



Hipoglicemia persistente con desorden del desarrollo sexual

Int. Martin Hafemann



Presentación del caso

Una mujer primigesta de 36 años da a luz a un bebé varón a las 39SDG por cesárea debido a que el trabajo de parto no progresó.

El período prenatal había transcurrido sin incidentes.

El neonato es vigoroso al nacer, con scores Apgar de 8 y 9 al minuto y 5 minutos, respectivamente.



Sin embargo...

Poco tiempo después del nacimiento, presenta taquipnea por lo que se refiere al Servicio de Urgencia.

En el examen físico, se encuentra en el percentil 15 de peso (2930 g), percentil 15 de longitud (48 cm) y percentil 50 de perímetro cefálico (34,5 cm), según las tablas de crecimiento de la OMS.

- La evaluación del distrés respiratorio mediante score de Silverman Anderson es 4/10, por lo que se le administra oxígeno a través de una cánula nasal de alto flujo.



- ▶ Se observa que está hipotónico y tiene características dismórficas en forma de orejas de implantación baja, paladar arqueado alto y testículos no descendidos bilaterales con micropene (longitud del pene estirado de 1,7 cm)



Estudios:

Hipoglucemia con un valor de glucosa en sangre de 36,7 mg/dl L (rango normal, 72,0–97,3 mg/dl)

Gases en sangre, screening de sepsis, hemocultivo, pruebas de función renal y electrolitos → En límites normales

Nivel de cortisol bajo de 1,6 mg/dl (rango normal, 6,2–18 mg/dL)

Nivel detectable de insulina de 4,59 mIU/L (rango normal, 2,6–24,9 mIU/L)

T4L baja de 0,78 ng/dL (rango normal, 2–4,0 ng/dL)

TSH inapropiadamente normal de 8.40 mIU/L (rango normal, 1–39 mIU/L).

*No se pudieron medir los niveles de hormona adrenocorticotrópica (ACTH).

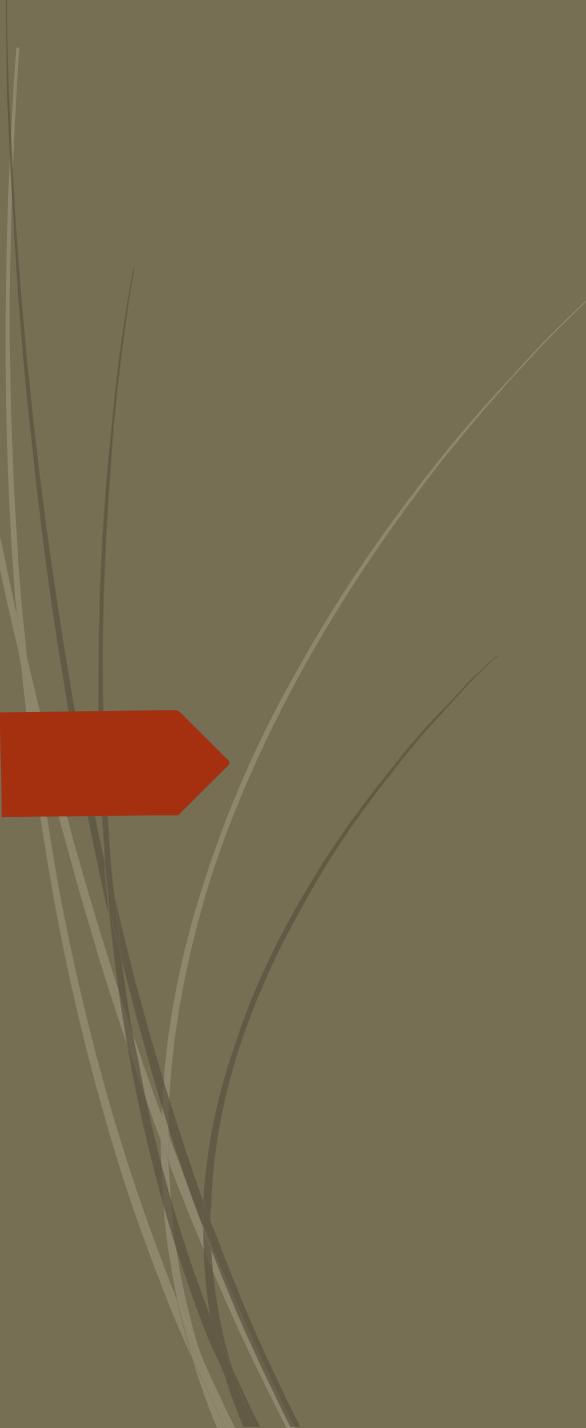
El bebé sigue teniendo episodios de hipoglucemia a pesar de las altas tasas de infusión de glucosa de 12 mg/kg/minuto → Se inicia terapia con Hidrocortisona



Sin embargo, continúa requiriendo una tasa de infusión de glucosa alta, por lo que se miden los niveles de la GH y se muestra que son inferiores a 0,05 ng/mL (rangos de referencia, 10 a 50 ng/mL).



