, como el tiroides, las glándulas suprarrenales o las gónadas, así como de diversos tejidos diana, como el cartílago y el hueso. Del mismo modo, es muy importante el normal funcionamiento del hipotálamo para una adecuada regulación central de las funciones de la glándula pituitaria¹.

El hipotálamo es una estructura del diencefalo que se encuentra inferior al tálamo y forma parte del suelo del tercer ventrículo. Se extiende desde el quiasma óptico hasta los tubérculos mamilares, siendo estos sus límites anterior y posterior respectivamente¹. Además, finaliza, gracias al tallo hipofisario, en la glándula pituitaria, con la que mantiene una compleja interacción.

Esta conexión entre la hipófisis y el hipotálamo es crucial, inicialmente en el embrión para una correcta morfogénesis de ambos componentes del eje hipotálamo-hipofisario y, también, postnatal porque las hormonas hipofisotróficas sintetizadas en los núcleos del hipotálamo controlan las secreciones hormonales de la hipófisis anterior a través de esta estructura.²

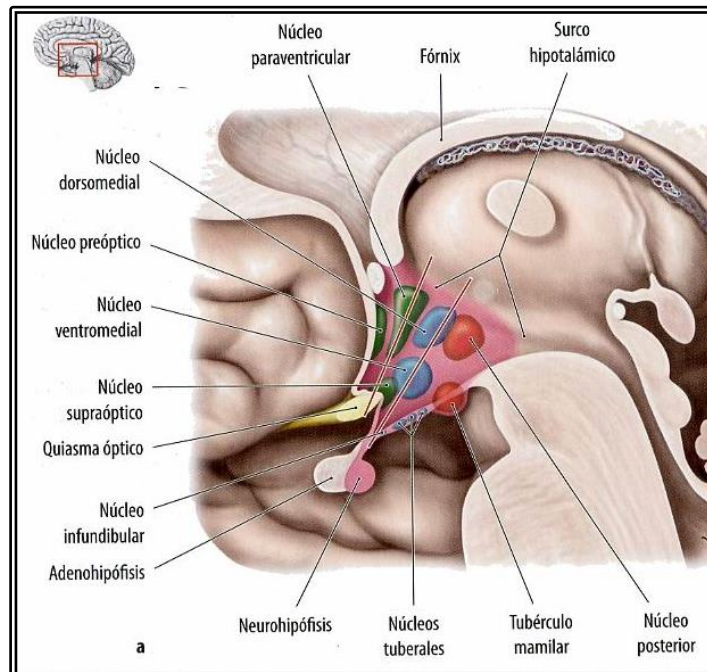


Imagen 1. Núcleos del hipotálamo. Prometheus: cabeza, cuello y neuroanatomía.³

3.1.2. Relaciones

La hipófisis se encuentra situada en la base del cráneo, alojada en una pequeña cavidad ósea en la cara superior del hueso esfenoides, denominada silla turca, y formando parte del techo del seno esfenoidal. La glándula se encuentra recubierta por una lámina fibrosa, denominada diafragma selar de la silla turca ósea, que es una prolongación de la duramadre. La función de esta lámina es la de proteger a la pituitaria de la presión del líquido cefalorraquídeo.^{2,3}

El diafragma selar posee un orificio en su parte superior a través del cual se introduce el tallo hipofisario, que conecta la glándula hipofisaria con la eminencia media del hipotálamo.

Rodeando a la hipófisis se localizan estructuras de vital importancia. Por encima se encuentran las vías ópticas que se entrecruzan sobre la hipófisis y por delante del tallo hipofisario para formar el quiasma óptico. Por debajo de la glándula está el seno esfenoidal, una cavidad ósea de la que solo está separada por el suelo óseo de la propia silla turca. Limitándola a ambos lados se encuentran los senos cavernosos. Por ellos discurren las arterias carótidas internas, uno de los vasos fundamentales para la circulación sanguínea cerebral, y los pares craneales tercero, cuarto, sexto, así como las ramas oftálmica y maxilar del quinto par craneal responsables de la motilidad ocular y sensibilidad de la cara.^{2,3}

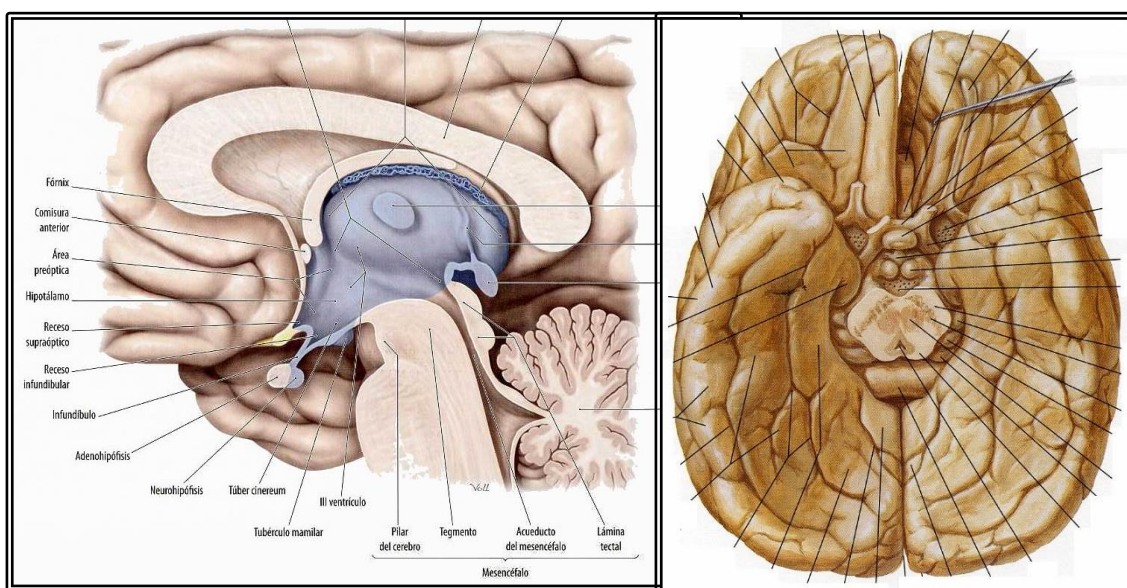


Imagen 2. Corte sagital del diencefalo. Prometheus: cabeza, cuello y neuroanatomía³.

Imagen 3. Vista inferior del cerebro. Netter⁴.

3.1.3. Anatomía

Anatómicamente, la glándula pituitaria está formada por dos partes fundamentales: la **adenohipófisis** o hipófisis anterior y la **neurohipófisis** o hipófisis posterior. La adenohipófisis se divide en pars distalis, pars intermedia y pars tuberalis; y la neurohipófisis en pars nervosa o lóbulo posterior y el infundíbulo (tallo y eminencia media). Ambas regiones tienen orígenes embriológicos distintos.

Por otro lado, la pars tuberalis de la adenohipófisis rodea al **tallo infundibular** de la neurohipófisis, dando así origen al tallo hipofisario, que no excede en condiciones normales los 2mm de grosor. De esta forma, el tallo hipofisario está formado por una combinación de adenohipófisis y de neurohipófisis.

Además de esta unión neural directa entre el hipotálamo y la hipófisis existe una conexión vascular mediante una red de capilares denominado “sistema hipofisario portal” que, a nivel funcional, es el verdadero puente de unión y, a través del cual, las hormonas hipofisotróficas sintetizadas en los núcleos del hipotálamo, alcanzan la hipófisis anterior modulando su secreción hormonal.^{3,4}

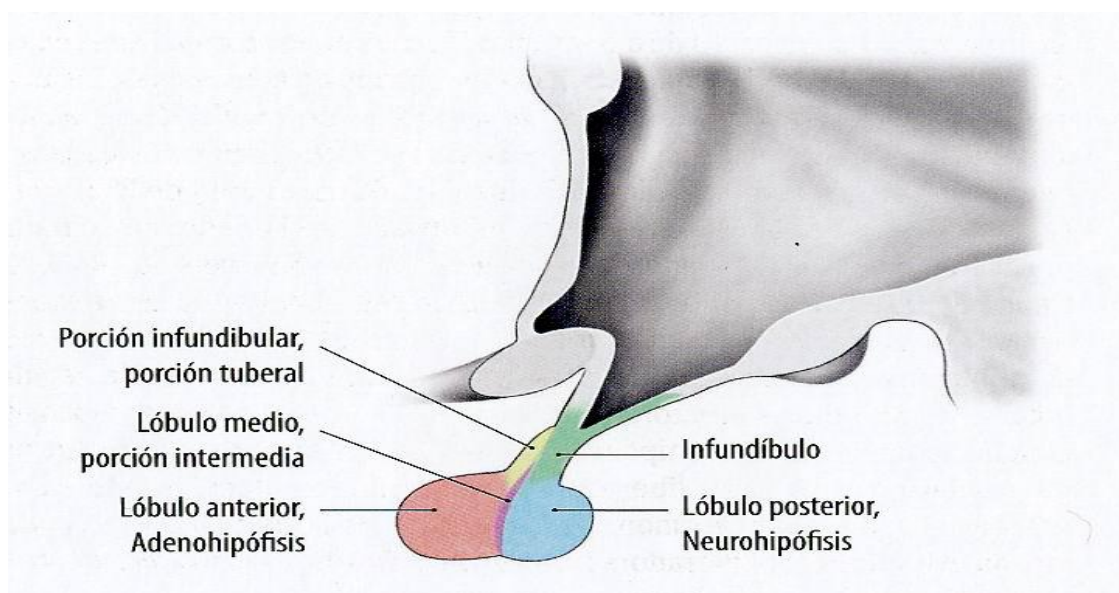


Imagen 4. Partes de la hipófisis. Prometheus: cabeza, cuello y neuroanatomía.

3.1.4. Vascularización

En cuanto a la vascularización de la hipófisis, esta depende de las arterias hipofisarias superior e inferior, ramas de la arteria carótida interna.

La arteria hipofisaria superior, mediante sus ramas anterior y posterior, rodea e irriga la parte superior del tallo hipofisario. La arteria hipofisaria inferior aporta vascularización a la neurohipófisis, a la parte caudal del infundíbulo, y mediante pequeñas ramas, a la periferia del lóbulo anterior.

Cada una de estas arterias se anastomosa con la homóloga contralateral formando un complejo anillo arterial alrededor de la glándula hipofisaria. Las ramificaciones terminales de dichas arterias conforman el plexo capilar encargado de la

vascularización del lóbulo anterior de la hipófisis y en el que se origina el sistema hipofisario portal. Los senos subhipofisario, cavernoso y circular superior se encargan del drenaje venoso de la hipófisis.^{3,4}

3.1.5. Células y hormonas sintetizadas

En la hipófisis anterior, concretamente en la pars distalis, se distinguen cinco tipos de células que se encargan de sintetizar y liberar las seis hormonas hipofisarias a la circulación sistémica.⁵

Estos cinco tipos diferentes de células son:

✚ CÉLULAS SOMATOTROPAS: Las células somatotropas se localizan en las porciones laterales de la glándula hipofisaria, agrupadas en torno a los sinusoides y son la estirpe celular más abundante, representando casi el 40-50% de las células funcionales de la hipófisis. Las células somatotropas son las encargadas de la síntesis de hormona de crecimiento (GH).

✚ CÉLULAS CORTICOTROPAS: Las células corticotropas representan aproximadamente el 20% de las células adenohipofisarias y se disponen agrupadas en el borde hipofisario mediano central. La función de estas células es la de sintetizar proopiomelanocortina (POMC), y a partir de ella, la hormona adrenocorticotropa (ACTH), responsable de la estimulación de la corteza suprarrenal.

