

Insuficiencia Hipofisaria Congénita

Congenital Pituitary Hormone Deficiency

DEBORA BRASLAVSKY^a, ANA KESELMAN^a, IGNACIO BERGADÁ^a

RESUMEN

La insuficiencia hipofisaria congénita es un trastorno originado en la alteración de la ontogenia de la glándula hipofisaria que determina la disminución o falta de trofinas hipofisarias: adrenocorticotropina, tirotropina, hormona de crecimiento, prolactina, gonadotrofinas y/u hormona antidiurética. Es una patología compleja e infrecuente que, debido a su signo sintomatología inespecífica, suele ser difícil de reconocer a edades tempranas, derivando en aumento de la morbilidad y eventualmente de la mortalidad. Durante el periodo neonatal, es característica la ictericia colestática asociada a hipoglucemias recurrentes. Puede formar parte de un cuadro sindrómico, siendo el más frecuente la displasia septoóptica, que asocia defectos de línea media y alteraciones oculares. La mayoría presenta anomalías anatómicas de la región selar y supraselar evidenciables en la Resonancia Magnética. El diagnóstico bioquímico tiene especificaciones particulares para la evaluación de cada trofina hipofisaria y de acuerdo a la edad del paciente. El tratamiento consiste en la terapia de reemplazo hormonal observándose buena respuesta en la mayoría de los pacientes. La detección precoz de los niños con insuficiencia hipofisaria permite la activación rápida y efectiva de una estrategia diagnóstica con la toma de muestras bioquímicas apropiadas, la consulta temprana al endocrinólogo infantil y la instauración del tratamiento específico.

Palabras clave: *Insuficiencia hipofisaria congénita, hipopituitarismo, hipoglucemia neonatal.*

ABSTRACT

Congenital pituitary hormone deficiency is a disorder originated in pituitary gland ontogeny generating decrease or lack of pituitary hormones: adrenocorticotropin, thyrotropin, growth hormone, prolactin, gonadotropins and/or antidiuretic hormone. It is a complex and infrequent disease usually difficult to recognize at

an early age due to its non-specific symptomatology, resulting in increased morbidity and eventual mortality. During the neonatal period, cholestatic jaundice associated with recurrent hypoglycaemia is frequent. Pituitary hormone deficiency can be part of a syndrome; the most frequent is septo-optic dysplasia, associating midline defects and ocular disorders. Most have anatomical anomalies of the sellar and suprasellar region seen in magnetic resonance imaging. Biochemical diagnosis has particular specifications for the evaluation of each pituitary hormone and varies according to patient's age. The treatment consists in hormone replacement therapy and generally with good results. The early detection of children with pituitary hormone deficiency allows the rapid and effective activation of a diagnostic strategy, facilitates the appropriate biochemical samples, the early contact with the pediatric endocrinologist and the establishment of specific treatment.

Key words: *Congenital pituitary hormone deficiency, hypopituitarism, neonatal hypoglycemia.*

INSUFICIENCIA HIPOFISARIA CONGÉNITA

La insuficiencia hipofisaria o hipopituitarismo es un trastorno producido por la alteración de la función hipofisaria que determina la disminución o falta de trofinas hipofisarias: adrenocorticotropina (ACTH), tirotropina (TSH), hormona de crecimiento (growth hormone-GH), prolactina (PRL), gonadotrofinas (LH/FSH) y/u hormona antidiurética (HAD). Puede ocurrir en forma aislada (insuficiencia de sólo una trofina hipofisaria) o combinada (más de una trofina hipofisaria), reservándose el término panhipopituitarismo para describir el compromiso de todas las hormonas mencionadas. Al trastorno que se origina durante la vida fetal y

a. Centro de Investigaciones Endocrinológicas "Dr. César Bergadá" (CEDIE). Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: dbraslavsky@cedie.org.ar

Financiamiento: Ninguno que declarar.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar.

afecta la ontogenia de la glándula hipofisaria, se lo denomina insuficiencia hipofisaria “congénita” (IHC) y se reserva el nombre de “adquirida” al cuadro secundario a factores externos que ocurrir en cualquier momento de la vida.

