

Displasia septoóptica: una causa poco frecuente de hipopituitarismo asociado a fiebre y crisis adrenal recurrente

A. GARCÍA-MANZANARES, J. ANTONIO RUBIO, N. PELÁEZ, E. MAQUEDA, V. PEÑA Y J. ÁLVAREZ

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid. España.

SEPTO-OPTIC DYSPLASIA: AN UNUSUAL CAUSE OF HYPOPITUITARISM WITH RECURRENT FEVER AND ADRENAL CRISES

Septo-optic dysplasia (SOD) consists of congenital hypoplasia of the optic nerves and alterations of mid-line brain structures, specifically the absence of septum pellucidum in 50% of patients, and hypothalamic-pituitary dysfunctions in 30-80%. Usually endocrinological deficiencies are detected in the first few years of life, and the most frequently found abnormalities are growth hormone deficiency, hypothyroidism, hypogonadism and diabetes insipidus, and less frequently adrenal insufficiency and precocious puberty. We report a man with SOD who was diagnosed with hypothyroidism and cortisol deficiency at 15 years and who had recurrent fever without evident infectious origin associated with adrenal crises during the course of this disease. We review the literature and discuss thermoregulatory disturbances as factors involved in the origin of fever. The need for urgent treatment of episodes of fever to avoid fatal outcomes is also discussed.

Key words: Septo-optic dysplasia. De Morsier syndrome. Hypopituitarism. Adrenal insufficiency. Adrenal crisis.

La displasia septoóptica consiste en hipoplasia congénita de nervios ópticos, alteraciones estructurales en la línea media del cerebro, fundamentalmente ausencia de *septum pellucidum* en un 50% de los casos y disfunción hipotálamo-hipofisaria en un 30-80% de los pacientes. Los déficit endocrinológicos se suelen detectar en los primeros años de vida, y los más frecuentes son: déficit de hormona de crecimiento, hipotiroidismo, hipogonadismo y diabetes insípida, y menos frecuentemente insuficiencia adrenal y pubertad precoz. Presentamos el caso de un varón con displasia septoóptica, diagnosticado a la edad de 15 años de hipotiroidismo e hipocortisolismo, que durante su evolución cursa con cuadros febriles de repetición sin foco infeccioso evidente asociado a crisis adrenal. Se revisa la bibliografía y se discuten las alteraciones en la termorregulación como factores implicados en los cuadros febriles. También se discute sobre la necesidad de un tratamiento urgente de la crisis adrenal durante estos episodios febriles para evitar desenlaces fatales.

Palabras clave: Displasia septoóptica. Síndrome de De Morsier. Hipopituitarismo. Insuficiencia adrenal. Crisis adrenal.

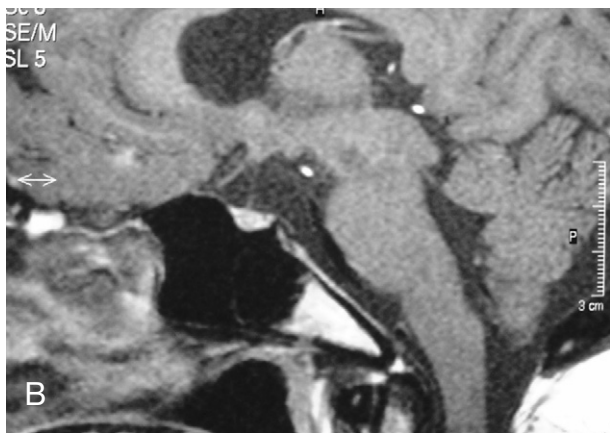
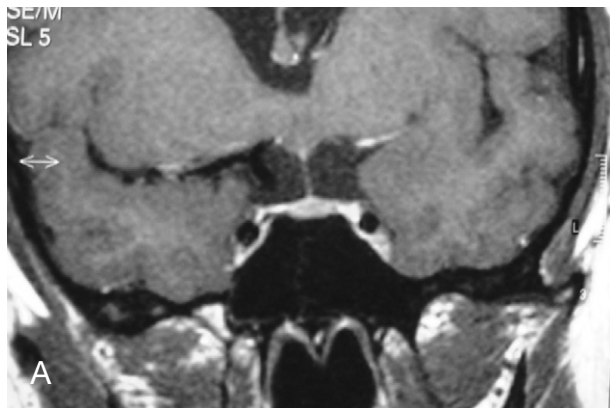
INTRODUCCIÓN

