

Fallo hipofisario múltiple como causa de talla baja

ABRIL ADRIANA ARELLANO-LLAMAS*, ADA ALICIA ROJAS-ZACARÍAS E IRENE DIAZ-RODRÍGUEZ

Departamento de Endocrinología pediátrica, Hospital General La Raza, Unidad Médica de Alta Especialidad, IMSS, Ciudad de México, México

RESUMEN

El hipopituitarismo es una causa rara de talla baja y su diagnóstico requiere de un análisis clínico integral para lograr el tratamiento oportuno y completo. Se presenta el caso de un varón de 7 años, prematuro de 27 semanas, que acudió a consulta por talla de 100 cm (puntuación z [sz] de los *Centers for Disease Control and Prevention* [CDC]: -3.59) con talla diamétrica 161.3 cm (sz de CDC: -2.16). El paciente presentó hipoplasia dental e hipotiroidismo central. Tras el inicio del tratamiento sustitutivo con levotiroxina no hubo mejoría en la talla. Se realizó la prueba de secreción inducida de hormona del crecimiento (GH) por hipoglucemia, que incrementó el GH y el cortisol a 4 ng/dL y a 17.9 μ g/dL, respectivamente; simultáneamente se practicó una resonancia magnética (RM) que reportó hipófisis normal; con los resultados integramos el diagnóstico de fallo hipofisario múltiple e hipoplasia dental y probable síndrome de Rieger, por lo que se añadió al tratamiento GH recombinante, mejorando la velocidad de crecimiento en 1.25 cm/mes.

Palabras clave: Talla baja. Hipopituitarismo. Hipotiroidismo central. Deficiencia de hormona del crecimiento. Hipoplasia dental.

ABSTRACT

Hypopituitarism is a rare cause of short stature and its diagnosis requires comprehensive clinical analysis to achieve timely and complete treatment. We present a 7-year-old male case, 27 weeks preterm, who attended for stature of 100 cm (z score of CDC: -3.59) and genetic stature of 161.3 cm (z score of CDC: -2.16). The patient presented dental hypoplasia and central hypothyroidism. There was not size improvement after the initiation with levothyroxine. The test of induced secretion of growth hormone (GH) by hypoglycemia raised GH and cortisol to 4 ng/dL and to 17.9 μ g/dL, respectively. Simultaneously, a magnetic resonance imaging reported normal pituitary. The diagnosis of multiple pituitary failure and probable Rieger syndrome was integrated and the patient began treatment with recombinant GH, improving the growth rate in 1.25 cm/month. (REV MEX ENDOCRINOL METAB NUTR. 2018;5:65-71)

Corresponding author: Abril Adriana Arellano-Llamas, abrilarellano@yahoo.com.mx

Key words: Short stature. Hypopituitarism. Central hypothyroidism. Growth hormone deficiency. Dental hypoplasia.

Dirección para correspondencia:

*Abril Adriana Arellano-Llamas

E-mail: abrilarellano@yahoo.com.mx

Fecha de recepción: 09-01-2018

Fecha de aceptación: 22-03-2018

INTRODUCCIÓN

La talla baja es una causa común de consulta en endocrinología pediátrica y sus causas son variadas, siendo las más comunes las enfermedades sistémicas severas, tales como la desnutrición, los padecimientos que condicionan mala absorción y las cardiológicas. Por otro lado, es común encontrar talla baja en pacientes que nacen pequeños para su edad gestacional¹ debida a un crecimiento no recuperado.

Las causas endocrinas de talla baja son raras, pero cuando la talla se aleja más de 3 desviaciones estándar de la media poblacional² deben buscarse intencionada y sistemáticamente³. El estudio clínico debe considerar la severidad del hallazgo de este signo, utilizando el estándar poblacional y la talla diana familiar, llamada también talla genética.