✚ CÉLULAS TIROTROPAS: Las células tiotropas representan el 5% de las células adenohipofisarias y se localizan fundamentalmente en las zonas anteromediales de la glándula. Sintetizan hormona estimulante del tiroides (TSH), que es la hormona encargada de la estimulación del tiroides.

✚ CÉLULAS GONADOTROPAS: Las células gonadotropas constituyen el 10-15% del contenido celular hipofisario y se sitúan a lo largo de la zona central de la adenohipófisis, revistiendo los sinusoides. Son las células encargadas de la producción de las hormonas estimulantes de las gónadas o gonadotropinas: la hormona folículo-estimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH).

✚ CÉLULAS LACTOTROPAS: Las células lactotropas representan aproximadamente el 20% de las células adenohipofisarias y se localizan fundamentalmente en las zonas laterales de la glándula, a nivel posterior. Son las responsables de la síntesis de prolactina.

La pars intermedia, muy poco desarrollada en la especie humana, contiene melanotrofos que secretan proopiomelanocortina (pomc), una importante proteína precursora de endorfinas y de la hormona estimulante del melanocito (MSH), la cual estimula la producción de melatonina.⁶

El lóbulo posterior de la hipófisis, que está compuesto por proyecciones axónicas de las neuronas colinérgicas del hipotálamo, contiene dos hormonas, la oxitocina y la hormona antidiurética (ADH). En el núcleo paraventricular del hipotálamo se produce fundamentalmente la oxitocina mientras que la hormona antidiurética se elabora mayoritariamente en el núcleo supraóptico. Estas hormonas son transportadas por los axones nerviosos hasta la neurohipófisis, donde son almacenadas hasta su posterior liberación al torrente sanguíneo.²

A modo de resumen, en la siguiente figura se muestran las hormonas producidas en la hipófisis anterior y aquellas que son almacenadas por la hipófisis posterior.

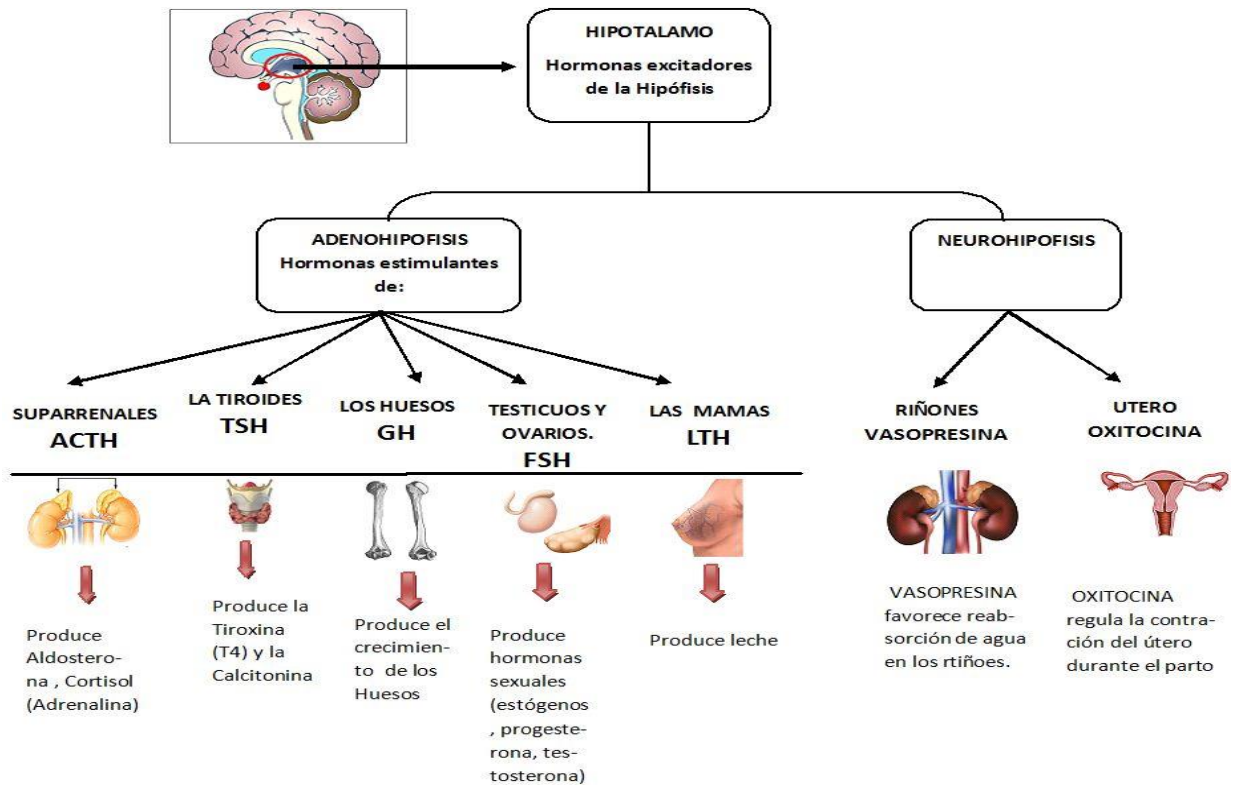


Imagen 5. El sistema endocrino y el metabolismo⁷.

3.1.6. Regulación a través del hipotálamo

Existen péptidos encargados de la regulación de las hormonas del lóbulo anterior. Estas son las hormonas hipofisiotróficas, que son secretadas por las neuronas parvocelulares, ubicadas en varios de los núcleos hipotalámicos. Estas hormonas alcanzan el lóbulo pituitario anterior y el lóbulo pituitario intermedio a través del sistema hipofisario portal y estimulan la liberación de hormonas del lóbulo anterior e intermedio. Estas hormonas son:

- ✚ **GHRH** (estimulante de GH)
- ✚ **CRH** (estimulante de ACTH)
- ✚ **TRH** (estimulante de TSH)
- ✚ **GnRH** (estimulante de gonadotrofinas: FSH y LH)

Además, hay otras hormonas que pueden tener acciones reguladoras, como es el caso de la hormona antidiurética (ADH), que actúa sinérgicamente con la CRH para promover la secreción de ACTH. Por otro lado, la secreción de PRL se regula por el factor inhibidor de prolactina (PIF), que actúa inhibiendo su liberación al torrente sanguíneo.

Así mismo, se producen mecanismos de retroalimentación negativa, de tal modo que las hormonas liberadas en las glándulas diana inhiben la secreción de sus respectivos factores reguladores hipotalámicos e hipofisarios.

Por lo tanto, es el hipotálamo el que actúa como el regulador central de las funciones de la glándula pituitaria, que es crucial en el crecimiento, metabolismo, pubertad y reproducción, lactancia, y respuesta al estrés.^{2,8}

Es por esto que cualquier afectación de la hipófisis, disrupción del tallo hipofisario o afectación del hipotálamo puede provocar un defecto de producción de las hormonas hipofisarias, lo que se conoce con el nombre de *hipopituitarismo*.

El hipopituitarismo puede ser parcial o total, en cuyo caso se conoce como panhipopituitarismo. También puede ser de origen primario, por un fallo en la secreción hormonal originado en la propia glándula pituitaria o secundario cuando es debido a ausencia de estimulación de los factores hipotalámicos, bien sea por alteración del propio hipotálamo o del tallo hipofisario.⁸

3.2. EMBRIOGÉNESIS de la GLÁNDULA PITUITARIA

La neurulación o formación del tubo neural ocurre a las 3 semanas de gestación en humanos y es el primer evento conocido del desarrollo del sistema nervioso.⁹ Esto conlleva al **engrosamiento de la notocorda**, que dará lugar a la placa neural (sistema nervioso central primordial), de la cual el cerebro y la médula espinal se derivan.

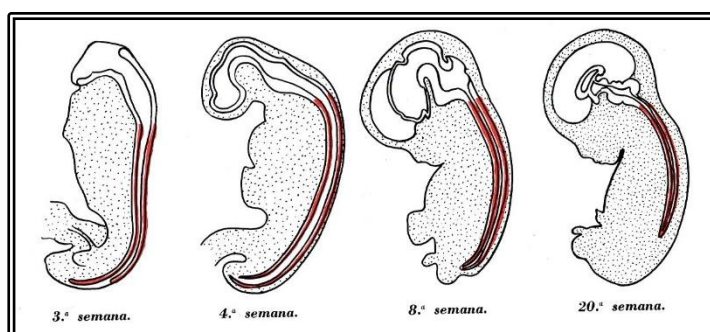


Imagen 6. Desarrollo del SNC. H. Tuchmann-Duplessis, M. Auroux, P. Haegel. Embriología cuadernos prácticos: cuaderno tercero.¹⁰

La hipófisis es excepcional, ya que se desarrolla por la fusión de evaginaciones de dos primordios embrionarios completamente diferentes en estructura y función. El lóbulo anterior (adenohipófisis o porción distal) es una evaginación del techo del estomodeo que abraza al lóbulo posterior que es una extensión del encéfalo.

La formación de la hipófisis comienza en la 4ª semana de gestación con el desarrollo de la bolsa de Rathke. Ésta se forma a partir de una invaginación dorsal del epitelio faríngeo, situado por delante del techo de la cavidad oral, que posteriormente evoluciona hasta formar el lóbulo anterior o adenohipófisis y el lóbulo intermedio de la hipófisis. Deriva del ectodermo oral y su origen por tanto es epitelial, y una vez desarrollado es un tejido con una estructura típicamente glandular que secreta sus hormonas en respuesta a productos hipotalámicos.

En comparación, el lóbulo posterior de la hipófisis o neurohipófisis se origina del diencéfalo ventral (DV), a partir de un divertículo neural que crece en sentido caudal y que constituirá el infundíbulo. Embriológicamente deriva del neuroectodermo y una vez desarrollado, estará formado por tejido nervioso (consta de terminaciones nerviosas hipotalámicas).²

Ambas estructuras, la bolsa de Rathke y el infundíbulo contactan y se fusionan en la quinta semana de gestación, formando la hipófisis primordial. Este contacto es esencial y se mantiene a lo largo de la organogénesis hipofisaria.

