

## Seguimiento a largo plazo de pacientes con Deficiencia Hormonal Hipofisaria Múltiple

### Long-term follow-up data of patients with Multiple Pituitary Hormone Deficiency

Aysegul Elvan-Tuz<sup>a</sup>, Elvan Bayramoglu<sup>b</sup>, Semra Cetinkaya<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Department of Pediatric Infectious Diseases, University of Health Sciences, Tepecik Training and Research Hospital. Izmir, Turkey.

<sup>b</sup>Department of Pediatric Endocrinology, Haseki Training and Research Hospital. Istanbul, Turkey.

<sup>c</sup>Department of Pediatric Endocrinology, Dr. Sami Ulus Obstetrics and Gynecology, Children's Health and Disease Training and Research Hospital. Ankara, Turkey.

Recibido: 2 de febrero de 2023; Aprobado: 14 de julio de 2023

#### ¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La deficiencia combinada de hormonas hipofisarias (DCHH) es un diagnóstico diferencial que debe considerarse para determinar la etiología subyacente en casos de hipoglucemia, colestasis o ictericia en recién nacidos. Se desconoce su prevalencia exacta, pero se estima que es de aproximadamente 1/8000 en todo el mundo.

#### ¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

El seguimiento a largo plazo de 45 pacientes con deficiencia combinada de hormonas hipofisarias (DCHH) muestra que las deficiencias hormonales más frecuentes son la hormona del crecimiento (HC) y la hormona tiroestimulante (TSH), y que pueden producirse deficiencias hormonales adicionales incluso años después del diagnóstico. En presencia de anomalías estructurales hipofisarias en pacientes diagnosticados con déficit de hormona de crecimiento, se requiere un seguimiento indefinido para detectar el desarrollo de DCHH.

#### Resumen

La deficiencia de dos o más hormonas hipofisarias se denomina deficiencia combinada de hormonas hipofisarias (DCHH). Se estima que su prevalencia es de aproximadamente 1/8.000 en todo el mundo. **Objetivo:** Presentar los procesos diagnósticos, hallazgos clínicos y seguimiento a largo plazo de pacientes con DCHH. **Pacientes y Método:** Entre 1999 y 2015 se evaluaron pacientes diagnosticados con DCHH. Se analizó la presentación clínica, antropometría, estudios de imagen y evolución clínica. Se evaluó el estado hormonal, incluyendo la hormona del crecimiento (HC), la hormona tiroestimulante (TSH), la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), la hormona foliculoestimulante/hormona luteinizante (FSH/LH) y la prolactina (PRL). Los datos fueron evaluados mediante la prueba t de Student y la prueba U de Mann-Whitney. Para las correlaciones se utilizó la correlación de Spearman. **Resultados:** Se incluyeron 45 pacientes; 55,6% varones, la media de edad de presentación fue de 5,6±3,9 (0-14,4) años y la mediana de edad ósea fue de 3,5±2,3 (0,5-11) años. Al momento del

#### Palabras clave:

Deficiencia Combinada de Hormonas Hipofisarias; Hormonas Hipofisarias; Hormona de Crecimiento Humana; Enfermedades Hipofisarias; Estatura Corporal

ingreso, se detectó deficiencia de HC en el 88,9% de los casos, deficiencia de TSH en el 77,8%, deficiencia de ACTH en el 33,3%, deficiencia de FSH/LH en el 22,2% y deficiencia de PRL en el 17,8%. Durante el seguimiento, el 62% de los casos añadieron otras deficiencias hormonales. El período medio de seguimiento fue de  $9,18 \pm 3,6$  (3,02-17,2) años. **Conclusiones:** Los pacientes con DCHH tienen presentaciones clínicas muy diferentes, siendo la deficiencia de HC y TSH las más frecuentes en este estudio. Deficiencias hormonales adicionales pueden ocurrir incluso años después del diagnóstico inicial y nuestros resultados demuestran que el potencial genético de estatura se alcanza con el tratamiento con HC.

## Abstract

The deficiency of two or more pituitary hormones is called multiple pituitary hormone deficiencies (MPHD). Its prevalence is estimated to be about 1/8,000 worldwide. **Objective:** To present the diagnosis processes, clinical findings, and long-term follow-up of patients with MPHD. **Patients and Method:** Between 1999 and 2015, patients diagnosed with MPHD were evaluated. Clinical presentation, anthropometry, imaging studies, and clinical evolution were analyzed. Hormone status was evaluated, including growth hormone (GH), thyroid-stimulating hormone (TSH), adrenocorticotropic hormone (ACTH), follicle-stimulating hormone/luteinizing hormone (FSH/LH), and prolactin (PRL). Data were assessed using the student's t-test and the Mann-Whitney U test. Spearman's correlation was used for correlations. A p-value < 0.05 was considered statistically significant. **Results:** Forty-five patients were included; 55.6% were male, the mean age at presentation was  $5.6 \pm 3.9$  (0-14.4) years, and the median bone age was  $3.5 \pm 2.3$  (0.5-11) years. At admission, GH deficiency was found in 88.9% of the cases, TSH deficiency in 77.8%, ACTH deficiency in 33.3%, FSH/LH deficiency in 22.2%, and PRL deficiency in 17.8%. During the follow-up, 62% of the cases added other hormone deficiencies. The mean follow-up period was  $9.18 \pm 3.6$  (3.02-17.2) years. **Conclusion:** Patients with MPHD have very different clinical presentations, with GH and TSH deficiency being the most common in this study. Additional hormonal deficiencies can occur even years after the initial diagnosis and our results demonstrate that genetic height potential is achieved with GH treatment.