Se presenta un caso clínico que puede confundir al médico durante el análisis clínico, ante la existencia de diversas patologías leves y un posible antecedente de pequeño para la edad gestacional, que pudieron condicionar la omisión del diagnóstico endocrinológico integral.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso clínico de un paciente del género masculino de 7 años y 1 mes de edad, perteneciente a la clase media, que cuenta con diversos antecedentes relevantes, entre los que destaca haber sido el producto de una tercera gestación nacido prematuramente por vía cesárea a las 27 semanas, debido a preeclampsia materna. Al nacimiento presentó un peso de 720 g y una talla de 36 cm (percentil peso: 12, sz: -1.17; percentil talla: 66, sz: +0.4; percentil peso para la talla: 3, sz: -1.91), considerados normales para su edad gestacional⁴.

En la etapa posnatal, el paciente fue internado en terapia intensiva neonatal y requirió tratamiento con ventilación mecánica; además se diagnosticó

ictericia, atelectasia, anemia del prematuro, displasia broncopulmonar y leucomalacia grado 1; no se tiene informe del tamaño del pene en esa etapa de vida.

Durante la etapa de lactante cursó con enfermedad por reflujo gastroesofágico de los 5 a los 10 meses de vida, y solo requirió manejo postural, por lo que se consideró una condición de origen fisiológico. A la edad de 8 meses se le diagnosticó un síndrome coqueluchoide, que no requirió de tratamiento intrahospitalario y tampoco presentó complicaciones.

Durante el seguimiento, por medio de un ecocardiograma se detectó vena cava persistente izquierda sin obstrucción, que es una variante anatómica considerada normal. Desde el nacimiento presentó nevo melanocítico en el párpado derecho, cuya vigilancia dermatológica no reporta cambios importantes. Además, se realizó una valoración oftalmológica que descartó la existencia de alteraciones de la cámara anterior del ojo.

Al momento del estudio clínico, la evaluación del desarrollo psicomotor del paciente correspondió al rango normal; acudía a la educación básica con rendimiento regular, su alimentación era completa y equilibrada, y contaba con un esquema de vacunación al corriente.

La madre se percató de la talla baja desde el nacimiento. En la tabla 1 y la figura 1 se describe la evolución del crecimiento; cabe señalar que la talla diana familiar es de 161.3 cm (sz: -2.16), por talla materna de 150.6 cm y paterna de 159 cm (tiene dos hermanas de 30 y 21 años, con tallas de 162 y 160 cm, respectivamente).

En resumen, durante dos años de vigilancia, la talla pasó de -3.59 a -3.73 desviaciones estándar (DE) de la media poblacional⁵, mientras que la edad ósea permaneció retrasada más de tres años con respecto a la cronológica⁶ (Fig. 2); finalmente, la velocidad de crecimiento se calificó como «baja», con diferencias de 0.2 a 0.3 cm por mes.

Clínicamente, también se observó nevo melanocítico en la región orbitaria derecha, facies triangular, hipoplasia dental generalizada (Fig. 3), Tanner genital y púbico 1, pene de 5 cm de largo (media 5.0

Tabla 1. Evolución de somatometría

Edad (años)	Talla (cm)	Peso (kg)	IMC kg/m ²	IMC percentil	CDC sz talla	VC cm/mes	Edad-talla-años (CDC, percentil 50)	Edad ósea años TW2 (años)	Observaciones
0	36	0.72							
6.58	100	15.7	15.7	58	-3.59		3.6		
7.23	103.3	16.9	15.8	57	-3.62	0.42	4.1	3.6	
7.79	105.9	16.7	14.9	29	-3.68	0.39	4.5		
7.96	106.7	17.9	15.7	50	-3.71	0.38	4.8	4	
8.47	109	18.5	15.3	35	-3.73	0.38	5		
8.82	110	20.5	16.9	67	-3.82	0.24	5.1		Inicia levotiroxina
8.97	111	20	16.2	52	-3.75	0.54	5.1	6.2	
9.11	111	21	17.4	73	-3.84	0.00	5.1		
9.27	111	21.5	17.4	72	-3.94	0.00	5.1		Inicia GH
9.6	115	20.7	15.7	35	-3.45	1.25	6		

CDC: Centers for Disease Control and Prevention; IMC: índice de masa corporal; TW2: método de Tanner-Whitehouse; VC: velocidad de crecimiento.

