

# Síndrome de Interrupção da Haste Hipofisária

## Pituitary Stalk Interruption Syndrome

Alexandra P. Pinto<sup>1</sup>, João S. Fernandes<sup>2</sup>, Sofia A. Martins<sup>1</sup>, Olinda Marques<sup>1</sup>, Ana Antunes<sup>1</sup>

1. Unidade de Endocrinologia Pediátrica, Serviço de Pediatria, Hospital de Braga, Braga, Portugal

2. Serviço de Neurorradiologia, Hospital de Braga, Braga, Portugal

Acta Pediatr Port 2017;48:89-92

### Resumo

A síndrome de interrupção da haste hipofisária é uma patologia congénita rara que causa hipogénese da hipófise anterior e agenesia ou ectopia da hipófise posterior. O diagnóstico habitualmente é tardio, quando surgem alterações antropométricas ou diminuição da velocidade de crescimento. Os autores apresentam o caso clínico de um adolescente enviado à consulta de endocrinologia pediátrica aos 13 anos de idade por atraso importante do crescimento e idade óssea. Dos antecedentes pessoais salientava-se um episódio de hipoglicemia severa aos 9 anos, com necessidade de internamento. A ressonância magnética cerebral e a determinação sérica hormonal confirmaram o diagnóstico de panhipopituitarismo congénito secundário a interrupção da haste hipofisária com défice de somatotopia, corticotropina e hipotiroidismo. Iniciou terapêutica de substituição, com melhoria clínica e dos vários défices. Pretende-se com este caso dar a conhecer esta síndrome, a considerar na investigação etiológica de panhipopituitarismo.

**Palavras-chave:** Adolescente; Alterações do Crescimento; Doenças da Hipófise/congénita; Hipófise/anomalias congénitas; Hormona do Crescimento Humano/deficiência; Hipopituitarismo/congénito; Síndrome

### Abstract

Pituitary stalk interruption syndrome is a rare congenital abnormality that causes hypoplasia of the anterior pituitary and absent or ectopic posterior pituitary.

Normally the diagnosis is delayed until short stature or decreased growth rate is identified. The authors present the case of a 14-year-old boy with growth and bone maturation delay. In his clinical history there had been an episode of severe hypoglycaemia at the age of nine, with admission to the emergency department.

Magnetic resonance imaging and hormonal studies confirmed the diagnosis of congenital panhypopituitarism secondary to interruption of the pituitary stalk with hypothyroidism and somatotropin and cortisol deficiency. He started hormone replacement therapy, followed by clinical improvement. We aim to increase awareness of this syndrome, a diagnosis to be considered in the aetiological investigation of panhypopituitarism.

**Keywords:** Adolescent; Growth Disorders; Human Growth Hormone/deficiency; Hypopituitarism/congenital; Pituitary Diseases/congenital; Pituitary Gland/abnormalities; Syndrome

### Introdução

A síndrome de interrupção da haste hipofisária é uma anomalia congénita da hipófise, responsável pelo défice de hormonas hipofisárias e caracterizada pela tríade clássica de haste hipofisária muito fina ou interrompida, hipófise

posterior ectópica ou ausente e hipoplasia ou ectopia da hipófise anterior visível na ressonância magnética.<sup>1,2</sup>

Em alguns doentes, a anomalia pode estar limitada apenas à hipófise posterior (ectopia da neurohipófise) ou a uma haste hipofisária interrompida.<sup>1,3</sup>

Esta entidade apresenta uma incidência de cerca de 0,5 em cada 100 000 nados vivos, sendo que apenas 23% é diagnosticada no período neonatal, o que implica um aumento das complicações pós-natais em cerca de 54%.<sup>2</sup>

A etiologia é desconhecida, mas mutações têm sido descritas isoladamente ou associadas a displasia septo-ótica no fator de transcrição HESX1. O risco de forma familiar é inferior a 5%.<sup>2</sup>

Alguns fatores de risco perinatais demonstraram maiores associações com esta síndrome, tais como parto por cesariana, índice de Apgar baixo e maior prevalência de distócia. Foi igualmente assinalada uma possível relação com sífilis congénita.<sup>1</sup>

A apresentação clínica é heterogénea, desde um défice isolado de hormona de crescimento (GH) até múltiplas deficiências hipofisárias, sendo a mais preocupante a deficiência de corticotropina (ACTH), pelo elevado risco de mortalidade.<sup>3-6</sup>

Assim sendo, é fundamental determinar sinais clínicos que permitam excluir esta síndrome, bem como determinar a necessidade de estudos imagiológicos e laboratoriais complementares para sua confirmação.