En la presente revisión se presentan los aspectos clínicos, moleculares, diagnósticos y terapéuticos de niños con insuficiencia hipofisaria congénita.

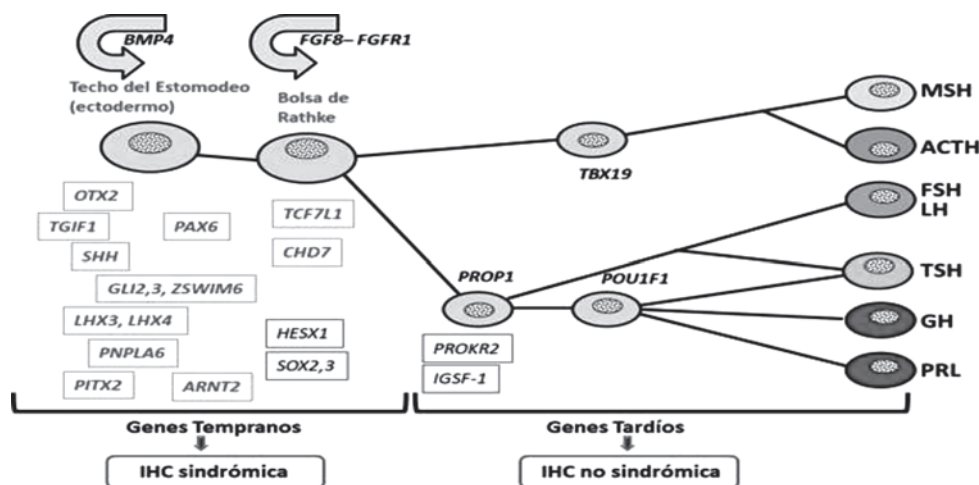
La prevalencia de la IHC se estima entre 1:4000 a 1:21.000 nacidos vivos, de acuerdo con el tipo de registro que se utilice.^{1,2} Es un trastorno de ocurrencia generalmente esporádica, siendo la presentación familiar infrecuente y sólo descripta para determinados genes. En la actualidad, se logra identificar la causa genética de la insuficiencia hipofisaria congénita en sólo una pequeña proporción de los pacientes. Entre ellos, se distinguen pacientes con defectos originados en genes que codifican para factores de transcripción involucrados tempranamente en la ontogenia de la hipófisis, y otros más tardíos, durante el período de diferenciación celular hipofisaria. En el primer caso, los factores de transcripción no son exclusivos de la glándula hipofisaria y por ello se comprometen también tejidos extrahipofisarios, derivando en cuadros sindrómicos; mientras que, en el segundo caso, la afectación es exclusivamente hipofisaria, dando origen a cuadros no sindrómicos.³ La *Figura 1* muestra la cascada de genes involucrados en el desarrollo hipofisario que se conoce

en la actualidad y constituye la base genética que explican la fisiopatología de las alteraciones de la insuficiencia hipofisaria congénita.⁴ Las *Tablas 1A y B* resumen el fenotipo más relevante de cada uno de los genes cuyas variantes patológicas se conocen actualmente como causas de IHC.

Manifestaciones clínicas

Si bien en la insuficiencia hipofisaria congénita la alteración está presente ya desde la vida fetal, puede manifestarse en distintas etapas de la vida. En la mayoría, la signo sintomatología está presente en la etapa neonatal o durante los primeros años de vida y suele ser inespecífica, condicionando la demora diagnóstica con elevada morbilidad y ocasional mortalidad (estimada en 14%).⁵ Algunos signos y síntomas se encuentran más específicamente relacionados con la deficiencia de una hormona hipofisaria en particular y, por lo tanto, es indispensable reconocerlos como orientadores de la patología. Durante el periodo neonatal se destacan la hipoglucemia y la ictericia prolongada de tipo colestática, que ocurre en la deficiencia GH y/o de ACTH; la hipotonía y/o mala actitud alimentaria en la deficiencia de TSH y/o ACTH; o el micropene, la criptorquidia o microorquismo en varones con deficiencia de gonadotrofinas.⁶ El abordaje diagnóstico de un lactante con ictericia prolongada con o sin colestasis, inicialmente se orienta hacia las patologías más prevalentes y graves como sepsis o atresia de vías biliares.

