



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**SÍNDROME COLESTÁSICO COMO PRIMER ESTIGMA
DE PANHIPOBITUITARISMO**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
SUBESPECIALIDAD EN ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA**

PRESENTA:

DRA. ANA PAOLA LÓPEZ LÓPEZ
Residente de Endocrinología Pediátrica del Instituto Nacional de
Pediatria. UNAM

TUTORA:

DRA. SLETZA LISSETE ARGUINZONIZ VALENZUELA



CIUDAD DE MÉXICO , 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

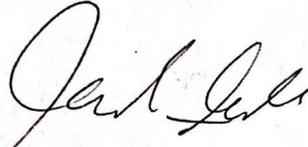
**SÍNDROME COLESTÁSICO COMO PRIMER ESTIGMA
DE PANHIPOPITUITARISMO**



DR. JOSÉ NICOLAS REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. CARLOS ROBLES VALDÉS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ENDOCRIOLOGÍA PEDIATRICA



DRA. SLETZA LISSETTE ARGUINZONIZ VALENZUELA
TUTOR DE TESIS

ÍNDICE

1.INTRODUCCIÓN.....	6
2.ANTECEDENTES	6
2.1 Generalidades de la hipófisis.....	6
2.1.1 Anatomía e histología.....	6
2.1.2 Irrigación.....	7
2.1.3 Desarrollo.....	7
2.1.4 Especialización celular.....	8
2.2 Hipopituitarismo.....	9
2.2.1 Etiología.....	9
2.2.1.1 Displasia septoóptica.....	11
2.2.1.2 Síndrome de interrupción del tallo hipofisario	11
2.3 Síndrome colestásico neonatal prolongado	12
2.4 Asociación entre hipopituitarismo y colestasis.....	14
2.4.1 Asociación entre ACTH y colestasis.....	15
2.4.2 Hormona de crecimiento y colestasis	15
2.4.3 Eje tiroideo y colestasis.....	16
2.5 Hipopituitarismo y alteraciones anatómicas	17
3 Planteamiento del problema	17
4 Pregunta de investigación	17
5 Justificación	18
6 Objetivo General.....	18
7 Objetivos Particulares.....	19
8 Clasificación del estudio	19
9 Materiales y Métodos	19
9.1 Población de estudio.....	19
9.2 Población elegible	20
9.3 Ubicación del estudio	20
9.4 Procedimiento.....	20
9.5 Criterios de selección	20
9.5.1 Inclusión.....	20
9.5.2 Exclusión	21
9.6 Cuadro de variables	21
9.7 Tamaño de muestra	26
9.8 Análisis estadístico	26
9.9 Interpretación de datos.....	26
10 Consideraciones éticas	26
11 Resultados.....	26
11.1 Características demográficas.....	26
11.2 Síndrome colestásico neonatal prolongado.....	27
11.3 Hipoglucemia.....	28
11.4 Hipopituitarismo: Deficiencias hormonales	28

11.4.1 Adenohipófisis.....	28
11.4.2 Neurohipófisis.....	30
11.5 Alteraciones clínicas.....	30
11.5.1 Alteraciones genitales.....	31
11.6 Alteraciones en métodos de imagen.....	31
11.7 Displasia septooptica.....	32
11.8 Relación entre alteraciones anatómicas cerebrales y deficiencias hormonales.....	33
11.9 Hallazgos histopatológicos de biopsia de hígado.....	33
12 DISCUSIÓN.....	34
13 CONCLUSIONES.....	37
14 BIBLIOGRAFÍA.....	38

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro 1.....	10
Cuadro 2.....	14

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.....	27
Tabla 2.....	29
Tabla 3.....	29
Tabla 4.....	30
Tabla 5.....	30
Tabla 6.....	31
Tabla 7.....	32
Tabla 8.....	33
Tabla 9.....	34

LISTA DE ABREVIACIONES

GH	Hormona de crecimiento
PRL	Prolactina
TSH	Hormona estimulante de tiroides
LH	Hormona luteinizante
FSH	Hormona folículo estimulante
ADH	Hormona antidiurética
ACTH	Hormona adrenocorticotropa
FGF	factor de crecimiento de fibroblastos
IGF 1	factor similar a la insulina 1
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation

RESUMEN

ANTECEDENTES: El hipopituitarismo congénito es una enfermedad poco frecuente en la población con una incidencia de 1 en 50000. El síndrome colestásico neonatal prolongado se presenta como primer estigma de panhipopituitarismo en un 10 a 35%. Ambas son entidades poco frecuentes sin embargo ponen en riesgo la vida de los pacientes. Entre las presentaciones clínicas se ha descrito la ictericia, hipoglucemias el macroorquidismo, criptorquidia, microorquidia y micropene.

JUSTIFICACIÓN : A pesar de que el hipopituitarismo tiene una incidencia relativamente baja comparada con otras patologías endocrinológicas, es una de las alteraciones que pone en peligro la vida de quien la padece y es una de las urgencias endocrinológicas pediátricas ya que incluye la deficiencia de ACTH y el hipotiroidismo central las cuales de no ser diagnosticadas y tratadas con anticipación ponen en peligro la vida del paciente. El síndrome colestásico neonatal prolongado puede ser el primer estigma de panhipopituitarismo por lo que dentro de los diagnósticos diferenciales de ésta entidad se debe incluir al panhipopituitarismo de manera pronta con el objetivo de evitar complicaciones.

OBJETIVO: Identificar la frecuencia de síndrome colestásico como primer estigma de hipopituitarismo en pacientes pediátricos, del INP, del 1 de enero del 2007 al 1 enero 2018.

METODOLOGÍA: Estudio tipo observacional, descriptivo, longitudinal y retrospectivo. El procedimiento consistió en la recolección de información de pacientes pediátricos diagnosticados con síndrome colestásico, atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría, en el periodo de enero 2007 a 1º enero 2018, se diseñó una hoja de recolección de datos, en la que se concentran las variables de estudio. Los datos para el llenado de la hoja de recolección se obtuvieron de los expedientes clínicos de pacientes pediátricos diagnosticados con síndrome colestásico neonatal prolongado, en el periodo de estudio, de hospitalización en el departamento de gastroenterología del INP. Se capturaron los datos recolectados de los formatos previamente descritos utilizando el programa estadístico SPSS (“Statistica Package for the Social Sciences”, versión 22). Para finalizar con un análisis estadístico de tipo descriptivo.

RESULTADOS: 10 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión, el género masculino fue el que predominó con un rango de edad de 1 mes a 5 meses. La hipoglucemia y la ictericia fueron los datos clínicos acompañantes más importantes. La deficiencia hormonal encontrada con más frecuencia fue la de TSH (100%). La alteración anatómica que se observó con mayor frecuencia fue hipoplasia de nervio óptico. En la biopsia de hígado el hallazgo que se repitió con mayor frecuencia fue

hepatitis neonatal de células gigantes.

CONCLUSIONES: El síndrome colestásico neonatal puede ser el primer estigma de presentación del panhipopituitarismo por lo cual es necesario sensibilizar tanto a neonatólogos como gastroenterólogos sobre la importancia de la sospecha diagnóstica y el inicio del abordaje de manera oportuna ya que al suplementar las deficiencias se resuelve el síndrome colestásico al mismo tiempo que se evita la realización de procedimientos invasivos en el abordaje de la colestasis.

1.INTRODUCCIÓN

La glándula pituitaria o hipófisis, situada en la silla turca que forma parte del esfenoides, es una glándula central que participa en el crecimiento, en la regulación del metabolismo y homeostasis, en la respuesta a estrés y en el eje reproductor, por lo que la disfunción de ésta glándula influye a nivel sistémico en casi todos los ejes hormonales. (1)

El hipopituitarismo congénito es una causa poco común de colestasis, por lo que esta asociación no es reconocida con facilidad. Los mecanismos por los cuales las deficiencias hormonales producen colestasis son inespecíficas y se ha tratado de explicar a través de diversas teorías o han sido descritos en ratones. Sin embargo existe la certeza de dicha asociación y debe ser uno de los diagnósticos diferenciales al abordar a un niño con colestasis, específicamente aquellos con el diagnóstico de síndrome colestásico neonatal prolongado.(1,2)

2.ANTECEDENTES

2.1Generalidades de la hipófisis

2.1.1 Anatomía e histología

La hipófisis o pituitaria se encuentra situada en una depresión del hueso esfenoides llamada silla turca. La hipófisis adulta pesa entre 400-900 mg y mide 13mm aproximadamente de diámetro transversal mayor, 6-9 mm de altura y 9 mm antero-posteriormente.(1)

Se compone de dos porciones anatómica y funcionalmente diferentes:

- 1.- Adenohipófisis, incluye al lóbulo anterior e intermedio (eminencia media)
- 2.- Neurohipófisis, correspondiente al lóbulo posterior. (2)

La adenohipófisis contiene cinco diferentes tipos de células:

- 1.-Somatotropos que secretan hormona de crecimiento (GH)
- 2.- Lactotropos, que secretan prolactina (PRL)
- 3.- Tirotropos secretadores de hormona estimulante de tiroides (TSH)
- 4.-Corticotropos, que secretan hormona adrenocorticotropa (ACTH)

5.-Gonadotropos, que secretan hormona luteinizante (LH) y foliculoestimulante (FSH). (3)

La eminencia media contiene melanotropos que secretan hormona estimulante de melanocitos la cual es producto de la proopiomelanocortina. (3)

La neurohipófisis está compuesta por los axones terminales de las células magnocelulares cuyo cuerpo se encuentra en los núcleos supraópticos y paraventriculares del hipotálamo; en ella se almacena oxitocina y hormona antidiurética (ADH). (1)