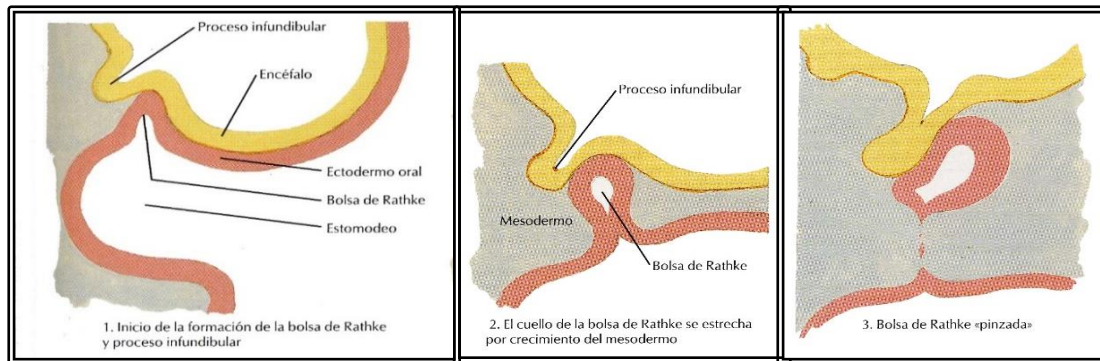


Imagen 7. Desarrollo embriológico de la bolsa de Rathke y del proceso infundibular. Netter.⁴

Seguidamente, en el segundo mes de gestación, la conexión entre la bolsa de Rathke y ectodermo oral se corta, diferenciándose completamente de la cavidad oral y, en este momento, se desarrolla completamente la bolsa definitiva.¹¹

Y, finalmente, la porción dorsal de la bolsa de Rathke se convierte en pars intermedia, ausente en gran medida en el ser humano y, como tal, no secretan grandes cantidades de hormonas derivadas de POMC.¹²

Al mismo tiempo, una serie de eventos de proliferación y diferenciación celular dan lugar a cinco tipos celulares altamente diferenciados que secretan un total de seis hormonas, anteriormente citadas. En este proceso, las células hipofisarias primordiales pluripotenciales se transforman en las distintas células hipofisarias bien diferenciadas. El primer tipo celular en desarrollarse son las células corticotropas, detectables morfológicamente en la 6ª semana de la gestación. A las 8 semanas son evidentes las células somatotropas, a las 12 semanas las células tirotrópicas y las gonadotropas, y por último se diferencian las células lactotropas, detectables a partir de la semana 24 de la gestación.¹²

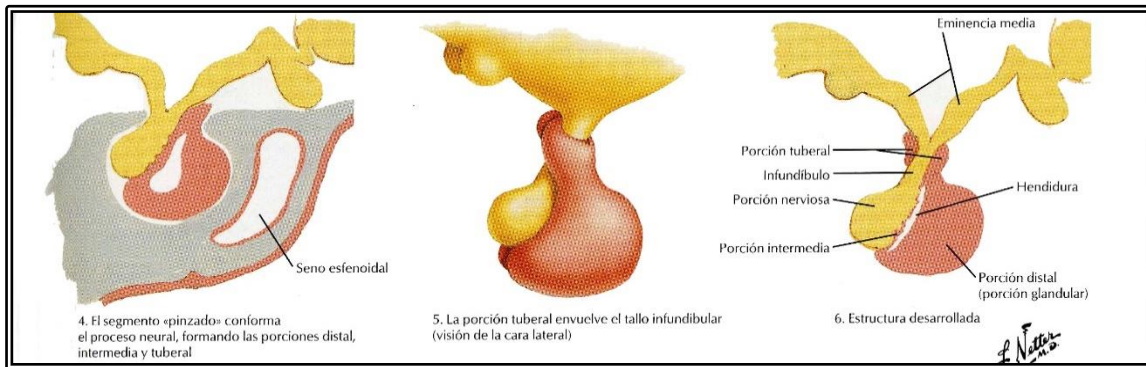


Imagen 8. Formación embriológica definitiva de la hipófisis Netter.

El éxito del desarrollo correcto de la glándula pituitaria durante la embriogénesis depende de complejas interacciones espacio-temporales reguladas por moléculas de señalización y factores de transcripción. Las alteraciones en la expresión de estos factores implicados en la diferenciación celular se asocian, dependiendo del momento de desarrollo embrionario en que se produzcan, con alteraciones anatómicas y/o funcionales hipofisarias.

Los defectos en los genes que se expresan precozmente durante el desarrollo embrionario, involucrados fundamentalmente en la morfogénesis o proliferación celular, dan lugar a alteraciones en el desarrollo anatómico. Por el contrario, los defectos en genes y factores de transcripción de expresión más tardía, implicados en la diferenciación celular, únicamente ocasionarán defectos funcionales.

Al final de todo el proceso, la glándula se compondrá de dos lóbulos los cuales derivan de tejido ectodérmico inicial. Los lóbulos anterior y la pars intermedia, que son productores de hormona, se originan a partir de ectodermo oral y el lóbulo posterior que se desarrolla a partir del ectodermo neural superpuesto.^{3,13}

4. CASO CLÍNICO

Sexo: mujer

Fecha de nacimiento: 05/11/2005

Fecha de ingreso: 06/11/2005

▪ **MOTIVO DE INGRESO:**

Paciente que acude por un cuadro de distrés respiratorio y con una crisis de atragantamiento.

▪ **ANTECEDENTES:**

2º hijo de padres sanos. Embarazo controlado con ecografías normales. La madre tomó suplementos alimenticios. No patología intercurrente. No fumó durante la gestación. Cultivo vaginal positivo a cándida, por el cual recibió tratamiento. Parto por cesárea programado en clínica privada con tres vueltas de cordón. APGAR: 6/8. Peso recién nacido: 3400 gramos. A las 6 horas del nacimiento presentó dos cuadros de atragantamiento leves y uno grave que precisó reanimación con estimulación y un minuto con ambú. Posteriormente medición de la saturación de oxígeno inferior a 90% y traslado a nuestro hospital.

▪ **MOTIVO DE CONSULTA:**

Recién nacido mujer de 15 horas de vida remitido desde otro centro por presentar distrés respiratorio y crisis de atragantamiento.

▪ **EXPLORACIÓN FÍSICA:**

- **Respiración muy superficial**, apneas esporádicas.
- **Coloración cianótica central**. Pulsos palpables y simétricos.
- Reactivo, buen tono muscular, reflejos neonatales normales.
- Auscultación cardíaca: rítmica, ausencia de soplos.
- Auscultación pulmonar: disminución de ventilación bilateral.
- Exploración abdominal: abdomen blando, depresible, no visceromegalias.
- Cordón: 2 arterias, una vena
- Caderas estables.

▪ **EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:**

- Hemograma: Leucocitos 19.000 (N 62,8 %, L 25.4 %, M 3%), Hemoglobina 15,4 gr/dl, Hematocrito 45,3%, Plaquetas 267000/mm³
- Coagulación: normal
- PCR: negativa
- Radiografía de tórax: sin alteraciones
- Ecografía transfontanelar: normal en puntos visibles
- EEG: depresión de la actividad de fondo sin otras alteraciones de interés

- **Bilirrubina: total 9,6mg/dl**, directa 0,20mg/dl (7/11/2005)
total 14,90mg/dl, directa 0,40mg/dl (9/11/2005)
total 10,30mg/dl, directa 0,67mg/dl (11/11/2005)
- **GGT: 313 U/L**. Resto enzimas normales
- Análisis LCR: células totales 3120, sin hematíes. Cloruro 120, glucosa 0,41, proteínas 1,53, globulinas positivas. Informan que más del 50% de los hematíes son viejos.
- Bioquímica: urea, creatinina, calcio, cloro, sodio, potasio normales.
Glucosa 52mg/dl, fósforo 5,70mg/dl, proteínas totales 5,1g/dl.
- Beta-hidroxibutirato: normal
- Ácidos grasos libres en suero: normal
- Ácido úrico y triglicéridos: normal
- Colesterol: **261mg/dl**
- Amonio basal 148, Lactato basal 57,4mg/dl
- Función tiroidea: TSH normal. **T3ng/dl 1,80, T4 0,42ug/dl**
- Hemocultivo: negativo
- Cultivo LCR: negativo
- Serologías: negativo
- TAC craneal: **pequeñas cantidades de sangre en las astas occipitales.**
- Consulta cardiología: ductus arterioso persistente de 14mm, CIA y Ostium secundum de 3mm. Resto normal.
- EEG (control 22/12/05): actividad de fondo inestable y lentificada, sobre todo la zona correspondiente al hemisferio derecho, donde se recogen abundantes trenes de ondas theta de morfología más inespecífica.
- **Hormona de crecimiento: 0,12**. Control (29/11/05): GH 0
- Controles: **TSH 5,11 T3 1,8 T4 0,42**
TSH 1,30 T4 0,99
TSH 0,31 T3 3,99 T4 0,92
- **Cortisol: 0,60 mg/dl**. Último control: 1,50 g/dl
- Ionograma: normal
- Bioquímica de control: normal
- Hemograma de control: normal

▪ **EVOLUCIÓN:**

A su llegada está intubado orotraquealmente con TET 2,5ml. Se conecta a respirador con ventilación asistida controlada. Se cateteriza por vena umbilical y se pauta antibioterapia intravenosa.

Respiratorio: tras la intubación mejora la función respiratoria corrigiéndose los parámetros, pudiendo retirarse a las 36 horas de su ingreso y manteniéndose con CPAP las 24 horas posteriores a la extubación.

Hemodinamia: estable con tensión arterial normal.

Metabolismo: diuresis normal.

Neurológica: durante las 2 primeras horas del ingreso presenta 2 crisis con mirada perdida, sudoración, bradicardia, llanto y rubicundez seguida de hipertonia de extremidades superiores y movimientos de extremidades paroxísticos

de flexoextensión de 4 extremidades de un minuto de duración con posterior hipotonía, hiporreflexia y no retirada al dolor, por lo que se le administra fenobarbital (20 mg/kg) y las 12 horas se hace perfusión de mantenimiento. Posteriormente no presenta nuevas crisis.

A los cuatro días de su ingreso se traslada a la Unidad de Cuidados Intermedios de Neonatales. A las pocas horas de dicho traslado presenta una crisis de cianosis con desaturación importante que precisa ventilación con ambú. Ante la persistencia de cianosis con el llanto, taquipnea e intento de tiraje subcostal se decide ingreso en UCI. A su llegada se instaura respiración con CPAP, se pauta fenobarbital y se realiza punción lumbar por hipotonía, fontanela llena y mala perfusión, obteniéndose líquido a presión xantocromático y posteriormente hemorrágico con hematíes antiguos.

Ante la sospecha de hemorragia subaracnoidea se solicita TAC craneal que se realiza el día 15/11/05 con la cual confirmamos la sospecha visualizándose una pequeña cantidad de sangre en las astas occipitales, por lo que se suspende el fenobarbital.

Durante los primeros días de estancia en UCI presenta varias crisis y está hipoactiva con llanto débil. A los 12 días de vida se recibe analítica de **hormonas tiroideas alteradas** por lo que se hace un interconsulta con Endocrinología Pediátrica. Desde dicho Servicio emiten el diagnóstico de hipotiroidismo central y pautan tratamiento con L-tiroxina.

A los 13 se puede retirar el CPAP sin incidencias. Pasa a Cuidados Intermedios en situación estable. Se aprecian secreciones nasales en vías altas y algunas sibilancias en la auscultación broncopulmonar, por lo que se traslada a un box de aislamiento y se programan aerosoles de salbutamol. Posteriormente, presentó una crisis de cianosis coincidiendo con una **hipoglucemia severa**, siendo tratada con perfusión de glucosa e hidroaltesona, manteniéndose las glucemias por encima de 60 mg/dl.

Se le realizan dos análisis sanguíneos de control mientras la paciente continúa ingresada, en los cuales se constatan **panhipopituitarismo** con niveles descendidos de GH, prolactina, TSH, LH, FSH y ACTH.

Durante su estancia es controlada por el Servicio de Endocrinología Pediátrica, el cual da el alta a la paciente a la edad de un mes y 18 días de vida, con un peso de 3620 gramos, una talla de 52 cm y un perímetro craneal de 35,5 cm.

▪ **DIAGNÓSTICO:**

Panhipopituitarismo

▪ **TRATAMIENTO Y RECOMENDACIONES AL ALTA:**

Alimentación: lactancia materna y/o almirón hidrolizado, 6 tomas de 80-100 cc.

Medicación: levotiroxina 7 gotas/24horas

Hidroaltesona 2,5 mgr/8horas vía oral

Protovit 5 gotas/12 horas vía oral

Ferroglicina sulfato 5 gotas/12 horas vía oral

▪ **SEGUIMIENTO:**

- ✓ Control por su pediatra
- ✓ Control en Neonatal dentro de un mes
- ✓ Control en Cardiología dentro de 3 meses
- ✓ Control en Endocrinología dentro de 15 días
- ✓ Se programa RM hipofisaria y craneal el 10/05/2016

▪ **INFORME DE RADIODIAGNÓSTICO:**

Se realiza una resonancia magnética cerebral con inyección de Gd y se efectúan cortes sagitales siguiendo el protocolo habitual.