Figura 1. Esquema de expresión de factores de transcripción involucrados en el desarrollo de la adenohipófisis



Modificado de Romero y col.⁴
IHC: insuficiencia hipofisaria congénita

Existen pocas patologías que se presentan con ictericia neonatal acompañada de hipoglucemia, limitándose los diagnósticos diferenciales a sepsis, enfermedades metabólicas y endocrinopatías. El hipopituitarismo constituye una causa poco frecuente de ictericia prolongada en recién nacidos, que aumenta considerablemente cuando se asocia con hipoglucemias recurrentes. Debido a la baja prevalencia, el diagnóstico de insuficiencia hormonal habitualmente es tardío y en ocasiones surge recién después de realizar una biopsia hepática. Son pacientes graves, en los que la de-

mora en el diagnóstico puede resultar en daño cerebral (principalmente por las hipoglucemias recurrentes y posiblemente agravado por el hipotiroidismo central), fibrosis hepática progresiva o muerte por insuficiencia suprarrenal.⁷⁻⁹ En el caso de la deficiencia de GH es necesario considerar que, debido a que afecta ligeramente el crecimiento fetal, los niños nacen con talla dentro del rango normal para su edad gestacional y, si no se asocia a hipoglucemia neonatal, la deficiencia recién se pone de manifiesto con retardo de crecimiento postnatal.¹⁰ Otra herramienta que alerta sobre el

Tabla 1A. Genes asociados con insuficiencia hipofisaria congénita múltiple

Gen	Fenotipo extrahipofisario
POU1F1*	Ninguno
PROP1	Ninguno. Principal causa de IHCM familiar
HESX1*	Displasia septoóptica
LHX3	Hipoacusia neurosensorial, rectificación cervical, limitación rotación del cuello, anomalías vertebrales, hiperextensibilidad, piel redundante
LHX4	Arnold Chiari, persistencia canal craneofaríngeo
OTX2*	Distrofia de retina hasta anoftalmia, FLAP, microcefalia, clinodactilia
GLI2*	Holoprosencefalia, FLAP, polidactilia
SOX2*°	Hipoacusia neurosensorial, atresia de esófago, diplegia espástica, anomalías dentarias
SOX3°	Retraso mental, retrognatia, hipoacusia, DSD 46,XY
PITX2	Alteraciones oculares, dentarias, pared abdominal, cardiopatía. Sd Rieger
FGF8*°	Displasia septoóptica, Sd Kallman, Vacterl
FGFR1	Sd Pfeiffer, Hartsfield, Jackson-Weiss
GLI3*	Sd Pallister Hall, hamartoma hipotalámico, cefalosindactilia de Greig, polidactilia.
PAX6	Aniridia, Sd WAGR
ARNT2	Hipoplasia frontotemporal, microcefalia, convulsiones, espasticidad, amaurosis postretinal, anomalías renales.
BMP4	Alteraciones oculares, FLAP, espina bífida, displasia renal, hipospadia, polidactilia
IGSF1®	Pubertad disarmónica, macroorquidismo
PNPLA6°	Paraplejia espástica, atrofia óptica de Leber, pérdida masa muscular
SHH	Holoprosencefalia, anomalías oculares y dentarias
TCF7L1	Displasia septoóptica
ZSWIM6	Disostosis acromélica frontonasal
CHD7	Sd Charge
PROKR2*°	Sd Kallman
TGIF1	Holoprosencefalia

Variantes que presentan también deficiencias aisladas de *GH, °LH-FSH o ®TSH.