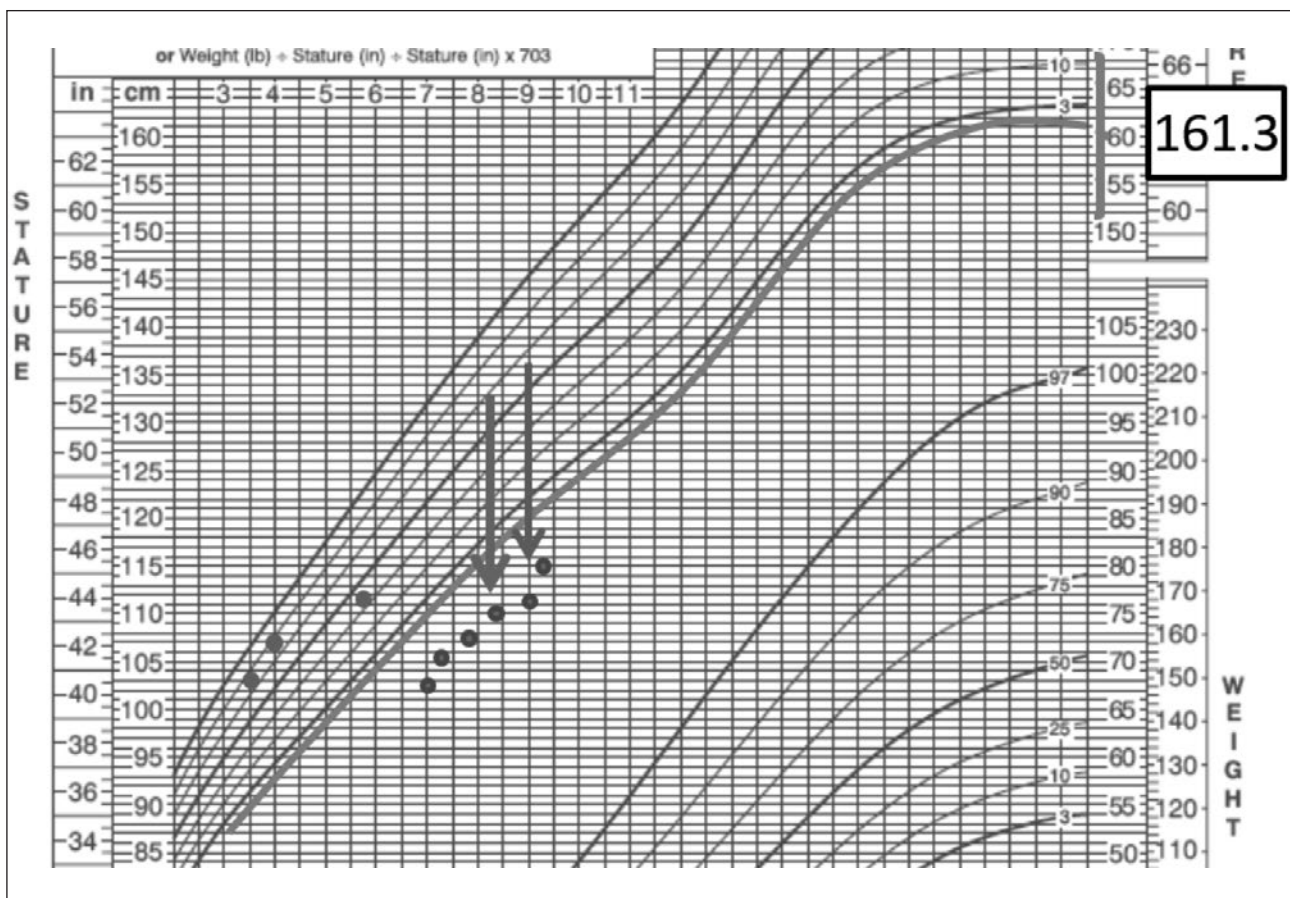


Figura 1. Curva de crecimiento del paciente respecto estándar de la CDC. La primera flecha indica inicio de levotiroxina, la segunda flecha indica inicio de aplicación de hormona del crecimiento. CDC: Centers for Disease Control and Prevention.



Figura 2. Edad ósea de 3.6 años determinada por medio de la técnica de Tanner-Whitehouse, en relación con la edad cronológica de 7.1 años.