Se objetiva como la silla turca se encuentra vacía, sin parénquima hipofisario.

Se observa el tallo hipofisario, pero no se aprecia glándula hipofisaria (ni neurohipófisis ni adenohipófisis), compatible con el diagnóstico de aplasia hipofisaria.

Se observa únicamente un pequeño rudimento de la glándula hipofisaria.

Marcada diferenciación entre sustancia gris y blanca debido a la edad de la paciente.

Sistema ventricular de tamaño y morfología normal.

5. REVISIÓN

5.1. DEFINICIÓN APLASIA HIPOFISARIA

La aplasia de la glándula pituitaria es un tipo infrecuente y raro de trastorno congénito. En la agenesia se produce un defecto en el proceso de desarrollo de la hipófisis que resulta en la falta de esta con cerebro de desarrollo normal.

Este trastorno es una de las principales alteraciones embriológicas de la hipófisis y dará una deficiencia de síntesis de todas las hormonas de la hipófisis, causando panhipopituitarismo.¹⁴

La agenesia de la hipófisis es letal en el periodo neonatal si no hay tratamiento oportuno, por deficiencia tiroidea y adrenal e hipoglucemia. Ha sido encontrada y, por lo tanto, relacionada con hijos de madres diabéticas.

El hipopituitarismo también puede ser de origen adquirido; siendo mayormente secundario a causas tumorales (adenoma pituitario compresivo, el cual es la causa más frecuente de hipopituitarismo en adultos, craneofaringioma...) o iatrogénicas (post-cirugía o pos-radioterapia cerebral).^{15,16}

5.2. CLASIFICACIÓN

Los trastornos pituitarios pueden ser combinados (cuando el déficit afecta a más de una hormona pituitaria) o aislados (cuando sólo se ve afectado un tipo de hormona, siendo el más común dentro de este grupo el déficit de la hormona de crecimiento).⁶

La deficiencia combinada de la hormona pituitaria (CPHD) asocia con mayor frecuencia la deficiencia somatotrópica con otra deficiencia de la pituitaria anterior (gonadotrópica y tirotrópica son las más comunes), pero todos los déficits pituitarios son concebibles.

5.3. EPIDEMIOLOGÍA

En los niños, la deficiencia múltiple de hormonas hipofisarias es rara, con una incidencia inferior a tres casos por millón y año.

Además, la hipoplasia extrema de la glándula hipófisis, en ausencia de anomalías craneofaciales o cerebrales de la línea media, es una causa de hipopituitarismo extremadamente rara que ha sido relacionada con herencia autosómica recesiva.¹⁰ A menudo, los casos de hipopituitarismo que no se asocian a malformaciones cerebrofaciales de la línea media, ni forman parte de un síndrome genético, ni tienen el antecedente de presentación anómala, parto difícil (sección traumática del tallo hipofisario) o asfixia perinatal (lesión del hipotálamo), corresponden habitualmente a errores durante la embriogénesis motivados por la mutación de genes implicados en el desarrollo de la glándula pituitaria.

La incorporación de la resonancia magnética al estudio del cerebro neonatal ha permitido reconocer este trastorno del desarrollo y establecer correlaciones clínico-radiológicas.

Lo más común en casos de aplasia hipofisaria, por la localización de la glándula pituitaria en la línea media y su desarrollo cercano con el cerebro anterior y con el ojo, es una asociación de hipopituitarismo congénito con defectos diversos de la línea media como holoprosencefalia (HPE), paladar hendido, distrofia septo-óptica (SOD) o, incluso, con defectos que pueden provocar la incompatibilidad con la vida.¹⁰

- La anomalía del prosencéfalo más común en humanos es la holoprosencefalia (HPE), que tiene una incidencia de 1: 10 000-20 000 en la población general.¹⁰ En la HPE no se dividen como deberían los dos hemisferios cerebrales y los ventrículos laterales. Existe un número creciente de factores genéticos implicados en esta enfermedad, como pueden ser SHH, ZIC2, TGIF1, PTCH1, GLI2, DISP1, TDGF1, GAS1, EYA4 y FOXH1,¹⁰ que estudiaremos un poco después.
- Por otro lado, la distrofia septo-óptica (SOD) es un trastorno complejo y altamente variable que se diagnostica cuando dos de los siguientes tres fenotipos están presentes:
 - (1) Hipoplasia del nervio óptico.
 - (2) Anomalías neurorradiológicas de la línea media, como la agenesia del cuerpo calloso y del septum pellucidum.
 - (3) Hipoplasia adenohipofisaria con déficit hormonal consecuente.¹⁰

La SOD es en gran medida esporádica e incluye posibles patologías inducidas por el tabaco y el alcohol. A pesar de esto, la cantidad de factores genéticos implicados en esta enfermedad también está aumentando y actualmente incluye HESX1, OTX2, SOX2 y SOX3.

5.4. ETIOLOGÍA

La etiopatogenia del hipopituitarismo puede deberse a múltiples factores, como pueden ser síndromes genéticos hereditarios concretos o patologías adquiridas como tumores, enfermedades inflamatorias o problemas vasculares.

En referencia al caso clínico, las causas más prevalentes de aplasia hipofisaria en niños son las de origen genético mientras que la disfunción de esta glándula en edades más avanzadas se suele deber a causas adquiridas.

Las situaciones que pueden cursar con aplasia hipofisaria son:

- **ANENCEFALIA:**

Consiste en un fallo en el cierre del tubo neural en su parte anterior. Su incidencia se estima en 1 de cada 1.000 embarazos aunque no podemos asegurar sus cifras reales ya que suele ocasionar un aborto espontáneo, apareciendo en 1 de cada 10.000

nacimientos. La podemos clasificar en merocrania cuando la afectación incluye el cerebro anterior y el cráneo, y en holocrania cuando se afecta la parte posterior.

Este defecto del cierre del tubo neural aparece entre la tercera y cuarta semana del desarrollo intrauterino, ocasionando la no formación del cerebro y de los huesos craneales. El telencéfalo, diencéfalo y cerebelo son las estructuras que no se formarán como consecuencia de este fallo en el cierre mientras que el tronco del encéfalo si suele estar presente. Su etiología no es del todo bien conocida, aunque factores genéticos como la mutación de metilentretrahidrofolato reductasa (MTHFR), la deficiencia en la ingesta de ácido fólico, o la toma de medicamentos teratógenos como el metrotexato o el ácido valproico durante la gestación han demostrado aumentar los defectos en la correcta formación del encéfalo. Esta patología se puede diagnosticar durante las sucesivas ecografías gestacionales, mediante amniocentesis o RMN fetal.^{17,18}

- **HOLOPROSENFALIA:**

Se trata de la malformación cerebral más común con una incidencia de 1:250 embarazos, pero dada la alta tasa de abortos espontáneos la incidencia es de 1:16.000 partos. En esta enfermedad, durante la embriogénesis, no se produce la correcta división en los dos hemisferios laterales. Debido a esta situación de fusión de ambos hemisferios no hay un desarrollo hipofisario normal. Podemos clasificar esta enfermedad en alobar, semilobar o lobar según su grado de división respecto a la línea media. Rasgos típicos del genotipo en estos niños serán la ciclopía, la probóscide (nariz en forma de tubo), el hipotelorismo, paladar hendido y un solo incisivo central. Sus causas son múltiples e incluyen la toma de medicamentos teratógenos durante la gestación, la diabetes materna mal controlada y anomalías cromosómicas. Los sujetos que llegan a nacer suelen cursar con discapacidad intelectual.^{19,20,21}

- **DISFUNCIÓN DEL TALLO HIPOFISARIO:**

Es un enfermedad congénita con una triada característica consistente en la hipófisis posterior ectópica (se localizada habitualmente en base hipotalámica) o ausente, una hipoplasia o aplasia de la hipófisis anterior y en una interrupción o adelgazamiento del tallo hipofisario. Es una patología muy poco frecuente con una incidencia de 0,5 casos por cada 1.000.000 de partos. No se conoce exactamente la etiopatogenia, habiéndose observado una asociación con dos mutaciones características como son HESX1 (3p21.2-p21.1) y LHX4 (1q25). También parece tener asociación etiológica con el sufrimiento intraparto en que el sujeto sufre asfixia o una presentación podálica, o con otros síndromes con malformaciones como la displasia septo-óptica o Chiari (tipo 1).

Los análisis nos dan la primera sospecha diagnóstica y lo confirmaremos con una RMN cerebral. Con un diagnóstico y tratamiento precoz en el neonato mediante la administración de todas las hormonas hipofisarias deficitarias el pronóstico es bueno. Por el contrario, no tratar esta enfermedad desde etapas tempranas ocasiona una baja estatura en el adulto, patologías en el desarrollo de órganos y caracteres sexuales y problemas endocrinológicos.^{22,23}

- ENCEFALOCELE BASAL CONGÉNITO:

Consiste en una protrusión del contenido craneal más allá de los límites normales del cráneo como consecuencia de una alteración en el cierre del tubo neural. Esta herniación se produce a través de un defecto del hueso como consecuencia de una anomalía en el desarrollo mesodérmico. Hay varios tipos según donde se sitúe la protrusión, siendo el subtipo basal el más infrecuente con una incidencia de 1 cada 35.000 nacidos vivos, y suele producirse por un problema en la osificación del hueso esfenoides. Este a su vez se subdivide en transetmoidal, esfenotmoidal, transefenoidal y frontoesfenoidal. Si se acompaña de las meninges en su salida a través del defecto craneal se denomina meningoencefalocele. Suele asociarse a deformidades craneofaciales como hipertelorismo, raíz nasal ancha, labio leporino y paladar hendido.