Tabla 1B. Genes asociados con insuficiencia hipofisaria congénita aislada

Gen	
GH	GH1, GHRH-R
TSH	b-TSH, TRH-R, IGSF-1, TBXL-1
ACTH	TBX19, POMC, PC1, NEUROD1, CRH
LH-FSH	Sin alteraciones del olfato FSHB, GNRH1, GNRHR, KISS1, KISS1R, LEP, LEPR, LHB, TAC3, TACR3 Con o sin alteraciones del olfato ANOS (KAL1), FEZF, IL17RD, SEMA3A, SEMA3E, SEMA7A, SOX10, FGF8, CHD7, FGF17, FGFR1, HS6ST1, NELF, PROK2, PROKR2, WDR11, PLXNA1, PNPLA6, RNF216, IGSF10

posible compromiso hipotálamo hipofisario es la presencia de alteraciones extrahipofisarias incluidas en el síndrome de displasia septoóptica. Esta entidad se caracteriza por una tríada formada por insuficiencia hipofisaria aislada o múltiple, la disgenesia de estructuras de la línea media que se identifican en estudios por imágenes de sistema nervioso (desde holoprosencefalia hasta hipoplasia o agenesia del cuerpo caloso o del *septum pellucidum*) clínicamente (fisura labio alvéolo palatina o la erupción de un incisivo central único, entre otras), alteraciones, y alteraciones de la vía óptica (como hipoplasia del nervio óptico hasta la agenesia del globo ocular) y la presentación clásica con nistagmus¹¹ (Figura 2). Existen otros síndromes genéticos con insuficiencia hipofisaria y afectación multisistémica. Para algunos de ellos se conoce el gen responsable, pero para muchos otros, aún no. Su conocimiento optimiza el seguimiento del paciente facilitando la evaluación temprana de la función hipofisaria.

En niños mayores, el retardo de crecimiento es el signo predominante, asociado a un fenotipo facial característico, con cara pequeña, puente nasal aplanado, frente abombada y en ocasiones voz de tono agudo, confiriéndoles un aspecto de querubín.

La deficiencia múltiple puede instalarse en forma paulatina, poniéndose de manifiesto en forma aditiva el compromiso de cada población de células hipofisarias.¹² Es por ello que, una vez realizado el diagnóstico de deficiencia de GH, se debe mantener el monitoreo clínico y bioquímico del funcionamiento de las trofinas restantes. Especial relevancia tiene la adquisición de insuficiencia adrenal central que puede pasar inadvertida y sólo ponerse de manifiesto frente a una situación de stress, con elevada morbimortalidad.

Diagnóstico bioquímico de la insuficiencia hipofisaria

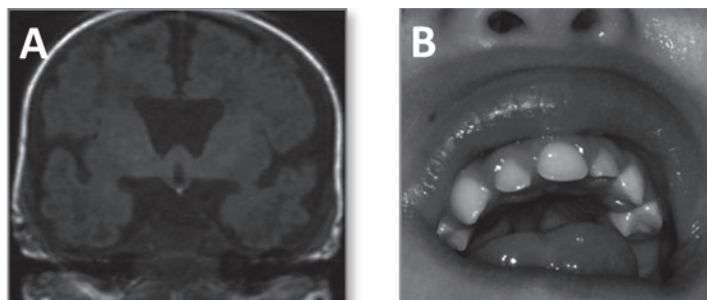
Las determinaciones bioquímicas permiten confirmar la disfunción de las trofinas hipofisarias y para cada una de ellas existen requisitos particulares, a saber:

- **Función somatotropa:** se evalúa mediante dosaje de GH basal durante primer mes de vida, debido a la hipersomatotropinemia fisiológica del periodo neonatal; durante un episodio de hipoglucemia (“muestra crítica”) por su función contrarreguladora o, en niños mayores, mediante pruebas de estímulo farmacológico con arginina, clonidina, hipoglucemia insulínica o glucagón.

La determinación del factor de crecimiento insulino similar (IGF-I) y de la globulina transportadora de IGFs tipo 3 (IGFBP-3), marcadores quitar indirectos de la acción biológica de la GH, y constituyen una herramienta complementaria para el diagnóstico de insuficiencia de GH. En neonatos durante los primeros días de vida niveles basales de GH <5,0 ng/ml asociados a concentraciones de IGF-1 debajo del límite para la edad y/o concentraciones de GH <10 ng/ml en hipoglucemia (en ausencia de hiperinsulinismo) se consideran altamente sugestivos de deficiencia de GH. En niños mayores, respuestas de GH a las pruebas de estímulo farmacológicas menores a 4,8 ng/ml también caracterizan el diagnóstico de insuficiencia de GH. Igualmente es importante resaltar que todos los estudios bioquímicos deben estar integrados y en concordancia con la clínica, la auxología y las imágenes correspondientes.¹³

