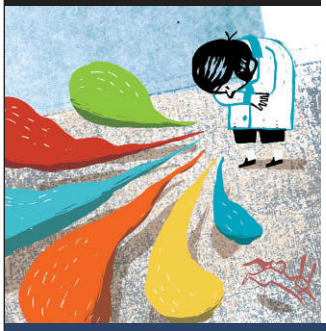

Endocrinología

CRIPTORQUIDIA *pág.* 333

Puntos clave

- El hipotálamo-hipófisis representa el centro regulador de la mayor parte de las funciones endocrinológicas, por lo que su disfunción genera una vasta patología que excede con mucho el propósito de esta revisión.
- El déficit de hormona de crecimiento (DGH) se caracteriza por la ausencia parcial o total de GH, detectable en plasma o suero.
- El DGH es una patología que centra la atención mundial y sobre la que se han hecho importantes avances, especialmente en el tratamiento con GH obtenida por bioingeniería genética y no tanto en cuanto a su diagnóstico.
- La pubertad precoz se define por la aparición de caracteres sexuales secundarios en niñas menores de 8 años y en niños menores de 9 años.
- La diabetes insípida central se caracteriza, sin tratamiento, por presentar polidipsia y poliuria por ausencia parcial o total de hormona antidiurética. El tratamiento con desmopresina es de elección.
- De los tumores hipotálamo-hipofisarios, el craneofaringioma es el de mayor interés.

Patología neuroendocrina

Ramón Cañete, Cristina Mata y Susana Guerrero
Unidad de Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España.
em1caesr@uco.es; cristinamatapediatra@gmail.com; suguex77@hotmail.com

La hipófisis humana es un órgano neuroendocrino complejo constituida por dos porciones que difieren una de la otra en cuanto a origen embrionario, constitución y función denominadas lóbulo posterior y lóbulo anterior.

El lóbulo anterior o adenohipófisis es de origen epitelial. Procede de una evaginación del ectodermo oral. Contiene 5 tipos diferentes de células que fabrican 6 hormonas. Las células somatotropas producen hormona de crecimiento (GH); las tirotropas, tirotropina (TSH); las lactotropas, prolactina (PRL); las gonadotropas, hormonas foliculostimulante (FSH) y luteinizante (LH), y las corticotropas secretan hormona adrenocorticotropa (ACTH). Una vez descargadas hacia la sangre, son llevadas cada una de ellas por el torrente circulatorio a su destino (célula u órgano "diana"), donde ejercerán su función.

El lóbulo posterior o neurohipófisis proviene del suelo del ectodermo neural y está compuesta por la *pars nervosa* y el infundíbulo superiores. Se almacenan dos hormonas: la vasopresina (ADH) y la oxitocina, sintetizadas previamente por las células nerviosas del hipotálamo.

La patología neuroendocrinológica deriva de la afección de esta zona. Es múltiple, por lo que la redacción de este artículo se centra en el déficit de hormona de crecimiento (DGH), pubertad precoz central (PPC), diabetes insípida central (DIC) y tumores hipotálamo-hipofisarios.

Déficit de hormona del crecimiento

El déficit de GH, aislado o asociado a otras deficiencias hormonales, es una afección de naturaleza congénita o adquirida, que se caracteriza por la ausencia parcial o total de GH, detectable en plasma o suero.

Este síndrome se caracteriza por una combinación de anomalías auxológicas, clínicas, bioquímicas y metabólicas causadas por una secreción de GH baja, con reducción de los factores de crecimiento que dependen de ella[1].

Fisiología

La producción y liberación de la GH está regulada por dos neurohormonas hipotalámicas: una, denominada factor estimulador de hormona de crecimiento (GHRH), que interviene en la síntesis y liberación de la GH, y otra, la somatostatina (SS o SRIF), que actúa como inhibidor. El control neurogénico central de su secreción es complejo y parcialmente conocido (fig. 1).

Otros factores, como sueño, hipoglucemia, temperatura corporal, ejercicio, ácidos grasos libres o valores de aminoácidos procedentes de la dieta, esteroides sexuales y la leptina, pueden actuar a través de diversos mecanismos sobre la secreción de GH.

La grelina es un péptido de 28 aminoácidos producida mayoritariamente por las células oxínticas del fundus gástrico, aunque también se ha descrito su secreción en el intestino, la hipófisis, el hipotálamo, el riñón, la placenta y el pulmón. Ya se conoce el efecto liberador de GH que tiene la grelina, más potente incluso que el ejercido por la GHRH.

El principal sistema de retrocontrol de la secreción de GH está representado por la somatomedina C o IGF-1.

Se estima que alrededor del 50% de toda de la GH plasmática circulante se encuentra unido a proteínas transportadoras (GHBP), y el resto queda.

La GH ejerce su acción promotora del crecimiento liberando diversos componentes en el hígado, cuyas células hepáticas poseen receptores específicos para aquéllos. A estos mediadores se los conoce como "sistema

Lectura rápida

Déficit de hormona del crecimiento

Es una afección de naturaleza congénita o adquirida que se caracteriza por la ausencia parcial o total de hormona de crecimiento.

IGF" (IGF-I e IGF-II, sus receptores y las proteínas transportadoras de los IGF) y las proteasas de las proteínas transportadoras de IGF, que facilitan la liberación del péptido al tejido diana[2].

Biología y genética molecular

Los conocimientos sobre biología genética y molecular establecen nuevos horizontes sobre la fisiología de la GH, así como de sus deficiencias. En pocos años, las técnicas moleculares han permitido entender de otro modo los déficits genéticos de la GH, comprender mejor los síndromes de insensibilidad periférica de la GH y diagnosticar nuevas enfermedades endocrinológicas[3].