2.1.2 Irrigación

Las arterias hipofisiarias superiores ramas de la carótida interna forman una red capilar en la eminencia media del hipotálamo y forma la circulación porta hipofisiaria que irriga principalmente a la hipófisis anterior. La neurohipófisis es irrigada por las arterias hipofisiarias inferiores.(1)

2.1.3 Desarrollo

La hipófisis anterior se origina del epitelio de la orofaringe. En la cuarta semana de gestación se forma a partir de dicho epitelio la bolsa de Rathke. El lóbulo posterior se origina del techo del diencefalo (3)

Existen diferentes mecanismos moleculares que regulan el crecimiento y desarrollo de la hipófisis. La expresión de genes como Hesx1, Lhx3, Lhx4, Pitx 1,2, Prop 1, Pit 1 (*POUF1*), Tbx19, y GATA2 determinan y coordinan la diferenciación de la glándula pituitaria. En el diencefalo ventral se encuentra un centro regulador del crecimiento y desarrollo de la hipófisis conformado por BMP4, FGF8 (factor de crecimiento de fibroblastos 8) y FGF10 (factor de crecimiento de fibroblastos10). BMP4 induce la señalización para la formación de la bolsa de Rathke y los factores FGF son necesarios para la proliferación celular de la adenohipófisis. La vía de Sonic Hedgehog, en la cual se encuentran implicados factores de transcripción como SOX, T-box y GLI, actúa restringiendo el crecimiento de la hipófisis creando así un equilibrio. (2,3) En la figura 1 se resumen las vías implicadas en el centro regulador del desarrollo hipofisiario.

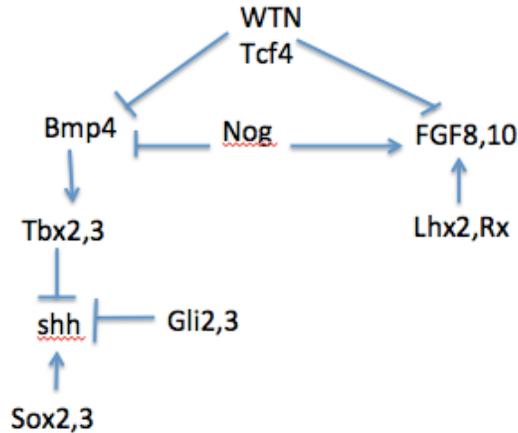


Fig 1 Centro regulador del desarrollo hipofisiario. Vías de señalización.

2.1.4 Especialización celular

A continuación se mencionan los genes y factores implicados en la especialización celular que dará origen a cada tipo de célula existente en la hipófisis.

WNT4 participa en la diferenciación de tirotropos y somatotropos.

POUF1 es el principal factor de transcripción para la formación de somatotropos lactotropos y tirotropos. (4)

PROP1 es un factor crítico para la activación de *POUF1P1* y de *NOTCH2* así como silenciador de *Hesx1* y *OTX2* (4,5)

Hesx 1 es el marcador molecular más temprano para la formación definitiva del primordio primario de la bolsa de Rathke. Su mutación se asocia a deficiencia aislada de hormona de crecimiento, deficiencia hormonal combinada y displasia septoóptica. (2,6)

GATA2, *SF1* juegan un rol importante en la diferenciación de los gonadotropos. Se expresa junto con la subunidad alfa de LH, FSH y TSH. (7)

En la figura 2 se resumen las vías por las cuales los factores de transcripción interactúan en la diferenciación celular.

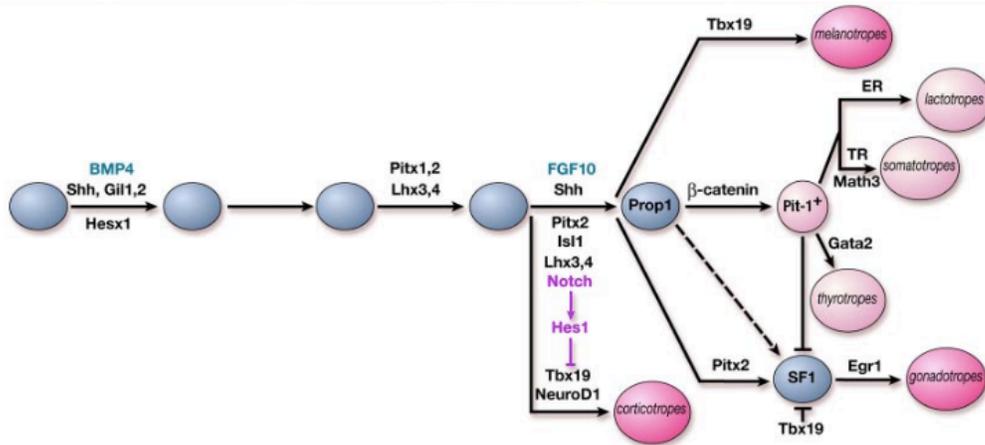


Figura 2 Factores de transcripción en el desarrollo de la hipófisis. Recabado de: doi:10.1152/physrev.00006.2006.

2.2 Hipopituitarismo

Se define como una disminución o pérdida de la función de la hipófisis, puede ser debido a disfunción hipotalámica o de la hipófisis.(1)

Cuando solo se afecta una de las hormonas secretadas por la hipófisis se llama deficiencia aislada, cuando se afectan dos o más hormonas se denomina deficiencia múltiple y si se encuentran disminuidas todas las hormonas secretadas por la hipófisis se denomina panhipopituitarismo cuya incidencia es 1 en 25,000 y la incidencia reportada en el periodo neonatal es de 1 en 50000. (2,8)

2.2.1 Etiología

La etiología del hipopituitarismo puede dividirse de manera general en congénitas y adquiridas.(9).

Las causas congénitas se dividen en dos grandes grupos:

- Deficiencias hormonales de la adenohipófisis que se asocian a malformaciones extrahipofisarias o malformaciones cerebrales visibles en resonancia magnética, como defectos de línea media o síndrome de interrupción del tallo hipofisiario. Son causados por alteración en la transcripción de genes que se expresan tempranamente, involucrados en el desarrollo del cerebro anterior, hipófisis, hipotálamo. (9)
- El segundo grupo incluye deficiencias hormonales pituitarias sin ser asociados a alteraciones estructurales cerebrales, lo cual se origina de alteraciones genéticas en aquellos factores de transcripción que se expresan de manera tardía en el desarrollo hipofisiario. El defecto genético más común dentro de éste rubro es la

de *PROP1*.(10)

GEN AFECTADO	FENOTIPO Y DEFICIENCIA
<i>ARNT2</i>	Alteraciones oculares ; deficiencias hormonales inconstantes diabetes insípida , anomalías renales.
<i>HESX1</i>	Deficiencia de GH , deficiencias hormonales; hypoplasia hipòfisis ; alteraciones en nervio óptico, dysplasia septoóptica; ectopia pituitaria posterior, hypoplasia de cuerpo calloso.
<i>LHX4</i>	Deficit de TSH GH OL LH FSH ACTH silla turca pequeña anormalidades del techo cerebral
<i>LHX3</i>	Deficit de TSH GH OL LH FSH ACTH silla turca pequeña anormalidades del techo cerebral
<i>POU1F1(PIT1)</i>	Déficit de TSH GH PL
<i>PROP 1</i>	Déficit TSH GH PRL FSH LH
<i>OTX1</i>	GH LH FSH
<i>KROX24</i>	GH LH FSH
<i>SOX 3</i>	Retraso mental hipopituitarismo, ligada al x Déficit de ACTH GH LH FSH TSH
<i>TPIT</i>	Deficiencia de ACTH

Cuadro 1 Genes implicados en hipopituitarismo

Los genes afectados en mayor medida son *PROP1*, *POU1F1*, *HESX1*, *LHX3*, *LHX4* (11)

2.2.1.1 Displasia septoóptica

Causa congénital más común de panhipopituitarismo 1:10,000 (12). Se define por la presencia de dos de las siguientes características:

a) Defecto de línea media (ausencia de septo pelucido o cuerpo calloso)

b) Hipoplasia de nervio óptico

c) Hipopituitarismo

30% de los pacientes con displasia septoóptica presentan la triada completa, 62% tiene alguna deficiencia pituitaria y 60% presenta ausencia de septo pelúcido.(13)

Diferentes factores se encuentran implicados en la etiología de esta entidad, dentro de los cuales están el uso de drogas y alcohol por la madre, existiendo genes implicados en las formas familiares, sobre todo *Hesx1* *SOX2* *OTX1* (10,14)

La relación entre las deficiencias hormonales y las alteraciones anatómicas en los pacientes con displasia septoóptica no es clara. En un estudio realizado en el Children's hospital de los Angeles se estudiaron a 178 pacientes diagnosticados con hipoplasia óptica, evaluando sus resonancias cerebrales y laboratoriales, encontrando que el hallazgo de malformaciones cerebrales no correlaciona de manera exacta con la presencia de hipopituitarismo. Pacientes que no presentaban alteraciones anatómicas además de la hipoplasia óptica llegaron a presentar hipopituitarismo. Concluyendo que todos aquellos pacientes con hipoplasia de nervio óptico bilateral o unilateral, deben ser considerados como de alto riesgo para padecer hipopituitarismo, a pesar de tener o no alteraciones anatómicas en la resonancia magnética cerebral (MRI).(15)

Las deficiencias hormonales pueden ser evidentes en el periodo neonatal sin embargo también pueden pasar asintomáticos hasta la edad escolar o pubertad.(16)