- **Función tiroidea:** se evalúa mediante el dosaje basal de TSH, T4 y T4 libre, considerándose deficiencia de TSH a niveles de T4 debajo del

Figura 2. Alteraciones en la displasia septoóptica, A: agenesia de septum pellucidum, B: incisivo central único



rango de referencia y T4 libre <1,0 ng/dl con niveles de TSH bajos o dentro del rango normal para la edad.¹⁴

- **Función adrenal:** Durante el primer año de vida la muestra de cortisol y ACTH puede tomarse en cualquier horario ya que no se encuentra establecido el ritmo circadiano. A partir del año se toma el basal a las 8 hs. En caso que el paciente presente episodio un hipoglucemia se puede extraer la muestra durante la misma.

Se considera deficiencia corticotropa al cortisol bajo asociado con niveles de ACTH bajos o dentro del rango normal para la edad o concentraciones de cortisol menores a 15 µg/dl en hipoglucemia. El test de ACTH sólo se justifica en casos que se sospeche IHC, asumiendo que la falta de respuesta se debe a falta de trofismo adrenal; sin embargo, la respuesta normal no descarta la insuficiencia adrenal central.⁸

- **Función gonadal:** debido a la descarga gonadotrófica fisiológica durante los primeros 6 meses de la vida en el varón y 2 años en la niña (minipubertad), es útil el dosaje basal de LH, FSH y testosterona. Niveles de LH <0,8 IU/l y T <30 ng/dl en varones y FSH <1,0 IU/l en niñas, sugieren el diagnóstico de hipogonadismo hipotálamo hipofisario. Luego, en la edad puberal se propone realizar pruebas de estímulo farmacológico como la infusión de LHRH (factor estimulante de gonadotropinas).⁹
- La determinación de PRL aporta información relevante respecto a la etiología de la IH. Los niveles disminuidos de PRL (debajo del per-

centilo 2,5 para edad y sexo) se interpretan como compromiso del lactotrofo y orienta el estudio genético.

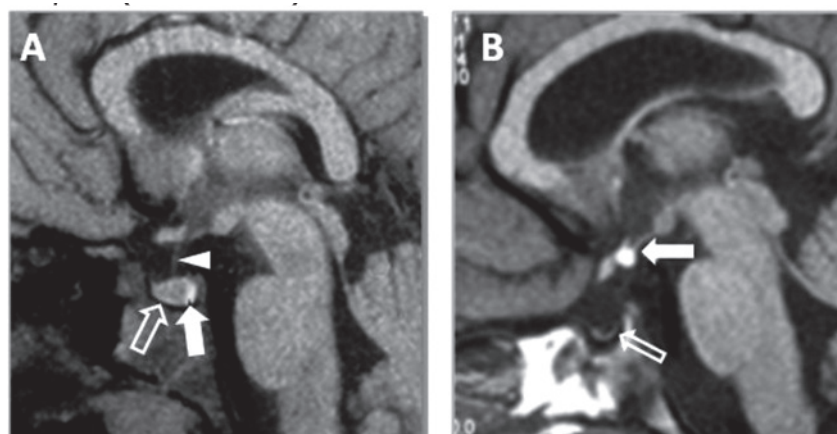
- El compromiso posterohipofisario, usualmente asociado a defectos de línea media, determina la deficiencia de HAD y se manifiesta como disnatremia, siendo la diabetes insípida central la presentación más frecuente. El diagnóstico incluye la presencia de polidipsia y poliuria asociado con hiperosmolaridad plasmática (>300 mOsm/kg), una relación osmolaridad urinaria/plasmática <1,5 y el nivel inapropiadamente bajo de HAD en este contexto. Si las determinaciones bioquímicas basales no cumplen con los requisitos diagnósticos mencionados, se debe realizar la prueba de restricción hídrica.

El nivel específico de cada determinación hormonal puede variar de acuerdo con el tipo de ensayo que utiliza cada centro y modificarse en el tiempo de acuerdo a nuevas validaciones.