### Caso Clínico

Adolescente do sexo masculino com 14 anos de idade, foi

enviado à consulta de endocrinologia pediátrica aos 13 anos por baixa estatura e atraso pubertário.

Nos antecedentes familiares, destacava-se pais não consanguíneos, com padrão de estatura familiar baixa e estatura-alvo de 168 cm (-0,93 standard deviation score - SDS).

Antecedentes de gestação de 40 semanas, vigiada e sem intercorrências, com ecografias obstétricas trimestrais descritas como normais. Serologias maternas negativas. Parto eutócico com índice de Apgar ao primeiro e quinto minutos de 3 e 7, respetivamente. Necessidade de intubação oro-traqueal e de aspiração, com rápida recuperação. Fratura de úmero direito toco-traumática. Ao nascer, o peso era de 3210 g (-0,83 SDS), o comprimento de 51 cm (0,16 SDS) e o perímetro cefálico de 35 cm. Foi internado na unidade de neonatologia por asfixia perinatal moderada com alta ao oitavo dia de vida, com boa evolução clínica. Sem referência hipoglicemia, micropénis ou icterícia.

O desenvolvimento psicomotor era considerado adequado, com rendimento escolar razoável mas com pior aproveitamento nos últimos anos. Tinha tido enurese primária noturna até aos 13 anos.

Dos antecedentes patológicos salientava-se um episódio de internamento de curta duração no serviço de urgência aos 9 anos de idade por dor abdominal, vômitos, diarreia e hipoglicémia grave (glicose capilar 35 mg/dL e central 47 mg/dL), com melhoria clínica após fluidoterapia, não tendo sido efetuada investigação adicional.

Foi referenciado aos 13 anos de idade pelo médico assistente para consulta de endocrinologia pediátrica por atraso de crescimento e na idade óssea (IO) (8-9 anos). Apresentava uma velocidade de crescimento de 4 cm/ano (SDS -0,08).

As alterações mais relevantes do estudo analítico resumem-se na Tabela 1.

No exame objetivo identificou-se palidez cutânea e adinamia, excesso ponderal com índice de massa corporal (IMC) de 19,54 kg/m<sup>2</sup> com adipomastia, sem estrias ou acantose e sem dismorfias aparentes. A tiroide era palpável e de características normais. Testículos de 3 mL bilateralmente e pénis de 5 cm.

Realizou prova de estimulação de secreção de somatotropina com prova-teste hipoglicémica insulínica com priming com testosterona com valores basal e pico de, respetivamente 0,08 e 0,05 ng/mL para GH e 2,57 e 2,29 µg/mL para cortisol. A ressonância magnética crânio-encefálica identificou uma ectopia da neurohipófise com ausência da haste hipofisária e marcada hipoplasia da adeno-hipófise (Fig. 1).

Iniciou terapêutica com hidrocortisona (11,28 mg/m<sup>2</sup>/dia), duas semanas depois levotiroxina (62,5 µg/dia) e somatotropina (27 µg/kg), com melhoria do estado geral, estabilização clínica e analítica (Fig. 2). Tem programado estudo do gene HESX1.

Tabela 1. Estudo analítico inicial

	Doseamento	Valores de referência
Hormona estimulante dos folículos	0,6 mUI/mL	1,4-18,1* mUI/mL
Hormona luteinizante	0,1 mUI/mL	0,1- 0,6* mUI/mL
Testosterona	0,4 mmol/L	< 3-10,0* mmol/L
Hormona estimulante da tiroide	2,73 U/mL	0,6-5,5 U/L
Tiroxina livre	0,64 µg/mL	5,5-12,8 µg/mL
Cortisol	2,6 µg/mL	3,0-21,0 µg/mL
Insulin like growth factor 1	< 25 µg/mL	220-972 µg/mL
Relação sódio / potássio	138/4,4 mmol/L	134-141 / 3,5-5,0 mmol/L
Densidade urina	1021 mOsm	1005-1035 mOsm

\* Estádio 1 de Tanner.