La deficiencia hormonal más común es de GH seguido por TSH. La disfunción hipotálamo-hipófisis suele presentarse antes de los dos años de edad por lo cual se recomienda realizar tamizaje cada 4 a 6 meses los primeros dos años de vida, posteriormente cada 6 meses hasta los 8 años de edad y cada año en la pubertad. (1)

2.2.1.2 Síndrome de interrupción del tallo hipofisiario

Se trata de un síndrome caracterizado por los siguientes hallazgos radiológicos(17)

- a) Ausencia de brillo (hiperintensidad) en neurohipófisis o ectopia de neurohipófisis
- b) Hipoplasia de adenohipófisis
- c) Ausencia de tallo hipofisiario (17,18)

Suelen ser esporádicos aunque se ha encontrado 5% en forma familiar. La incidencia es de 0.5/10000 nacidos vivos. La presentación pélvica aumenta el riesgo de que se presente ésta patología. (17,18)

Diferentes genes se han implicado en el desarrollo del síndrome tratado, entre ellos *HESX1*, *LHX*, *NKX2.1*, *RAX*, or *TBX3*. Además de alteraciones en las vías de señalización como WNT Notch y Shh. Por lo cual comparte ciertas características clínicas y anatómicas con la displasia septoóptica. Dentro de las características clínicas se encuentran ictericia y micropene que se presenta en conjunto con hipoglucemias.(17,19,20)

Estas se asocian a deficiencia aislada de GH sin embargo se han observado otras deficiencias hormonales dentro de las cuales se encuentran en orden descendente de asociación : LH, FSH, ACTH,TSH.(19)

2.3 Síndrome colestásico neonatal prolongado

2.3.1 Definiciones

- Síndrome Colestásico

Proceso en el que existe una disminución del flujo biliar, por una obstrucción a través del árbol biliar intra o extrahepático, que ocasiona aumento de la concentración sérica de los productos excretados en la bilis .(21)

-Neonatal

Se presenta en los primeros 90 días (3 meses) de vida. (22)

- Prolongado

Ictericia por más de 14 días,durante los primeros 90 días de vida. (21,22)

-Laboratorios

Bilirrubina directa >1mg/dl o > del 20% de las bilirrubinas totales cuando ésta es >de 5mg/dl y urobilinógeno > de 10 mmol/dl. Concentración de ácidos biliares 2-3 veces por arriba de lo normal. (22)

- Clínico

El paciente suele presentar coluria, acolia e ictericia.(21,22)

- Ictericia

La ictericia puede ser benigna en un neonato, se presenta hasta un 15% en las primeras dos semanas de vida, sin embargo tendrá que ser estudiada siempre que se presente de manera muy temprana (<24hr de vida) o persista por más de 2 semanas. Independientemente de que sea acompañada de acolia o coluria. (23)

La ictericia es clínicamente evidente cuando los valores de bilirrubina total se elevan por encima de 2.5 a 3 mg/dl (22)

La incidencia del síndrome colestásico neonatal prolongado es de 1:2500 nacidos vivos (23)

2.3.2 Etiología

Las causas del síndrome colestásico neonatal prolongado pueden ser agrupadas en 4 diferentes grupos, éstos se muestran en el cuadro 2.

La causa más común es la atresia de vías biliares (25.89%) y la hepatitis neonatal idiopática (26%).(24)

OBSTRUCTIVAS	METABÓLICAS	TÓXICA	ENDOCRINOLÓGICAS	INFECCIOSAS
-Atresia de vías biliares -Quiste de colédoco -Sx alagille -Enfermedad Caroli -Cholangitis esclerosante neonatal -Cholestasis progresiva familiar	-Fibrosis quística -Galactosemia -Tirosinemia tipo 1 -Sx Dubin Johnson -Sx de Rotor -Alteración en síntesis de ácidos biliares -Deficiencia A1AT -Alteración en transporte de bilirrubinas -Enfermedades peroxisomales	-Nutrición parenteral total -Anticonvulsivos	Panhipopituitarismo Hipotiroidismo Insuficiencia adrenal	TORCH Sepsis

Cuadro 2 Etiología de síndrome colestásico neonatal prolongado

2.4 Asociación entre hipopituitarismo y colestasis

El hipopituitarismo congénito con deficiencias hormonales múltiples ocurre en aproximadamente 1 en 53,000 nacidos vivos, la incidencia de colestasis neonatal e hipopituitarismo se desconoce, sin embargo se han realizado diversas publicaciones de diferentes centros pediátricos en donde se describe dicha asociación. (25)

Como hemos mencionado anteriormente el hipopituitarismo congénito es una rara entidad cuyo diagnóstico suele verse retrasado debido a que su presentación clínica es variable e inespecífica en ocasiones y las pruebas de laboratorio tienen una baja sensibilidad en el periodo neonatal.(26)

Dentro de los síntomas encontramos hipoglucemia aunado a ictericia, cuya asociación se ha observado en diversos estudios como los realizados por *Mauvais y cols 2016*, *Karnasakul y cols 2007*, *Braslavsky y cols 2011* entre otros. Además se han descrito alteraciones anatómicas de la línea media, oculares y craneofaciales aunado a micropene o criptorquidea en los pacientes masculinos.(20,25,26)

“Sheehan y cols establecieron que la deficiencia hormonal en el hipopituitarismo puede retrasar o inhibir la maduración de los mecanismos de transporte activo en el hígado o inhibir la síntesis y el flujo biliar promoviendo así la acumulación de ácidos biliares produciendo un efecto colestásico”(25)

Dentro de las deficiencias hormonales que se han implicado en la fisiopatología de la colestasis se encuentran principalmente y en orden de asociación, ACTH, GH, TSH.(27)

2.4.1 Asociación entre ACTH y colestasis

Se han estudiado 3 diferentes mecanismos por los cuales se sospecha que la deficiencia de ACTH y por lo tanto de cortisol y hormonas esteroideas se podrían relacionar con la presentación de colestasis: (20)

1.- Disminución del flujo biliar por la deficiencia de cortisol. Ésto se demostró cuando al realizar adrenalectomía en ratas se observó que el flujo biliar se veía afectado siendo resuelta mediante la suplementación de cortisol.(20)

2.-Disminución de la expresión de proteínas canaliculares transportadoras: e evidenció disminución de la expresión de las proteínas canaliculares transportadoras BSEP, MDR3, MRP2 involucradas en la secreción biliar. (20)

3.- Participación en la formación de hepatocitos y vías canalículares.”En experimentos realizados en ratas por *Shiojiri y cols.* reportaron que los hepatocitos inmaduros no se diferenciaban hacia células intraductales biliares sin la administración de dexametasona.” (28)

Vallette-Kasic y cols describieron 17 pacientes con mutación en *TPIT* que codifica a POMC (propiomelanocortina) y participa en la diferenciación de melanotropos y corticotropos, de los cuales 11 pacientes mostraron síndrome colestásico.(28)

2.4.2 Hormona de crecimiento y colestasis

Se ha propuesto que la hormona de crecimiento actúa en la regulación de Mrp2 que como hemos mencionado con anterioridad se encuentra involucrado en el transporte canalicular favoreciendo la excreción de bilirrubina y bromosulfoftaleina. Además de modular la síntesis de ácidos biliares. (20,26)

Se ha observado en biopsias de pacientes con deficiencia de GH una disminución del número y tamaño de los canalículos biliares. (25)

Otra forma en que la deficiencia de GH se relaciona con la colestasis y el daño

hepático es mediante la falta de producción de IGF1 por el hígado, ya que la forma circulante de ésta se produce 90% en dicho órgano mediante el estímulo de GH. (29)

La activación del receptor de IGF1 por IGF1 participa en la supervivencia celular y en la inhibición de la apoptosis. En un estudio realizado en ratones por *Drudi Metalli y cols 2007* se demostró que en la colestasis causada por la ligadura de conductos biliares en ratones, el sistema IGF1 y su vía de señalización PI3cinasa/Akt al ser activados, llevan a la proliferación de colangiocitos aumentando a su vez la resistencia a la apoptosis, influyendo en la determinación in vitro de la resistencia de los hepatocitos y coliangiocitos al daño citotóxico inducido por sales biliares. (29,39)

En ratas cirróticas, la administración de IGF-I recombinante a dosis bajas mejoró la función hepatocelular, la hipertensión portal y la fibrosis hepática, además de las manifestaciones clínicas extrahepáticas relacionadas con la cirrosis.(29)

Se ha sugerido que algunas enzimas hepáticas son dependientes de GH, entre ellas la glucoquinasa ornitina descarboxilasa.

En Buenos aires 2011 en un estudio realizado por *Braslavsky* se analizaron las características de 13 niños diagnosticados con hipoglucemia, síndrome colestásico neonatal prolongado con ictericia secundario a panhipopituitarismo en donde se encontró deficiencia de GH en 12 de 13 pacientes. En otras series como en la de *Karnsakul 2007* se encontró la misma deficiencia en 4 pacientes de 8 descritos. *Binder 2007* en Alemania reporta niveles bajos de IGF1 en 7 de 9 pacientes descritos.(25,26,31)

2.4.3 Eje tiroideo y colestasis

La deficiencia de hormonas tiroideas produce disminución en el flujo biliar debido a que existe una relajación insuficiente del esfínter de oddi, hipotonía de la vesícula biliar, así como alteraciones en la composición de la bilis, presentando una sobresaturación con colesterol.(31,32).