Características imagenológicas

Las alteraciones en el desarrollo hipofisario frecuentemente tienen su correspondencia estructural que puede observarse mediante la Resonancia Magnética de alta resolución, con cortes finos (≤3 mm) sin y con contraste (gadolinio). De acuerdo al tamaño, la anterohipófisis se clasifica en normal, hipoplásica, agenésica o raramente hiperplásica; el tallo hipotálamo-hipofisario se describe de acuerdo a su morfología como normal, fino, disruptivo o agenésico; y la neurohipófisis se describe, según la localización de la señal hiperintensa en eutópica, ectópica o ausente (*Figura 3*).

Figura 3. Resonancia Magnética de región hipotálamo hipofisaria



A: normal flecha vacía anterohipófisis, flecha llena porsterohipófisis, cabeza de flecha tallo hipofisario.
 B: hipoplasia anterohipofisaria (flecha vacía), neurohipófisis ectópica (flecha llena).



Además, la asociación con signos radiológicos de alteraciones de otras estructuras del sistema nervioso, especialmente defectos de línea media y de la vía óptica, orientan el diagnóstico.¹⁵

Estudios genéticos

Para identificar las causas genéticas involucradas en la etiología de la IHC, inicialmente, el estudio se dirigía a secuenciar los genes previamente descritos en modelos animales y que justificaban el fenotipo del paciente (estrategia de estudio por gen candidato).^{16,17} Con el avance de las técnicas de biología molecular, el número de genes identificados que se encuentran involucrados en la ontogenia de la hipófisis y el hipotálamo se ha incrementado considerablemente.³ Actualmente, con el fin de ampliar el conocimiento, optimizar el diagnóstico (acelerar el tiempo diagnóstico y reducir los costos) y hallar nuevas causas de IHC, se propone un nuevo enfoque mediante el uso de panel de genes ya conocidos y la secuenciación del exoma o genoma completo, respectivamente.¹⁸

TRATAMIENTO

El tratamiento del paciente con insuficiencia hipofisaria radica en el reemplazo de las hormonas deficitarias con medicamentos y dosis que intentan remedar la fisiología.

La terapia con GH extractiva humana se ha utilizado durante muchas décadas para tratar a niños con deficiencia de GH. Recién a mediados de la década del 80' se logró el desarrollo de GH biosintética (GH humana recombinante- rhGH) por ingeniería genética optimizando los tratamientos vigentes.

Los objetivos primarios del tratamiento con rhGH son la recuperación del déficit de talla a fin de alcanzar una talla adulta final normal dentro del potencial de crecimiento genético y otros aspectos como la adquisición de masa ósea, perfil lipídico y metabolismo hidrocarbonado adecuados. Actualmente, la posología consiste en aplicaciones subcutáneas diarias o seis veces por semana y la dosis inicial para niños con deficiencia de GH es entre 0,16 y 0,24 mg/kg/semana con individualización de las dosis sucesivas optimizando aspectos de eficacia, seguridad y farmacoeconomía. La respuesta al tratamiento suele ser favorable normalizando el crecimiento y se evalúa en términos del crecimiento de recuperación (*catch-up growth*) en los primeros años y de la talla final al-

canzada. Es importante la detección precoz a fin de iniciar el tratamiento temprano y evitar un retardo de crecimiento de mayor magnitud. Durante el tratamiento, se recomienda como buena práctica clínica la vigilancia de posibles eventos colaterales mediante monitoreo clínico y bioquímico. Entre ellos se destacan la hipertensión endocraneana benigna, la epifisiolisis de cadera, la insulinoresistencia y la elevación de los factores de crecimiento.^{19,20}

La terapia de reemplazo del hipotiroidismo central (deficiencia de TSH) se realiza con levotiroxina. La dosis no está consensuada y varía de acuerdo con la edad del paciente, con un rango aproximado entre 10-15 mcg/kg/día en los primeros meses de vida y 2-4 mcg/kg/día en niños mayores. El ajuste del tratamiento se realiza de acuerdo al monitoreo de las concentraciones circulantes de T4 libre.