Este trastorno puede ser, a su vez, hipofisario (primario), suprahipofisario (secundario) o bien por resistencia periférica a la GH o a los IFG (periférico).

Frecuencia

Es más frecuente en niños que en niñas, con una relación de 2:1. Generalmente, la incidencia del DGH se estima alrededor de 1/4.000-1/10.000 individuos, aunque probablemente exista una sobrestimación en los datos[4].

Etiología

Puede ser, a su vez, hipofisario (primario), suprahipofisario (secundario) o bien debido a resistencia periférica a la GH (tabla 1).

Clínica

Depende del momento en que se instaura el déficit en relación con la edad y la fase de crecimiento.

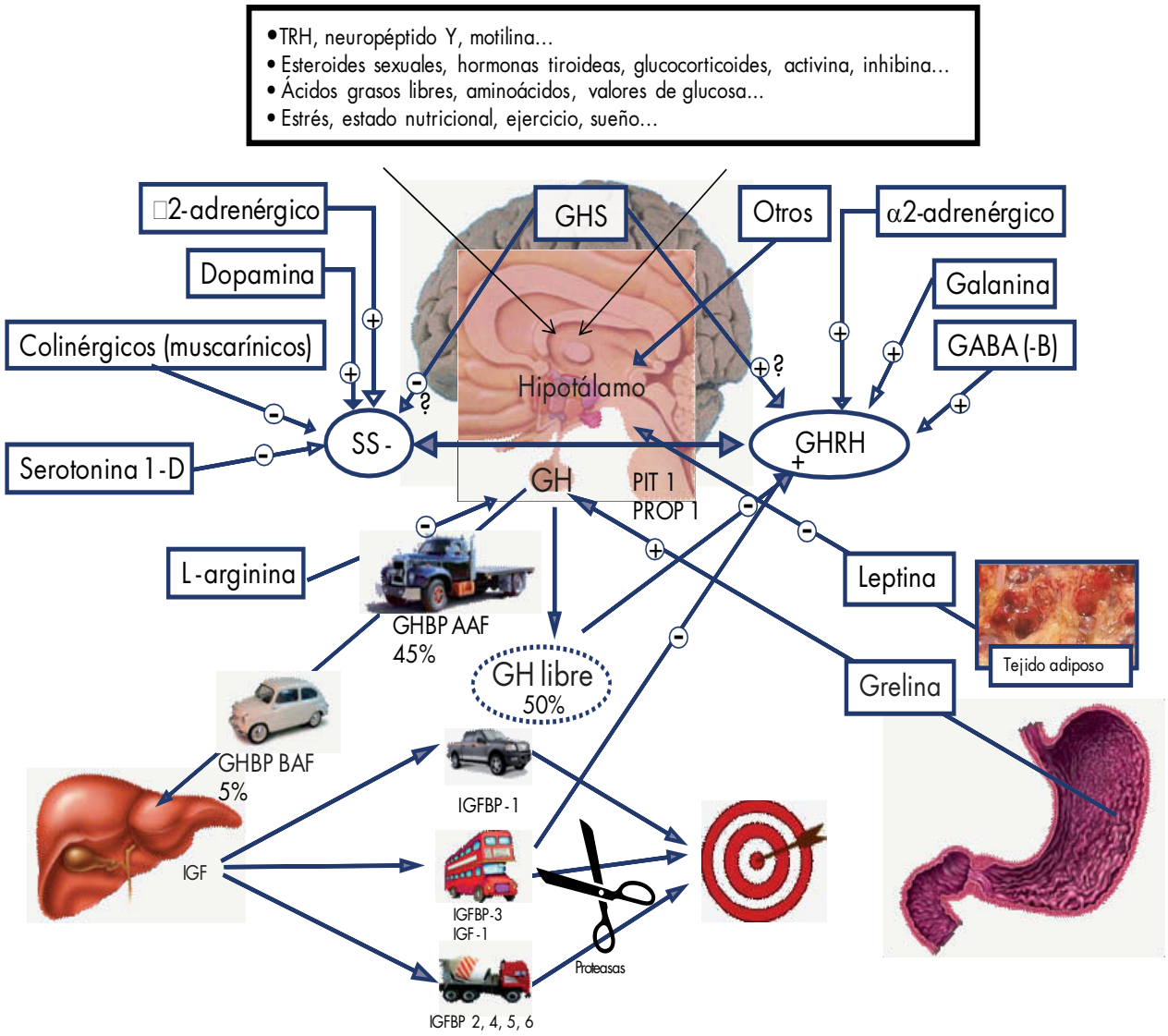

Figura 1. *Representación esquemática de la secreción y el transporte de la hormona de crecimiento, la liberación de los IFG y el transporte de éstos hasta las células diana. GABA: ácido gamma-aminobutírico; GHBP AAH: proteína transportadora de hormona de crecimiento de alta afinidad; GHBP BAH: proteína transportadora de hormona de crecimiento de baja afinidad; GHRH: hormona liberadora de hormona de crecimiento; GHS: secretagogos de hormona de crecimiento; IGF: factores de crecimiento similares a la insulina; IGFBP: proteína transportadora de factor de crecimiento similar a la insulina; PIT 1 PROT: factores de trascripción específicos de la hipófisis; SS: somatostatina; TRH: hormona liberadora de tirotropina.*

Tabla 1. *Causas de deficiencia o de acción de la hormona de crecimiento*

Hipopituitarismo idiopático

Síndromes genéticos de la hormona del crecimiento o del GHRH **(v. capítulo 20)**