El receptor de hormonas tiroideas β y el receptor hepático $X \alpha$ interactúan para regular la síntesis del colesterol, ácidos biliares y la homeostasis energética (33,34)

En un estudio realizado en 2003 por *Lauk Karinen* se estudiaron 8 pacientes con

hipotiroidismo secundario a tiroidectomía por cancer, a quienes se le realizó gammagrama de vesicular biliar en donde se encontró retardo en su vaciamento.(35)

2.5 Hipopituitarismo y alteraciones anatómicas

Dentro de las alteraciones anatómicas que se relacionan en mayor medida a hipopituitarismo se encuentran aquellas que integran la displasia septoóptica (ausencia o hipoplasia de cuerpo calloso o septum pelucidum, hipoplasia de nervio óptico) y aquellas que integran el síndrome de interrupción del tallo hipofisario (tallo delgado, hipofisis posterior ausente o hipoplásica, hipoplasia o aplasia de la hipófisis anterior). (26)

Se conoce que la asociación entre las alteraciones anatómicas y funcionales, es decir la deficiencia de hormonas hipofisarias , se debe en la mayoría de los casos a alteraciones en los genes que intervienen en la diferenciación de la hipófisis.(4)

De manera histórica se ha descrito que los niños que son portadores de anomalías estructurales en la hipófisis e hipotálamo presentan en mayor medida fenotipos más severos de deficiencias hormonales múltiples. Sin embargo ha existido gran variabilidad en la prevalencia estimada de alteraciones anatómicas y la presencia de hipopituitarismo.(15,26)

En un estudio realizado en el Children´s Hospital en Los Angeles en 2017, Se concluyó que a pesar de que el presentar una malformación pituitaria es altamente sugestiva de alguna deficiencia hormonal ,en los pacientes que presentan hipoplasia de nervio óptico no se puede afirmar que de no encontrar alguna alteración estructural hipofisaria no se presentará una deficiencia hormonal. (15)

3 Planteamiento del problema

Actualmente la literatura refleja solo dos estudios referentes al hipopituitarismo aunado a síndrome colestásico; el realizado en 2007 por *G. Binder y cols y Wikrom Karnsakul y cols* ,sin embargo ninguno puntualiza éste síndrome como primer estigma de las deficiencias hormonales.

En nuestra población de estudio, el Instituto Nacional de Pediatría (INP) no se ha documentado información sobre el tema de estudio mencionado. Al conocer y difundir ésta relación se podrían evitar complicaciones relacionadas con el diagnóstico tardío de panhipopituitarismo y a la vez resolver de manera inmediata, con la sustitución hormonal adecuada, el síndrome colestásico neonatal prolongado.

4 Pregunta de investigación

¿Cuál es la frecuencia del síndrome colestásico como primer estigma de panhipopituitarismo, en pacientes pediátricos en el INP hospitalizados del período del

2007 al 2017?

5 Justificación

A pesar de que el hipopituitarismo tiene una incidencia relativamente baja comparada con otras patologías endocrinológicas, es una de las alteraciones que pone en peligro la vida de quien la padece y es una de las urgencias endocrinológicas pediátricas ya que incluye la deficiencia de ACTH y el hipotiroidismo central las cuales de no ser diagnosticadas y tratadas con anticipación ponen en peligro la vida del paciente.

En nuestra población de estudio y en pediatría en general existe escasa información en la literatura mundial y en el instituto nacional de pediatría no existe reporte alguno sobre la prevalencia del síndrome colestásico neonatal prolongado como primer estigma de hipopituitarismo, por lo que este estudio pretende determinar su frecuencia, presentación clínica, las alteraciones bioquímicas que presentan, así como describir el manejo terapéutico, esto con el fin de obtener información que facilite la identificación de dichas alteraciones de manera oportuna, con la finalidad de evitar complicaciones relacionadas con el déficit hormonal.

Con la descripción clínica de la muestra obtenida se podrán identificar alteraciones fenotípicas que hagan sospechar en el primer nivel de atención algún defecto en el eje hipotálamo hipófisis, permitiendo la oportuna referencia al segundo nivel de atención en donde contando con las herramientas bioquímicas necesarias podrán descartar o diagnosticar el síndrome colestásico aunado a panhipopituitarismo haciendo posible la referencia inmediata al tercer nivel de atención en donde se deberá instaurar el tratamiento adecuado según las deficiencias encontradas resolviendo así la sintomatología, evitando con esto complicaciones incluso mortales para los niños.

Este trabajo formará parte de las escasas investigaciones que esclarezcan la relación existente entre el síndrome colestásico neonatal prolongado y el panhipopituitarismo, principalmente la frecuencia con la que se encuentran de manera paralela, que tomados en cuenta de manera conjunta podrán orientar en a la toma de decisiones no solo de manera interinstitucional si no generalizada.

6 Objetivo General

Identificar la frecuencia de síndrome colestásico como primer estigma de hipopituitarismo en pacientes pediátricos, del INP, del 1 de enero del 2007 al 1 enero 2018.

7 Objetivos Particulares

1.- Identificar a los pacientes con síndrome colestásico neonatal prolongado en el periodo mencionado.

En la población de estudio:

2.- Determinar la frecuencia de deficiencias pituitarias.

3.- Describir las características demográficas (edad, género).

4.- Describir las características clínicas

5.- Determinar los principales hallazgos en estudios de imagen (resonancia usg etc)

6.-Identificar las diferentes deficiencias hormonales asociadas con el síndrome colestásico neonatal prolongado.

7.-Determinar las características histológicas en biopsias de Hígado. de la muestra obtenida.

8.- Describir el perfil farmacológico. manejo terapeutico de los pacientes con sindrome colestásico e hipopituitarismo.

8 Clasificación del estudio

Estudio Transversal

- a. Por Intervención: Observacional
- b. Por direccionalidad: Retrospectivo
- c. Por seguimiento: Transversal
- d. Por fuente de datos: Retrolectivo
- e. Por análisis: Descriptivo.
- f. Por comparación: Concurrente
- g. Por tipo de muestra: Heterodémica
- h. Por muestreo: Probabilístico
- i. Por asignación: No probabilístico
- j. Por observación: Abierto

9 Materiales y Métodos

9.1 Población de estudio

Pacientes pediátricos con síndrome colestásico neonatal prolongado asociado a hipopituitarismo

9.2 Población elegible

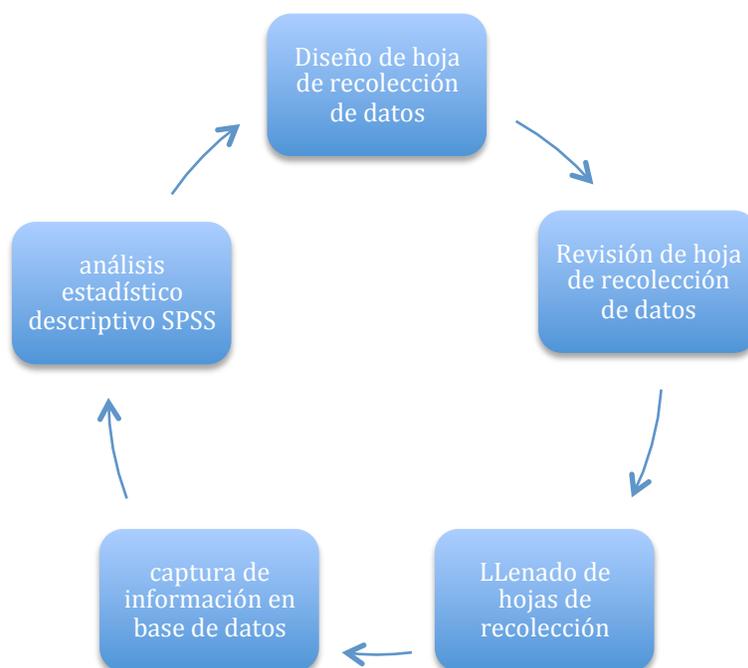
Pacientes con síndrome colestásico neonatal prolongado asociado a hipopituitarismo del INP, en edades de 0 a 3 años, que cuenten con expediente completo y que se hayan encontrado hospitalizados entre el 1 de enero del 2007 al 1 enero 2018.

9.3 Ubicación del estudio

Departamento de endocrinología pediátrica Instituto Nacional de pediatría

9.4 Procedimiento

Se incluirán pacientes que cumplan criterios en el periodo de estudio mencionado , para posteriormente capturar la información proveniente de los expedientes clínicos, electrónicos para posteriormente en una base de datos realizar el análisis estadístico descriptivo mediante el software SPSS (“Statistica Package for the Social Sciences”, versión 22).



9.5 Criterios de selección

9.5.1 Inclusión

- Pacientes de 0 a 3 años de edad.
- Pacientes que fueron diagnosticados con síndrome colestásico neonatal prolongado.

- c) Pacientes que además de síndrome colestásico contaran con deficiencias hormonales pituitarias.

9.5.2 Exclusión

- a) Pacientes que no fueron diagnosticados en el INP.
 b) Pacientes que no contaran con expediente completo.
 c) Pacientes que no contaran con niveles de bilirrubina .