+/- 0.70 cm, normal para su edad) y testículos descendidos de consistencia normal y estadio puberal de Tanner I (prepuberal).

Durante el estudio de la talla baja se observó biometría hemática normal (leucocitos: 8,260 cel/ μ L; hemoglobina: 15.3 g/dL; hematocrito: 43.7%; plaquetas: 271,000 cel/ μ L), coproparasitoscópico y urocultivo negativos, gasometría normal (pH: 7.38; HCO_3^- : 24.8 mmol/L), creatinina normal, calcemia normal, proteínas en sangre normales (0.29 mg/dL, 9.64 mg/dL y 6.57 g/dL, respectivamente). También se detectó hipotiroidismo central (hormona estimulante de la tiroides inapropiadamente normal, entre 2.04 y 2.43 mUL/mL para una tiroxina



Figura 3. Fenotipo facial, resalta la hipoplasia dental.

libre [T4L] baja, entre 0.82 y 0.73 ng/dL, y tiroxina total baja, 5.23 a 4.86 mg/dL) e hipercolesterolemia (total de 225 mg/dL; lipoproteínas de baja densidad: 146 mg/dL).

Al detectar hipotiroidismo central, se midió cortisol matutino (basal) previo al inicio de sustitución con levotiroxina en 17.8 μ g/dL. Se inició tratamiento sustitutivo con dicha hormona, pero no hubo aceleración de la velocidad de crecimiento. Sin embargo, mejoró la colesterolemia (161 mg/dL). La medición del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1), antes y después de la sustitución con levotiroxina, se mantuvo en rangos normales para la edad cronológica (153 y 154 ng/mL, respectivamente; rango normal para la edad de 39 a 241 ng/mL)⁷.

Ante la falta de aceleración de la velocidad de crecimiento, en dos ocasiones se realizó la prueba de secreción de GH inducida por hipoglucemia. La primera prueba con T4L de 0.68 ng/dL, debido a falta de adherencia al tratamiento, y la segunda con T4L de 0.99 ng/dL, con sustitución adecuada del fármaco. En la tabla 2 se expone el reporte completo de las pruebas, en las que se observa que la GH alcanzó una elevación máxima de 0.96 y de 4 ng/mL en cada prueba, y, por otro lado, la elevación máxima de cortisol tras hipoglucemia fue de 12.55 y de 17.9 μ g/dL, respectivamente. Tras estas valoraciones, se integró

Tabla 2. Pruebas de secreción de hormona del crecimiento (GH) inducida por hipoglucemia

Tiempo (min)	Glucometría capilar (mg/dL)	Glucemia (mg/dL)	GH (ng/dL)	Cortisol (µg/dL)
Primera prueba				
-15		85	0.64	6.32
0		34		
30		36	0.51	6.32
60			0.96	12.55
90			0.38	11.19
120			0.14	6.27
Segunda prueba				
-15	100	93	0.26	9.7
0	42		0.44	7.8
30	55	31	4.53	16.6
60	72	51	2.04	17.9
90	73	56	2.87	12.7
120	86	76	1.19	8.7

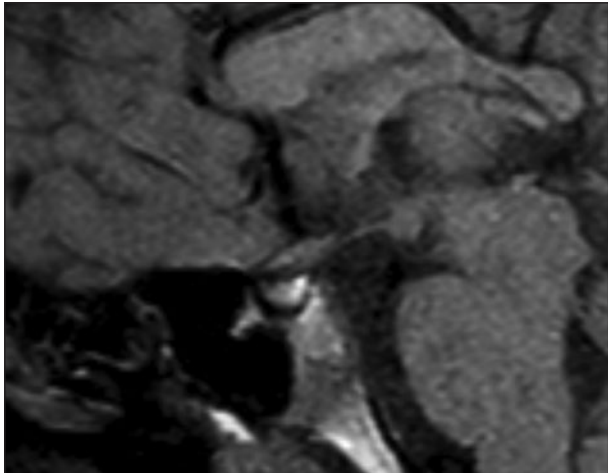


Figura 4. Resonancia magnética corte coronal T1. Se aprecia la hipófisis de aspecto normal.

el diagnóstico de deficiencia de GH y deficiencia parcial de la hormona corticotropa.