Figura 1. Ressonância magnética crânio-encefálica. O corte sagital mediano T1 sem contraste (A) evidencia ectopia da neurohipófise (posicionada no pavimento do III ventrículo) (seta branca) e imaturidade / ausência de fusão da sincondrose esfeno-occipital (\*). O corte sagital mediano T1 com contraste (B) confirma ausência da haste hipofisária e hipoplasia da adenohipófise (seta branca).

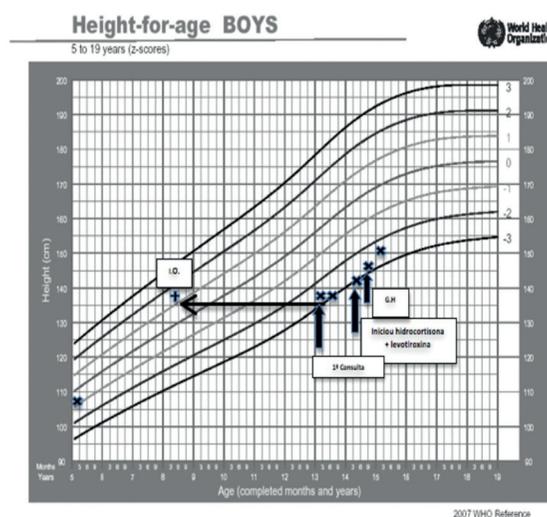


Figura 2. Curvas de percentil para a estatura (sexo masculino) da Organização Mundial de Saúde

## Discussão

O panhipopituitarismo congénito secundário a interrupção da haste hipofisária é um diagnóstico recente, muito devido à introdução da ressonância magnética, uma vez que são as características imagiológicas típicas que permitem a sua confirmação.<sup>4,6</sup>

Contudo, é necessária uma anamnese e exame objetivo detalhados, que possibilitem uma impressão clínica e orientação diagnóstica para a sua investigação.

No período neonatal deve suspeitar-se desta patologia quando estão presentes uma icterícia prolongada, hipoglicemia persistente e anomalias congénitas como micropénis ou criptorquidia, que são sugestivas de deficiência hipotálamo-hipofisária.<sup>1,2</sup>

Adicionalmente, podem ser encontrados sinais e sintomas inespecíficos como letargia, convulsões, colestase, dificuldades na alimentação, hiponatremia sem alterações do potássio e malformações craniofaciais, como a síndrome do incisivo central único, que indicia erros da linha média.<sup>3</sup> Frequentemente o diagnóstico é efetuado mais tardiamente, na infância, quando surge atraso de crescimento, com diminuição significativa da velocidade de crescimento ou diferença entre percentil e estatura alvo superior a 1,5 desvios-padrão.

Diferentes estudos mostram que o panhipopituitarismo congénito secundário a interrupção da haste hipofisária tem atingimento do eixo somatotropo em 100% dos casos, do gonadotropo em 85,6%, do eixo corticotropo em 81,8% e do tireotropo em 76,3%. Estados de hiperproliferatividade são evidentes em 36,4% dos casos. O diagnóstico laboratorial do défice de somatotropina é feito inicialmente pelo doseamento baixo de *insulin like growth factor 1* (IGF-1) e comprovado através de teste de estimulação.<sup>2,6,7</sup>

A variabilidade clínica desta síndrome correlaciona-se com as múltiplas variações imagiológicas e anatómicas que são evidentes na ressonância magnética.<sup>3</sup>

O tratamento é baseado na reposição das hormonas em falta, em especial da hormona de crescimento, tiroxina, hidrocortisona e de hormonas sexuais na puberdade.

Como observado neste caso, o diagnóstico foi efetuado de forma tardia, apenas aos 14 anos de idade, após referência por baixa estatura e marcado atraso na idade óssea.

De referir a ausência de outros sintomas ou sinais de défices hormonais, com exceção de letargia e palidez marcada na primeira avaliação em consulta, verificando-se analiticamente na altura do diagnóstico vários défices hormonais da hipófise anterior.

Na terapêutica de reposição hormonal deve ser tida em conta a sequência da mesma, devendo a levotiroxina ser introduzida de forma protelada. Apenas após reposição

das reservas de hidrocortisona (duas a três semanas) é recomendado o início com esta terapêutica, evitando assim uma crise adrenal pelo consumo das reservas.