9.6 Cuadro de variables

Variable	Tipo	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad de medición
Género	Nominal	Del latín <i>genus / generis</i> , agrupación de los seres vivos, según características que comparten entre ellos.	1.-Masculino 2.-Femenino	Femenino, masculino
Edad	cuantitativa	Del latín <i>aetas</i> refiere al tiempo transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo.	Años, meses y/o días cumplidos	Años, meses, días

Procedencia	Nominal	Lugar de nacimiento.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Aguascalientes 2. Baja California 3. Baja California Sur 4. Campeche 5. Coahuila 6. Colima 7. Chiapas 8. Chihuahua 9. Distrito Federal 10. Durango 11. Guanajuato 12. Guerrero 13. Hidalgo 14. Jalisco 15. México 16. Michoacán 17. Morelos 18. Nayarit 19. Nuevo León 20. Oaxaca 21. Puebla 22. Querétaro 23. Quintana Roo 24. San Luis Potosí 25. Sinaloa 26. Sonora 27. Tabasco 28. Tamaulipas 29. Tlaxcala 30. Veracruz 31. Yucatán 32. Zacatecas 	Entidad federativa
Hallazgos clínicos	nominal	Evidencias a la exploración física	<ol style="list-style-type: none"> 1. nistagmus 2. alteración de línea media 3. sin alteración 4. Otras 	Nistagmus alteraciones de línea media, sin alteraciones, otras.
IRM	Nominal	Imagen por resonancia magnética, o imagen por resonancia magnética nuclear (NMRI, por sus siglas en inglés) es una técnica no invasiva que utiliza la	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hipoplasia de ambos nervios óptico 2. Hipoplasia nervio óptico unilateral 3. Displasia septooptica 4. Ausencia de cuerpo calloso 5. Hipoplasia hipófisis 	Hipoplasia Displasia ausencia

		exposición del cuerpo a un campo magnético para obtener información sobre la estructura y composición del cuerpo a analizar		
Revisión oftalmológica	nominal	Es el resultado de la inspección del fondo de ojo del paciente	1.- hipoplasia de nervio óptico bilateral 2. hipoplasia nervio óptico bilateral 3.-sin alteración 4.-otras	hipoplasia de nervio óptico bilateral hipoplasia nervio óptico bilateral sin alteración otras
Ictericia	nominal	Coloración verdosa/amarilla de la piel	1.- presente 2.- ausente	Presente ausente
Longitud pene	cuantitativa	Medición a lo largo del pene	cm	Cm
Índice de volumen peneano	cuantitativa	Índice que se obtiene del producto del cuadrado de la circunferencia peneana por la longitud entre la constante 12.5664	Continua (0 a infinito)	IVP
Z de índice de volumen peneano	cuantitativa	Número de desviaciones estándar que hay por encima o por debajo de la media de IVP poblacional	Continua (0 a infinito)	Puntuación ZIVP
Volumen	cuantitativa	Volumen de una elipse ,	Continua (0 a infinito)	Cm ³

testicular		figura geométrica similar al tejido gonadal masculino		
Z volumen testicular	Cuantitativa	Número de desviaciones estándar que hay por encima o por debajo de la media de volumen testicular poblacional	Continua (0 a infinito)	Puntuación Z de volume testicular
ACTH	Cuantitativa	Hormona polipeptídica, producida por la hipófisis y que estimula a las glándulas suprarrenales	pmol/ml	pmol/ml
Cortisol	Cuantitativa	Hormona esteroidea contrarreguladora	microgr/dl	microgr/dl
Hormona de crecimiento (GH)	Cuantitativa	Hormona peptídica contrarreguladora, estimulante de crecimiento	ng/ml	ng/ml
Factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF1)	Cuantitativa	Proteína similar a la insulina secretada por el estímulo de GH sobre el Hígado	ng/ml	ng/ml
proteína 3 de unión al factor de crecimiento parecido a la insulina (IGFBP3)	Cuantitativa	Proteína de unión de factores similares a la insulina que prolonga la vida media de éstos entre otras funciones	microgr/ml	microgr/ml
Insulina	Cuantitativa	Hormona polipeptídica anabólica secretada por	uU/ml	uU/ml

		el páncreas		
Hormona estimulante de tiroides TSH	Cuantitativa	Hormona producida por la hipófisis la cual provoca producción de hormonas tiroideas por la tiroides	mU/ml	mU/ml
Tiroxina libre T4L	Cuantitativa	Fracción de tiroxina que no se une a proteínas	ng/dl	ng/dl
Hormona luteinizante LH	Cuantitativa	Hormona gonadotrópica secretada por la adenohipófisis capaz de insucir esteroidogénesis, implicada en la reproducción y pubertad	mUI/ml	mUI/ml
Hormona folículo estimulante FSH	Cuantitativa	Hormona gonadotrópica secretada por la adenohipófisis (glicoproteína) implicada en la reproducción y pubertad	mUI/ml	mUI/ml
Prolactina	Cuantitativa	Hormona peptídica secretada por adenohipófisis	ng/ml	Ng/ml
Bilirrubina total	Cuantitativa	pigmento biliar de color amarillo anaranjado que resulta de la degradación de la hemoglobina de los glóbulos rojos	mg/dl	mg/dl

Bilirrubina directa	Cuantitativa	Bilirrubina conjugada con ácido glucorónico soluble en agua.	mg/dl	mg/dl
---------------------	--------------	--	-------	-------

9.7 Tamaño de muestra

Se tomarán todos los casos reportados con diagnóstico de síndrome colestásico (cie) reportados en el periodo de estudio. Por lo que el tamaño de la muestra es a conveniencia en consideración de que el estudio es retrospectivo y se pretende obtener toda la población posible para su descripción.

9.8 Análisis estadístico

univariada y bivariada

9.9 Interpretación de datos

Los datos serán expresados en porcentaje y en frecuencia dependiendo del número de casos del total de la población estudiada.

El análisis bivariado será descriptivo estableciendo la frecuencia de casos en más de dos variables.

10 Consideraciones éticas

Todos los datos ocupados serán resguardados

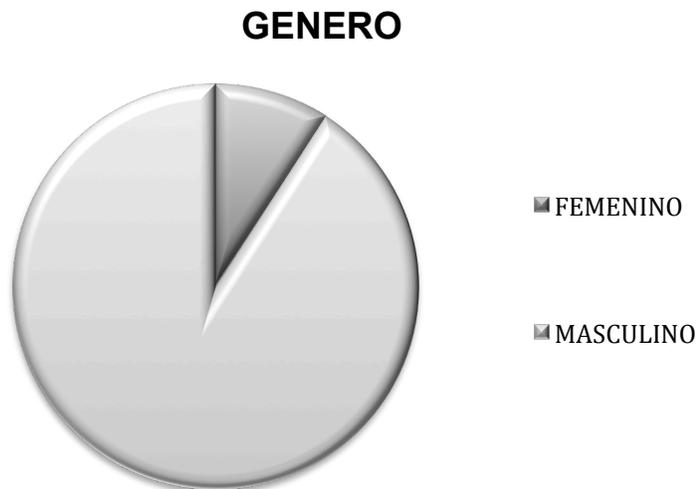
11 Resultados

De 90 pacientes pediátricos con diagnóstico de Síndrome colestásico neonatal prolongado (CIE 10 de A27.0 K74 E80.5), admitidos en el Servicio de Gastroenterología del INP del 1 de enero de 2007 al 1 de enero del 2017, se revisaron los expedientes y se seleccionaron aquellos que contaran con el diagnóstico de hipopituitarismo establecido de manera formal en el expediente, además se revisaron los laboratorios de su internamiento y se incluyeron aquellos con deficiencias pituitarias. Considerando lo anterior 10 pacientes cumplieron criterios de inclusión para este estudio.

11.1 Características demográficas

El género predominante fue el masculino con 90% (n=9, Gráfica 1), en cuanto a la edad más frecuente fue menor de un año (n=10) con un rango de edad de 1 mes a 5 meses (gráfica 1)

Gráfica 1 Distribución de población por sexo



11.2 Síndrome colestásico neonatal prolongado

La media de los niveles de la bilirrubina total fue de 12.28 mg/dL (rango 4.95 to 20.2 mg/dL), la media del valor de bilirrubina directa corresponde a 6.90 mg/dL (rango 3.04 to 11.40 mg/dL).(Tabla 1)

Tabla 1 Niveles de bilirrubinas en suero

Paciente	Bilirrubina Total mg/dl	Bilirrubina Directa mg/dl
1	19.46	10.8
2	11.6	6.4
3	5.8	3.6
4	20.2	6.4
5	13	8
6	14	7
7	4.95	3.04

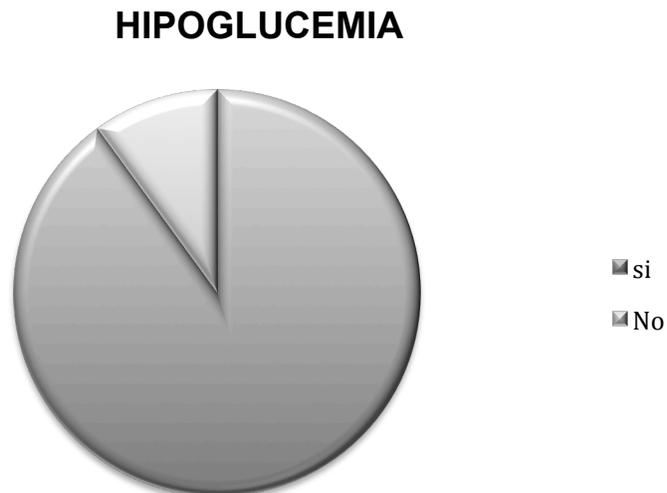
8	6.6	5.3
9	15.2	11.4
10	12.04	7.04

De los signos clínicos de colestasis solo 1 paciente mostró historia de acolia. En cuanto a ictericia 9 de los 10 pacientes cursaron con ella. En todos los pacientes se determinó hepatomegalia a la exploración física.

11.3 Hipoglucemia

la hipoglucemia como dato acompañante de colestasis se presentó en 90% (n=9) (Gráfica 2)

Gráfica 2 Hipoglucemia como dato acompañante de colestasis



11.4 Hipopituitarismo: Deficiencias hormonales

11.4.1 Adenohipófisis

Dentro de las deficiencias hormonales se clasificaron como panhipopituitarismo 60% (n=6). El resto de pacientes presentaron por lo menos una deficiencia hormonal, dentro de las cuales la más frecuente corresponde a hipotiroidismo central (TSH) 100% seguida por deficiencia de GH 90% (n=9 tabla 2).