## Keywords:

Combined Pituitary Hormone Deficiency; Pituitary Hormones; Human Growth Hormone; Pituitary Diseases; Body Height

## Introducción

La deficiencia de dos o más hormonas hipofisarias se denomina deficiencia combinada de hormonas hipofisarias (DCHH) y la deficiencia de todas las hormonas hipofisarias se denomina panhipopituitarismo. Se desconoce su prevalencia exacta, pero se estima que es de aproximadamente 1/8.000 en todo el mundo<sup>1</sup>.

El signo inicial más importante y frecuente del hipopituitarismo congénito es la hipoglucemia. Estos pacientes suelen presentar hipoglucemia grave y resistente y emergencias neonatales relacionadas, como convulsiones, apnea y cianosis. Los casos con hipopituitarismo congénito suelen tener una talla y un peso normales al nacer. Durante la infancia, son frecuentes el retraso del crecimiento somático y la estatura proporcional baja, que se manifiestan al final del primer año de vida<sup>2</sup>. En algunos casos, los hallazgos clínicos pueden ser inespecíficos y puede diagnosticarse erróneamente si no existe sospecha clínica.

Aunque se observan complicaciones como hipoglucemia, hiponatremia y sepsis recurrente en el 52% de los pacientes con hipopituitarismo, sólo el 23% de ellos se diagnostican en el período neonatal, lo que de-

muestra la dificultad del diagnóstico en este periodo<sup>3</sup>. El retraso en el diagnóstico de las deficiencias hormonales es una causa importante de morbilidad y mortalidad.

Basándose en los antecedentes y en los hallazgos clínicos, si se sospecha una insuficiencia hipofisaria, debe realizarse una medición simultánea de los niveles hormonales liberados por la hipófisis, los órganos diana y las pruebas dinámicas apropiadas. Los pacientes diagnosticados con DCHH suelen ser objeto de seguimiento durante toda su vida para detectar deficiencias hormonales hipofisarias adicionales<sup>4</sup>.

El objetivo de este estudio fue presentar los procesos de diagnóstico, hallazgos clínicos y datos de seguimiento a largo plazo de pacientes con DCHH controlados en un único centro.

## Pacientes y Método

### Pacientes

Entre enero de 1999 y noviembre de 2015, se analizaron retrospectivamente 66 casos diagnosticados con DCHH que estaban en seguimiento. Un total de 45 ca-

Los casos fueron incluidos en el estudio, excluyendo aquellos casos cuyos registros eran inaccesibles o que no continuaron su seguimiento.

El diagnóstico de DCHH se definió como una deficiencia de dos o más hormonas hipofisarias que no se acompañaba de otras enfermedades que pudieran afectar el funcionamiento del hipotálamo y la hipófisis. No se incluyeron en el estudio los casos que desarrollaron DCHH secundario a un traumatismo o debido a la presencia de un tumor intracraneal.

### Recolección de datos

Se registraron de forma retrospectiva datos demográficos, historia médica de los pacientes, medidas antropométricas durante el diagnóstico y el seguimiento, niveles hormonales hipofisarios, niveles de IGF-1 e IGFBP-3, respuesta a la prueba de estimulación de HC, resonancia magnética (RM) hipofisaria e índices anuales de elongación.

### Medidas antropométricas

El peso corporal se midió con una báscula SECA con 0,1 kg de precisión. La medición de la estatura fue realizada por una enfermera experimentada utilizando el estadiómetro Harpenden (Holtain Instruments Ltd, U.K) considerando como estatura final la media de dos mediciones consecutivas. La estatura de las madres y los padres fue medida por la misma persona utilizando el mismo instrumento. El índice de masa corporal (IMC) se calculó dividiendo el peso corporal del paciente en kilogramos (kg) por el cuadrado de su estatura en centímetros. Las curvas de percentiles creadas por Neyzi et al. para niños turcos se tomaron como referencia en la evaluación de la estatura, el peso corporal y el IMC y en el cálculo de la puntuación de la desviación estándar (SDS) de estas mediciones<sup>5</sup>.

La fórmula para el cálculo de la estatura media parental fue [(estatura de la madre + estatura del padre) - 13] / 2 para las mujeres y [(estatura de la madre + estatura del padre) + 13] / 2 para los hombres.

La velocidad de talla (cm/año) se obtuvo calculando [última medición (cm) - primera medición (cm)] / [tiempo transcurrido (mes)/12]. La SDS de la velocidad de talla se determinó mediante el cálculo de [(velocidad de talla - velocidad de talla media del paciente) / desviación estándar para esa edad]<sup>6</sup>.

### Mediciones bioquímicas

Los niveles de HC se midieron con el Sistema Immulite 2000 (Siemens) mediante ensayo inmunoquimioluminiscente. Se utilizaron pruebas de estimulación farmacológica, incluida la hipoglucemia inducida por insulina y la respuesta a la prueba de estimulación de HC con levodopa e insulina. En los pacientes menores de dos años, los niveles de HC se

evaluaron mediante la prueba del glucagón o la hipoglucemia. Cuando la prueba de hipoglucemia estaba contraindicada, se utilizó la prueba de estimulación de HC con clonidina, considerando valores  $\geq 10$  ng/ml como normales, entre 5,1 y 10 ng/ml como deficiencia parcial de HC, y valores  $\leq 5$  ng/ml como deficiencia completa de HC<sup>6</sup>. Las pruebas de estimulación de HC se realizaron con pacientes en estado eutiroideo. Durante la prueba de estimulación con dosis bajas de hormona adrenocorticotrópica (ACTH), la deficiencia de ACTH se evaluó mediante un nivel de cortisol (COR) sérico disminuido medido en la mañana ( $< 138$  nmol/l) o un aumento alterado de COR sérico ( $< 550$  nmol/l) durante la hipoglucemia inducida por insulina, junto con una concentración sérica de ACTH anormalmente baja.