La displasia septoóptica (DSO) fue descrita por primera vez en 1956, por De Morsier¹, en 9 pacientes que tenían hipoplasia congénita de los nervios ópticos junto con ausencia del *septum pellucidum*. En 1970, Hoyt et al² describieron la asociación de disfunción hipofisaria e hipotalámica a este síndrome, fundamentalmente hipopituitarismo. En la actualidad se necesitan al menos 2 de las 3 entidades anteriores para establecer el diagnóstico: hipoplasia de nervio óptico, hipopituitarismo y ausencia del *septum pellucidum*, y se reserva la denominación de síndrome de De Morsier para los pacientes con ausencia de este último, que sólo se observa en la mitad de los casos de DSO³.

Las alteraciones endocrinológicas asociadas a DSO suelen presentarse antes de los 5 años de vida y son muy variables: desde un déficit exclusivo de la secreción de hormona de crecimiento (GH), que afecta, por tanto, sólo al crecimiento, hasta un déficit combinado de gonadotropinas, y de forma menos frecuente, corticotropi-

Correspondencia: Dr. A. García-Manzanares.
 Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Príncipe de Asturias.
 Crta. Alcalá-Meco, s/n. 28805 Alcalá de Henares. Madrid.
 Correo electrónico: alvagmanzanares@hotmail.com

Manuscrito recibido el 24-11-2004; aceptado para su publicación el 22-03-2005.



Figs. 1 A y B. Resonancia magnética craneal que evidencia una hipoplasia de nervios ópticos, tallo hipofisario e hipófisis sin otras alteraciones.

na (ACTH) y/o tiotropina (TSH). También se han descrito casos de diabetes insípida y pubertad precoz⁴.

Presentamos el caso de un varón con DSO que fue diagnosticado de insuficiencia adrenal e hipotiroidismo central tras completar desarrollo puberal, con talla normal y en cuya evolución destacaban consultas repetidas al servicio de urgencias por fiebre e hipotensión.

CASO CLÍNICO

Varón de 15 años remitido a nuestra consulta por el servicio de dermatología para valoración de alopecia de predominio frontal y obesidad desde la primera infancia.

Antecedentes personales

Tercer hijo nacido a término tras embarazo normal de madre de 29 años de edad. Parto por vía vaginal de varón de 2.800 g, sin datos de sufrimiento perinatal. Diagnosticado de atrofia bilateral de nervios ópticos a los 5 meses y posteriormente de retraso psicomotor y retraso mental: lenguaje de lenta evolución (inicio a los 2 años de edad), deambulación al año y medio de

vida. Escolaridad en colegio especial para niños con minusvalía visual (ONCE). En ese momento se descartó cromosomopatía. Obesidad desde el tercer-cuarto año de vida (P₉₀) sometido desde siempre a medidas higienicodietéticas. Crecimiento en P₂₅.

Entre los 6 y los 12 años consultó al servicio de urgencias en varias ocasiones por episodios repetidos de dolor abdominal sin que se objetivase patología orgánica. En alguna ocasión motivaron ingreso hospitalario. Neumonía intersticial bilateral a los 11 y 12 años, con gran afectación de su estado general, tendencia a la hiponatremia e hipotensión en alguna ocasión. Septoplastia a los 15 años por desviación del tabique nasal.

Antecedentes familiares

Padre de 48 años, con diabetes mellitus tipo 2 y cefalea en racimos, talla 173 cm. Madre de 45 años de edad con hipotiroidismo primario autoinmune y talla de 154 cm. Talla genética 170 cm (P₂₅). Dos hermanos sanos de 25 (varón) y 27 años (mujer).

