



Hipopituitarismo congénito e colestase neonatal

Carla Maia, Carla Veiga, Alice Mirante, Isabel Gonçalves

Hospital Pediátrico de Coimbra

Resumo

O hipopituitarismo congénito é uma causa rara, mas tratável, de colestase neonatal. O diagnóstico deve ser evocado perante a seguinte combinação: colestase, hipoglicémia, micropénis e dismorfismos faciais da linha média. Descrevem-se cinco casos referenciados por colestase neonatal cujo diagnóstico final foi hipopituitarismo congénito. A mediana da idade na altura do diagnóstico foi de um mês e meio (doze dias a quatro meses). Quatro crianças eram do sexo masculino e todos os rapazes apresentavam micropénis. Todos tiveram pelo menos um episódio de hipoglicémia sintomática no período neonatal precoce e todos apresentaram colestase com início na primeira semana de vida. A mediana da bilirrubina total, da alanina aminotransferase (ALT) e da gama-glutamil transferase (GGT), na data da admissão, foi de 156 $\mu\text{mol/L}$, 58 e 74 UI/L respectivamente. Os doseamentos hormonais, em hipoglicémia, revelaram insuficiência de cortisol e hormona de crescimento em todos os casos. As hormonas tiroideias estavam diminuídas em quatro casos. A ressonância magnética crânio – encefálica foi anormal em todos, sendo a hipoplasia da haste pituitária a alteração mais frequente. O tratamento com hidrocortisona, hormona de crescimento e tiroxina conduziu a melhoria progressiva das alterações hepáticas em 4-6 semanas.

Palavras-chave: colestase neonatal, hipopituitarismo, hipoglicémia, micropénis, dismorfismos faciais.

Acta Pediatr Port 2008;39(3):102-5

Congenital hypopituitarism and neonatal cholestasis

Abstract

Congenital hypopituitarism is an unusual cause of cholestasis in the neonate. The clinical diagnosis can be suspected when the following combination is present: cholestasis, hypoglycemia, micropallus and facial dysmorphic features. We report five cases of children referred for investigation of neonatal cholestasis and who were subsequently found to

have hypopituitarism. The median age at diagnosis was 1,5 months (twelve days to four months). Four children were male and all had micropallus. All patients had at least one episode of symptomatic hypoglycemia in the first days of life and cholestasis was noticed in the first week. At admission mean total bilirubin levels, ALT and GGT were: 156 $\mu\text{mol/L}$, 58 and 74 UI/L. Low levels of cortisol and growth hormone, during episodes of hypoglycemia, were demonstrated in all. Four patients had low thyroid hormones levels. Brain magnetic resonance was abnormal in all, with pituitary gland stalk hypoplasia being the most frequently reported. The treatment with hydrocortisone, growth-hormone and thyroxine improved liver disease within 4-6 weeks.

Key-words: neonatal cholestasis, hypopituitarism, hypoglycemia, micropallus, facial dysmorphic features.

Acta Pediatr Port 2008;39(3):102-5

Introdução

O hipopituitarismo congénito é uma causa rara de colestase neonatal, representando menos de 1% das etiologias de colestase¹. No entanto, 35% dos doentes com hipopituitarismo, diagnosticados no período neonatal, apresentam-se com colestase².

A colestase é habitualmente moderada e a hipoglicémia frequente e precoce³. O diagnóstico de hipopituitarismo baseia-se na demonstração do défice parcial ou total na produção de hormonas hipofisárias⁴.

Estas alterações podem acompanhar-se de malformações anatómicas das estruturas cerebrais da linha média (displasia septo-óptica)⁵ - hipófise, nervos ópticos, corpo caloso e *septum pellucidum*, com um espectro variável, sendo possível nalguns casos traçar uma correlação genótipo-fenótipo⁴.

O hipopituitarismo é uma causa tratável de colestase, com melhoria da hepatopatia sob terapia hormonal de substituição. Os casos não tratados podem evoluir para cirrose³.

O presente trabalho caracteriza os doentes com hipopituitarismo congénito que se apresentaram como colestase neo-

Recebido: 11.02.2007

Aceite: 26.05.2008

Correspondência:

Carla Maia
Hospital Pediátrico de Coimbra
Avenida Bissaya Barreto
3000 Coimbra
239 480300
carla.maia@iol.pt

natal e alerta para as características clínicas que evocam o diagnóstico.