Su diagnóstico se hace mediante radiografía, TC y RMN a lo que conviene añadir angiografía para estudiar su relación con el polígono de Willis. Se trata de forma quirúrgica mediante el cierre dural y la resección del encefalocele o la reubicación del contenido cerebral siendo preferible un abordaje intracraneal. El pronóstico depende de la prontitud de la reparación y es inversamente proporcional a la cantidad de tejido neural herniado.^{24,25}

Las **alteraciones genéticas** que presentan aplasia o hipoplasia hipofisaria ocurren en diversos genes y son los siguientes:

- **PROP-1:** Este gen se encuentra en el brazo largo del cromosoma 5 (5q35.3) y la delección de los pares de bases 301 y 302 en la posición 296 del exón 2. Es la mutación genética más frecuente causante del 50 por ciento de los casos de hipoplasia apofisaria congénita da causa genética. Es el primer marcador específico de la hipófisis en la jerarquía transcripcional. Hay múltiples variaciones en las mutaciones de este gen, dando como resultado una morfología hipofisaria variable. Como resultado de dichas alteraciones la adenohipófisis suele ser hipoplásica. Esta alteración origina déficit de GH, TSH, FSH / LH mientras que la no producción de ACTH puede evolucionar en algunos pacientes.^{26,27,35}

- **PIT-1 (POU1F1):** Se encuentra en el brazo corto del cromosoma 3 (3p11) y, al igual que en la mutación PROP-1, hay más de 20 posibles variaciones mutagénicas aunque en ellas la morfología hipofisaria es semejante. La hipófisis estará disminuida de tamaño sin otras alteraciones. Se producirá una deficiencia de prolactina, TSH y GH.^{28,29}

- **HESX1:** Esta variación genética se asocia a la displasia septo-óptica, anteriormente vista. El déficit hormonal va desde la no producción de hormona de crecimiento a un panhipopituitarismo. En estos sujetos, además de la administración de las hormonas deficitarias, es necesario un seguimiento estrecho debido a la alta frecuencia de convulsiones y a patologías oftalmológicas.^{26,27}

- **LHX3:** Las mutaciones en este gen se asocian con una adenohipófisis hipoplásica, defectos en el tallo hipofisario y en morfología de la neurohipófisis. Estos sujetos presentan un fenotipo característico con una disminución en la capacidad de la

movilización cervical debido a una rigidez del cuello, problemas de audición y deficiencia mental, a lo que se suma la falta de generación de hormonas hipofisarias (TSH, FSH, LH, GH Y prolactina) con un eje hipotálamo-hipofisario-adrenal sin alteraciones.³⁰

- *LHX4*: La mutación de este gen puede presentar una gran variedad en la anatomía de la hipófisis, siendo esta hipoplásica con su parte posterior normal o ectópica. También presentarían defectos en la zona medial y una herniación del cerebelo a través del foramen magnum lo que ocasiona una compresión de dicha estructura y del troncoencéfalo, lo que se denomina malformación de Chiari. Las hormonas deficitarias son la ACTH, GH y TSH.^{30,31}

- *OTX2*: Este gen interviene en el desarrollo de la hipófisis y de los nervios ópticos. Si la mutación es en heterocigosis no ocasiona una disfunción anatómica aunque sí que puede ocasionar el déficit de cualquier hormona hipofisaria; mientras que si la mutación es en homocigosis se producirá microftalmia o anoftalmia con alteraciones anatómicas en el área de la silla turca, además de una hipoplasia anterior o una hipófisis posterior ectópica lo que conllevaría diversos grados de déficit hormonales.^{27,32}

- *PITX2*: Mutaciones en Pitx2 se asocian con el síndrome de Axenfeld-Rieger tipo 1 donde hay anomalías en el segmento ocular anterior, en la formación de los dientes, en el corazón y en el ombligo. Habrá déficits hormonal hipofisario con un eje hipotálamo-hipofisario-adrenal conservado.³³

- *T-PIT*: Mutaciones en T-PiT se asocian con una hipófisis anterior hipoplásica junto con un déficit temprano de corticoides.

- *GLI2*: Se trata de una mutación que aparece de novo, ocasiona hipopituitarismo y se puede asociar a neurohipófisis ectópica.^{29,34}

- *SOX3*: Cursa con neurohipófisis ectópica, adenohipófisis hipoplásica, malformaciones oculares y retraso mental.^{29,34,35}

5.5. CLÍNICA

El déficit de hormonas hipofisarias produce un vasto conglomerado de manifestaciones clínicas que varían según la velocidad de instauración, el grado de deficiencia hipofisaria y el momento en que aparece la misma. El pronóstico, por lo general, es peor cuanto menor es el sujeto.

Para llegar a tener clínica de panhipopituitarismo es necesario que solo un 10 por ciento de la glándula sea funcional, por lo que las manifestaciones clínicas se presentan de manera insidiosa, con múltiples síntomas y signos inespecíficos antes del diagnóstico. Cuando la destrucción hipofisaria es de causa adquirida la clínica aparece con una secuencia cronológica definida en la que la primera deficiencia es en la GH, después de gonadotropinas, seguido de TSH y por último ACTH.

En referencia a nuestro caso clínico en el cual el déficit hipofisario es congénito como consecuencia de una aplasia hipofisaria vamos a exponer la sintomatología que se produce como consecuencia de la ausencia completa de dichas hormonas desde el nacimiento.^{36,37}

5.5.1. Hormona de crecimiento (GH):

La deficiencia congénita de esta hormona ocasiona hipoglucemias severas en las primeras horas después del nacimiento, crisis convulsivas, hipotermia y un aumento de la bilirrubina. La talla postnatal se encuentra dentro de los límites normales pero a partir de los 6 meses de vida el sujeto tiene una talla inferior al percentil 3. A esta talla baja se suma un retraso en la velocidad fisiológica de crecimiento y en el desarrollo de los dientes. El desarrollo intelectual suele ser normal aunque puede verse afectado si ha padecido hipoglucemias muy intensas en la edad temprana. El desarrollo fenotípico es característico con un acúmulo troncular de grasa, facies de muñeca (frente amplia, mejillas redondeadas, macizo facial poco desarrollado, hipoplasia maxilar, nariz cóncava) y voz de tono agudo debido a inmadurez del cricoides.^{36,38}

5.5.2. Hormona Tiroestimulante (TSH):

Un hipotiroidismo central o secundario puede aparecer de forma aislada (por una mutación en la subunidad β) aunque es más frecuente englobado en un hipopituitarismo congénito. Los síntomas iniciales no son graves debido al paso desde la madre de hormonas tiroideas a través de la placenta, por lo que la sintomatología específica comienza a desarrollarse a los varios meses tras el parto. Los síntomas más comunes son letargia, arreflexia, intolerancia al frío, xerosis, hipersomnia, dificultades para la alimentación y la defecación, ictericia, fontanelas posteriores amplias, macroglosia, bradicardia, facies mixedematosa, hernia umbilical con abdomen distendido e hipotonía. También hay retraso en la velocidad de crecimiento que es evidente pasados los 4 primeros meses de vida, pero este, a diferencia del anterior, se trata de un hipocrecimiento disarmónico. Si este hipotiroidismo no es tratado ocasionará una talla baja y retraso en la maduración ósea junto con un déficit intelectual grave.³⁸

5.5.3. Hormona Adrenocorticotropa (ACTH):

Un déficit en ACTH produce insuficiencia suprarrenal, no produciéndose glucocorticoides. Debido a este hipoadrenalismo se produce una disminución de peso, anorexia, astenia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, hipotensión ortostática e incluso shock. También aparecen hipoglucemia e hiponatremia dilucional. La pigmentación de la piel en contraste con la enfermedad de Addison es normal. Todos estos síntomas son muy inespecíficos por lo que hay que sospecharlo cuanto antes para no retrasar el diagnóstico, ya que puede llegar a comprometerse la vida del paciente.³⁹

5.5.4. Gonadotropinas (LH/FSH):

Las manifestaciones del déficit de gonadotropinas dependen de la etapa del desarrollo en la que se producen. Cuando este déficit está ya presente desde el momento del nacimiento ocasiona criptorquidia (testículos no descendidos, en cavidad abdominal) y micropene (longitud menor de 2 cm pene estirado). En los recién nacidos hembras no se exhibe ninguna característica que pueda indicar este defecto. La clínica se va haciendo presente con el crecimiento, observándose una falta de desarrollo puberal y como consecuencia, de los caracteres sexuales secundarios. También producirá esterilidad.⁴⁰

5.5.5. Prolactina:

El déficit de esta hormona no causa síntomas en el nacimiento. Su repercusión sería en las mujeres en edad fértil que le imposibilitaría la lactancia.⁴¹

5.5.6. Hormona antidiurética (ADH):

La deficiencia en esta hormona produce una patología denominada diabetes insípida central en la cual se altera la osmolaridad plasmática. Se produce un desequilibrio en la concentración sódica por lo que el sujeto sufrirá polidipsia, poliuria de más de tres litros por día y nicturia. La concentración de sodio y la osmolaridad del plasma están elevados mientras que la orina tiene una osmolaridad disminuida.⁴¹

5.6. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de aplasia hipofisaria congénita se puede realizar mediante diferentes técnicas.

En los casos en los que la aplasia vaya asociada a un síndrome genético o a defectos de la línea media el diagnóstico podrá ser hecho en el periodo prenatal mediante las pertinentes pruebas como la biopsia corial, la amniocentesis o la ecografía.

La técnica de imagen de elección diagnóstica es la resonancia magnética cerebral de 1,5 Teslas en secuencias T1 y T2, con y sin contraste, en cortes sagital y coronal de 3mm, que nos permitirá una evaluación neurorradiológica de la hipófisis, el tallo hipofisario y la zona selar, pudiendo hacer una correlación clínico-radiológica entre el déficit de las diferentes hormonas y la alteración en el desarrollo hipofisario. Con esta prueba podemos observar diversos grados de aplasia adenohipofisaria y la longitud del infundíbulo. Además de la localización de la neurohipófisis que puede variar desde la silla turca al hipotálamo y la morfología del tallo hipofisario.

En el recién nacido la adenohipófisis muestra un aspecto bulboso con una hipercaptación debido a la gran actividad prenatal, que irá en descenso con el crecimiento hasta la pubertad. La hipófisis posterior es hiperintensa en T1 por lo que una ausencia de captación de esta estructura suele indicar diabetes insípida.^{42,43}

La tomografía computerizada ha quedado prácticamente relegada y su uso queda para casos en los que sospechemos otra etiología o haya una contraindicación para el empleo de la resonancia.⁴³

En algunas situaciones en las que el fenotipo del recién nacido nos indique en una primera exploración directa que tiene defectos en la línea media o malformaciones craneales y/o cerebrales, será mucho más sugerente y podremos sospecharlo desde el inicio, como ocurre en la displasia septo-óptica, en la holoprosencefalia y defectos en la línea media observables desde el nacimiento, aunque suelen diagnosticarse antes del parto debido al control que siguen las embarazadas mediante ecografía y pruebas analíticas. En el caso que no esté diagnosticado podemos realizar desde el inicio una RMN.

En los otros casos en los que no sean visibles las malformaciones se emplean determinaciones analíticas ante la sospecha clínica, siendo la hipoglucemia el hallazgo más importante y frecuente en la hipofunción hipofisaria congénita precipitada por la deficiencia de GH.⁴³

En aquellos casos en los que, una vez confirmada la aplasia hipofisaria mediante las técnicas de laboratorio y las pruebas de imagen, se sospeche una posible etiología genética como causante de esta patología, se realiza un estudio genético mediante un análisis molecular de los genes implicados en esta malformación (PROP-1, LHX3, LHX3, HESX1, Pit-1). Este estudio molecular se realiza a partir del ADN leucocitario obtenido con una extracción sanguínea estándar. Se amplifican las secuencias codificantes de los genes anteriores mediante reacción en cadena de polimerasa (PCR) empleando cebadores localizados en zonas flanqueantes intrón/exón.⁴⁴

Además, el déficit de las diferentes hormonas se evaluará de forma específica para cada una de ellas:

5.6.1. *GH:*

En edad pediátrica, el método más utilizado es el test de estimulación con clonidina, en el cual se le administra dicha sustancia por vía oral 5 µg/kg al paciente después de una noche en ayunas. Después se toman cuatro muestras de sangre cada 30 minutos para observar la respuesta, que en condiciones normales debe haberse producido un estímulo en la secreción de GH superior a 10 ng/mL. En el caso de disfunción en la secreción de esta hormona el valor será inferior a 5 ng/mL. Este método diagnóstico puede producir somnolencia.