El RN comienza con somatotropina, después de lo cual las infusiones de glucosa se reducen gradualmente.

- 
- ▶ **Presenta hiperbilirrubinemia no conjugada persistente ($> 18\text{mg/dL}$) con enzimas hepáticas normales sin ningún otro factor de riesgo desde el día 3 después del nacimiento.**
 - ▶ **Requiere fototerapia, que se suspende paulatinamente una vez iniciado el tratamiento con levotiroxina.**

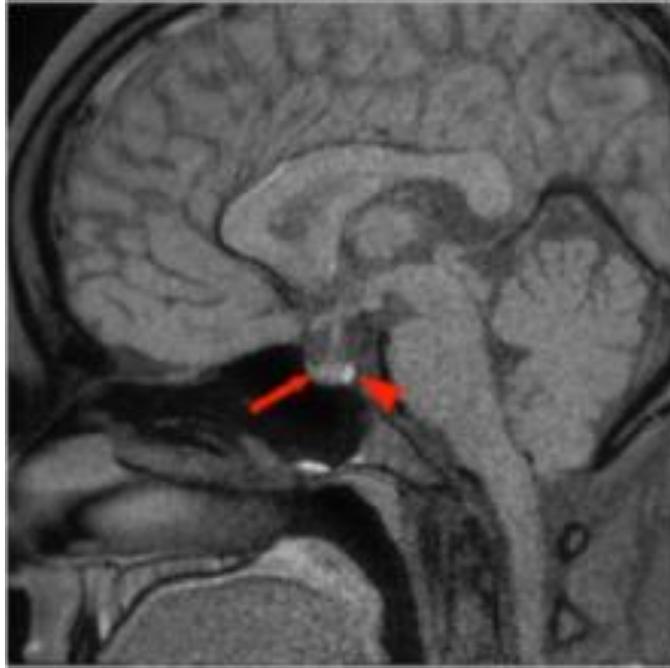


Con antecedentes de trastorno del desarrollo sexual, testículos no descendidos bilaterales y micropene, se miden los niveles de 17-hidroxiprogesterona y se encuentran normales.

El análisis de hibridación in situ con fluorescencia (FISH) sugiere un genotipo masculino.

La ecografía para localizar los testículos no es concluyente.

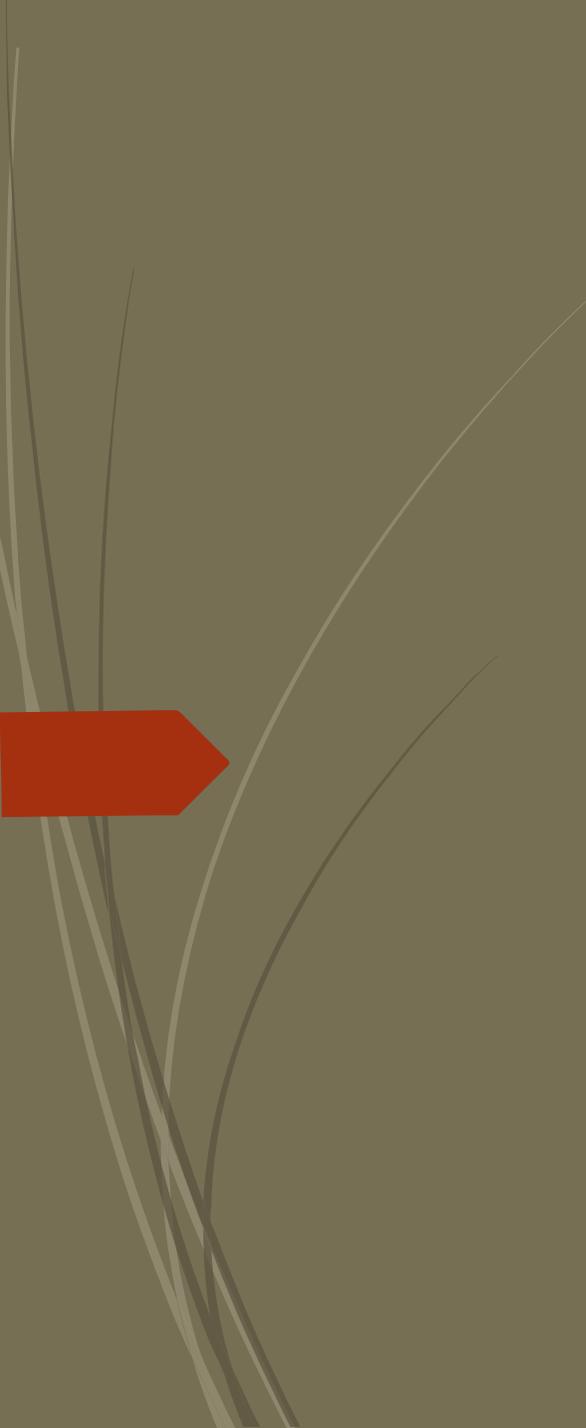
En una evaluación posterior, los niveles de hormona luteinizante (LH; $< 0,10$ UI/L), hormona estimulante del folículo (FSH; $< 0,10$ UI/L) y testosterona ($0,086$ nmol/L) están todos por debajo de los rangos de referencia normales.