Exploración física (15 años)

Peso 75 kg (> P₉₀), talla 163 cm (P₂₅), presión arterial 105/60 mmHg, braza 160 cm, distancia sínfisis pubis-suelo 95 cm. Frente estrecha, microftalmia, nistagmo rotatorio, cabello con discreto retroceso de implantación frontal, puente nasal prominente y paladar ojival. Glándula tiroidea normal. La auscultación cardiopulmonar y la exploración abdominal son normales. Estadio puberal V de Tanner, con testes en bolsas de 15 ml, y pene de 7 cm adulto. En el estudio de fondo de ojo destaca palidez de ambas papilas e inserción inversa de vasos.

Pruebas complementarias

Hemograma y bioquímica completa normales con glucemia de 70 mg/dl. TSH de 0,21 y 0,25 µU/ml (0,4-5), tiroxina (T₄) libre de 0,7 y 0,68 ng/dl (0,75-1,8), cortisol de 3,7 µg/dl (6-30), ACTH de 20 pg/ml (10-55), prolactina (PRL) de 15,8 ng/ml (4-20), hormona luteinizante (LH) de 2,2 mU/mL y hormona foliculoestimulante (FSH) de 1,6 mU/ml; testosterona de 6.028 pg/ml (1.660-8.100). El cortisol sérico tras la administración de ACTH i.v. (250 µg) fue de 1,8-7,8-11,1 µg/dl. Cariotipo 46 XY. Edad ósea acorde con la edad cronológica.

En la resonancia magnética (RM) craneal destaca una hipoplasia de nervios ópticos, tallo hipofisario y glándula hipofisaria. El resto del estudio no presenta alteraciones (figs. 1 A y B).

Evolución y tratamiento

El paciente recibió tratamiento con hidrocortisona a dosis de 25 mg/día repartido en 3 tomas y T₄ a dosis de 100 µg/día. A los 18 años, su talla era de 165 cm.

Durante los 4 años de seguimiento el paciente ha consultado en varias ocasiones por episodios de sín-

drome febril que precisaron ingreso por mal estado general e hipotensión, recibiendo tratamiento con hidrocortisona i.v. a dosis de 200-300 mg/día. En una ocasión, fue diagnosticado de neumonía y en otra de absceso anal asociado a fisura anal. En otras 4 situaciones no se encontró foco infeccioso alguno y el cuadro febril cedió en menos de 24 h, por lo que fue etiquetado de fiebre de probable origen vírico.

En 2 ocasiones consultó también a Urgencias por crisis comicial, en un caso asociado a fiebre. Sigue controles por el Servicio de Neurología y tratamiento con ácido valproico, con buen control clínico.

DISCUSIÓN

La patogenia de la DSO no es bien conocida. Algunos autores defienden que se trata de una forma incompleta de holoprosencefalia; y por lo tanto de una disgenesia inductiva en la diverticulación del prosencéfalo del embrión. Otros consideran que un agente ambiental, tóxico o infeccioso produciría el daño multiorgánico, bien por daño teratógeno o por insuficiencia vascular⁵. En la actualidad se ha barajado una causa genética al detectarse mutaciones en el gen *HESX1*, que se encuentra ligado funcionalmente al factor de transcripción específico hipofisario PROP-1⁶.

Desde un punto de vista clínico, las alteraciones endocrinológicas se suelen diagnosticar a edades más tempranas, normalmente entre 2-5 años (3 meses-12 años) y afectan a un 30-80% de los pacientes. Los defectos en la línea media de la DSO se pueden acompañar en algunos pacientes de alteraciones hipotalámicas responsables de déficit de factores hipotalámicos implicados en la regulación de la adeno y neurohipófisis^{7,8}.

En general son niños con tendencia a la hipoglucemia, hipotonía, ictericia y convulsiones (tanto de causa metabólica como no) en los primeros meses de vida, con varios ingresos hospitalarios desde el período neonatal. La alteración más frecuente es el déficit de hormona de crecimiento (70%), el hipotiroidismo (60%), el hipogonadismo (45%), la diabetes insípida (27%) y menos frecuentemente, la insuficiencia adrenal (10%) y la pubertad precoz (5%). En algunos pacientes los déficit son progresivos.