O episódio de hipoglicemia aos 9 anos de idade deixa supor que haveria já nessa data um défice hipofisário de GH e/ou cortisol, embora tenha mantido crescimento aparentemente regular.

Atualmente não apresenta critérios de diabetes insípida, mas tendo em conta a enurese primária até aos 13 anos, o aparecimento de défices da hipófise posterior deve ser considerado como provável. Deve por isso manter-se a avaliação regular de ionograma sérico e densidade urinária.

Face ao défice provável de gonadotrofinas, a reposição hormonal deve ser iniciada a curto prazo.

A variabilidade clínica e imagiológica desta síndrome representa um desafio diagnóstico. Os múltiplos aspetos, entre os quais se incluem os antecedentes peri e neonatais e o surgimento de sinais e sintomas relacionados com o défice hormonal, têm associação com a natureza da alteração a nível do eixo hipotálamo-hipofisário, bem como as malformações sindrômicas e ou oftalmológicas associadas.

O prognóstico é favorável se o diagnóstico e tratamento forem prontamente realizados. Como tal, é fundamental o seu diagnóstico precoce de forma a diminuir os danos cerebrais e vitais associados a curto, médio e longo prazo, tais como hipoglicemia, hipotensão e insuficiência adrenal grave por deficiência em cortisol, baixa estatura e atraso intelectual devido a deficiência tiroideia, em especial se os défices hormonais surgem em idade precoce.

Como resultado destes riscos, a mortalidade e morbili-dade em doentes com síndrome de interrupção da haste hipofisária são mais elevadas do que a população em geral, ocorrendo principalmente antes dos 2 anos de idade. Após o diagnóstico, a terapêutica deverá ser mantida ao longo de toda a adolescência e vida adulta, com indução pubertária e monitorização regular pelo risco de insuficiência adrenal grave.

### O QUE ESTE CASO ENSINA

- O panhipopituitarismo congénito secundário a interrupção da haste hipofisária é uma etiologia rara e a sua confirmação é imagiológica.
- A apresentação clínica é variada. Sinais e sintomas podem estar presentes no período neonatal, habitualmente de forma aguda, ou ter evolução insidiosa com manifestações ao longo da vida.
- Considerar défice hipofisário na presença de hipoglicemia grave.
- Incluir esta síndrome na investigação etiológica de hipopituitarismo.

### Conflitos de Interesse

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

### Fontes de Financiamento

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

### Proteção de Pessoas e Animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

### Confidencialidade dos Dados

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

### Correspondência

Alexandra Pinto  
alexandra.r.pinto@gmail.com  
Serviço de Pediatria, Hospital de Braga, Rua das Sete Fontes,  
4710 Braga, Portugal

**Recebido:** 26/04/2016

**Aceite:** 26/10/2016

### Referências

1. Ram N, Ali SA, Hussain SZ. Pituitary stalk interruption syndrome presenting as short stature: a case report. *J Med Case Rep* 2014;8:445.
2. Guo Q, Yang, Mu Y, Lu J, Pan C, Duo J, et al. Pituitary stalk interruption syndrome in Chinese people: Clinical characteristic analysis of 55 cases. *PLoS One* 2013;8:e53579.
3. Rodríguez O, Roldán M, Rodríguez A. Panhipopituitarismo congénito com parte del síndrome de incisivo único medial. *An Pediatr* 2011;74:199-201.
4. Garel C, Léger J. Contribution of magnetic resonance imaging in non-tumoral hypopituitarism in children. *Horm Res* 2007;67:194-202.
5. Setian N. Hypothyroidism in children: Diagnosis and treatment. *J Pediatr* 2007;83:S209-16.
6. Yang Y, Guo QH, Wang BA, Dou JT, Lv ZH, Ba JM, et al. Pituitary stalk interruption syndrome in 58 Chinese patients: clinical features and genetic analysis. *Clin Endocrinol* 2013;79:86-92.
7. Pellini C, di Natale B, De Angelis R, Bressani N, Scotti G, Triulzi F, et al. Growth hormone deficiency in children: Role of magnetic resonance imaging in assessing aetiopathogenesis and prognosis in idiopathic hypopituitarism *Eur J Pediatr* 1990;149:536-41.