Los niveles séricos del factor de crecimiento similar a la insulina I (IGF-1) y de la proteína 3 de unión al factor de crecimiento similar a la insulina (IGFBP-3) se midieron mediante el ensayo inmunoquimioluminiscente con el Sistema Immulite 2000 (Siemens). La desviación de los niveles de IGF1 e IGFBP-3 con respecto a la normalidad se calculó de acuerdo con el estudio realizado por Elmlinger et al.<sup>7</sup>.

### Imágenes

Un endocrinólogo pediátrico determinó la edad ósea según el atlas radiológico de Greulich-Pyle mediante radiografías de la mano y la muñeca izquierdas. El estadio de la pubertad se determinó según los criterios de Tanner y Marshall<sup>8</sup>.

La RM del eje hipotálamo-hipofisario se realizó con un escáner de 3T (Siemens, Erlangen, Alemania) en planos sagital y coronal en imágenes ponderadas en T1 y T2. Todas las imágenes fueron examinadas por radiólogos experimentados y se evaluaron cuidadosamente la altura de la hipófisis anterior, la visibilidad del tallo hipofisario y la localización de la hipófisis posterior ectópica en busca de malformaciones del sistema nervioso central.

### Análisis estadístico

Los datos se analizaron utilizando el software SPSS (Statistical Package for Social Sciences) (versión 22.0). Se determinaron las medias aritméticas, las desviaciones estándar, el límite inferior, el límite superior y los niveles de significación (valores *p*) de los datos obtenidos de los casos. Los valores se presentaron como media  $\pm 2SD$  o mediana y rango (mínimo-máximo). Los valores de peso corporal, estatura e IMC de los casos se presentaron sólo como SDS debido al amplio rango de edad de los casos. Se utilizaron estadísticas descriptivas para todos los valores clínicos, radiológicos y endocrinológicos. Las comparaciones de datos paramétricas y no paramétricas se realizaron mediante la prueba T de

Student y la prueba U de Mann-Whitney, respectivamente. Se utilizaron correlaciones de Spearman para identificar correlaciones entre diversos parámetros. Un valor  $p < 0,05$  se consideró estadísticamente significativo.

## Resultados

### Características de los pacientes

De los 45 pacientes incluidos en el estudio, el 55,6% (n=25) eran hombres y la edad media de presentación fue de  $5,6 \pm 3,9$  (0-14,4) años. El 80% (n=36) de los casos ingresaron durante el período preescolar/escolar o la adolescencia y el 20% (n=9) durante el período neonatal o infantil. El 76% (n=22/29) de los casos nacieron por parto vaginal espontáneo. Cuando se analizó el período neonatal, 11 casos (24,4%) presentaron ictericia, 5 casos (11,1%) presentaron colestasis y 12 casos (26,7%) presentaron hipoglucemia. Las manifestaciones al momento de presentación incluían retraso del crecimiento/estatura baja en 32 casos (71,1%), hipoglucemia en cinco casos (11,1%), colestasis en dos casos (4,4%) y anomalías en las pruebas de la función tiroidea en dos casos (4,4%), así como también síndrome poliuria-polidipsia en un caso (2,2%), micropene en un caso (2,2%), testículo no descendido en un caso (2,2%) y amenorrea primaria en un caso (2,2%). Al evaluar las manifestaciones según los grupos de edad, se observó lo siguiente: hipoglucemia y colestasis en el período neonatal; retraso del crecimiento/estatura baja, hipoglucemia, colestasis, micropene y alteraciones de la función tiroidea en la infancia; retraso del crecimiento/estatura baja, hipoglucemia, pruebas de función tiroidea anormales, micropene, testículo no descendido y síndrome poliuria-polidipsia en la edad preescolar/escolar; y retraso del crecimiento/estatura baja y amenorrea primaria en la adolescencia.

### Medidas antropométricas

Al ingreso, la SDS de estatura media de los casos fue de  $-3,5 \pm 1,4$  [-6,7-(+1,5)], con una SDS de peso corporal de  $-2,5 \pm 1,6$  [-6,4-(+2)] y una SDS del IMC de  $-0,3 \pm 1,2$  [-2,8-(+1,9)]. La mediana de edad ósea de los casos fue de  $3,5 \pm 2,3$  (0,5-11) años. La SDS de la talla objetivo calculada en base a la estatura de los padres fue de  $-1,12 \pm 0,91$  [-3,44-(+1,41)].

Cuando se compararon los casos según el sexo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en cuanto a edad, talla, peso corporal, SDS del IMC, edad ósea y SDS de talla objetivo al ingreso ( $p = 0,26$ ,  $p = 0,95$ ,  $p = 0,68$ ,  $p = 0,45$ ,  $p = 0,057$ ,  $p = 0,55$ , respectivamente) (Tabla 1). Los pacientes con baja estatura al momento de presentación tenían una SDS de talla de  $-3,9 \pm 1$  [-6,7-(-2,5)].

### Deficiencias hormonales

Al ingreso, el 88,9% (n = 40) de los casos presentaban déficit de HC, el 77,8% (n = 35) déficit de TSH, el 33,3% (n = 15) déficit de ACTH, el 22,2% (n = 10) déficit de FSH/LH y el 17,8% (n = 8) déficit de PRL.