La insuficiencia adrenal central (deficiencia de ACTH) se trata con glucocorticoides y en la edad pediátrica se recomienda utilizar glucocorticoides de corta vida media como la hidrocortisona para no afectar el crecimiento. La dosis fisiológica recomendada es entre 6 y 10 mg/m²/día distribuidos en 3 tomas diarias. Todos los pacientes deben ser instruidos acerca del riesgo de insuficiencia adrenal aguda en caso de situaciones de stress y por lo tanto entrenados en el manejo de la medicación en dichas situaciones. Se sugiere duplicar la dosis de hidrocortisona en caso de stress leve y administrar 40 mg/m²/dosis por vía parenteral en caso de stress grave.²¹

El tratamiento del paciente con diabetes insípida central tiene como objetivo controlar la natriemia evitando la poliuria. La desmopresina (análogo de HAD) se puede aplicar por vía oral, intranasal o endovenosa. El tratamiento habitual consiste en su administración oral a razón de 150-300 mcg/m²/día en 2 o tres veces diarias o 0,02-0,04 mcg/kg/dosis endovenosa si requiere administración parenteral; siempre dependiendo de la respuesta antidiurética de cada individuo.

Los pacientes con hipogonadismo hipotálamo hipofisario, requieren reemplazo de sus esteroides sexuales a la edad habitual de inicio puberal. Está orientado a imitar la progresión normal a través de los diferentes estadios puberales y a preservar el adecuado potencial de crecimiento evitando una excesiva maduración esquelética que genere una fusión prematura de los cartílagos de crecimiento.

Recomendaciones para el pediatra

Alertas clínicas para la sospecha de IHC:

- Recién nacido: hipoglucemia, ictericia prolongada, hipogenitalismo, defectos de línea media.
- Lactancia e infancia: retardo de crecimiento (habiéndose descartado patología frecuente), síntomas de hipoglucemia.
- Adolescencia: retardo de crecimiento y retardo puberal

Acompañamiento de un paciente con diagnóstico de IHC:

- Comunicación con el endocrinólogo tratante para conocimiento del caso y para interacción durante el seguimiento (discusión acerca de síntomas inespecíficos, adherencia al tratamiento, rendimiento escolar, etc.)
- Conocimiento respecto de las deficiencias hipofisarias que presenta.
- En caso de interurrencias, recordar la implementación de pautas de stress en pacientes con deficiencia de ACTH.
- El tratamiento con rhGH no condiciona el manejo de las interurrencias comunes de la infancia ni el esquema de vacunación obligatorio.

CONCLUSIONES

- La insuficiencia hipofisaria en la edad pediátrica es una entidad compleja e infrecuente que, si no es detectada y abordada en forma oportuna, tiene elevada morbilidad y posible mortalidad. La detección precoz, permite la activación rápida y efectiva de una estrategia diagnóstica con la toma de muestras bioquímicas apropiadas, la consulta temprana al endocrinólogo infantil y la instauración de medidas de sostén.
- El diagnóstico definitivo de la insuficiencia hipofisaria se basa en las manifestaciones clínicas propias de cada deficiencia hormonal juntamente con las determinaciones bioquímicas que evalúan cada eje hipotálamo-hipofisario, las imágenes de la Resonancia Magnética de cerebro y los estudios moleculares que permitirán conocer en profundidad la etiopatogenia de esta entidad.
- Se destaca la existencia de situaciones especiales para la evaluación de la función hipofisaria, como la hipoglucemia para ACTH y GH y ventanas biológicas específicas como la mini-

pubertad para gonadotrofinas que deben ser tenidas en cuenta para realizar un diagnóstico precoz.^{8,9}

- La transmisión de los conocimientos a los médicos pediatras y neonatólogos ayuda a familiarizarlos con esta patología, aumentando el índice de sospecha.