Síndromes de deficiencia del receptor de hormona de crecimiento **(v. capítulo 25)**

Malformaciones del sistema nervioso central:

- Anencefalia
- Displasia septo-óptica o síndrome de De Morsier
- Anomalías de la línea
  - Holoprosencefalia de hipófisis
  - Anoftalmía, microftalmía
  - Labio leporino con o sin fisura palatina
- Incisivo central único
- Encefalocele transesfenoidal
- Hendidura facial media
- Aplasia cutánea medio facial
- Otras malformaciones

Infecciones prenatales

- Rubéola congénita
- Toxoplasmosis
- Infecciones por citomegalovirus

Síndromes característicos con anomalías de la línea media

Síndrome de ectrodactilia-displasia Ectodérmica-labio leporino

- Síndrome de Aarskog
- Síndrome de Rieger
- Síndrome de Rothmund-Thomson
- Síndrome de Juber-Hayward

Condiciones con tendencia a malignizaciones frecuentes y que se acompañan de roturas cromosómicas in vitro y defectos inmunitarios

- Anemia de Fanconi
- Ataxia-telangiectasia (síndrome de Louis-Baar)
- Síndrome de Bloom

Síndromes que se acompañan de amplias anomalías hipotalámico-cerebrales

- Síndrome de Prader-Willi
- Síndrome de Laurence-Moon-Biedl
- Síndrome de Kearns-Sayre

Síndromes cromosómicos

Otros síndromes

Disgenesia hipofisaria

- Ausencia congénita hipofisaria
- Hipoplasia hipofisaria
- Hipófisis ectópica
- Síndrome de la silla turca vacía

Alteraciones de la estructura metabolismo o secreción de la hormona del crecimiento

- Déficit de GHRH o de su receptor
- Anomalías del Pit1 y Prop1
- Hormona de crecimiento biológicamente inactiva
- Disfunción neurosecretora de hormona de crecimiento
- Crecimiento sin hormona de crecimiento
- Síndrome de hormona de crecimiento invisible
- Insuficiencia funcional

Deficiencia adquirida de hormona de crecimiento

- Procesos expansivos intracraneales
- Craneofaringioma
- Disgerminoma
- Glioma óptico
- Hamartoma
- Astrocitoma
- Hidrocefalia congénita o adquirida
- Quistes aracnoideos supraselares

Enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central

- Meningitis
- Meningitis tuberculosa
- Meningoencefalitis

Traumatismos craneales

Radioterapia

Enfermedades autoinmunitarias

- Generalizadas
- Hipofisitis autoinmunitarias

Accidentes vasculares

- Con afectación hipotálamo-hipofisaria

Trastornos hematológicos

Histiocitosis

Sarcoidosis

Hemocromatosis

GHRH: hormona liberadora de hormona de crecimiento; Pit: factor de transcripción positivo de la pituitaria; Prot 1: profeta de Pit1. Tomada de Cañete E, Gil-Campos. Déficit de hormona de crecimento. En: Pombo M, editor. Tratado de endocrinología pediátrica. 4.ª ed. Madrid: McGraw-Hill; 2009.

Lectura rápida

Fisiología

La secreción, transporte y actuación de la hormona de crecimiento (GH) es compleja y parcialmente conocida.

Biología y genética molecular

Los avances moleculares han permitido conocer y diagnosticar muchos aspectos de pacientes deficitarios en GH. Asimismo han contribuido al conocimiento de los mecanismos implicados en el eje de la GH.

Frecuencia

Se estima en alrededor de 1/4.000-1/10.000 individuos, aunque probablemente exista una sobrestimación en los datos.

Clínica

Es singular en el periodo neonatal, la lactancia, la infancia y la pubertad, y siempre está presente la pérdida de adquisición de la talla. No se debe de olvidar que en los primeros momentos puede originar hipoglucemias graves.

Lectura rápida

Déficit de hormona de crecimiento adquirido

Caracterizado por una detención del crecimiento en un paciente que previamente tenía un crecimiento normal.

Diagnóstico

No existe ninguna prueba específica que diagnostique el déficit de GH idiopático, el más común. Se basa en las características clínicas, auxológicas, estudios endocrinológicos y pruebas de imagen. Los estudios moleculares permiten el diagnóstico de deleciones o mutaciones en algunos de los genes implicados.

Tratamiento

Se hace mediante la administración de GH humana obtenida mediante bioingeniería genética recombinante. El objetivo principal es el incremento de la velocidad de crecimiento y de la talla adulta.

Pubertad precoz

Se define por la aparición de caracteres sexuales secundarios en niñas menores de 8 años y en niños menores de 9 años.

Período neonatal

Tienen un peso y una longitud iguales a los de los recién nacidos normales, debido a la poca relevancia de la GH en el crecimiento longitudinal intrauterino. Es frecuente la ictericia neonatal prolongada. El riesgo obstétrico y perinatal se constata a menudo entre los antecedentes de estos pacientes. En las formas congénitas se pueden producir hipoglucemias en los primeros 4 años. Cuando el déficit de GH se asocia al de ACTH, la hipoglucemia neonatal aparece siempre con cianosis, letargia, convulsiones y shock. Se observa, a veces, microgenitalia (micropene, escroto poco desarrollado, testes pequeños, criptorquidia, hipoplasia de clítoris y labios menores). Pueden tener ausencia de TSH, dando signos y síntomas de hipotiroidismo[5].