La media de T4L fue 0.76 ng/dl (rango 0.7-1 ng/dl), la media de TSH 3.77 mcU/ml (rango 2.03-7.31 mcU/ml).

La media de ACTH 24.33 pcg/ml (rango 13-47 pcg/ml), la media de cortisol fue 4.5 mcg/dl (rango 0.9 . 20.3mcg/dl)

En cuanto al eje gonadotropo el 60% (n=6) presentó deficiencia den la secreción de FSH y/o LH.

Tabla 2 Deficiencias hormonales

PACIENTE	GH	TSH	ACTH	GONADOTROPO	PRL
1	✓	✓	✓	✓	
2	✓	✓	✓	✓	✓
3	✓	✓	✓	✓	
4	✓	✓	✓	✓	
5	✓	✓	✓		
6	✓	✓		Sin datos	
7	✓	✓	✓	✓	
8	✓	✓	✓	✓	
9	✓	✓			
10		✓	✓		

11.4.1.1 Deficiencia de Hormona de crecimiento

Se midió IGF1 IGFBP3, GH en hipoglucemia y en algunos pacientes GH basal.(tabla 3 y 4)

Tabla 3 Valores de IGF1 e IGFBP3 y su desviación estandar según la edad del paciente

Paciente	IGF1 ng/ml	DS IGF1	IGFBP3 mcg/ml	DS IGFBP3
1	<25	-2,-3	0.53	-3
2	<25	-2,-3	0.80	-2,-3
3	<25	-2,-3	1.04	-2
4	<25	-2,-3	1.4	0,-1
5	29.9	0,+1	1.6	0,-1
6	<25	-2,-3	0.7	-3

7	33	0,+1	1.3	-1,-2
8	15	-1,0	0.51	-3
9	15	-1,0	0.96	-2,-3
10	26	-1,0	1.80	0

Tabla 4 GH basal y GH en hipoglucemia

Paciente	GH BASAL	GH EN HIPOGLUCEMIA
1	2.7	-
2	1.3	-
3	2.2	-
4	-	-
5	2.3	2.3
6	-	-
7	2.4	2.4
8	3.4	3.4
9	-	-
10	-	-

11.4.2 Neurohipófisis

Se realizó el diagnóstico de diabetes insípida en un paciente mediante prueba de deshidratación.

11.5 Alteraciones clínicas

De los 10 pacientes 1 tuvo a la exploración física alteración de la línea media la cual fue úvula pequeña.

Se realizó exploración oftalmológica a la totalidad de pacientes y se evidenciaron 50% (n= 5) pacientes con hallazgos anormales (tabla 5)

Tabla 5 alteraciones en la exploración oftalmológica

PACIENTE	ALTERACIONES OCULARES
1	Hipoplasia de nervios ópticos y de mácula
3	Hipoplasia nervio óptico bilateral nistagmus
5	Hipoplasia nervio óptico bilateral
6	Nistagmus
8	Hipoplasia nervio óptico bilateral
10	Hipoplasia de nervio óptico bilateral retinitis, Nistagmus

Tan solo 1 paciente cursó con hipoacusia profunda bilateral el resto con audición normal. Al buscar la presencia de alteraciones cardiacas se encontraron 2 pacientes,

ambos con persistencia del conducto arterioso (PCA) aunado a comunicación interauricular (CIA).

11.5.1 Alteraciones genitales

Se realizó somatometría del pene y testículos en 8 pacientes (de 9 masculinos) de los cuales se clasificaron 4 con micropene y testículos pequeños para la edad. (tabla6)

Tabla 6 somatometría genital

PACIENTE	LONG PENE cm	CIRC PENE cm	ZIVP	ZTD	ZTI
1	4.2	3.8	-0.25	-2	-2.37
2	1.4	3	-2.3	-2.43	-2.34
3	2.5	3.5	-1.3	-1.7	-1.9
4	2.5	2.8	-2	Canal inguinal	-2.30
5	3.8	3.8	-1.1	-2.43	-2.31
6	2.2	2.5	-2.1	-2.07	-2.37
8	5	4.9	1.3	-	-
9	4	4	0.36	0.13	0.40
10	4	4	0.7	-2.5	-2.5

11.6 Alteraciones en métodos de imagen

Se llevaron a cabo resonancia magnética cerebral en 9 pacientes, en aquel que no se realizó este estudio contaba con USG transfontanelar. La malformación que se observó en mayor medida fue hipoplasia de hipófisis. (tabla 7)

Tabla 7 malformaciones cerebrales por imagen

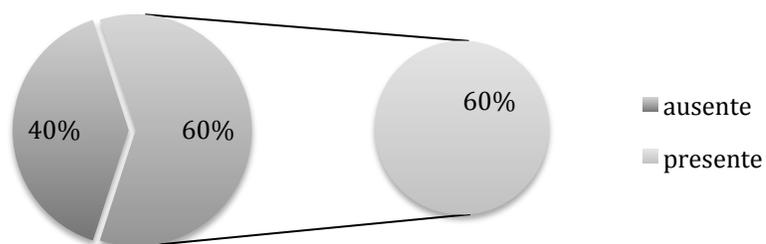
MALFORMACIÓN	N	%
Hipoplasia de NO bilateral	5	50%
Hipoplasia NO unilateral	1	10%
Hipoplasia hipófisis	6	60%
Ectopia neurohipófisis	2	20%
Ausencia neurohipófisis	2	20%
Ausencia septum pellucidum	4	40%
Hipoplasia de tallo hipofisiario	1	10%
Ausencia de tallo hipofisiario	1	10%

11.7 Displasia septooptica

El 60% (n=6) contó con criterios de displasia septooptica (gráfica 3) de éstos se clasificaron con panhipopituitarismo 4 pacientes.

Gráfica 3 pacientes con Displasia septooptica

DISPLASIA SEPTOÓPTICA



La relación encontrada con mayor en los pacientes con displasia septooptica fue la de hipoplasia de nervio óptico bilateral con ausencia de septum pellucidum y la presencia de deficiencias hormonales.

11.8 Relación entre alteraciones anatómicas cerebrales y deficiencias hormonales

Solo un paciente no contó con alteraciones anatómicas por imagen, en el resto se evidenció al menos una malformación anatómica que se relacionó con una o varias deficiencias hormonales.(tabla8)

Tabla 8 alteraciones anatómicas por imagen en relación con deficiencias hormonales

Alteración anatómica	n	Deficiencia GH(n)	Deficiencia TSH(n)	Deficiencia Gonadotropo(n)	Deficiencia ACTH(n)	Deficiencia AVP(n)
Hipoplasia nervio óptico bilateral	5	4	5	3	5	1
Hipoplasia de hipófisis	6	6	6	4	5	0
Ectopia de neurohipófisis	2	2	2	0	2	0
Ausencia de neurohipófisis	2	1	2	0	1	1
Ausencia de septum pellucidum	4	3	4	1	3	1
Hipoplasia de tallo hipofisario	1	1	1	1	1	0
Ausencia de tallo hipofisario	1	1	1	1	1	0

11.9 Hallazgos histopatológicos de biopsia de hígado

En 9 pacientes se realizó biopsia de hígado al diagnóstico, en un paciente se realizó biopsia sin embargo no se contó con material suficiente para reporte, en éste último se realizó autopsia debido a que falleció durante su internamiento. (tabla 9)

Tabla 9 reporte de biopsias hepáticas

PACIENTE	RESULTADO DE BIOPSIA
1	Hepatitis neonatal de células gigantes, activa y con fibrosis.
2	Hepatitis neonatal de células gigantes con fibrosis portal activa
3	Hepatitis neonatal de células gigantes activa con fibrosis portal y lobulillar extensa
4	Hepatitis neonatal de células gigantes con fibrosis portal moderada. Fibrosis pericelular leve. Hemosiderosis moderada
5	hepatitis neonatal de cels gigantes con lipofushinosis y hemosideros
6	Conductos aumentados en número. Con la tinción de Masson se observa fibrosis leve. El lobulillo hepático muestra células gigantes multinucleadas con colestasis intracitoplásmica focal y canalicular.
7	Células gigantes granulomas
8	Colestasis
9	Hepatitis portal crónica con colestasis intracitoplasmática y canalicular con focos de necrosis lobulillar y fibrosis grado I algunos hepatocitos de celulas gigantes
10	Hepatitis neonatal de células gigantes con colestasis intracelular e intracanalicular acentuada.