Durante el seguimiento, el 62% (n = 28) de los casos desarrollaron otras deficiencias hormonales además de las presentes al ingreso. En la última evaluación, todos los casos (100%) presentaban déficit de HC, el 93,3% (n = 42) déficit de TSH, el 62,2% (n = 28) déficit de ACTH, el 53,3% (n = 24) déficit de FSH/LH y el 20% (n = 9) déficit de PRL. Las edades medias a las que se desarrollaron las deficiencias hormonales fueron  $5,5 \pm 3,8$  (0-14) años para la deficiencia de HC,  $5,3 \pm 3,5$  (0-15) años para la deficiencia de TSH,  $10,6 \pm 4,9$  (0-16) años para la deficiencia de ACTH y  $13 \pm 5,6$  (0-15) años para la deficiencia de FSH/LH. La distribución de DCHH observada al ingreso y durante el seguimiento se detalla en la Tabla 2. Entre los 8 (18%) pacientes que fueron diagnosticados con deficiencia aislada de HC (DAHC) al ingreso, cinco desarrollaron deficiencia de TSH después de  $5,6 \pm 4,2$  (0,5-11,58) años, tres desarrollaron deficiencia de ACTH después de  $6,4 \pm 4$  (1,25-10,7) años y uno desarrolló deficiencia de FSH/LH después de 2,25 años.

### Datos bioquímicos

La mediana de los valores de IGF-1 de los casos al ingreso fue de 25,5 (3,26-140) ng/ml y el 93,9% de ellos estaban por debajo de -2 SDS. La mediana de los valores de IGFBP-3 fue de 1,25 (0,4-3,5) µg/ml y el 57,5% de ellos estaban por debajo de -2 SDS. En la prueba de estimulación de HC, los valores medios de respuesta máxima de HC fueron de  $1,3 \pm 1,4$  (0,02-6,1) ng/ml y  $1,5 \pm 1,8$  (0,03-6,6) ng/ml, respectivamente. Según las respuestas de la prueba de estimulación de HC, el 88,4% de los casos presentaban deficiencia completa y el 11,6% deficiencia parcial.

### Velocidad de talla anual

Los valores medios anuales y SDS de velocidad de talla de los casos con deficiencia de HC fueron  $3,1 \pm 1,5$  (0-5,5) cm y  $-2,9$  [-0,1-(-6,6)], respectivamente, antes del tratamiento con HC. Estos valores fueron  $11,4 \pm 3,1$  (7,9-23) cm y  $+5,3$  [+1,1-(+14,3)] SDS en el primer año de tratamiento con HC (Figura 1). Los valores de la SDS de velocidad de talla de los casos que estuvieron en seguimiento hasta nueve años bajo tratamiento con HC variaron de +1 a +2 desde el segundo año hasta el noveno año de tratamiento. De acuerdo con el estado puberal de los casos al inicio del tratamiento, se comparó la SDS de velocidad media de talla en los primeros cuatro años. Aunque los valores de SDS de velocidad de talla de los casos púberes fueron superiores en todos los años en comparación con los casos prepúberes, esta

**Tabla 1. Características demográficas y antropométricas de los casos al ingreso y en el seguimiento**

	Total n = 45	Mujeres n = 20	Hombres n = 25	Valor p
Edad cronológica (años)	5,6 ± 3,9 (0-14,4)	4,8 ± 4,1 (0-14,4)	6,1 ± 3,8 (0-13)	0,26
SDS de Talla (ingreso)	-3,5 ± 1,4 [-6,7-(+1,5)]	-3,57 ± 1 [-5,7-(+1,2)]	-3,62 ± 1 [-6,7-(+1,5)]	0,95
SDS del IMC (ingreso)	-0,3 ± 1,2 [-2,8-(+1,9)]	0,12 ± 1,2 [-2,23-(+1,9)]	-0,13 ± 1,2 [-2,8-(+1,5)]	0,45
SDS de Talla Objetivo	-1,12 ± 0,91 [-3,44-(+1,41)]	-1,5 ± 0,93 [-1,98-(+1,41)]	-0,92 ± 0,9 [-3,44-(+0,51)]	0,55
Edad ósea	3,5 ± 2,3 (0,5-11)	3 ± 3,9 (0,5-11)	3,5 ± 1,37 (1,5-7)	0,057
Periodo de seguimiento (años)	9,18 ± 3,6 (3,02-17,2)	9,1 ± 3,1 (3,13-14,9)	9,28 ± 4,2 (3,02-17,2)	0,93
Edad cronológica al último control (años)	14,1 ± 4,8 (3-25)	15,5 ± 4,7 (5-22)	15 ± 4,9 (3-25)	0,91
SDS de Talla al último control	-1,58 ± 0,98 [-4-(+0,42)]	-1,38 ± 0,95 [-4-(+0,42)]	-1,64 ± 1,01 [-3,67-(+0,01)]	0,51
SDS del IMC al último control	0,1 ± 1 [-2,6-(+1,8)]	-0,01 ± 1,15 [-2,4-(+1,8)]	0,02 ± 1,03 [-2,6-(+1,75)]	0,34
Talla final/casi final (cm)	158,9 ± 8 (141,3-178,3) n = 22	154,4 ± 5,3 (141,3-159,1) n = 10	164,95 ± 5,9 (154,9-176) n = 12	0,001
SDS de Talla final/casi final (n = 22)	-1,5 ± 0,78 [-3,2-(+0,01)]	-1,38 ± 0,8 [-3,2-(+0,65)]	-1,66 ± 0,8 [-3,04-(+0,01)]	0,37
SDS del aumento de la talla desde el inicio de la terapia hasta la SDS de talla final (n = 22)	2,22 ± 1,07 (0,31-4,56)	2,23 ± 0,79 (1,2-4,1)	2,22 ± 1,8 (0,31-4,56)	0,51
SDS de la Talla ajustada a los padres	-0,51 ± 0,97 [-2,1-(+1,6)]	-0,04 ± 0,9 [-0,97-(+1,09)]	-0,59 ± 1,02 [-2,1-(+1,6)]	0,53
De acuerdo con la talla objetivo (cm)	-3 ± 6,7 [-16,3-(+9)]	0,27 ± 5,5 [-6,9-(+6,5)]	-4,9 ± 7,1 [-16,3-(+9)]	0,35

IMC: Índice de Masa Corporal, SDS: Puntuación de la Desviación Standard.

diferencia fue estadísticamente significativa en el tercer año ( $p = 0,018$ ).