Lactancia

Después de los 3 meses, y sobre todo cuando han transcurrido 18 meses, empieza a disminuir la velocidad de crecimiento (VC), y a los 2 años se encuentra próximo al percentil 3 de talla o por debajo de él. El desarrollo psicomotor, si no ha habido crisis de hipoglucemia con daño cerebral, es normal.

Infancia

La VC es lenta, inferior al percentil 25, con lo que la talla se desvía progresivamente de los canales de normalidad; la maduración ósea es inferior en más de un año respecto de la edad cronológica.

Algunos de estos pacientes pueden tener características fenotípicas comunes, lo que les da una apariencia similar: el perímetro cefálico es normal, la facies puede parecer pequeña con frente abombada, raíz nasal aplanada, voz aguda de tono elevado y retraso del brote de la dentición. Se describe como cara de muñeca o de querubín. Hay sobrepeso moderado, acumulación de grasa troncal, aumento de pliegues cutáneos, escaso desarrollo muscular, extremidades de aspecto grácil, con manos y pies pequeños y crecimiento escaso de uñas.

Pubertad

Si no se ha instaurado tratamiento, la pubertad se suele retrasar, principalmente si existe también un déficit de gonadotropinas.

Déficit de GH adquirido

Aquí pueden faltar ciertas manifestaciones de los casos congénitos (p. ej., los rasgos faciales). Al principio, los pacientes muestran un crecimiento normal, enlenteciéndose o deteniéndose después. Esto obliga a descartar una patología orgánica hipotálamo-hipofisaria.

Diagnóstico

El diagnóstico del DGH en la infancia requiere integrar diferentes aspectos: sintomatología, auxología y valoración fisiológica, pruebas de imagen, genética y morfológica del eje GH-IGF1. La evaluación de DGH en el niño de talla baja (talla por debajo de 2 desviaciones estándar [DE] para la media poblacional) no se debería iniciar nunca hasta no descartar todas las causas de fallo de crecimiento. Además, el DGH puede presentarse como un problema aislado o en combinación con deficiencia de otras hormonas hipofisarias.

Auxología

Los criterios auxológicos que se deben valorar en el DGH son: *a)* talla baja extrema, más de 3 DE por debajo de la media; *b)* talla por debajo de 1,5 DE de la talla media parental; *c)* talla inferior a 2 DE de la media con VC durante un año más de 1 DE por debajo de la media para la edad cronológica, o que exista una disminución de la DE de la talla de más de 0,5 durante un año en niños mayores de 2 años; *d)* ausencia de talla baja pero velocidad de crecimiento más de 2 DE por debajo de la media durante un año o más de 1,5 DE de forma sostenida durante 2 años; *e)* signos de lesión intracraneal; *f)* signos de deficiencia combinada de hormonas hipofisarias, y *g)* signos y síntomas de DGH en el neonato.

Estudios endocrinológicos

No existe una prueba específica y tampoco ninguna por sí sola concluyente.

La respuesta de GH < 10 ng/ml en dos pruebas de secreción puede ser la base del diagnóstico de insuficiencia o déficit de GH. Una prueba de estimulación de GH con respuesta > 10 ng/ml continúa siendo recomendada para excluir el diagnóstico de DGH.

Se han desarrollado al menos 34 pruebas de estímulo de secreción de GH, aunque las más usadas son la hipoglucemia insulínica, clonidina, entre ejercicio propranolol, arginina, y glucagón más bloqueadores beta. Todas las pruebas deben realizarse en ayunas[6].

Las determinaciones de IGF-1 y IGFBP-3 deberían estar en primera línea de recogida de datos endocrinológicos.

Estudios radiológicos

Se deben iniciar con una radiografía de mano y muñeca izquierda, que suele estar retrasada un año o más respecto de la edad cronológica.

La tomografía computarizada selectiva de la silla turca puede informar sobre la hipófisis o calcificaciones, entre otras.
La resonancia magnética del área hipotálamo-hipofisaria es de elección; informa de: neurohipófisis ectópica, ausencia de tallo hipofisario, hipoplasia hipofisaria, agenesia de hipófisis, tumor intracraneal, displasia septo-óptica, posibles alteraciones embriológicas y genéticas. Esta técnica contribuye al diagnóstico topográfico.

Estudios moleculares
En la actualidad, puede procederse al diagnóstico de deleciones o mutaciones en los genes de la GH hipofisaria, del factor de transcripción hipofisario numero 1 (Pit 1), el "profeta" del Pit 1 (PROP1), POU1F1, el factor de transcripción HESX 1, el receptor de GH (GHr), el receptor de GHRH (GHRHr) y los IGF. Los recién nacidos con escasa longitud al nacer (< 48 cm en niños y < 47 cm en niñas), si son obesos, tienen poco pelo y presentan hipoglucemia, deben estudiarse con técnicas moleculares, por si tienen un defecto de la GH o del gen del receptor.

Tratamiento
La GH humana obtenida mediante bioingeniería genética recombinante (hrGH) de ADN es el tratamiento de elección. El objetivo es el incremento de la VC y de la talla adulta.
Los datos de estudios clínicos de Europa indican que comenzar con una dosis diaria de 0,025-0,035 mg/kg/día se alcanza buen crecimiento en la mayoría de los casos. El tratamiento debe iniciarse de forma temprana cuando esté establecido un diagnóstico de certeza y su retraso puede tener como consecuencia una mala recuperación del crecimiento.

Pubertad precoz

La pubertad precoz (PP) se acostumbra a definir por la aparición de caracteres sexuales secundarios en niñas menores de 8 años y en niños menores de 9 años, y por pubertad adelantada cuando aquéllos se manifiestan en edad algo anterior a los límites normales. Así, se establece entre los 10-12 años en los varones y 9-11 años en las mujeres[7]. Esta no es patológica y suele ser idiopática; si la evolución es lentamente progresiva, no suele afectar a la talla final, pero en otras ocasiones su evolución presenta progresión rápida.