Como parte integral del análisis del hipopituitarismo, se midió la densidad urinaria, con reporte de 1,020 ; electrolitos séricos en rangos normales y valores de prolactina de 8.90 a 12.87 ng/mL. Debido a la labilidad de la hormona adrenocorticotropa y el costo de la prueba, no se midió el nivel de esta hormona.

Con los datos clínicos y bioquímicos, se integró el diagnóstico de deficiencia hormonal hipofisaria múltiple que condiciona hipotiroidismo central; deficiencia de GH y respuesta parcial del eje adrenal al estímulo de hipoglucemia.

Se buscó intencionadamente una alteración anatómica de la hipófisis mediante tomografía de cráneo y RM de la silla turca, resultando estas normales (Fig. 4).

Se añadió al tratamiento la aplicación de GH en dosis de 0.7 UI/kg/semana (0.23 mg/kg/ semana) y se observó mejoría ostensible de la velocidad de crecimiento a 1.25 cm/mes y de la talla a -3.45 DE de la media. Además, se mantuvo la sustitución con levotiroxina y se recomendó a la madre que, en situaciones de estrés, inicie las dosis recomendadas de esteroide. Debido a su edad, se mantendrá vigilancia clínica y bioquímica para establecer el estado funcional del gonadostato mediante observación de inicio de pubertad.

DISCUSIÓN

Ante pacientes prematuros extremos, es habitual el diagnóstico erróneo de pequeño para la edad

gestacional correspondiente, debido a la falta de comparación con tablas de crecimiento apropiadas; por otro lado, en los casos de pacientes que en efecto resultan pequeños para su edad gestacional, la mayoría alcanza su canal de crecimiento genético en el transcurso de cuatro años y los que no lo logran pueden ser tratados con GH recombinante, siempre y cuando se hayan excluido otras causas de talla baja, sin omitir que en la talla baja extrema (por debajo de 3 DE de la media poblacional) se deben excluir, siempre, las causas endocrinas⁸.

En este caso, el hecho de que el paciente no cumpliera el criterio de pequeño para la edad gestacional, además de la gravedad de talla baja, obligó a realizar un estudio integral con el fin de descartar deficiencias hormonales.

Las comorbilidades del paciente, como el nevo melanocítico, el reflujo fisiológico, la variante anatómica normal de la vena cava o el síndrome coqueluchoide no se asocian a la talla baja y, aunque son antecedentes importantes, no explican una talla por debajo de 3 DE de la media poblacional. En casos así, las enfermedades preexistentes leves no deben nublar el juicio diagnóstico y obligan a completar el protocolo de estudio de los pacientes¹.

El hipotiroidismo sí es una causa común de talla baja y el inicio de la sustitución hormonal mejora patentemente la velocidad de crecimiento. Sin embargo, en este caso el origen central del hipotiroidismo constituye un punto pivotal para continuar el estudio diagnóstico terapéutico en busca de otras deficiencias hormonales; en este sentido, los niveles de IGF-1 normales no descartan la deficiencia de GH, al cumplir otros criterios auxológicos⁹.

La hipófisis se desarrolla a partir de una célula madre proveniente de la formación de las líneas celulares que dan lugar a las hormonas tirotropa, somatotropa, corticotropa, gonadotropa y lactotropa, y su diferenciación depende de varios factores de transcripción; la alteración en el desarrollo de las líneas pueden ocasionar disfunción endocrina múltiple. Las cinco líneas celulares involucradas en la producción de hormonas peptídicas se diferencian del día 7 al 11 del desarrollo embrionario, y su

formación a partir de una célula madre común depende de la activación de factores transcripcionales que incluyen a Pit1, Hesx1, Prop1, Pou1f1, Lim3, SF-1 y PITX2.

En particular, el PITX2 contribuye a la diferenciación de las hormonas corticotropa, tirotropa, gonadotropa y somatotropa, y puede ser causa de síndrome de Rieger¹⁰, que es un desorden autosómico dominante que se asocia a un fenotipo variable y complejo que incluye coloboma del iris, glaucoma, estenosis anal, hernia umbilical, hipoplasia dental y deficiencia de hormonas hipofisiarias, debido a haploinsuficiencia del gen *PITX2*, previamente *RIEG110*.