### Datos radiológicos

La RM hipofisaria se realizó en 43 casos, con resultados normales en el 14% ( $n = 6$ ) de los casos. Se detectó hipoplasia hipofisaria en el 62,7% ( $n = 27/43$ ) de los casos. 10 casos presentaban hipoplasia hipofisaria acompañada de neurohipófisis ectópica y 5 casos presentaban neurohipófisis ectópica y agenesia del infundíbulo junto con hipoplasia hipofisaria. Otros hallazgos en la RM incluían silla turca vacía (11,6%,  $n = 5$ ), neurohipófisis ectópica aislada (4,7%,  $n = 2$ ), microadenoma hipofisario (4,7%,  $n = 2$ ) y displasia septoóptica ( $n = 1$ ). Se observó hipoplasia hipofisaria en tres de los ocho casos diagnosticados con DAHC al ingreso. Dos casos presentaban hipoplasia hipofisaria

junto con neurohipófisis ectópica y un caso presentaba hipoplasia hipofisaria, neurohipófisis ectópica y agenesia del infundíbulo. Además, en otro caso diagnosticado con DAHC, los hallazgos de la RM hipofisaria fueron normales al ingreso.

### Seguimiento clínico

Entre los casos, el 40% ( $n = 18$ ) presentaban enfermedades y/o complicaciones relacionadas con la DCHH, incluyendo osteoporosis en seis casos, dislipidemia en cinco casos, testículos no descendidos en cinco casos, hepatopatía crónica en un caso y diabetes insípida en un caso.

El periodo medio de seguimiento de los casos fue de  $9,18 \pm 3,6$  (3,02-17,2) años y la edad cronológica media de los casos en el último control de seguimiento fue de  $14,1 \pm 4,8$  (3-25) años. En el último control de

**Tabla 2. Deficiencias hormonales de los casos al ingreso y en el seguimiento**

Deficiencias hormonales	Ingreso n (%)	Último control % (n)
HG, TSH	12 (27)	7 (15,7)
HG, TSH, ACTH	8 (18)	9 (20)
HG aislada	8 (18)	-
HG, TSH, PRL	4 (9)	3 (6,7)
HG, TSH, ACTH, FSH/LH	3 (7)	14 (31)
HG, TSH, FSH/LH	2 (4,5)	4 (9)
TSH, ACTH, FSH/LH	2 (4,5)	-
TSH aislada	1 (2,2)	-
HG, FSH/LH	1 (2,2)	1 (2,2)
TSH, ACTH	1 (2,2)	-
TSH, FSH/LH, PRL	1 (2,2)	-
HG, ACTH, FSH/LH, PRL	1 (2,2)	1 (2,2)
HG, TSH, FSH/LH, PRL	1 (2,2)	2 (4,5)
HG, TSH, ACTH, FSH/LH, PRL	-	2 (4,5)
HG, ACTH	-	1 (2,2)
HG, TSH, ACTH, PRL	-	1 (2,2)

HG: Hormona del Crecimiento, TSH: Hormona Tiroestimulante, ACTH: Hormona Adrenocorticotrópica, FSH/LH: Hormona Foliculoestimulante/Hormona Luteinizante, PRL: Prolactina

seguimiento, la SDS de estatura fue de  $-1,58 \pm 0,98$  [ $-4$  ( $+0,42$ )], la SDS de peso corporal fue de  $-0,8 \pm 1,2$  [ $-4,5$  ( $+1,4$ )] y la SDS del IMC fue de  $-0,3 \pm 1,4$  [ $-2,8$  ( $+1,9$ )]. La edad, el período de seguimiento, la estatura, el peso corporal y la SDS del IMC fueron similares en ambos sexos en el último control de seguimiento (Tabla 1).

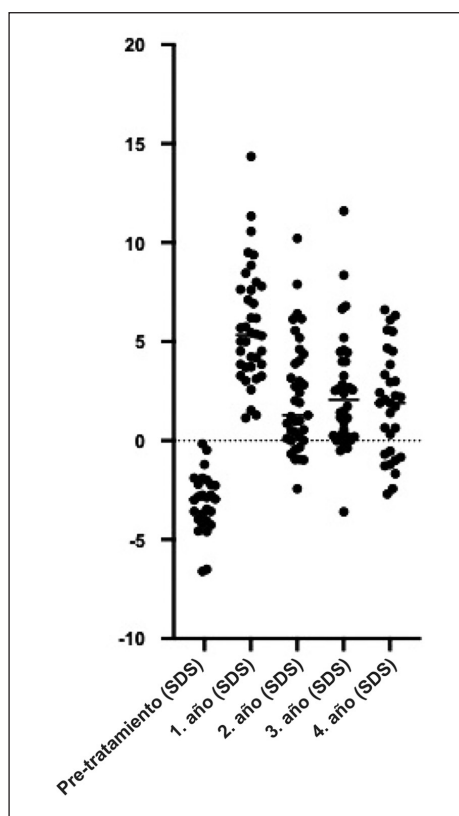
La mediana de la SDS de la estatura final de 22 pacientes que alcanzaron la estatura final/casi final fue de  $-1,5 \pm 0,78$  [ $-3,2$  ( $+0,01$ )] y la mediana de la SDS de la talla objetivo de estos pacientes fue de  $-1,29 \pm 0,74$  [ $-3,44$  ( $+0,5$ )]. En el 77,3% de los casos, la estatura final/casi final estaba por encima de  $-2$  SDS y, en el 90% de ellos, la talla objetivo era compatible con la SDS. Hubo una correlación positiva entre la estatura final y la SDS de la talla objetivo de los padres ( $R = 0,626$ ,  $p = 0,003$ ) y una correlación negativa entre el aumento total de estatura y la SDS de estatura, IGF-1 y los niveles de IGFBP-3 antes del tratamiento con HC ( $R = -0,671$ ,  $p = 0,001$ ;  $R = -0,605$ ,  $p = 0,013$ ;  $R = -0,645$ ,  $p = 0,009$ , respectivamente).