Incidencia
Se calcula en 1/5.000 a 1/10.000 recién nacidos vivos. A menudo es familiar, es más frecuente en niñas respecto a los niños, con relación de 10:1, aunque algunos establecen 23:1. Asimismo, en las niñas se produce más la PP idiopática, mientras que en los varones suelen observarse formas secundarias a un proceso orgánico[8].

Clasificación de la pubertad precoz
Se clasifica en dependientes de la activación de las gonadotropinas, como consecuencia de la actividad de las neuronas hipotalámicas productoras de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), lo que conlleva la activación del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal. Se la denomina también pubertad precoz central (PPC); la segunda forma serían las independientes de las gonadotropinas o PP periférica o seudopubertad precoz (PPP). Se puede establecer una tercera forma de PP denominada parcial, incompleta o variantes del desarrollo normal.
La PPC es siempre isosexual y la PPP puede ser isosexual o heterosexual.
En la tabla 2 se exponen las causas de PP, pero aquí sólo se revisará la PPC.

Pubertad precoz central

La activación prematura de la secreción pulsátil del factor liberador hipotalámico de gonadotropinas (LH-RH), estimula la secreción de LH y FSH por la hipófisis. Las gonadotropinas estimulan el desarrollo de las gónadas y tiene lugar una pubertad isosexual, con una secuencia de aparición de caracteres sexuales secundarios similar a la pubertad fisiológica, pero con períodos evolutivos más cortos[7,9,10].
El cuadro clínico de la PPC se inicia con el desarrollo del botón mamario en niñas y por aumento del volumen testicular en varones (4 ml, orquidómetro de Prader). La aparición de vello púbico ocurre varios meses después, aunque a veces pueden coexistir. En ambos sexos, se acompaña de aceleración de la VC[11].

Exámenes complementarios en la pubertad precoz central
Radiografía de mano y muñeca izquierda
Para valoración de la maduración ósea que suele estar adelantada respecto de la edad cronológica.

Ecografía
En las niñas, informa del tamaño uterino, la relación cuello/cuerpo, el engrosamiento de endometrio, la forma y el tamaño de los ovarios y la presencia de quistes foliculares o de masas tumorales. Es muy válida, también,

Lectura rápida

Incidencia

Es más frecuente en niñas respecto a los niños.

Clasificación de la pubertad precoz

Se clasifica en: pubertad precoz central, que siempre es isosexual; pubertad precoz periférica, que puede ser iso o heterosexual, y pubertad precoz parcial.

Pubertad precoz central

Se produce por activación prematura de la secreción pulsátil del factor liberador hipotalámico de gonadotropinas, con liberación de éstas, que estimulan el desarrollo de las gónadas.

Exámenes complementarios en la pubertad precoz central

Se hacen radiografía de mano y muñeca izquierda, ecografía pélvica en las niñas y testicular en los varones, resonancia magnética de hipotálamo-hipófisis y exámenes de laboratorio en los que destaca la prueba de estimulación de GnRH.

Lectura rápida

Tratamiento

Están indicados los análogos superagonistas de factor estimulador de la hormona de crecimiento (GnRH) de liberación lenta.

Diabetes insípida central

Está causada por un déficit total o parcial de hormona antidiurética (ADH), que se libera en el lóbulo posterior de la hipófisis.

Etiología

Destacan los tumores hipotálamo-hipofisarios, histiocitosis, los traumatismos craneoencefálicos y las formas hereditarias autosómicas dominante o recesiva.

Clínica

Se produce polidipsia y poliuria importante.

Diagnóstico

Se realiza con la prueba de restricción hídrica bajo supervisión médica y determinación simultánea de ADH. Se completa con pruebas de imagen del cráneo y del hipotálamo-hipófisis.

Tabla 2. *Causas de pubertad precoz*

Pubertad precoz central, isosexual completa (precocidad sexual dependiente de Gn o activación prematura del generador de pulsos hipotalámico)

Idiopática, verdadera
- Familiar o constitucional

Tumores del SNC
- Hamartomas del tuber cinereum
- Otros tumores hipotalámicos: craneofaringioma, glioma cráneo-óptico con frecuencia asociado con neurofibromatosis tipo 1, disgerminomas, astrocitoma hipotalámico, ependimomas, neuroblastoma, pinealoma, corioepitelioma

Trastornos del SNC
- Procesos inflamatorios: meningitis, encefalitis, granuloma, abscesos cerebrales
- Malformaciones: mielomeningocele con hidrocefalia, craneosinostosis, microcefalia, hidrocefalia, quiste aracnoideo, quiste porencefálico, hidrocefalia
- Traumatismo, irradiación craneal
- Enfermedades neurodegenerativas: síndrome de Rett, adrenoleucodistrofia
- Enfermedades infiltrativas: neurofibromatosis, esclerosis tuberosa
- Lesión vascular

Exposición crónica previa a esteroides exógenos, hiperplasia suprarrenal congénita, síndrome de McCune-Albright, tumores gonadales o suprarrenales

Pubertad precoz periférica, seudopubertad precoz (iso o heterosexual)

Síndrome de McCune-Albright (displasia fibrosa poliostótica)