Hay otros test como el de L-dopa, arginina y glucagón, aunque el más empleado es el de estimulación mediante clonidina, ya que es una prueba muy sensible y específica.^{36,41}

5.6.2. *ACTH:*

Se mide en sangre el nivel de cortisol a las 8 después de haber dormido. Este valor debe ser inferior a 3 µg/dL a lo que suma un valor de ACTH descendido o normal. En los pacientes en los que el cortisol se encuentre entre 3 y 10 µg/dL se realiza una prueba de estimulación con insulina intravenosa a la que debe responder con un aumento de cortisol y GH, o el test de Synacthen en el cual se administran 250 µg de ACTH y se analiza el aumento de producción de cortisol. Si tras estas pruebas el cortisol alcanza un valor superior a 20 µg/dL se descarta un déficit de ACTH. Recalcar que durante la prueba de estimulación con insulina el paciente debe estar bajo supervisión médica debido a la hipoglucemia que se produce.^{41,44}

5.6.3. *TSH:*

El déficit de esta hormona se realiza mediante la medición de T4 libre que tendrá un valor bajo (normal 2,0-4,9 ng/dl) con valores de TSH bajos o en el límite bajo de la normalidad (normal 2,7-17,4 microU/ml). Se realiza un cribado neonatal entre los días 2 y 7 de vida para comprobar los valores de TSH, debido a la importancia de su diagnóstico precoz para prevenir la deficiencia intelectual y física.^{38,44}

5.6.4. *LH/FSH:*

Lo diagnosticaríamos mediante pruebas de laboratorio en el cual la testosterona tendría un valor bajo en el varón (normal 0,01-0,7 ng/ml) y un estradiol bajo en la hembra (<50 pg/ml). En este hipogonadismo hipogonadotrópico la hormona folículo estimulante (FSH) y la luteinizante (LH) tendrían valores bajos o normales.³⁶

5.6.5. *ADH:*

Se sospecha ante una clínica poliúrica con más de 3 litros de orina diaria, sed constante y polidipsia y se confirma mediante una analítica en la que la orina es hipotónica (< 300 mOsm/kg), natremia elevada (>145 mEq/L) y plasma hiperosmolar (>300 mOsm/L). Si fuese necesario se podría realizar el test de la sed, pero se puede evaluar la respuesta a ADH exógena sin restricción hídrica previa.

5.7. TRATAMIENTO

Los objetivos principales del tratamiento deben centrarse en la recuperación de la salud fisiológica del paciente en términos de crecimiento, reproducción, metabolismo y composición corporal^{45,46}

Los principios básicos que se conocen para el reemplazo de las hormonas deficientes son muy claros y simples, pero, a día de hoy, aún no es posible reemplazar las hormonas a niveles fisiológicos utilizando las tecnologías de tratamiento actuales y, además, existen limitaciones para controlar la respuesta al tratamiento.⁴⁶

En los recién nacidos con aplasia hipofisaria, la deficiencia va a ser irreversible,⁴³ por lo que será necesario que los médicos informen a los familiares de que el tratamiento será de por vida, a excepción de que existan circunstancias especiales más adelante, como en la menopausia, después de la cual se interrumpe el reemplazo de estrógenos.^{46,47}


Dado que hay diversos grados de deficiencias hormonales y una gran variedad de tipos de hormonas deficientes, es importante realizar un tratamiento individualizado ajustado a las necesidades del recién nacido.

5.7.1. Tratamiento para la corrección de la hipoglucemia.

La deficiencia congénita de la hormona de crecimiento (GH) ocasiona hipoglucemias severas en las primeras horas después del nacimiento. Por ello, se recomienda iniciar la alimentación tan pronto como sea posible y aumentar la frecuencia o el volumen de la misma.

Si se precisa, también se administrará glucosa intravenosa, inicialmente con un bolo de 2 ml/kg de glucosado al 10% y si no fuera suficiente se administrará perfusión de glucosa a 5-6 mg/Kg/min (si precisa aportes > 8 mg/Kg/min se sospechará de hiperinsulinismo) hasta que se pauten un tratamiento hormonal sustitutivo que permita mantener la glucemia por encima de los 50mg/dl.^{48,49}


5.7.2. Tratamiento sustitutivo de los déficits hormonales

 **HIDROCORTISONA:** Se establece como tratamiento oral para el déficit en ACTH. Se dan 8-10 mg/m²/día en 2-3 dosis para imitar los patrones fisiológicos de secreción de cortisol. En caso de enfermedad intercurrente la dosis de mantenimiento se deberá duplicar o triplicar, o incluso administrar de forma parenteral. Además, en caso de crisis adrenal se precisarán dosis más altas. Cuando el cuadro del paciente se haya resuelto, se deberá volver a la dosis de mantenimiento tan pronto como se pueda.

En cuanto a la dosificación adecuada, no existen marcadores bioquímicos que ayuden a determinar los niveles adecuados de glucocorticoides y, como resultado, se recomienda la dosis mínima necesaria para mejorar los síntomas de los pacientes. La medición de las concentraciones de cortisol en la sangre o la orina no ayuda a determinar la dosis adecuada.

El tratamiento continuado de corticoides ocasiona un riesgo cardiovascular superior al de la población general así con un ascenso de la hemoglobina glicosilada, por lo que es muy importante la administración de la dosis mínima exclusivamente.


Se debe entrenar a los padres a realizar de forma adecuada las modificaciones del tratamiento y a consultar en caso de no ser posible la administración oral del fármaco o en situaciones de estrés importante. El paciente debe llevar consigo una tarjeta que indique su estado como un paciente adrenal insuficiente.^{46,48,50}

 **LEVOTIROXINA:** Se pauta en los déficits de TSH. Normalmente se utilizan 8-10 µg/Kg/día. La TSH no se encuentra elevada, de modo que no se puede usar como referencia para ajustar el tratamiento^{22,48}.

Por lo tanto, es más apropiado evaluar la respuesta al tratamiento utilizando síntomas clínicos y medidas de concentraciones de T4 libre de plasma. Estos niveles deben medirse antes de la administración y luego mantenerse dentro del rango medio de las concentraciones normales.⁴⁶


En el caso de déficit combinado de TSH y ACTH se debe iniciar el tratamiento con hormona tiroidea siempre después de haber iniciado los glucocorticoides, ya que la hormona tiroidea en sujetos con hipotiroidismo aumenta las necesidades de glucocorticoides en situaciones de estrés.⁴⁸

Por otro lado, la dosis de T4 debe reducirse en aproximadamente un 20% cuando se administra a pacientes que reciben testosterona.⁴⁶

 **PROPIONATO DE TESTOSTERONA:** Utilizada para los déficits de LH/FSH de sexo masculino. Se recomiendan 25 mg/mes i.m. (3 dosis). La dosis inicial debe ser pequeña y luego puede aumentarse gradualmente hasta que se alcance una dosis máxima, dependiendo de la respuesta clínica y la presencia de efectos secundarios. Los efectos secundarios de la testosterona a largo plazo pueden ser eritrocitosis, acné, hiperplasia prostática, cáncer de próstata y / o reducción de la espermatogénesis.⁸

En las etapas iniciales del tratamiento con testosterona, es importante observar el hematocrito y reducir la dosis si el resultado es superior al 50% y suspender el tratamiento si es superior al 55%.


La administración de testosterona intramuscular en pauta corta de tres dosis para el tratamiento del micropene parece ser más efectiva en los primeros 6 meses pero puede retrasarse hasta el año de edad.⁴⁰

 **ETINILESTRADIOL:** En recién nacidos de sexo femenino se administrará etinilestradiol, que es un estrógeno conjugado, combinado con progesterona.⁴¹

El tratamiento debe continuarse al menos hasta la menopausia para prevenir la osteoporosis y para mantener los efectos de las lipoproteínas antiateroscleróticas y, después de la menopausia, la dosis de estrógeno debe reducirse progresivamente hasta que se interrumpa el tratamiento.

Además, la paciente, una vez se haya desarrollado y madurado correctamente, se debe realizar una mamografía anual, una ecografía mamaria y un examen


ginecológico si presenta sangrado vaginal inesperado o si la paciente desea quedar embarazada.⁴⁴

 **GH:** Se suelen usar 0'2 mg/día s.c. En muchos casos el tratamiento con GH no se iniciaba de forma precoz, sin embargo, su inicio ahora está indicado antes para mantener unos adecuados niveles de glucemia y, así, mejorar la calidad de vida.^{32,44} Además, los efectos de GH surgen después de algunos meses de tratamiento.⁴²

La no sustitución de la hormona del crecimiento ocasiona un aumento de las cifras de LDL elevadas, de HDL descendidas, hipertrigliceridemia e hipertensión arterial. También su déficit aumenta la grasa corporal y se produce un estado proinflamatorio elevándose el TNF- α e IL-6, por lo que presentan un riesgo cardiovascular y aterosclerótico mayor. Debido a esta situación es muy importante una sustitución precoz de GH.

Los hombres responden al tratamiento con GH mejor que las mujeres, lo que implica que las mujeres requerirán un mayor número de dosis que los hombres. Esto es probable debido a que la eficacia de la GH en el hígado se ve interferida por el estrógeno administrado por vía oral que, a su vez, inhibe la producción de IGF-1. Por el contrario, la testosterona tiende a aumentar los niveles de IGF-1.⁴⁶

La mayoría de los efectos secundarios a corto plazo asociados con el tratamiento con GH provienen de sobredosis o retención de líquidos debido a mecanismos normales de GH, mientras que los efectos secundarios como artralgia, miocardiopatía dilatada y diabetes mellitus se han reportado con el uso a largo plazo de GH. Sin embargo, la mayoría de estos efectos secundarios desaparecen una vez que se reduce la dosis.

 **DDAVP:** La DDAVP o desmopresina es un medicamento sintético que tiene un efecto similar a la hormona antidiurética o vasopresina. Se pauta de manera diluida 1:10 en suero fisiológico. La desmopresina puede ser administrada vía intranasal 0'25 μ g/12 h. aumentando gradualmente (máx. 5-20 μ g/12 h) o vía subcutánea 0'02 μ g/12 h. aumentando gradualmente según respuesta. En casos de diabetes insípida la dosis de desmopresina es muy variable y dependerá de la osmolaridad, balance hídrico, diuresis, iones, etc. Se puede precisar la administración de vasopresina en perfusión continua i.v., diluida en suero salino y con dosis inicial de 1 mU/Kg/h (dosis normal: 0'5- 2 mU/Kg/h).⁴⁸

Si hay una disminución abrupta en la cantidad de orina en condiciones tales como deshidratación debida a diarrea, vómitos o transpiración severa, se puede administrar DDAVP según sea necesario.

Los fármacos como glucocorticoides, T4, alcohol, litio y demeclociclina reducen la eficacia de DDAVP. Pero, por otro lado, medicamentos como la clorpropamida, la carbamazepina y los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos pueden mejorar las acciones de DDAVP.⁴⁶

5.8. PRONÓSTICO Y SEGUIMIENTO

El déficit de hormonas hipofisarias debido a la aplasia hipofisaria conlleva un aumento en los porcentajes de morbimortalidad con respecto a los de la población sana. Aunque, debido a que los sujetos con esta patología no siguen un patrón homogéneo, la obtención de datos de tasas de mortalidad presenta muchas limitaciones.

Se ha demostrado una mayor probabilidad de accidentes cardiovasculares, sin ser su causa conocida. Como hipótesis se postulan el aumento del índice de masa corporal, la intolerancia a la glucosa, el aumento de la tensión arterial o de las cifras de colesterol.

El sexo femenino conlleva un aumento del riesgo respecto al masculino, relacionado con un diagnóstico más precoz en los hombres ya que su sintomatología es más específica y responden mejor al tratamiento hormonal sustitutivo.

La edad con la que se diagnostica la enfermedad también influye en su pronóstico, siendo peor cuando más se retrase. Además, las hormonas que parecen tener más influencia en el pronóstico son la hormona de crecimiento y la ACTH.