## Discusión

Este estudio presenta las características clínicas y de laboratorio, la frecuencia y la progresión temporal de las deficiencias hormonales hipofisarias, los datos de seguimiento a largo plazo y los resultados del tratamiento de 45 casos con DCHH congénito. Estos casos presentaban en general peso y talla normales al nacer y en su historia clínica destacaba la presencia de ictericia, colestasis e hipoglucemia. Además, hubo variación según la edad al ingreso, la manifestación más frecuente fue la talla baja y a las deficiencias hormonales presentes al momento del ingreso se añadieron nuevas deficiencias hormonales. Nuestro estudio mostró que el 86% de los casos presentaban defectos anatómicos hipofisarios y en todos ellos se detectó deficiencia de HC. La SDS de la talla del 90% de los casos que alcanzaron la talla final/casi final fue compatible con la SDS de la talla objetivo.

Se sabe que la presentación clínica de la DCHH carece de especificidad y puede variar significativamente en función de factores como la edad de presentación y el grado y la gravedad de las deficiencias hormonales<sup>1</sup>. Además, la superposición de los signos y síntomas de las distintas deficiencias hormonales dificulta el diagnóstico y el tratamiento de la DCHH<sup>9</sup>. La DCHH es un diagnóstico diferencial que debe considerarse para determinar la etiología subyacente en casos de hipoglucemia, colestasis o ictericia.

En nuestro estudio, una cuarta parte de los casos tenían antecedentes de hipoglucemia. En un estudio de cinco casos realizado por Cavarzere et al., se reportó hipoglucemia neonatal grave y de inicio precoz en to-



**Figura 1.** Valores anuales de SDS de velocidad de talla de los pacientes antes y después del tratamiento.

dos los casos<sup>10</sup>, recalcando que los médicos tratantes examinaron los casos en busca de enfermedades metabólicas y pruebas endocrinológicas y, aunque sólo dos casos fueron diagnosticados y tratados en el período neonatal con estos hallazgos, los tres casos restantes fueron diagnosticados a la edad de dos, cinco y ocho años debido a la baja estatura<sup>10</sup>.

Del mismo modo, en nuestro estudio, un paciente remitido inicialmente a neurología debido a convulsiones farmacorresistentes fue diagnosticado posteriormente con hipoglucemia durante el seguimiento. A pesar de las derivaciones, la familia no acudió a la consulta de endocrinología, lo que dio lugar al diagnóstico de talla baja 10 años después. Otro paciente que presentó hiperbilirrubinemia y colestasis en el periodo neonatal pero no se sospechó de deficiencia de ACTH, fue diagnosticado en la evaluación etiológica de convulsiones inducidas por hipoglucemia cuatro años más tarde. Los médicos tratantes deben tener cuidado con el diagnóstico diferencial, ya que el diagnóstico precoz puede reducir el riesgo de mortalidad en la DCHH.

La edad media de presentación en nuestro estudio fue de 5,9 (0-14,5) años y, aunque fue inferior a la edad de presentación reportada en diferentes estudios, mostró una amplia distribución<sup>11-13</sup>. Las manifestaciones que presentaron los casos también variaron según la edad. Mientras que los ingresos en el periodo neonatal e infantil se debieron a hipoglucemia, colestasis y micropene, la manifestación más frecuente en la edad escolar y la adolescencia fue la talla baja.

El número, la gravedad y el momento de aparición de las deficiencias hormonales hipofisarias en la DCHH son muy variados; las deficiencias hormonales más comunes son la deficiencia de HC y TSH. Se ha reportado que la deficiencia de ACTH puede aparecer años después del diagnóstico e incluso en la edad adulta y el riesgo de presentar una nueva deficiencia hormonal hipofisaria aumenta a medida que se prolonga el periodo de seguimiento<sup>11,14</sup>. En nuestro estudio, al igual que en la literatura, las deficiencias hormonales más frecuentes y detectadas más precozmente fueron las de HC y TSH. Durante los nueve años de seguimiento, se añadieron nuevas deficiencias hormonales a las ya existentes en el 62% de nuestros casos. Ocho (18%) casos fueron diagnosticados con DAHC al ingreso.