La hipoplasia dental, en el caso del paciente con deficiencia endocrina múltiple, hace sospechar del síndrome de Rieger. Aunque las alteraciones dentales son comunes en la deficiencia de GH, la hipoplasia dental no lo es. Las alteraciones más reportadas son el retraso de la edad ósea dental, el incisivo maxilar central solitario y la displasia de los molares (del 10 al 15% de los casos)¹¹. En este caso, el diagnóstico final se fundamentó de forma importante en la existencia de hipoplasia dental.

El hipopituitarismo del paciente pudo haber condicionado la ictericia al nacimiento, pero la ausencia de hipoglucemias o alteraciones genitales a edad temprana hacen difícil la sospecha de este diagnóstico; sin embargo, cabe señalar que aun en pacientes con datos clínicos francos de hipopituitarismo al nacimiento, existe la posibilidad de retardo en el diagnóstico entre los 2 y los 8 años de edad¹².

El fallo hipofisario múltiple obliga a descartar causas de lesión hipofisaria, como tumores, radiaciones, traumatismo e infiltración por hemocromatosis o amiloide¹³; en este caso, la ausencia de antecedentes, la biometría normal, la normalidad de la hipófisis en la RM y la edad del paciente descartan estas posibilidades.

En conclusión, el análisis de los signos y síntomas endocrinos permite realizar diagnósticos integrales, aun en ambientes clínicos donde no se cuenta con recursos de diagnóstico molecular. Es trascendental no limitar las consideraciones diagnósticas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barstow C, Rerucha CM. Evaluation of short and tall stature in children. *Am Fam Physician*. 2015;92(1):43-50.
2. Werther GA, Wang M, Cowell CT. An auxology-based growth hormone program: update on the Australian experience. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2003;16(Suppl 3):613-8.
3. Calzada-León R, Dorantes-Álvarez LM, Barrientos-Pérez M. Recomendaciones de la Sociedad Mexicana de Endocrinología Pediátrica, A.C., para el uso de hormona de crecimiento en niños y adolescentes. *Acta Pediatr Mex*. 2006;27(5):279-86.
4. Lubchenco LO. Assessment of gestational age and development of birth. *Pediatr Clin North Am*. 1970;17(1):125-45.
5. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Mei Z, et al. 2000 CDC Growth Charts for the United States: methods and development. *Vital Health Stat 11*. 2002;(246):1-190.
6. Whitehouse R, Tanner J, Healy J. Tanner-Whitehouse-Healy standards of bone age. 1st ed. UK: Forsyth Dental Infirmary; 1959.
7. Cortés Blanco A, Labarta Aizpún JI, Ferrández Longás A, Mayayo Dehesa E. [Reference values for IGF-I, IGFBP-1, IGFBP-3 and osteocalcin in healthy children in Zaragoza]. *An Esp Pediatr*. 1999;51(2):167-74.
8. Poduval A, Saenger P. Safety and efficacy of growth hormone treatment in small for gestational age children. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2008;15(4):376-82.
9. García M, Fernández A, Moreno JC. Central hypothyroidism in children. *Endocr Dev*. 2014;26:79-107.
10. Parks JS, Brown MR. Transcription factors regulating pituitary development. *Growth Horm IGF Res*. 1999;9(Suppl B):2-8.
11. Ferrante F, Blasi S, Crippa R, Angiero F. Dental abnormalities in pituitary dwarfism: a case report and review of the literature. *Case Rep Dent*. 2017;2017:5849173.
12. Cavarzere P, Biban P, Gaudino R, Perlini S, Sartore L, Chini L, et al. Diagnostic pitfalls in the assessment of congenital hypopituitarism. *J Endocrinol Invest*. 2014;37(12):1201-9.
13. Wilson V, Mallipedhi A, Stephens JW, Redfern RM, Price DE. The causes of hypopituitarism in the absence of abnormal pituitary imaging. *QJM*. 2014;107(1):21-4.