El seguimiento de estos pacientes se hace por parte de pediatría y endocrinología, que mediante revisiones periódicas irán controlando el normal crecimiento del niño.^{7,41}

6. DISCUSIÓN

Como se indica en el principio del trabajo, la hipófisis es un componente esencial del sistema neuroendocrino, constituyendo junto al hipotálamo el piso superior de dicho sistema.²

La aplasia hipofisaria constituye un síndrome poco descrito en la literatura pediátrica por su infrecuencia. Este trastorno es una de las principales alteraciones embriológicas de la hipófisis, y puede mostrar un espectro clínico muy variable.^{14,15,18,36,40}

Una de las formas habituales de presentación es la hipoglucemia neonatal, y se debe sospechar ante la asociación con defectos cerebrales de línea media, malformaciones craneofaciales, micropene y retraso del crecimiento.^{10,22}

En las series de hipopituitarismo congénito publicadas,^{10,14,15,19,44} la hipoglucemia es el síntoma más constante. 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. *Lammoglia*⁴⁰ comunica hipoglucemia en la totalidad de neonatos con hipopituitarismo.⁴⁰ El micropene es frecuente. La colestasis es más rara, algunas series de pacientes no la evidenciaron.^{10,15,18}

En nuestro paciente, por la edad de presentación, se trataba de un panhipopituitarismo congénito, de presentación neonatal. En esta forma clínica el déficit hormonal es múltiple desde el inicio y la deficiencia de hormona antidiurética es infrecuente.^{10,11} En este caso, la hipoglucemia fue la manifestación principal, lo cual se relacionó con déficit de GH y cortisol, hormonas contrarreguladoras que, en condiciones fisiológicas, actúan incrementando la glucemia durante los periodos de ayuno.

Las características clínicas son fundamentales para sospechar la patología, pero se requiere de estudios hormonales y de imagen, como la resonancia magnética cerebral para la confirmación diagnóstica.^{26,42,43} Las alteraciones estructurales de la hipófisis o regiones relacionadas se han visto en las series de pacientes con independencia de la edad del diagnóstico y las manifestaciones clínicas.⁴⁴ En cambio, según *Ascoli et al*, se recomienda hacer un estudio genético del ADN leucocitario del RN.^{43,45}

El tratamiento se basa en la restitución hormonal específica según cada caso. Para el déficit de GH, se indica reposición diaria subcutánea de esta hormona; respecto al déficit de ACTH, se administran glucocorticoides (hidrocortisona de elección) y para el hipotiroidismo, levotiroxina.^{36,46,47,48,49}

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.⁴⁰ La evolución posterior al inicio del tratamiento que presentó nuestro paciente es similar a la informada por los diferentes autores.^{5,6,10,17,22} Después de la restitución hormonal es habitual que no se reiteren las hipoglucemias.⁴⁰

Según *Rastogi et al*, a día de hoy, es difícil el control de los adecuados niveles fisiológicos de estas hormonas.^{38,46,47} Además, *Kim SY* reseña que existen limitaciones para controlar la respuesta al tratamiento y se opta por dar la menor dosis

posible de hormonas. El reemplazo de las hormonas deficientes será de por vida en estos pacientes.^{46,47}

El pronóstico dependerá de las malformaciones asociadas, de las complicaciones que puedan aparecer y del cumplimiento del tratamiento. El trastorno de aplasia hipofisaria con su correspondiente panhipopituitarismo es letal en el periodo neonatal si no hay tratamiento oportuno.

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.^{37,39,49} Otras series, reportan una mayor probabilidad de accidentes cardiovasculares, sin ser su causa conocida. Como hipótesis se postulan el aumento del índice de masa corporal, la intolerancia a la glucosa, el aumento de la tensión arterial.^{5,40,41}

Además, en la mayoría de las series no se encontró predominancia por alguno de los sexos. Si se evidenció que el sexo femenino conlleva un aumento del riesgo respecto al masculino.^{5,41}

7. CONCLUSIONES

1. La aplasia hipofisaria congénita, sin otras alteraciones genéticas o estructurales acompañantes, constituye un síndrome extremadamente infrecuente.
2. El déficit hormonal en hipoplasia o aplasia congénita suele ser múltiple desde el inicio.
3. Es más frecuente su asociación con defectos de la línea media o anomalías craneofaciales, así como englobado en síndromes genéticos.
4. Dentro de la clínica tan variable de esta patología, la hipoglucemia es el síntoma más constante, debido a la deficiencia de GH.
5. La sospecha diagnóstica se realiza mediante la clínica y los estudios bioquímicos y hormonales sanguíneos. Después se confirma la impresión diagnóstica mediante la resonancia magnética cerebral, siendo esta la técnica de elección.
6. Sin el tratamiento oportuno este trastorno tiene un mal pronóstico, desarrollando tanto alteraciones físicas como mentales que conducen a la defunción.
7. El tratamiento está basado en la restitución hormonal a la menor dosis posible para producir una mejoría clínica. Esta terapia será de por vida.
8. El pronóstico dependerá de las malformaciones asociadas, de la edad con la que se diagnostique la enfermedad, del sexo del paciente, de las complicaciones que puedan aparecer y del cumplimiento del tratamiento.
9. La relación entre brevedad diagnóstica y tratamiento precoz es directamente proporcional con el pronóstico del paciente, siendo favorable si se instaura en una fase inicial.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Szarek E, Cheah PS, Schwartz J, Thomas P. Molecular genetics of the developing neuroendocrine hypothalamus. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;323:115–123.
2. Kelberman D, Rizzoti K, Lovell-Badge R, Robinson IC, Dattani MT. Genetic regulation of pituitary gland development in human and mouse. *Endocrine Reviews*. 2009;30:790–829.
3. Schünke M, Shulte E, Schumacher U. *Prometheus*. 3a edición. Madrid: Panamericana; 2014.
4. Netter FH. *Atlas de anatomía humana*. 6a edición. Barcelona: Elsevier Masson; 2015.
5. Cohen LE. Genetic disorders of the pituitary. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2012;19:33–39.
6. Alatzoglou KS, Dattani MT. Genetic forms of hypopituitarism and their manifestation in the neonatal period. *Early Hum Dev*. 2009;85(11):705–712.
7. Qisomamedicina.blogspot.com [Internet]. Cartagena: Teheran Lora J; 2015 [actualizado 23 octubre 2015; citado 20 abril 2018]. Disponible en: <https://www.qisomamedicina.blogspot.com/2015/10/sistema-endocrino-metabolismo.html>
8. Rizzoti K. Genetic regulation of murine pituitary development. *J of Mol Endocrinol*. 2015;54(2):55–73.
9. McCabe MJ, Alatzoglou KS, Dattani MT. Septo-optic dysplasia and other midline defects: the role of transcription factors: HESX1 and beyond. *Best Pract Res Cl*. 2011;25(1):115–124.
10. Aurox M, Tuchmann Duplessis H, Haegel P. *Embriología cuadernos prácticos*. 2a edición. Barcelona: Masson; 1984.
11. Hamilton BE, Salzman KL, Osborn AG. Anatomic and pathologic spectrum of pituitary infundibulum lesions. *Am J Roentgenol*. 2007;188(3):223–32.
12. Bancalari R, Gregory L, McCabe M, Dattani M. Pituitary gland Development: An Update. *Developmental Biology of GH Secretion, Growth and Treatment*. 2012;23:115.
13. Asa SL, Ezzat S. The pathogenesis of pituitary tumors. *Annu Rev Pathol*. 2009;4:97–126.
14. Spampinato M, Castillo M. Congenital Pathology of the Pituitary Gland and Parasellar Region. *Topics in Magnetic Resonance Imaging*. 2005;16(4):269–276.
15. Tanriverdi F, Dokmetas HS, Kebapçı N, Kilicli F, Atmaca H, Yarman S et al. Etiology of hypopituitarism in tertiary care institutions in Turkish population: analysis of 773 patients from Pituitary Study Group database. *Endocrine*. 2014;47(1):198–205.
16. Hannon MJ, Crowley RK, Behan LA, O'Sullivan EP, O'Brien MM, Sherlock M et al. Acute glucocorticoid deficiency and diabetes insipidus are common after acute traumatic brain injury and predict mortality. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2013;98(8):3229–3237.
17. Gole RA, Pritee MM, Shanta SH. Anencephaly and its Associated Malformations. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2014;8(9): 07–09.

18. Schoner K, Fliedner R, Rehder H. Fetal Pathology of Neural Tube Defects: An Overview of 68 Cases. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2017;77(5):495–507.
19. Ishiguro A, Hatayama M, Otsuka M, Aruga J. Link between the Causative Genes of Holoprosencephaly: *Zic2* Directly Regulates *Tgif1* Expression. *Scientific Reports*. 2018;8:2140
20. Rai B, Sharif F. Semi Lobar Holoprosencephaly with Vertebral Segmentation Defects. *Iranian Journal of Child Neurology*. 2017;11(3):61–65.
21. Pallangyo P, Lyimo F, Mawenya I. Semilobar Holoprosencephaly in a 12-Month-Old Baby Boy Born to a Primigravida Patient with Type 1 Diabetes Mellitus: A Case Report. *Journal of Medical Case Reports*. 2016;10:358.
22. Boruah DK, Sanyal S, Prakash A, Achar S, Yadav RR, Pravakaran T et al. Extra-Pituitary Cerebral Anomalies in Pediatric Patients of Ectopic Neurohypophysis: An Uncommon Association. *Journal of Clinical Imaging Science [Internet]*. 2017 [consultado 23 abril 2018];7:19. Disponible en: <http://www.clinicalimagingscience.org/text.asp?2017/7/1/19/206660>
23. Nanik R, Ahsan S, Zubair S. Pituitary Stalk Interruption Syndrome Presenting as Short Stature: A Case Report. *Journal of Medical Case Reports*. 2014;8:445.
24. Sanjari R, Mortazavi S, Amirjamshidi A. Intrasphenoidal Meningo-Encephalocele: Report of Two Rare Cases and Review of Literature. *Surgical Neurology International [Internet]*. 2013 [consultado 23 abril 2018];4:5. Disponible en: 10.4103/2152-7806.106260
25. Sharma M, Mally R, Velho V, Agarwal. Spheno-Orbital Encephalocele: A Rare Entity—A Case Report and Review of Literature. *Asian Journal of Neurosurgery*. 2014;9(2):108–111.
26. Nagasaki K, Kubota T, Kobavashi H, Sawada H, Numakura C, Harada S et al. Clinical characteristics of septo-optic dysplasia accompanied by central congenital hypothyroidism in Japan. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2017;26(4):207–213.
27. Schuilwerve J, Elizabeth M, Peeters R, Visser T, Hokken-koelega A, de Graaf L. Genetic detection of regulatory regions of pituitary transcription factors in patients with idiopathic pituitary hormone deficiencies. *Pituitary*. 2018;21(1):76–83.
28. Bertko E, Klammt J, Dusatkova P, Bahceci M, Gonc N, ten Have L et al. Combined pituitary hormone deficiency due to gross deletions in the *POU1F1* (*PIT-1*) and *PROP1* genes. *Journal of Human Genetics*. 2017;62(8):755–762.
29. Pérez Millán MI, Brinkmeier M, Camper S, Davis S, Cheung L. Regulation of Pituitary Stem Cells by Epithelial to Mesenchymal Transition Events and Signaling Pathways. *Moll Cell Endocrinol*. 2017;445:14–26.
30. Rogers JM, Savage G, Stoodley MA. A Systematic Review of Cognition in Chiari I Malformation. *Neuropsychol Rev*. 2018;1:1–2
31. Cohen E, Maghnie M, Collot N, Leger J, Dastot F, Polak M et al. Contribution of *LHX4* Mutations to Pituitary Deficits in a Cohort of 417 Unrelated Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2017;102(1):290–301.
32. Schoenmakers N, Alatzoglou KS, Chatterjee VK, Dattani MT. Recent advances in central congenital hypothyroidism. *Journal of Endocrinology*. 2015;227(3):51–71.
33. Hassed SJ, Li S, Xu W, Taylor CA. A Novel Mutation in *PITX2* in a Patient with Axenfeld-Rieger Syndrome. *Molecular Syndromology*. 2017;8(2):107–109.