Relato dos casos

De Janeiro de 2000 a Dezembro de 2005 foram admitidos para investigação 27 casos de colestase neonatal, dos quais cinco tiveram o diagnóstico final de hipopituitarismo congénito. O Quadro I resume as suas características clínicas.

Quatro crianças eram do sexo masculino e uma do sexo feminino, com idades, à data do diagnóstico, variando entre os doze dias e os quatro meses (mediana de mês e meio). Dois casos eram ex-prematuros e todos apresentavam um adequado peso de nascimento. Em todos, documentou-se pelo menos um episódio de hipoglicémia sintomática no período neonatal precoce. Na sequência desta hipoglicémia houve a suspeita clínica de *sepsis* e todos efectuaram antibioterapia endovenosa. No entanto, apenas dois casos apresentaram hemoculturas positivas. Todos apresentaram icterícia com critérios de fototerapia na primeira semana de vida. Em quatro casos foi documentada má progressão ponderal.

À observação todos apresentavam icterícia generalizada e hipotonia, os rapazes apresentavam micropénis e duas crianças apresentavam dismorfismos da linha média. A criança com maior demora diagnóstica apresentava hepatoesplenomegália. Dois casos apresentavam alterações oculares. A demora diagnóstica variou entre dois dias e quatro meses. Somente o caso dois foi referenciado com suspeita clínica de hipopituitarismo.

A retenção de bilirrubina é a alteração laboratorial predominante, contrastando com a citólise relativamente moderada. Apenas uma criança apresentava GGT elevada. A

mediana da bilirrubina total, ALT e GGT, na data da admissão, foi de 156 $\mu\text{mol/L}$, 58 e 74 UI/L respectivamente. Dois casos apresentavam coagulopatia (Quadro II). Todos apresentavam valores normais de amónia e lactatos.

Em todos os casos, os doseamentos hormonais realizados em hipoglicémia mostraram valores anormalmente baixos de hormona de crescimento e de cortisol. Quatro casos apresentavam deficiência de hormonas tiroideias. Na criança com maior demora diagnóstica foram realizados vários doseamentos hormonais previamente ao diagnóstico, contudo nenhum em hipoglicémia.

A ressonância magnética crânio-encefálica documentou em todos alterações da adeno-hipófise, neuro-hipófise e/ou haste pituitária. Dois casos apresentavam agenesia do *septum pellucidum* e três casos agenesia do corpo caloso.

Confirmado o diagnóstico de hipopituitarismo, iniciou-se terapêutica de substituição hormonal. Todas as crianças iniciaram hidrocortisona (8 a 10 mg/m²/dia, 2 id) e hormona de crescimento (0,025 a 0,03 mg/Kg/dia). Quatro crianças iniciaram tiroxina (12,5 a 25 μg /dia). Os episódios de hipoglicémia desapareceram com o tratamento hormonal de substituição. Paralelamente foi instituída terapêutica de suporte da colestase (suplementação de vitaminas lipossolúveis e sais biliares).

Relativamente à coagulopatia, o doente com maior demora diagnóstica apresentou um quadro de coagulopatia refractária à vitamina K, na dependência do défice de hormonas tiroideias.

Houve melhoria progressiva, com resolução da hepatopatia em todos, com uma mediana de dois meses (quinze dias - seis meses). A mediana do acompanhamento foi de 18 meses (mês e meio - cinco anos). Na data da última avaliação nenhum apresentava sinais de hepatopatia crónica.

Quadro I – Características clínicas dos casos estudados.

Caso/sexo	Idade de Dx	Hipoglicémia	Dismorfismos	Micropénis	Hepato/esplenomegália	Défice visual
1 / ♂	12 D	+	-	+	-/-	-
2 / ♂	4,5 M	+	+	+	+/+	nistagmus
3 / ♂	2,5 M	+	-	+	-/-	-
4 / ♂	1,5 M	+	+	+	-/-	amaurose
5 / ♀	1,5 M	+	-	-	-/-	-

D: dias; M: mês, Dx: diagnóstico; +: presente, -: ausente.

Quadro II – Avaliação laboratorial dos casos estudados.