Varones
- Tumores que segregan HCG
- Hematoma, hepatoblastoma, coriocarcinoma
- Tumores del SNC (p. ej., corioepitelioma, germinoma, teratoma)
- Germinoma, corioepitelioma, queratoma
- Secreción excesiva de andrógenos por las glándulas suprarrenales o testículos
  - Hiperplasia suprarrenal congénita (déficit de gen *CYP21* y gen *CYP11B1*)
  - Neoplasia suprarrenal virilizante
  - Tumores de células de Leydig
  - Testotoxicosis familiar
  - Síndrome de resistencia al cortisol
- Con feminización
  - Neoplasia suprarrenal feminizante
  - Aumento de conversión periférica de andrógenos en estrógenos

Mujeres
- Tumores ováricos
  - De la granulosa, cistoadenomas, gonadoblastoma, carcinoma
- Quistes foliculares
- Tumores suprarrenales feminizantes
- Administración exógena de estrógenos
- Con virilización
  - Hiperplasia suprarrenal congénita
  - Tumores suprarrenales
  - Tumores ováricos

Hipotiroidismo

Iatrogénica o exógena (exposición no intencionada a estrógenos de alimentos, fármacos o productos cosméticos)

Pubertad precoz parcial

Telarquia prematura

Pubarquia precoz
- Menarquia prematura
- Ginecomastia

HCG: gonadotropina coriónica humana; SNC: sistema nervioso central.
Tomado de Cañete e Ibáñez[11].

para el control del tratamiento. En varones, puede detectar tumores testiculares.

Tomografía computarizada o resonancia magnética
Tienen indicación siempre en la PPC del varón y deben ser también de elección en la niña. Permiten conocer algunas patologías silentes durante años, como el hamartoma hipotalámico, la forma y el tamaño de la hipófisis, las malformaciones del sistema nervioso central, los tumores y otras patologías.

Exámenes de laboratorio
No existen criterios unánimes para realizar el diagnóstico de la PPC, que se basa en una síntesis de hallazgos clínicos y determinaciones hormonales dependientes de las técnicas utilizadas en cada laboratorio.
La prueba más acreditada es la estimulación de la FSH y LH con un bolus por vía intravenosa de GnRH a 100 μg/m^2 con determinaciones a los 20 y 60 min. Se ha propuesto como prueba simplificada la administración de GnRH (100

μg por vía subcutánea), con una valoración única de LH y FSH a los 40 min[12].
Se debe de medir estradiol en las niñas, aunque es poco específico y testosterona en los varones; en estos últimos tienen mayor interés los valores matinales[12].

Tratamiento
Tiene un doble objetivo: detener la maduración gonadal y el avance de los caracteres sexuales secundarios, proporcionando al paciente y a su familia mayor bienestar psicológico, y disminuir el avance de la maduración ósea para mejorar la talla adulta.
El análogo de GnRH (triptorelina por vía intramuscular 70-80 μg/kg/28 días) es el fármaco de elección y se obtiene una supresión clínica y analítica de la pubertad. Una forma reciente de terapia implica una implantación subcutánea del análogo de hormona de gonadotropina, que da una supresión excelente de liberación de hormona durante 12 meses, pero no se dispone en España[13,14].

Diabetes insípida central o neurógena

La diabetes insípida central (DIC) o neurógena se caracteriza por la incapacidad para concentrar la orina, con poliuria y polidipsia, y así mantener el equilibrio hídrico. Está causada por un déficit total o parcial de ADH.

Etiología
Tumores
Los craneofaringiomas suelen presentar DIC en el postoperatorio; es infrecuente hallarla antes de la cirugía.
En pacientes con otros tumores del sistema nervioso central en la región hipotalámica o pineal, suelen iniciarse con DIC o PP[15], y hasta el 60% de ellos presentan afectación de la hipófisis anterior.
Existen marcadores tumorales de algunos, como la subunidad β de la gonadotropina coriónica humana, alfafetoproteína y fosfatasa alcalina placentaria[16,17]. El engrosamiento del tallo hipofisario en la resonancia magnética sugiere un germinoma[18].

Histiocitosis
La enfermedad de Hand-Schüller-Christian puede presentar DIC, exoftalmos, lesiones osteolíticas, dermatitis seborreica y otitis medias supuradas. En niños, es frecuente la asociación con déficit de GH[19].

Autoinmunidad
En las formas idiopáticas, se han encontrado anticuerpos anti-ADH.
Se ha propuesto esta posibilidad por la existencia de anticuerpos anticélulas productoras de ADH[20]. Se han encontrado en el 75% de los casos de DIC idiopática, pero también en histiocitosis y germinomas, lo que hace dudar de su especificidad.

Herencia
Hay formas autosómicas dominante o recesiva[21].

Traumatismos y cirugía de tumores selares o supraselares
Los traumatismos craneoencefálicos moderados-severos pueden presentar en la fase aguda DIC transitoria[22]. La sección alta del tallo hipofisario y el infundíbulo produce DIC transitoria o permanente.

Síndrome de Wolfram o DIDMOAD (diabetes insípida, diabetes mellitus, atrofia óptica e hipoacusia)
Es autosómico recesivo producida por la mutación del gen *WFS*, que codifica una proteína llamada wolframina implicada en varias funciones celulares. En el niño presentan diabetes mellitus, en etapa peripuberal atrofia óptica y DIC después de la segunda década de la vida[23].

Clínica
Suele iniciarse de forma brusca, con poliuria y polidipsia, aumento del volumen urinario, incluso nicturia y enuresis en niños que controlaban esfínteres.