34. Giordano M. Genetic causes of isolated and combined pituitary hormone deficiency. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2016;30(6):679-691.
35. Ziemnicka K, Budny B, Drobnik K, Baszko-Błaszyk D, Stajgis M, Katulska K et al. Two coexisting heterozygous frameshift mutations in PROP1 are responsible for a different phenotype of combined pituitary hormone deficiency. *Journal of Applied Genetics*. 2015;57(3):373–381.
36. Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos CB, Allen D, Cohen LE, Quintos JB et al. Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. *Hormone Research in Paediatrics*. 2016;86(6):361–397.
37. Dursun F, Gerenli N, Kirmızibekmez H. Cholestasis and hypercalcemia secondary to panhypopituitarism in a newborn. *The Turkish Journal of Pediatrics [Internet]*. 2017 [consulta 23 abril 2018];59(1):100–103. Disponible en: http://www.turkishjournalpediatrics.org/uploads/pdf_TJP_1689.pdf
38. Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. *Orphanet Journal of Rare Diseases [Internet]*. 2010 [consultado 23 abril 2018];5(1):17. Disponible en: <http://www.ajrd.com/content/5/1/17>
39. Omim.org [Internet]. Maryland: Online Mendelian Inheritance in Man; 1986 [actualizado 5 abril 2018; consultado 20 abril 2018]. Disponible en: <https://www.omim.org/entry/201400#contributors>
40. Balasubramanian R, Crowley WF Jr, Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. Isolated Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) Deficiency. [Internet]. Seattle (WA): University of Washington. 2007 May 23. [Updated 2017 Mar 2; consulted 2018 april 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1334/>
41. Highan CE, Johannsson G, Shalet SM. Hypopituitarism. *The Lancet*. 2016;388(10058):2403–2415.
42. Shields R, Mangla R, Almast J, Meyers S. Magnetic resonance imaging of sellar and juxtaseilar abnormalities in the paediatric population: an imaging review. *Insights into Imaging*. 2015;6(2):241–260.
43. Menor F. El eje hipotálamo-hipófisis en el niño: consideraciones de imagen. *Radiología*. 2005;47(6):305-321.
44. Lammoglia JJ, Eyzaguirre F, Unanue N, Román R, Codner E, Cassorla F et al. Hipopituitarismo congénito: Experiencia en 23 casos. *Revista médica de Chile*. 2008;136(8):996–1006.
45. Ascoli P, Cavagnini F. Hypopituitarism. *Pituitary*. 2006;9(4):335–342.
46. Kim SY. Diagnosis and Treatment of Hypopituitarism. *Endocrinol Metab*. 2015;30(4):443-455.
47. Smith JC. Hormone replacement therapy in hypopituitarism. *Expert Opin Pharmacother*. 2004;5:1023–1031.
48. Navarro Moreno C, Moreno M, Albiach V. Actualizaciones en Endocrinología Perinatal. 1a edición. Barcelona: JC Ediciones Médicas; 2009.
49. Brook CGD, Clayton P, Brown S. Brook's clinical pediatric endocrinology. 6a edición. New Jersey: Wiley-Blackwell; 2009.
50. Reimondo G, Bovio S, Allasino B, Terzolo M, Angeli A. Secondary hypoadrenalism. *Pituitary*. 2008;11(2):147–154.

9. ANEXOS

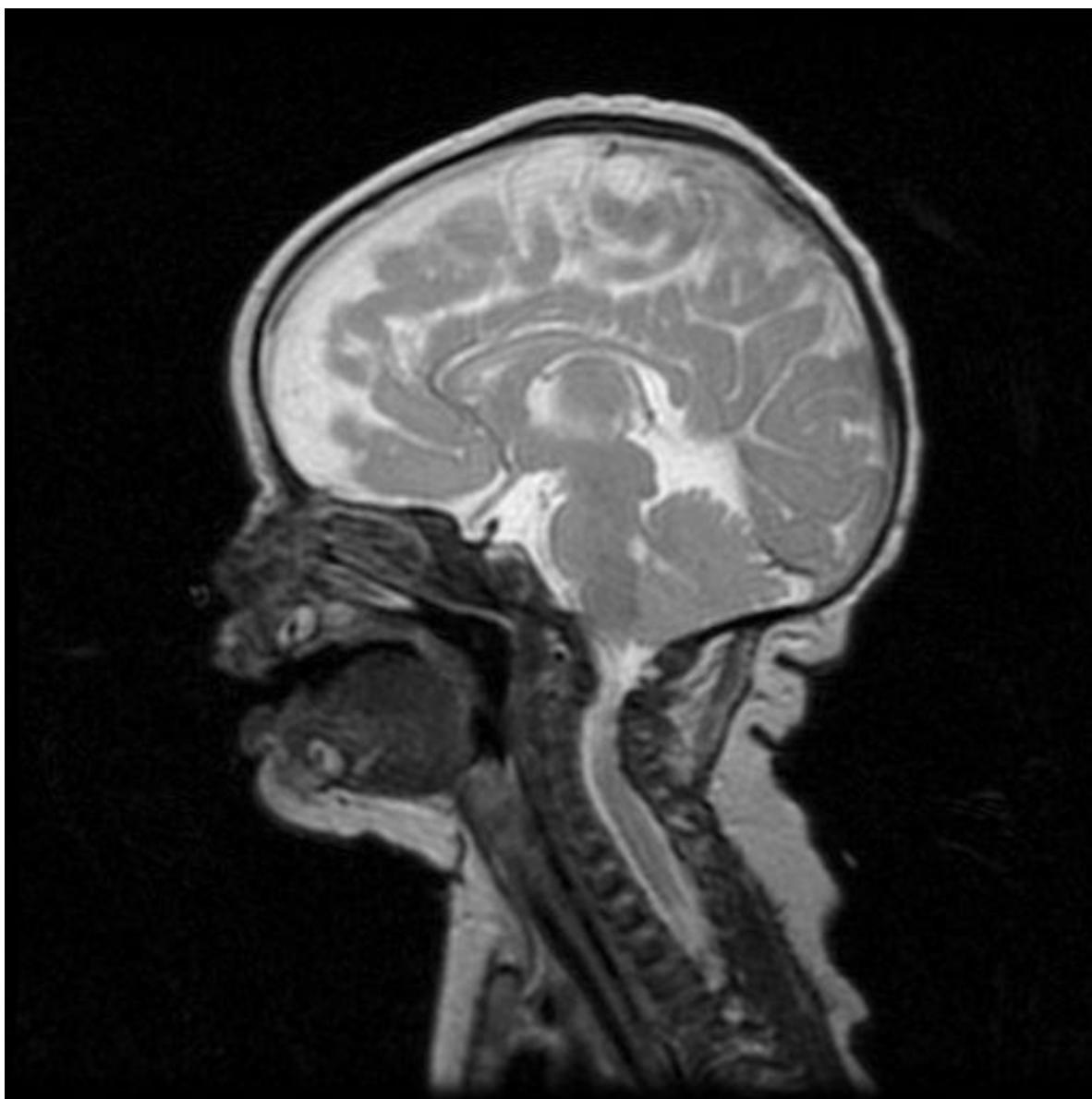


Imagen 9. RMN caso clínico.

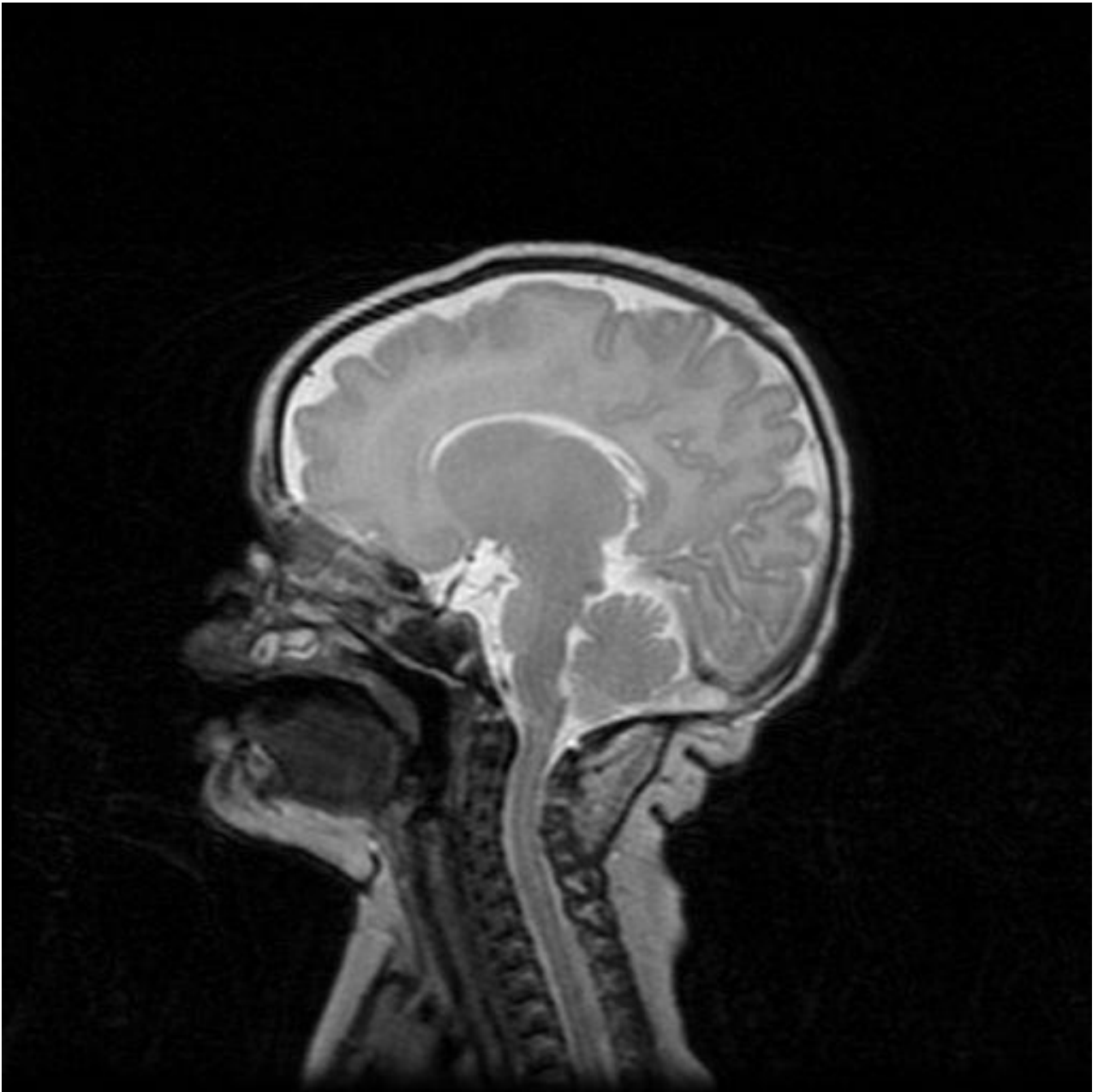


Imagen 10. RMN caso clínico.