Caso	Brb T ($\mu\text{mol/L}$)	Brb D ($\mu\text{mol/L}$)	ALT (U/L)	AST (U/L)	GGT (U/L)	Coag	T4 L (0,8 – 1,9 ng/dl)	TSH (0,38–6,15 $\mu\text{UI/ml}$)	Cortisol* (>25 $\mu\text{g/dl}$)	HC* (>20 ng/ml)
1	371	96	43	56	599	-	N	N	2,7	3,7
2	178	92	86	611	45	+	0,71	0,108	8,4	1,1
3	124	61	58	135	74	+	0,76	4,77	< 1	2,6
4	156	86	629	1410	54	-	0,74	7,2	< 1	6,0
5	130	98	16	50	143	-	0,70	3,1	1	4,1

Brb T: bilirrubina total; Brb D: bilirrubina directa; ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; GGT: gama-glutamil transferase; Coag: coagulopatia; T4 L: T4 livre; TSH: *thyroid stimulating hormone*; HC: hormona de crescimento, N: normal; +: presente; -: ausente; * em hipoglicémia.

Discussão

No período considerado, o hipopituitarismo congénito foi a causa de colestase em cerca de 17% do total de casos. Esta percentagem, superior à referida na literatura, pode justificar-se pelo facto de se tratar de um centro de referência em hepatologia que recebe casos referenciados de uma vasta área geográfica, previamente triados, bem como por um elevado índice de suspeição.

Existem vários casos descritos de hipopituitarismo, cuja forma de apresentação foi a colestase. A maior série encontrada foi descrita por Spray e colaboradores. Descrevem doze crianças que se apresentaram para estudo de colestase neonatal. Nove receberam terapêutica hormonal substitutiva com resolução da colestase em seis semanas. Em duas houve melhoria espontânea. No entanto, numa criança em que o diagnóstico só foi feito aos cinco anos, a presença de cirrose determinou a necessidade de transplante hepático³.

As características clínicas descritas (hipoglicémia neonatal precoce, icterícia/colestase progressiva, micropénis nos rapazes, defeitos da linha média, hipotonia, dificuldades alimentares e má progressão ponderal) são a constelação normalmente referida na literatura e devem alertar para o diagnóstico^{3,6-9}.

O diagnóstico confirma-se através dos doseamentos hormonais. Os doseamentos de hormona de crescimento e cortisol devem ser realizados durante os episódios de hipoglicémia, pois só assim são interpretáveis e valorizáveis^{3,8}. As hipoglicémias são frequentes e ocorrem com jejum curto. São diagnósticos valores de hormona de crescimento <20 ng/ml e cortisol <25 µg/dl. Os restantes doseamentos (hormonas tiroideias e gonadotrofinas) podem ser realizados em condições basais.

Em relação ao perfil de hepatopatia, observa-se que o doente-tipo tem predominantemente hiperbilirrubinémia com citólise ligeira/moderada e GGT normal. A criança com GGT elevada foi, curiosamente, a única que apresentou hormonas tiroideias normais. Tal facto leva-nos a especular que as hormonas tiroideias tenham um papel primordial no transporte canalicular de sais biliares⁶. Os dados da literatura são controversos, no entanto o perfil bioquímico nos casos de défice de hormonas tiroideias é semelhante ao das colestases familiares-intrahepáticas (FIC) 1 e 2 em que a GGT é tipicamente baixa ou “anormalmente baixa” comparativamente à gravidade da colestase. A GGT elevada traduz existência de fluxo biliar, no entanto anómalo e lesivo para os ductos, como na FIC3¹.

Os exames de imagem, particularmente a ressonância magnética crânio-encefálica, são úteis na corroboração diagnóstica mas a sua realização não pode, nem deve, condicionar o início do tratamento. A displasia septo-óptica (síndrome de De Morsier), descrita em 1956, caracteriza-se pela tríade de hipoplasia do nervo óptico, agenesia das estruturas da linha média (incluindo o corpo caloso e o *septum pellucidum*) e hipoplasia da hipófise⁵. A associação com hipopituitarismo justifica que, mesmo nos casos em que a terapêutica é instituída precocemente, o prognóstico em termos de desenvolvimento psicomotor e défice neurológico seja sombrio¹⁰.

Foi também De Morsier que descreveu, em 1956, a primeira associação entre hipopituitarismo e colestase neonatal. No entanto, a fisiopatologia da lesão hepática permanece actualmente por clarificar. Sabe-se que o défice de cortisol, de hormona de crescimento e de hormonas tiroideias conduz a diminuição da síntese e transporte de sais biliares com consequente efeito colestático⁶. Recentemente a análise histoquímica, de biópsias hepáticas de lactentes com hipopituitarismo, da expressão dos transportadores canaliculares (*bile salt export pump*, *multidrug resistance protein-3* e *multidrug resistance associated protein-2*) mostrou uma redução da expressão destes transportadores¹¹.