En un estudio prospectivo multinacional, se evaluaron 5.805 niños diagnosticados con DAHC y se demostró que la DCHH se desarrolló en el 5,5% de los casos finalizando los 3,5 años de seguimiento<sup>15</sup>. En otro estudio en el que se evaluaron 83 casos diagnosticados con DAHC en la infancia, se observó que la DCHH se desarrolló en el 45% de los casos y la alta prevalencia puede deberse a un seguimiento a más largo plazo<sup>4</sup>. En nuestro estudio, se observaron nuevas deficiencias hormonales además de la deficiencia de HC en los ca-

sos diagnosticados con DAHC al ingreso, aproximadamente 12 años después del diagnóstico. Estos hallazgos apoyan la necesidad del seguimiento de por vida de estos casos para detectar deficiencias hormonales adicionales.

En los casos diagnosticados con DCHH, se deben realizar pruebas de imagen hipofisarias, preferiblemente RM, para determinar la etiología<sup>16</sup>. Por ejemplo, un estudio que evaluó a 184 niños y adolescentes diagnosticados con DCHH reportó que sólo el 5% presentaban hallazgos normales en la RM, siendo el síndrome de interrupción del tallo hipofisario la anomalía estructural más común<sup>17</sup>. Del mismo modo, un estudio realizado en Turquía reveló que entre 53 niños con DCHH, el 40% presentaba hallazgos normales en la RM, mientras que la hipoplasia hipofisaria fue la anomalía estructural más frecuente<sup>1</sup>.

En el 86% de nuestros casos existía una anomalía estructural hipofisaria, siendo la hipoplasia hipofisaria la más frecuente. En algunos estudios se ha afirmado que las anomalías congénitas del desarrollo de la hipófisis son fuertes predictores y factores de riesgo para la progresión de DAHC a DCHH, con un riesgo reportado del 35% en hipoplasia hipofisaria, 45-80% en síndrome de interrupción/agenesia del tallo hipofisario y 60% en neurohipófisis ectópica<sup>14,18</sup>. En otro estudio reciente se informó de que la hipoplasia hipofisaria fue el factor predictivo en la RM más importante del desarrollo de DCHH (OR:9,2)<sup>19</sup>.

En nuestro estudio, en las exploraciones por RM de los ocho casos diagnosticados con DAHC al ingreso, las anomalías estructurales más frecuentes fueron la hipoplasia hipofisaria y la neurohipófisis ectópica; sin embargo, un caso presentó hallazgos normales en la RM. Estos resultados ponen de manifiesto la importancia de los hallazgos en la RM para la interpretación clínica, el manejo y el seguimiento de estos pacientes y se sugiere que los hallazgos normales en la RM no excluyen el riesgo de desarrollar DCHH.

En nuestro estudio, los valores medios de SDS de la estatura de los casos al momento de la presentación fueron superiores a los de estudios de la literatura que evalúan el crecimiento y desarrollo en casos con DCHH<sup>13,20,21</sup>. Esto se atribuyó a la menor edad al momento del diagnóstico de nuestros casos.

Estudios han reportado que los niños con deficiencia severa de HC presentan un mayor riesgo de desarrollar DCHH, independientemente de la etiología subyacente<sup>15</sup>. En un estudio previo realizado en nuestra clínica, se observó que las respuestas máximas de HC obtenidas en las pruebas de estimulación eran menores en los casos con DCHH que en aquellos con DAHC, y la SDS de IGF-1 estaba por debajo de -2 SDS en el 80% del grupo con DCHH y en el 43% del grupo con DAHC<sup>21</sup>. En nuestro estudio, la deficiencia com-

pleta de HC se encontró en el 88,4% de los casos y el IGF-1 estaba por debajo de  $-2$  SDS en el 90%. Aunque se sabe que la DCHH puede desarrollarse en todos los casos de DAHC, estos resultados sugieren que los casos con deficiencia grave deben estar en seguimiento más cuidadosamente.

En un estudio de pacientes diagnosticados con DCHH en seguimiento durante 40 años, sólo el 63% de los que recibieron tratamiento con HC alcanzaron estaturas finales compatibles con la talla objetivo de los padres<sup>20</sup>. De forma similar, un análisis de la Base de Datos KIGS (Pfizer International Growth Database) reveló que el 81% de los casos de DCHH alcanzaron el potencial genético de estatura. Además, se afirmó que un mayor peso al nacer, unos padres más altos, una estatura inicial más alta y la tasa de crecimiento del primer año fueron los factores más importantes que determinaban la estatura final<sup>13</sup>.

En nuestro estudio, se observó que el 77,3% de los 22 pacientes que alcanzaron la estatura final/casi final lograron un crecimiento dentro de los límites normales ( $> 3p$ ,  $> -2SDS$ ) y el 90% de ellos alcanzaron el potencial genético de estatura de los padres. Se ha sugerido que la razón de los mejores resultados en comparación con estudios anteriores puede deberse a la edad más temprana al momento del diagnóstico. Se observó que el factor más importante que determinaba la estatura final fue la talla objetivo parental y el mejor aumento de estatura se consiguió en los casos con valores de SDS de estatura, IGF-1 e IGFB-3 más bajos al momento del ingreso.

Durante el periodo de seguimiento, seis casos desarrollaron osteoporosis (13,3%), cinco casos desarrollaron dislipidemia (11,1%) y un caso desarrolló hepatopatía crónica. Por este motivo, los médicos deben tener cuidado con los posibles efectos de las deficiencias hormonales hipofisarias en otros sistemas y solicitar los exámenes necesarios en el seguimiento.

La principal limitación de este estudio es la inaccesibilidad de las historias clínicas de todos los pacientes debido a su diseño retrospectivo y al número relativamente bajo de pacientes. Otra limitación fue la imposibilidad de realizar estudios genéticos.