BIBLIOGRAFÍA

1. Castinetti F, Reynaud R, Saveanu A, et al. Clinical and genetic aspects of combined pituitary hormone deficiencies. *Ann Endocrinol Paris* 2008; 1:7-17.
2. Verkerk PH, van Trotsenburg AS, Hoorweg-Nijman JJ, et al. Neonatal screening for congenital hypothyroidism: more than 30 years of experience in the Netherlands. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2014; 158:A6564.
3. Fang Q, Akima SG, Brinkmeier ML, et al. Genetics of Combined Pituitary Hormone Deficiency: Roadmap into the Genome Era. *Endocr Rev* 2016; 37:636-75.
4. Romero CJ, Pine-Twaddell E, Radovick S. Novel mutations associated with combined pituitary hormone deficiency. *Journal of Molecular Endocrinology* 2011; 46:R93-102.
5. Vulsmas T, Delemarre HA, De Muinck Keizer SMPF, et al. Detection and classification of congenital thyrotropin deficiency in the Netherlands. En: Drexhage HA, De Vrijlder JJM, Wiersinga WM, editores. *The thyroid gland, environment and autoimmunity.* Amsterdam: Excerpta Medica, International Congress Series. 1989. Págs.343-6.
6. Blizzard RM, Alberts M. Hypopituitarism, hypoadrenalism, and hypogonadism in the newborn infant. *J Pediatr* 1956; 48:782-92.
7. Vallette-Kasic S, Brue T, Pulichino AM, et al. Congenital isolated adrenocorticotropin deficiency: an underestimated cause of neonatal death, explained by TPIT gene mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:1323-31.
8. Braslavsky D., Keselman A, Chiesa A, et al. Diagnóstico de endocrinopatía congénita en neonatos con ictericia *An Pediatr Barc* 2012; 76:120-6.
9. Braslavsky D, Grinspon RP, Ballerini MG, et al. Hypogonadotropic Hypogonadism in Infants with Congenital Hypopituitarism: A Challenge to Diagnose at an Early Stage *Horm Res Paediatr* 2015; 84:289-97.
10. Wit JM, van Unen H. Growth of infants with neonatal growth hormone deficiency. *Archives of Disease in Childhood* 1992; 67:920-4.
11. Webb EA, Dattani MT. Septo-optic dysplasia. *Eur J Med Genet.* 2010; 18:393-7.
12. Blum WF, Deal C, Zimmermann AG, et al. Development of additional pituitary hormone deficiencies in pediatric patients originally diagnosed with idiopathic isolated GH deficiency. *Eur J Endocrinol* 2013; 170:13-21.
13. Chaler EA, Ballerini MG, Lazzati JM, et al. Cut-off values of serum growth hormone (GH) in phar-



- macological stimulation tests (PhT) evaluated in short-statured children using a chemiluminescent immunometric assay (ICMA) calibrated with the International Recombinant Human GH Standard 98/574. *Clin Chem Lab Med* 2013; 51 e95-7.
14. Braslavsky D, Méndez MV, Prieto L, et al. Pilot Neonatal Screening Program for Central Congenital Hypothyroidism: Evidence of Significant Detection. *Horm Res Paediatr* 2017; 88:274-80.
 15. Mehta A, Hindmarsh PC, Mehta H, et al. Congenital hypopituitarism: clinical, molecular and neuro-radiological correlates. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 71:376-82.
 16. Dawis SW, Castinetti F, Carvalho LR, et al. Molecular mechanisms of pituitary organogenesis: In search of novel regulatory genes. *Mol and Cell Endocrinol* 2010; 323 (1):4-19.
 17. Keselman A, Scaglia PA, Rodríguez Prieto MS, et al. Type IA isolated growth hormone deficiency (IGHD) consistent with compound heterozygous deletions of 6.7 and 7.6 Kb at the GH1 gene locus. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2012; 56:558-63.
 18. de Bruin C, Dauber A. Genomic insights into growth and its disorders: an update. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2016; 23 (1):51-6.
 19. Heinrich JJ. Terapéutica con hormona de crecimiento. *Arch Argent Pediatr* 2012; 110:462-5.
 20. Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, 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. *Horm Res Paediatr* 2016; 86:361-97.
 21. Martínez A, Pasqualini T, Stivel M, et al. Emergencia pediátrica: insuficiencia suprarrenal aguda. *Arch Argent Pediatr* 2010; 108:161-70.

Texto recibido: 23 de junio de 2018.

Aprobado: 5 de setiembre de 2018.

No existen conflictos de interés a declarar.

Forma de citar: Braslavsky D, Keselman A, Bergadá I. Insuficiencia Hipofisaria Congénita. *Rev. Hosp. Niños (B. Aires)* 2018;60 (270):250-257.