Verificou-se que o tempo de resolução da hepatopatia foi directamente proporcional à demora diagnóstica. Mais uma vez sublinha-se a importância do diagnóstico precoce para prevenir sequelas hepáticas e neurológicas. Não estão, contudo, definidos todos os factores que intervêm no prognóstico neurológico.

Finalmente o diagnóstico diferencial de colestase e hipoglicémia no período neonatal deve fazer-se essencialmente entre causas infecciosas, endocrinológicas e metabólicas⁹. Todos estes doentes tiveram hipoglicémias precoces sintomáticas, acompanhadas de alterações do estado geral, sugerindo *sepsis*. A coexistência das duas situações é possível. No entanto, é necessário que, na presença das características descritas, o diagnóstico seja evocado para que este idealmente seja realizado no período neonatal precoce.

Na avaliação inicial, amónia e lactatos normais afastam a hipótese de doença metabólica pelo que não há lugar para investigações exaustivas e onerosas nesta área.

Conclusão

O hipopituitarismo é uma causa frequente e tratável de colestase neonatal. A presença de determinadas características clínicas deve alertar para o diagnóstico. Assim, a conjugação de colestase com hipoglicémia, micropénis nos rapazes e defeitos da linha média (fenda labial/palatina, hipotelorismo, nistagmus) obriga a excluir hipopituitarismo^{3,6-9}. Os doseamentos de hormona de crescimento e cortisol devem ser valorizados em hipoglicémia^{3,8}.

Referências

1. McLin VA, Balistreri WF. Approach to neonatal cholestasis. In: Walker AW, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Shneider BL, Sanderson IR, editors. *Pediatric Gastrointestinal Disease*. 4th ed. Ontario: BC Decker; 2004;1079-93.
2. Ellaway CJ, Silinik M, Cowell CT, Gaskin KJ, Kamath KR, Dorney S et al. Cholestatic jaundice and congenital hypopituitarism. *J Paediatr Child Health* 1996;31:51-3.
3. Spray CH, McKiernan P, Waldron KE, Shaw N, Kirk J, Kelly DA. Investigation and outcome of neonatal hepatitis in infants with hypopituitarism. *Acta Paediatr* 2000;89:951-4.
4. Melmed S, Jameson JL. Disorders of anterior pituitary and hypothalamus. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. *Principles of Internal Medicine*. 16th ed. New York: Mc Graw-Hill; 2005;2076-97.

5. Fahnehjelm KT, Fischler B, Jacobson L, Nemeth A. Optic nerve hypoplasia in cholestatic infants: a multiple case study. *Acta Ophthalmol Scand* 2003;81:130-7.
6. Sheehan AG, Martin SR, Stephure D, Scott RB. Neonatal cholestasis, hypoglycemia, and congenital hypopituitarism. *J Paediatr Gastroenterol Nutr* 1992;14:426-30.
7. Kaufman FR, Costin G, Thomas DW, Sinatra FR, Roe TF, Neustein HB. Neonatal cholestasis and hypopituitarism. *Arch Dis Child* 1984;59:787-9.
8. Scommegna S, Galeazzi D, Picone S, Farinelli E, Agostino R, Bozzao A et al. Neonatal investigation of pituitary aplasia: a life-saving diagnosis. *Horm Res* 2004;62:10-6.
9. Choo-Kang LR, Sun CC, Counts DR. Cholestasis and hypoglycaemia: manifestations of congenital anterior hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2786-9.
10. Brown K, Rodgers J, Johnstone H, Adams W, Clarke M, Gibson M et al. Abnormal cognitive function in treated congenital hypopituitarism. *Arch Dis Child* 2004;89:827-30.
11. Grammatikopoulos A, Knisely AJ, Hinds R, Byrne J, Thompson RJ, Hadzic N. Hepatocellular expression of canalicular transport proteins in infants with congenital hypopituitarism. In: European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, eds. The 39th Annual Meeting of ESPGHAN - Book of Abstracts; 2006 June 7-10; Dresden. Paris: ESPGHAN; 2006. p.11.