## Conclusiones

En nuestro estudio, centrado en los datos de seguimiento a largo plazo de pacientes diagnosticados con DCHH, observamos una gama diversa de presentaciones clínicas. La deficiencia hormonal más común fue la de HC y TSH, con la posibilidad de deficiencias hormonales hipofisarias adicionales que pueden desarrollarse incluso años después del diagnóstico. Además, nuestros resultados apoyan la necesidad de un seguimiento indefinido en relación con el desarrollo de DCHH, especialmente en presencia de deficiencia completa de HC y anomalías estructurales hipofisarias en pacientes diagnosticados con DAHC. Por último, se ha demostrado que el potencial genético de estatura se alcanza en gran medida en los casos diagnosticados con DCHH con tratamiento con HC y, aunque el mejor incremento de talla se consigue en los casos con valores bajos de SDS, IGF-1 e IGFBP-3 al ingreso, el factor determinante final de la talla es la talla diana parental.

## Responsabilidades Éticas

**Protección de personas y animales:** Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

**Confidencialidad de los datos:** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado:** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Referencias

- Bulut FD, Özdemir Dilek S, Kotan D, Mengen E, Gürbüz F, Yüksel B. Mutations Within the Transcription Factor PROP1 in a Cohort of Turkish Patients with Combined Pituitary Hormone Deficiency. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2020;12(3):261-8.
- Mehta A, Hindmarsh PC, Stanhope RG, et al. The role of growth hormone in determining birth size and early postnatal growth, using congenital growth hormone deficiency (GHD) as a model. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;63(2):223-31.
- Mehta A, Hindmarsh PC, Dattani MT. An update on the biochemical diagnosis of congenital ACTH insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;62(3):307-14.
- Otto AP, França MM, Correa FA, et al. Frequent development of combined pituitary hormone deficiency in patients initially diagnosed as isolated growth hormone deficiency: a long term follow-up of patients from a single center. *Pituitary.* 2015;184:561-7.
- Bundak R, Furman A, Gunoz H, Darendeliler F, Bas F, Neyzi O. Body mass index references for Turkish children. *Acta Paediatr.* 2006;95(2):194-8.
- Cianfarani S, Tondinelli T, Spadoni GL, Scirè G, Boemi S, Boscherini B. Height velocity and IGF-I assessment

- in the diagnosis of childhood onset GH insufficiency: do we still need a second GH stimulation test? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;57(2):161-7.
7. Elmlinger MW, Zwirner M, Kühnel W. Stability of insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF binding protein (IGFBP)-3 measured by the IMMULITE automated chemiluminescence assay system in different blood specimens. *Clin Lab*. 2005;51(3-4):145-52.
  8. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child*. 1970;45(239):13-23.
  9. Profka E, Rodari G, Giacchetti F, Giavoli C. GH Deficiency and Replacement Therapy in Hypopituitarism: Insight Into the Relationships With Other Hypothalamic-Pituitary Axes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:678778.
  10. Cavarzere P, Biban P, Gaudino R, et al. Diagnostic pitfalls in the assessment of congenital hypopituitarism. *J Endocrinol Invest*. 2014;37(12):1201-1209.
  11. Higham CE, Johannsson G, Shalet SM. Hypopituitarism. *Lancet (London, England)*. 2016;388(10058):2403-15.
  12. Haim-Pinhas H, Kauli R, Lilos P, Laron Z. Growth, development, puberty and adult height of patients with congenital multiple pituitary hormone deficiencies. *Growth Horm IGF Res Off J Growth Horm Res Soc Int IGF Res Soc*. 2016;27:46-52.
  13. Darendeliler F, Lindberg A, Wilton P. Response to growth hormone treatment in isolated growth hormone deficiency versus multiple pituitary hormone deficiency. *Horm Res Paediatr*. 2011;76 Suppl 1:42-46.
  14. Cerbone M, Dattani MT. Progression from isolated growth hormone deficiency to combined pituitary hormone deficiency. *Growth Horm IGF Res*. 2017;37:19-25.
  15. Blum WF, Deal C, Zimmermann AG, et al. Development of additional pituitary hormone deficiencies in pediatric patients originally diagnosed with idiopathic isolated GH deficiency. *Eur J Endocrinol*. 2014;170:13-21.
  16. Hage C, Gan HW, Ibba A, et al. Advances in differential diagnosis and management of growth hormone deficiency in children. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17(10):608-24.
  17. Wang F, Han J, Shang X, Li G. Distinct pituitary hormone levels of 184 Chinese children and adolescents with multiple pituitary hormone deficiency: a single-centre study. *BMC Pediatr*. 2019;19:441.
  18. Child CJ, Blum WF, Deal C, et al. Development of additional pituitary hormone deficiencies in pediatric patients originally diagnosed with isolated growth hormone deficiency due to organic causes. *Eur J Endocrinol*. 2016;174:669-679.
  19. Sharma H, Purwar N, Kumar A, et al. Pituitary hypoplasia is the best MRI predictor of the severity and type of growth hormone deficiency in children with congenital growth hormone deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2021;34(7):851-858.
  20. Rohayem J, Drechsel H, Tittel B, Hahn G, Pfaeffle R, Huebner A. Long-Term Outcomes, Genetics, and Pituitary Morphology in Patients with Isolated Growth Hormone Deficiency and Multiple Pituitary Hormone Deficiencies: A Single-Centre Experience of Four Decades of Growth Hormone Replacement. *Horm Res Paediatr*. 2016;86(2):106-16.
  21. Aycan Z, Araslı Yılmaz A, Yel S, Savaş-Erdeve Ş, Çetinkaya S. Evaluation of Growth Hormone Results in Different Diagnosis and Trend Over 10 Year of Follow-up: A Single Center Experience. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2021;13(3):332-41.