12 DISCUSIÓN

El síndrome colestásico como primer estigma de panhipopituitarismo es un dato de utilidad para diagnosticar de manera oportuna deficiencias hormonales que ponen en riesgo la vida de los pacientes, en la literatura mundial ésta relación tiene una incidencia variable que va de 10 a 35%, en nuestro estudio se encontró que el 11% de los pacientes diagnosticados con síndrome colestásico a su ingreso resultó contar con panhipopituitarismo. La serie más grande relacionada a nuestro tema de estudio cuenta

con 9 pacientes descritos, por lo que nuestra serie es la más grande hasta el momento. (2,31, 36)

En los estudios reportados predominó el sexo masculino al igual que en este trabajo. (31,36)

A pesar de que la deficiencia de ACTH ha sido la deficiencia hormonal descrita con mayor frecuencia como causa directa de la colestasis en el hipopituitarismo, en nuestro estudio encontramos que el paciente en el que se encontró el nivel de bilirrubina directa más elevado y con mayor porcentaje de ésta en relación a la bilirrubina total, no contaba con deficiencia de ACTH ni con deficiencia adrenal primaria. Por lo que es importante definir el rol de otras deficiencias hormonales hipofisarias en el mecanismo fisiopatológico de la colestasis. Como son la deficiencia de GH y TSH así como las hormonas implicadas en los ejes hormonales en los que éstas dos participan ya que todos los pacientes con niveles más altos de bilirrubina directa contaron con estas 2 deficiencias. (20,31,36, 37)

Al evaluar el eje de la hormona de crecimiento solo se midió el valor de GH en hipoglucemia en 3 pacientes, en el resto de los deficitarios el diagnóstico fue establecido de acuerdo a los niveles de IGF 1 aunado a IGFBP3 y GH basal así como presencia de falla para crecer, aunque para un diagnóstico más preciso hubiera sido ideal contar con la medición en hipoglucemia o con prueba de GH ya que los pacientes no se encontraban durante el periodo neonatal, momento en el cual es posible realizar el diagnóstico de deficiencia de GH con la medición aislada de ésta. Lo anterior es sugerido a pesar de que la guía de deficiencia de hormona de crecimiento publicada por la sociedad de endocrinología pediátrica americana en 2016 propone que no es necesario realizar una prueba de estimulación de GH en aquellos pacientes que cuenten con los siguientes tres criterios: criterios auxológicos, defectos anatómicos que impliquen a la hipófisis y por lo menos una deficiencia de hormonas pituitarias adicional. La sugerencia de contar con una medición de GH en hipoglucemia o prueba de estimulación de GH es hecha en base a que la propuesta antes mencionada se realiza con una evidencia grado 2 (baja) de acuerdo al sistema GRADE(Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation) (38, 39)

La deficiencia hormonal encontrada con mayor medida en nuestro estudio fue la de TSH coincidente con el estudio realizado por *Cemeroglu en 2017* sin embargo éste solo evaluó a pacientes con displasia septoóptica, en otras series es reportada como primer lugar en frecuencia la deficiencia de GH la cual fue segunda en nuestro caso. (16,25,31)

La hipoglicemia suele ser un signo mencionado como acompañante a la deficiencia de GH sin embargo también puede ser reflejo de deficiencia de cortisol o ACTH. En este estudio la deficiencia de ACTH se determinó con medición de ésta a las 8 am observando la relación con los niveles de cortisol, en el paciente 6 quien cursó con

hipoglicemia se determinó un nivel a las 8 am de cortisol en el límite para diagnosticar deficiencia de cortisol, por lo que en dicho paciente la prueba con ACTH hubiera sido de utilidad para determinar la deficiencia del eje sin embargo en nuestro hospital no se cuenta con los recursos para ser realizada.(39,40)

Es importante enfatizar la importancia de la determinación de LH y FSH en los pacientes con síndrome colestásico y sospecha de hipopituitarismo recordando que la mayoría de los pacientes con esta sospecha se encuentran en la ventana de edad para evaluar la minipubertad. (41)

La importancia de la somatometría completa en la evaluación endocrinológica viene al tema en esta sección ya que gracias a ésta es posible la evaluación tanto del eje gonadotropo como el del crecimiento. En nuestros pacientes se evidenció la presencia de micropene y de testículos pequeños para la edad aunado a deficiencia o niveles bajos de LH y FSH. Éstas alteraciones al examen físico junto con hipoglicemia y colestásis deben hacer sospechar de deficiencias pituitarias, en la literatura mundial se reporta que solo 23% son diagnosticados con estas alteraciones posnatales en el periodo neonatal por lo que se deberá sensibilizar a todas aquellas especialidades médicas en contacto con los pacientes en el periodo neonatal para que puedan ser detectados en mayor medida. (25,40)

A pesar de que de manera histórica los defectos de línea media en la exploración física han sido relacionados con la posibilidad de encontrar deficiencias hormonales pituitarias, en nuestro estudio solo un paciente se encontro con hipoplasia de úvula. Lo que sugiere que a pesar de no contar con alteraciones de la línea media no es posible descartar la precencia de alguna deficiencia hormonal. (4,8,9)

La exploración oftalmológica es importante en éste tipo de pacientes ya que en la mayoría de los pacientes se encontró alguna anomalía y la más frecuente fué la hipoplasia de nervio óptico que se vió relacionada con la presencia de alteraciones anatómicas cerebrales, lo cual coorelaciona con los hallazgos de otros estudios como el publicado por *Garcia-filion P y Almarzouki H en 2017*. La hipoplasia de nérvio óptico observada por los oftalmólogos en la exploración física fue corroborada en la totalida de los casos por los hallazgos en resonancia magnética lo que resulta útil sobre todo en países tercermundistas en donde una exploración oftalmológica puede preceder la realización de la resonancia magnetica debido a falta de recursos y disponibilidad de ésta última. La hipoplasia de nervio óptico fue la alteración anatómica más frecuente, misma tendencia evidenciada en los estudios revisados. (15,16)

La hipoplasia de hipófisis fue la alteración anatómica que se relacionó en mayor medida con deficiencias hormonales dentro de nuestro estudio. En un estudio realizado en el Children's Hospital de Los Ángeles en donde se siguió a 146 pacientes con hipoplasia de nervio óptico, mediante realización de RM anual y perfil hormonal hipofisiario, se encontraron alteraciones cerebrales en 74%. En 69% se demostró hipopituitarismo. No se observó relación significativa entre el hipopituitarismo y la

presencia de alteraciones anatómicas cerebrales. El encontrar una malformación cerebral aislada confería un valor predictivo positivo de 71% (95% CI: 62%, 80%), y un valor predictivo negativo de 37% (95% CI: 22%, 54%). La única malformación en la que se describe asociación entre la malformación y la presencia de deficiencias hormonales fue la alteración hipofisiaria confirmando un valor predictivo positivo de 100% y negativo 34 %. De 13 pacientes con alteraciones anatómicas hipofisiarias el 100% presentó hipopituitarismo. En nuestro estudio un paciente no contó con alteraciones cerebrales y a pesar de esto si cursó con deficiencias pituitarias por lo cual, aunado a los resultados obtenidos de la investigación anterior podemos inferir que en los pacientes en los que la sospecha clínica es alta para hipopituitarismo y en los que presentan hipoplasia de nervio óptico es importante realizar un seguimiento estrecho ya que a pesar de no contar con alteraciones cerebrales por imagen es posible que desarrollen hipopituitarismo a lo largo de su vida.(15, 16)

En las biopsias hepáticas realizadas el hallazgo que prevaleció fue el de células gigantes, alteración que aunada a la fibrosis y colestasis, han sido reportados en pacientes con hipopituitarismo a nivel mundial. Las biopsias fueron realizadas en su mayoría antes de haber establecido el diagnóstico de panhipopituitarismo, éste procedimiento se pudo haber evitado si el diagnóstico de panhipopituitarismo hubiera sido realizado en un lapso menor de tiempo, esto mediante el abordaje multidisciplinario que en nuestro instituto ha sido implementado de manera paulatina y con la experiencia adquirida de casos anteriores ya que se trata de un centro de referencia. (25,31,37,40)

El tratamiento de las deficiencias pituitarias resolvió la colestasis en un tiempo de 2 a 6 meses después de instaurado el tratamiento excepto en un paciente que falleció debido a crisis adrenal. Es importante señalar que en nuestro medio la hormona de crecimiento es un tratamiento no costado por el Instituto y resulta verdaderamente difícil realizar la sustitución de manera inmediata debido al alto costo y el bajo nivel adquisitivo de nuestra población, por lo que el pronóstico de éstos pacientes se ve comprometido a pesar de cualquier esfuerzo médico. (8, 12,25, 31)

13 CONCLUSIONES

Como en todas las patologías endocrinológicas las manifestaciones clínicas comentadas son importantes de evidenciar. En el caso del hipopituitarismo, la ictericia alteraciones oculares (microoftalmia nistagmo, etc) aunado a signos como la colestasis y la hipoglucemia son datos que sugieren el diagnóstico.

El síndrome colestásico neonatal puede ser el primer estigma de presentación del panhipopituitarismo por lo cual es necesario sensibilizar tanto a neonatólogos como gastroenterólogos sobre la importancia de la sospecha diagnóstica y el inicio del abordaje de manera oportuna ya que al suplementar las deficiencias se resuelve el

síndrome colestásico al mismo tiempo que se evita la realización de procedimientos invasivos en el abordaje de la colestásis.

El abordaje multidisciplinario es el ideal en estos pacientes individualizando cada caso tomando en cuenta las alteraciones clínicas que podrían apuntar a ciertas alteraciones genéticas como causa etiológica.

Nuestro estudio es la serie más grande que describe el síndrome colestásico neonatal como primer estigma de hipopituitarismo hasta el momento. La escasa descripción de estos pacientes en la literatura mundial refleja su baja incidencia sin embargo es necesario ahondar en cuanto al seguimiento de los pacientes ya que al ser el presente trabajo un estudio transversal quedan ciertas preguntas sin respuesta que pueden ser respondidas al rehalizar el seguimiento de los pacientes en una cohorte.

Se deberán realizar más estudios sobre la relación que existe entre la presencia de alteraciones anatómicas cerebrales y la presencia de hipopituitarismo ya que a lo largo del tiempo diversos estudios habían planteado una asociación directa de éstas, sin embargo en trabajos recientes se establece lo contrario dejando abierta una puerta por explorar y aclarar.