- Se realiza una resonancia magnética nuclear (RMN) del cerebro debido a las múltiples deficiencias hormonales.
- La cual revela una silla turca pequeña con hipófisis anterior ausente/significativamente hipoplásica con infundíbulo ausente y una hipófisis posterior ectópica que se ve por detrás del quiasma óptico

Discusión

- ▶ El síndrome de interrupción del tallo hipofisiario (PSIS) es una entidad rara caracterizada por la tríada de:
 1. Hipoplasia o aplasia de hipófisis anterior
 2. Tallo hipofisiario delgado o ausente
 3. Hipófisis posterior ausente o ectópica.

- 
- **La etiopatogenia del PSIS no se comprende por completo.**
 - **El daño hipóxico perinatal a la hipófisis, el parto de nalgas y las mutaciones en varios factores de transcripción (PROP1, POU1F1, HESX1, LHX4) involucrados en la ontogénesis hipofisiaria han sido implicados en la literatura.**
 - **Sin embargo, más del 80% de los casos son esporádicos y no se identifica una base genética.**



Las características clínicas varían desde la deficiencia aislada de la GH hasta la deficiencia de múltiples hormonas hipofisarias.

Durante el período neonatal, además de la hipoglucemia refractaria, no son infrecuentes las convulsiones y la ictericia prolongada



Examen Físico:

- **Paladar hendido**
- **Hipoplasia del tercio medio facial**
- **Criptorquidia y Micropene**
- **En niños mayores presentan restricción del crecimiento y pubertad retrasada**
- **Los síntomas son severos en aquellos que se presentan en el período neonatal y a menudo se asocian con hipófisis anterior hipoplásica o ausente.**
- **Se comparó pacientes que tuvieron hipoglicemia vs restricción del crecimiento y se vió que los primeros presentaban un perfil hormonal y radiológico más severo**



En este
Paciente:

**Hipoglucemia
refractaria**

Ictericia prolongada

**Criptorquidia y
micropene**

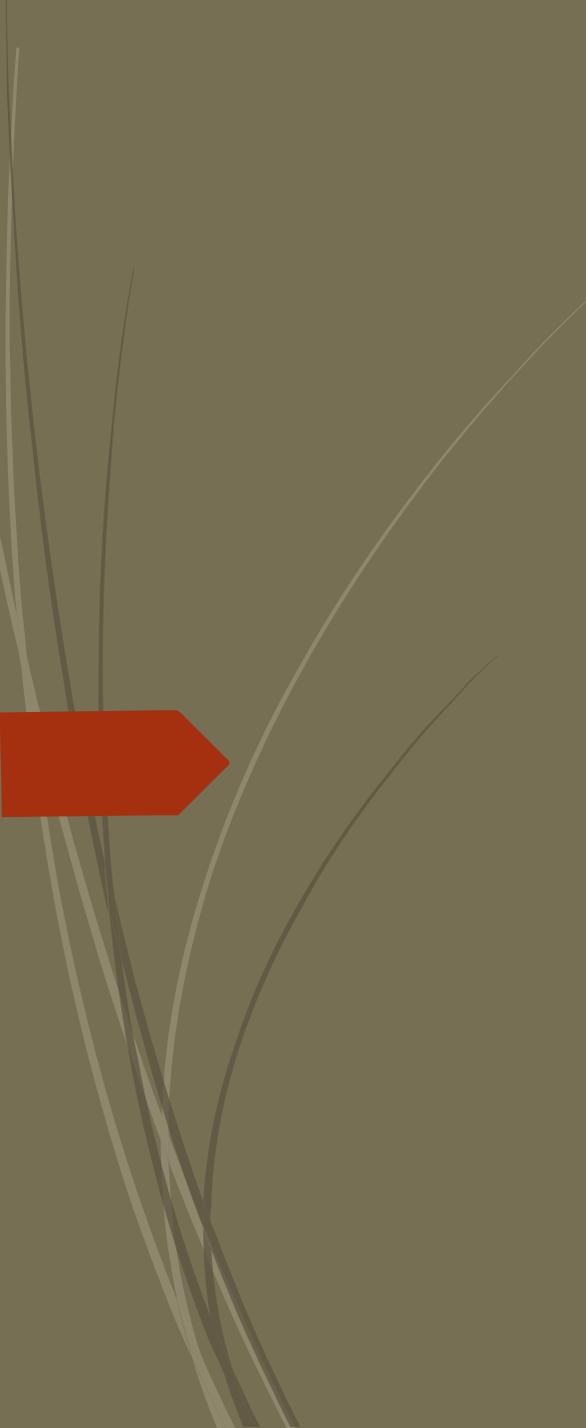


El dg de varias deficiencias de hormonas hipofisarias en RN es un desafío debido a los riesgos asociados con las pruebas de provocación.



Grimberg y sus colegas recomendaron que "la def GH debida a hipopituitarismo congénito se puede diagnosticar sin pruebas de provocación de GH en un RN con hipoglucemia que no alcanza una concentración sérica de GH superior a 5 mcg/L y que tiene deficiencia de al menos una hormona hipofisaria adicional y/o la tríada clásica de imágenes

- 
- ▶ **La criptorquidia bilateral y el micropene con valores por debajo de lo normal de LH, FSH y testosterona total apuntan a un diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrópico central.**
 - ▶ **Un nivel bajo de cortisol en la muestra crítica (< 2,2 mg/dL) durante la hipoglicemia, con ausencia de hiperpigmentación y anomalía electrolítica, es un indicio de insuficiencia suprarrenal central. Por lo general, es compatible con niveles bajos de ACTH**



Generalmente en el hipopituitarismo no se presenta con hiperinsulinismo, probablemente haya ocurrido por una mutación en el factor de transcripción FOXA2 (involucrado en desarrollo de páncreas e hipófisis).



Confirmación diagnostica

- **La resonancia magnética cerebral con estudios de contraste confirma el diagnóstico de PSIS (sd de interrupción del tallo hipofisiario).**
- **El manejo de PSIS tiene como objetivo reemplazar múltiples hormonas deficientes para un crecimiento apropiado.**



Diagnostico diferencial

- Deficiencia aislada de hormona de crecimiento (IGHD) con hipogonadismo hipogonadotrópico
- Formas genéticas de deficiencia combinada de hormona hipofisiaria (CPHD)
- CPHD con PSIS → Diagnostico Actual
- DSD (trastorno de desarrollo sexual)
- Hiperplasia suprarrenal congénita



Evolución del paciente

- ▶ **El RN comienza tratamiento con hidrocortisona, levotiroxina y somatotropina y es dado de alta después de 14 días de estadía en UCIN.**
- ▶ **Actualmente, está evolucionando bien y está siendo monitoreado por el desarrollo de otras deficiencias hormonales.**
- ▶ **El análisis genético está planificado.**



Lecciones para el médico

- ▶ **En un recién nacido que presenta una constelación de síntomas que consisten en:**
 - **Hipoglucemia persistente**
 - **Ictericia prolongada**
 - **criptorquidia y micropene**
 - ***Se debe solicitar una evaluación temprana de hipopituitarismo.**

- ▶ **La resonancia magnética del cerebro ayuda a confirmar el diagnóstico.**



Referencias

- ▶ Neoreviews_Febrero_2022_Vol23No.2
- ▶ A Case of Persistent Hypoglycemia with Disorder of Sex Development. Nisha Singh, DNB,* Kumar Ankur, MD, DNB,* Sanjeev Chetry, MD, DNB,* Aparna Prasad, DNB,* Swati Kanodia, MD† *Departments of Neonatology and Pediatric Endocrinology, Centre for Child Health BLK Superspeciality Hospital, New Delhi, India