Diagnóstico
Hay que descartar otras causas, como diabetes mellitus, insuficiencia renal, DIC renal, hipopotasemia e hipercalcemia.
Se debe comprobar la poliuria con balance de ingresos y salidas durante 24 h, con determinación de la densidad urinaria. Así, se puede descartar la polidipsia primaria o potomanía.
Está indicada la prueba de restricción hídrica bajo supervisión médica, con lo que se demuestra la incapacidad para conservar agua. En la DIC, los valores de ADH son anormalmente bajos, sin incremento en respuesta a la deshidratación.
Al finalizar la prueba de restricción hídrica, se administra desmopresina que deberá provocar aumento de la osmolaridad urinaria (> 450 mOsm/l) y disminución de la diuresis.
Se debe completar con una radiografía simple de cráneo (lesiones osteolíticas, calcificaciones, destrucción de la apófisis clinoides posteriores) y una resonancia magnética del cráneo (señal hiperintensa de la neurohipófisis tumores). En las formas idiopáticas, la resonancia magnética se debe hacer cada año, durante

Lectura rápida

Tratamiento

Está indicada la desmopresina y hay varias formas de administración.

Tumores hipotálamo-hipofisarios

El craneofaringioma tiene gran relevancia en el grupo de tumores hipotálamo-hipofisarios, con repercusión endocrinológica.

Clínica

Depende de la edad, la localización y el tamaño del tumor. Suele haber manifestaciones endocrinológicas, como retraso de crecimiento (talla baja), pubertad retrasada, déficit de hormona de crecimiento, diabetes insípida central, obesidad e hipopituitarismo. Algunos son asintomáticos.

Diagnóstico

Se hace por la clínica, la radiología de cráneo y la resonancia magnética hipotálamo-hipofisaria.

Tratamiento

Se realiza la exéresis quirúrgica seguida de radioterapia. Hay que hacer tratamiento hormonal sustitutivo.

Bibliografía recomendada

Cañete Estrada R, Gil-Campos M. Déficit de hormona de crecimiento. En: Pombo M, editor. Tratado de Endocrinología Pediátrica. 4.ª ed. Madrid: Interamericana-McGraw-Hil; 2009.

En este capítulo de inmediata aparición, el lector puede profundizar sobre el DGH, muy actualizado, y además ampliar sus conocimientos. En caso necesario se puede acudir al mismo capítulo de la 3.ª ed.

Cañete Estrada R, Ibáñez-Toda L. Pubertad precoz. En: Cruz M, editor. Tratado de pediatría. 10.ª ed. Madrid: Ergon; 2009.

En este capítulo se hace una actualización de la PP, abarcando no sólo la PPC, sino también la pubertad precoz periférica y la pubertad precoz parcial. En su caso se puede acudir al capítulo de la 9.ª ed. y, así mismo, al Manual de Pediatría 2.ª ed.

varios años, por la posibilidad de ser la primera manifestación de un germinoma.
Hay que hacer una evaluación de las hormonas adenohipofisarias.

Tratamiento

La desmopresina (DDAVP) es de elección; es un análogo sintético de la ADH, que se administra por vía oral a 300-400 µg/m^2 cada 8 h[24]. También se puede hacer por vía intranasal a 10 µg/kg, 1 o 2 veces diarias.
En el postoperatorio inmediato, a 0,02-0,04 µg/kg en cuidados intensivos, con control exhaustivo para evitar la intoxicación hídrica.

Tumores hipotálamo-hipofisarios

Son poco frecuentes, con una incidencia anual de 0,1-4,1/100.000 en niños[25]. Suponen < 4% de los tumores intracraneales.

Craneofaringioma

Es el de mayor relevancia, causante del 80-90% en dicha localización[26]. Representa el 4-15% de los tumores intracraneales en < 15 años.
Su origen es discutido, aunque se sostiene que proviene de la proliferación de restos de la bolsa de Rathke. El tipo histológico más frecuente en niños es el adamantimoma y suele ser quístico[27].

Clínica

Depende de la edad, la localización y el tamaño del tumor. Son frecuentes signos de hipertensión intracraneal, cefaleas, vértigo, hidrocefalia, convulsiones, disminución de la agudeza visual y alteraciones del campo visual. Suele haber manifestaciones endocrinológicas, como retraso de crecimiento (talla baja), pubertad retrasada, DGH, DIC, obesidad e hipopituitarismo. Muchos son asintomáticos.

Diagnóstico

Se hace con radiografía lateral de cráneo (calcificaciones) y resonancia magnética craneal, que permite la localización del tumor.

Tratamiento

Exéresis quirúrgica, intentando preservar las estructuras vecinas, seguida de radioterapia posquirúrgica, que mejora los resultados.
La recurrencia del craneofaringioma es alta; el 50-75% de los casos desarrolla hipopituitarismo y presentan un riesgo de muerte superior a la población general por desarrollar obesidad, dislipemias y síndrome metabólico, que aumentan el riesgo cardiovascular. Se debe añadir tratamiento sustitutivo hormonal[28,29].