14 BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Melmed, Sholomo, Williams H. Williams textbook of endocrinology. 12 ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2011. 159p.
- 2.- Jameson J, DeGroot L, De Kretser M, Giudice L, Grossman A y cols. Endocrinology: Adult and pediatric. 7 ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2016. 72p.
- 3.- Davis S, Ellsworth B, Pérez Millán M, Gergics P, Schade V y cols. Pituitary Gland Development and Disease: From Stem Cell to Hormone Production. *Urr Top Dev Biol.* 2013 ; 106: 1–47.
- 4.- Gangat M, Radovick S. Pituitary Hypoplasia. *Endocrinol Metab Clin N.* 2017; 46: 247–257.
- 5.- Xiaoyan zhu, Gleiberman A, Rosenfeld M. Molecular Physiology of Pituitary Development: Signaling and Transcriptional Networks. *Physiol Rev.* 2007; 87: 933–963.
- 6.- Bancalari R, Gregory LC, McCabe MJ, Dattani MT. Pituitary gland development: an update. *Endocr Dev.* 2012; 23: 1–15.
- 7.- Cheung LY, Rizzoti K, Lovell-Badge R, Le Tissier PR. Pituitary phenotypes of mice lacking the notch signalling ligand delta-like 1 homologue. *J Neuroendocrinol.* 2013; 25(4): 391–401.
- 8.- Fleseriu M, Hashim I, Karavitaki N, Melmed SH, Hassan M, Salvatori R, Samuels M. Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical

Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016.

9.-Stieg M, Renner U, Stalla G, Kopczak A. Advances in understanding hypopituitarism. *F1000Research.* 2017; 6:1–8.

10.-Giordano M. Genetic causes of isolated and combined pituitary hormone deficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2016.

11.-Alatzoglou KS, Dattani MT. Early Human Development Genetic forms of hypopituitarism and their manifestation in the neonatal period. *Early Hum Dev.* 2009;85(11):705-712.

12.-Pierce M, Madison L. Evaluation and Initial Management of Hypopituitarism. 2017.

13.-Sperling M. *Pediatric Endocrinology.* 4 ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2014. 334p

14.-Webb EA, Dattani MT. Septo-optic dysplasia. *Eur J Hum Genet.* 2009;18(4):393-397.

15.-Garcia-filion P, Almarzouki H. Brain Malformations Do Not Predict Hypopituitarism in Young Children with Optic Nerve Hypoplasia. *Horm Res Paediatr.* 2017;88:251–257

16.-Cemeroglu AP, Coulas T, Kleis L. Spectrum of clinical presentations and endocrinological findings of patients with septo-optic dysplasia: a retrospective study. 2015:1-7

17.-Bashamboo A, Bignon-Topalovic J, Rouba H, McElreavey K, Brauner R. A non sense mutation in the hedgehog receptor CDON associated with pituitary stalk interruption syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(1):12-5

18.-Bar C & cols. Pituitary Stalk Interruption Syndrome from Infancy to Adulthood: Clinical, Hormonal, and Radiological Assessment According to the Initial Presentation. *de Herder W, ed. PLoS ONE.* 2015; 10(11)

19.-Cheng-Zhi Wang, Ling-Ling Guo, Bai-Yu Han, Xing Su, Qing-Hua Guo, Yi-Ming Mu. Pituitary stalk interruption syndrome: From clinical findings to pathogenesis. *Journal of Neuroendocrinology.* 2017; 29(10).

20.-Mauvais F, Gonzales E, Davit-spraul A. Cholestasis Reveals Severe Cortisol Deficiency in Neonatal Pituitary Stalk Interruption Syndrome. *PlosOne.* 2016:1-12.

21.-Suchy FJ. Neonatal Cholestasis. *Pediatrics in Review.* 2014;25(11):388-96

22.-Fawaz R, Baumann U, Ekong Z, Fischler B, Hadzic J y cols. Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *JPGN.* 2017;6(1).

- 23.-Lane E, Murray KF. Neonatal Cholestasis. *Pediatr Clin NA*. 2017;64(3):621-639.
- 24.-Chan W, Ting W, Ho C, Liu H, Lee H. Cholestasis caused by panhypopituitarism and acquired cytomegalovirus infection in a 2-month-old male infant. 2017;17.
- 25.- Karnsakul W, Sawathiparnich P, Nimkarn S, Likitmaskul S, Santiprabhob J, Aanpreung P. Anterior pituitary hormone effects on hepatic functions in infants with congenital hypopituitarism. *Annals of Hepatology*.2007; 6(2)
- 26.- Cavarzere P, Biban P, Gaudino R. Diagnostic pitfalls in the assessment of congenital hypopituitarism. *J Endocrinol Invest*.2014;2
- 26.- Braslavsky D, Keselman A, Galoppo M, Chiesa A, Galoppo C, Bergadá I. pituitary hormone deficiency. 2011;55(8)
- 27.- Braslavsky D, Keselman A, Bergadá ACI. Diagnóstico de endocrinopatía congénita en neonatos con ictericia prolongada e hipoglucemia. 2012;76(3)
- 28.- Vallette-kasic S, Brue T, Pulichino A y cols. Congenital Isolated Adrenocorticotropin Deficiency : An Underestimated Cause of Neonatal Death ,Explained by TPIT Gene Mutations. 2005;90:1323-1331.
- 29.-Gatto M, Drudi-metalli V, Torrice A, Alpini G, Blotta I, Alvaro D. Insulin-like growth factor-1 isoforms in rat hepatocytes and cholangiocytes and their involvement in protection against cholestatic injuryNIH Public Access. 2008;88(9):986-994.
- 30.- Drudi Metalli V, Mancino MG, Mancino A, et al. Bile salts regulate proliferation and apoptosis of liver cells by modulating the IGF1 system. *Dig Liver Dis* 2007;39:654–662.
- 31.-Binder G, Martin DD, Kanther I, Schwarze CP, Ranke MB. The course of neonatal cholestasis in congenital combined pituitary hormone deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab*.2007;20:695–702.
- 32.- Laukkarinen J, Sand J, Autio V, Nordback Bile duct stone procedures are more frequent in patients with hypothyroidism. A large, registry-based, cohort study in Finland *Scand J Gastroenterol*. 2010;45(1):70-4.
- 33-Van Steenberghe W, Fevery J, DeVos R y cols. Thyroid hormones and the hepatic handling of bilirubin. *Hepatology* 1989;9:314
- 34.-Loria P, Carulli L, Bertolotti M, Lonardo A. Endocrine and liver interaction: The role of endocrine pathways in NASH. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;6:236-47.
- 35.-Laukkarinen J. Is bile flow reduced in patients with hypothyroidism?. *Surgery*.2003;133(3):288-93.
- 36.- Keisuke Wada ironori Kobayashi, Aisa Moriyama, Yasuhiro Haneda, Yuichi

Mushimoto, Yuki Hasegawa y cols. A case of an infant with congenital combined pituitary hormone deficiency and normalized liver histology of infantile cholestasis after hormone replacement therapy. Clin Pediatr Endocrinol 2017; 26(4), 251–257.

37.- Nyunt A, Kochar N, Pilz D, Kingham J, Keston M. Adult cirrhosis due to untreated congenital hypopituitarism. J R Soc Med 2005;98:316–317.

38.- Grimberg Adda and Pediatric endocrine Society. 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;86:361–397

39.- Hawkes C, Grimberg Adda. Measuring Growth Hormone and Insulin-like Growth Factor-I in Infants: What is Normal?. Pediatr Endocrinol Rev. 2013 ; 11(2): 126–146.

40.- Kurtoğlu S., Özdemir A, Hatipoğlu N. Neonatal Hypopituitarism: Diagnosis and Treatment Approaches Running short title: Neonatal Hypopituitarism. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2018;5(0).

41.- Lalli E, Figueiredo B. Pediatric adrenocortical tumors: what they can tell us on adrenal development and comparison with adult adrenal tumors. Frontiers in 2015;6(23):1-9.

ANEXOS

ANEXO A

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

Síndrome colestásico en pacientes con panhipopituitarismo

Número _____ Nombre: _____ Fecha de
Nacimiento _____ Reg. _____ Sexo 1: Fem; 2: Masc

Panhipopituitarismo congénito:

1. Disrupción del tallo
2. Displasia septo óptica
3. Hipoplasia de Nervio óptico
4. Otro _____

¿síndrome colestásico?

1: Si; 2: No

En caso de presentar síndrome colestásico:

Fecha Dx Panhipopituitarismo: _____ Fecha Dx Sx colestásico: _____

Niveles séricos.

TSH: _____	INSULINA _____	ACTH: _____
T4L: _____	GLUCOSA _____	Cortisol: _____
T4T: _____		BT: _____
T3T: _____		BI: _____
GH: _____		BD: _____
IGF-1: _____		FSH: _____
IGFBP3 _____		LH: _____

Tratamiento sustitución hormonal. 1:Si; 2:No. Disminuyó bilirrubina. 1: Si; 2: No

Fecha de tratamiento: _____ Fecha de respuesta: _____

Fecha de ultima valoración: _____ Estatus 1: vivo; 2 Muerte, 3: Desconocido

Muerte asociada a panhipopituitarismo o sx colestásico. 1: Si, No: 2.

Manifestaciones clínicas.

Ictericia. 1: Si; 2: No.	Convulsión. 1: Si; 2: No.	Microoftalmia 1: Si 2:
nistagmus. 1: Si; 2:	Úvula bífida 1: Si; 2: No.	No. micropene 1: Si;
No.		2: No.
		criptorquidea 1: Si; 2:
		No.

Somatometría

Peso ___ percentil ___ z ___

Talla ___ percentil ___ z ___

Pene ___ z ___

IVP ___ z ___

Testículos