Lo singular de nuestro paciente fue la edad tardía del diagnóstico, a los 15 años, el motivo de derivación a nuestro servicio y los déficit endocrinológicos encontrados, un hipotiroidismo central e insuficiencia adrenal sin déficit de GH ni hipogonadismo. Es frecuente encontrar indemne en estos pacientes el eje gonadal a pesar múltiples déficit potenciales en péptidos hipotalámicos⁹.

Durante los 4 años de seguimiento el paciente consultó en varias ocasiones por cuadros febriles de corta evolución, asociados a crisis adrenal, sin que se encontrase en la mayoría de las veces un foco infeccioso a pesar de un estudio exhaustivo. En la bibliografía se han descrito pacientes con DSO y muerte asociada a

insuficiencia adrenal en el contexto de episodios febriles^{10,11}. En todos ellos coexistió la insuficiencia adrenal y el síndrome febril asociado o no a causa infecciosa, habiéndose implicado alteraciones de la termorregulación como factor desencadenante o coexistente en la hipertermia de los pacientes con DSO. En estas situaciones estos enfermos están en riesgo de muerte durante el proceso febril, por lo que es importante alertar al paciente y/o familia para que consulte a un Servicio de Urgencias si existiera fiebre para iniciar de forma rápida los procedimientos diagnósticos y terapéuticos pertinentes. También es recomendable informar a la familia de la importancia de la no exposición del paciente a cambios bruscos de temperatura, por la dificultad que tienen para el control de ésta.

Por último, es muy importante tener en cuenta que los pacientes con hipoplasia congénita de nervios ópticos tienen un gran riesgo de desarrollar déficit endocrinológicos que, aunque la mayor parte de los casos afectan a la talla, en ocasiones, como en la insuficiencia adrenal, pueden poner en peligro su vida.

BIBLIOGRAFÍA

1. De Morsier G. Studies on malformation of crano-encephalic sutures. III. Agenesis of the septum lucidum with malformation of the optic tract. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr.* 1956;77:267-92.
2. Hoyt WF, Kaplan SL, Grumbach MM, Glaser JS. Septo-optic dysplasia and pituitary dwarfism. *Lancet.* 1970;1:893-4.
3. Stanhope R, Preece MA, Brook CG. Hypoplastic optic nerves and pituitary dysfunction. A spectrum of anatomical and endocrine abnormalities. *Arch Dis Child.* 1984;59:111-4.
4. Willnow S, Kiess W, Butenandt O, Dörr HG, Enders A, Strasser-Vogel B, et al. Endocrine disorders in septo-optic dysplasia (De Morsier syndrome). Evaluation and follow up of 18 patients. *Eur J Pediatr.* 1996;155:179-84.
5. Ramos Fernández JM, Martínez San Millán J, Barrio Castellano R, Yturriaga Matarranz R, Lorenzo Sanz G, Aparicio Meix JM. Displasia septo-óptica: presentación de seis pacientes estudiados mediante RM y discusión de su patogenia. *An Esp Pediatr.* 1996;45:614-8.
6. Cohen RN, Cohen LE, Botero D, Yu C, Sagar A, Jurkiewicz M, et al. Enhanced repression by *HESX1* as a cause of hypopituitarism and septo-optic dysplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:4832-9.
7. Siatkowski RM, Sánchez JC, Andrade R, Álvarez A. The clinical, neuroradiographic, and endocrinologic profile of patients with bilateral optic nerve hypoplasia. *Ophthalmology.* 1997;104:493-6.
8. Antonini SR, Grecco Filho A, Elias LL, Moreira AC, Castro M. Cerebral midline developmental anomalies: endocrine, neuroradiographic and ophthalmological features. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002;15:1525-30.
9. Nanduri VR, Stanhope R. Why is the retention of gonadotropin secretion common in children with panhypopituitarism due to septo-optic dysplasia? *Eur J Endocrinol.* 1999;140:48-50.
10. Brodsky MC, Conte FA, Taylor D, Hoyt CS, Mrak RE. Sudden death in septo-optic dysplasia. Report of 5 cases. *Arch Ophthalmol.* 1997;115:66-70.
11. Gilbert JD, Scott G, Byard RW. Septo-optic dysplasia and unexpected adult death. An autopsy approach. *J Forensic Sci.* 2001;46:913-5.