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

1. ●● **Cañete Estrada R, Gil-Campos M. Déficit de hormona de crecimiento. En. Pombo M, editor. Tratado de Endocrinología Pediátrica. 4.ª ed. Madrid: Interamericana-McGraw-Hil; 2009.**
2. ●● **Peñalva A, Mallo F, Casanueva FF, Dieguez C. Bases neurofisiológicas de la secreción de hormona de crecimiento. En: Diéguez C, Yturriaga R, ediores. Crecimiento. Actualizaciones en endocrinología. 2.ª ed. Madrid: Interamericana-McGraw-Hill; 2005. p. 119-43.**
3. Mullis PE. Genetic control of growth. Eur J Endocrinol. 2005;152:11-31.
4. Mullis PE. Congenital growth hormone deficiency. En: Ranke MB, Price DA, Reiter EO, editores. Growth hormone therapy in pediatrics. 20 years of KIGS. Basel: Kager; 2007. p. 189-201.
5. Farrández-Longás A, Mayayo E, Labarta JI. Growth hormone deficiency and modalities of birth. En: Ranke MB, Price DA, Reiter EO, editores. Growth hormone therapy in pediatrics. Basel: Karger; 2007. p. 56-9.
6. ● **GH Research Society. Consensus guidelines for diagnosis and treatment in childhood and adolescent: summary statement of the GH research society. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85:3990-3.**
7. Cañete Estrada R, Gil Campos M. Pubertad normal y sus variantes. En: Del Pozo Machuca J. Tratado de pediatría extrahospitalaria. Madrid: Editorial Ergón; 2.ª ed. 2009. [En prensa].
8. Cañete Estrada R, Ibáñez-Toda L. Pubertad precoz. En: Cruz M, Crespo M, Brines J, Jiménez R, Molina JA,, editores. Manual de pediatría. 2.ª ed. Madrid. Ergon; 2008. p. 509-12.
9. ●● **Carel JC, Léger J. Clinical practice. Precocious puberty. N Engl J Med. 2008 29;358:2366-77.**
10. Rosenfield RL, Bachrach LK, Chernausek SD, Gertner JM, Gottschalk M, Hardin DS, et al. Current age of onset of pubertye Pediatrics. 2000;106:622-3.
11. ●● **Cañete Estrada R, Ibáñez-Toda L. Pubertad precoz. En: Cruz M, editor. Tratado de pediatria. 10.ª ed. Madrid: Ergon; 2009.**
12. Cañete Estrada R. Pubertad precoz: etiología y diagnóstico. En: Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica, editor. Actualizaciones en endocrinología pediátrica. Barcelona: J&C Ediciones Médicas; 2005. p. 85-101.
13. Kaplowitz PB. Treatment of central precocious puberty. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2009;16:31-6.
14. ● **Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR, Antoniazzi F, et al, ESPE-LWPES GnRH Analogs Consensus Conference Group. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. Pediatrics. 2009;123:752-62.**
15. **Dunger DB, Broadbent V, Yeaman E. The frequency and natural history of diabetes insipidus I children with Langerhans cell hystiocitosis. N Engl J Med. 1983;321:1157-62.**
16. Kretschamar CS. Germ cell tumors of the brain in children: A review of current literature and new advances in therapy. Cancer Invest. 1997;15:187-98.
17. Pomarede R, Czernichow P, Finidori J. Endocrini aspects and tumoral markers in intracranial germinoma: an attempt to delineate the diagnosis procedura in 14 patients. J Pediatr. 1982;101:374-8.
18. Maghnie M, Cosi G, Genovese E, Manca-Bitti Ml, Cohen A, Zecca S, et al. Central diabetes insipidus in children and young adults. N Engl J Med. 2000;343:998-1007.
19. ● **Donadieu J, Rolon MA, Pion I, Thomas C, Doz F, Barkaoui M, et al. Incidence of growth hormone deficiency in pediatric-onset Langerhans cell histiocytosis: efficacy and safety of growth hormone treatment. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89:604-9.**
20. ●● **Srivatsa A, Majzoub JA. Disorders of water homeostasis. En: Lifshitz F, editor. Pediatric endocrinology. 5th ed. New York: Informa Healthcare; 2007. p. 651-80.**
21. Christensen JH, Rittig S. Familial neurhypophyseal diabetes insipidus. Update Semin Nephrol. 2006;26:209-23.
22. Agha A, Sherlock M, Phillips J, Tormey W, Thompson CJ. The natural history of post-traumatic neurhypophysial dysfunction. Eur J Endocrinol. 2005;152:371-7.
23. Barret TG, Bundey SE, Macleod AF. Neurodegeneration and diabetes: UK nationwide study of Wolfram (DIDMOAD) syndrome. Lancet. 1995;346:1458-63.

24. Boulgourdjian EM, Martínez AS, Ropelato MG, Heinrich JJ, Bergadá C. Oral desmopresin treatment of central diabetes insipidus in children. Acta Paediatr. 1997;86:1261-2.
25. Lafferty AR, Chrousos GP. Pituitary tumors in children adolescents. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84:4317-23.
26. Bunin GR, Surawicz TS, Witman PAl. The descriptive epidemiology of craniopharyngioma. Neurosurg. 1998;89:547-51.
27. Kane LA, Leinung MC, Scheithauser BW. Pituitary adenomas in childhood and adolescence. J Clin Endocrinol Metab. 1994;79:1135-40.
28. ●● Karavitaki N, Wass JA. Craniopharyngiomas. Endocrinol Metab Clin North Am. 2008 37:173-93.
29. Srinivasan S, Ogle GD, Garnett SP, Briody JN, Lee JW, Cowell CT. Features of the metabolic syndrome after childhood craniopharyngioma. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89:81-6.

Bibliografía recomendada

Srivatsa A, Majzoub JA. Disorders of water homeostasis. En: Lifshitz F, editor. Pediatric endocrinology. 5.ª ed. New York: Informa Healthcare; 2007. p. 651-80.

Están actualizadas las alteraciones del metabolismo del agua, desde la regulación del metabolismo, DIC, diabetes insípida nefrogénica, adipsia hipernatrémica, diagnóstico diferencial de las poliurias y las hipo e hipernatremias.

Karavitaki N, Wass JA. Craniopharyngiomas. Endocrinol Metab Clin North Am. 2008;37:173-93.

Importante actualización de los craneofaringiomas.