Residência RP Pediátrica
Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Pediatria

RELATO DE CASO

Displasia septo-óptica como causa de colestasis neonatal

Septo-optic dysplasia as a cause of neonatal cholestasis

Viviane Mauro Corrêa Meyer[1], Karine Bahri de Oliveira Penna[2], Ana Paula Neves Bordallo[3], Daniel Luis Schueftan Gilban[3], Clarice Borschiver de Medeiros[3]

Palabras-clave:
displasia septo-óptica, hipopituitarismo, ictericia neonatal.

Resumen

La displasia septo-óptica (Síndrome de De Morsier) se caracteriza por la presencia de dos entre tres criterios: defecto de línea media, hipoplasia de nervio óptico e hipopituitarismo. A pesar de tratarse de una enfermedad rara, su diagnóstico debe ser rápido, preferentemente en el periodo neonatal, a fin de evitar mayor morbilidad futura. En este relato presentamos un caso de colestasis neonatal, condición frecuente en la pediatría, como manifestación precoz del síndrome.

Keywords:
hypopituitarism, neonatal jaundice, septo-optic dysplasia.

Abstract

Septo-optic dysplasia (De Morsier Syndrome) is defined by the presence of 2 out of 3 characteristics: mid line defects, optic nerve hypoplasia and hypopituitarism. Although it is a rare disease, its diagnostic must be fast, preferably in the neonatal period, in order to avoid future morbidity. In this report we present a case of neonatal cholestasis, a common condition in pediatrics, as one of the initial signs of the syndrome.

[1] Residencia en Pediatría en la Universidad del Estado de Rio de Janeiro (UERJ) - especialización en neumología pediátrica en el IFF, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
[2] Residencia en Pediatría en la Universidad del Estado de Rio de Janeiro (UERJ) - Residente de alergia e inmunología en la UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
[3] Máster en Endocrinología por la Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) - Médico de endocrinología pediátrica del Hospital Universitario Pedro Ernesto, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Dirección:
Viviane Mauro Corrêa Meyer.
Hospital Universitario Pedro Ernesto - Universidad del Estado de Río de Janeiro. Boulevard 28 de setembro, nº 77, Vila Isabel, Rio de Janeiro - RJ. Brasil. CEP: 20.551-030. E-mail: vivianecorreameyer@gmail.com

Residência Pediátrica 2016;6(3):137-140.

INTRODUCCIÓN

La displasia septo-óptica (síndrome de De Morsier) es una condición caracterizada por la presencia de dos entre tres criterios: defecto de línea media, hipoplasia de nervio óptico e hipopituitarismo[1-4].

A pesar de tratarse de una enfermedad rara, se puede manifestar precozmente en el periodo neonatal a través de señales comunes de la práctica pediátrica, como ictericia e hipoglucemia, y el atraso en su diagnóstico puede resultar en gran morbilidad para esos pacientes. En este relato presentamos un caso de colestasis neonatal como manifestación precoz del síndrome.

RELATO DEL CASO

Paciente M.L.P.S., sexo femenino, nacida de parto cesáreo, bolsa rota en el acto, prematura de 36 semanas y 3 días, peso adecuado para la edad gestacional. Su madre presentó preeclampsia durante la gestación y serologías para VIH y sífilis negativas en la admisión de la maternidad. Parto sin intercurrencias, paciente nació con buena vitalidad sin necesidad de maniobras de reanimación. Padre y hermano de 2 años saludables.

Evolucionó en el periodo neonatal precoz con cuadro de vómitos e hipoglucemia, siendo mantenido en dieta cero y nutrición parenteral total (NPT) con 4 mg/kg de aminoácidos, 1mg/kg de lípidos y 9mg/kg/min de glucosa. Presentó dificultad de progresión de sonda nasogástrica e inicialmente de dieta enteral por cuenta de los vómitos.

En la segunda semana de vida evolucionó con hepatomegalia al examen físico e ictericia de estándar colestático, atribuida inicialmente a la NPT. Niveles máximos de bilirrubina llegaron a 20 mg/dL (bilirrubina directa de 13,5 mg/dL), a los 17 días de vida. A esa misma fecha fue realizada ultrasonografía (USG) abdominal que confirmó la hepatomegalia y ultrasonografía transfontanelar con dilatación moderada de los ventrículos laterales y ausencia de *septum pellucidum*. Las serologías para toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus, VIH y sífilis fueron negativas.

Con 1 mes y 7 días de vida la paciente fue transferida para un hospital general con sospecha de banda gástrica. Paciente mantenía ictericia colestática, con bilirrubina total de 11,2 mg/dL (directa de 7mg/dL), además de aumento de transaminasas (AST 129 UI/L, valor de referencia hasta 45, y ALT 129 UI/L, valor de referencia hasta 40), Fosfatasa Alcalina (159UI/L, valor de referencia 38-126) y Gama GT (457UI/L, valor de referencia 5-27).

Al examen físico se observaba hepatoesplenomegalia y nistagmo horizontal bilateral. Las principales hipótesis diagnósticas pasaron a ser hepatitis neonatal y atresia de vías biliares. Para elucidación diagnóstica fue realizada biopsia hepática, la que reveló hepatitis neonatal colestática sin proliferación ductal. Realizada investigación de errores innatos del metabolismo y dosis de alfa 1 - antitripsina sin alteraciones.

Con 3 meses de vida fue sometida a nueva USG transfontanelar que reveló, además de agenesia de *septum pellucidum*, hipogenesia de cuerpo calloso, siendo levantada sospecha diagnóstica de displasia septo-óptica. Realizada fundoscopia con 3 meses y 11 días, la que reveló discos ópticos hipoplásicos en ambos los ojos, confirmando el síndrome.

Fueron obtenidas hormonas en vigencia de hipoglucemia que revelaron niveles disminuidos de hormona del crecimiento (GH), cortisol y niveles prepuberales de hormonas gonadotróficas (LH y FSH), a pesar de que en esta edad se esperan niveles puberales de los mismos (Tabla 1). Después de estos resultados fue iniciada reposición hormonal de glucocorticoide, con resolución completa de los episodios de hipoglucemia.

Tabla 1. Exámenes de laboratorio obtenidos en vigencia de hipoglucemia.

Examen	Resultado	Valor de Referencia
Cortisol	0,35 mcg/dL	> 18 mcg/dL*
Insulina	< 0,2 mcUI/mL	2,6-24,9 mcUI/mL
GH	3,21 ng/mL	> 5 ng/mL*
Tiroxina libre (T4l)	1,07 ng/mL	0,92-1,99 ng/mL
Hormona Estimuladora de la Tiroides (TSH)	5,54 mcUI/mL	0,5-8,35 mcUI/mL
Estradiol (E2)	116,6 pg/mL	12,5-498 pg/mL
LH	0,1 mUI/mL	1,0-95,6 mUI/mL
FSH	0,22 mUI/mL	1,7-21,5 mUI/mL

* Valor esperado en vigencia de hipoglucemia.

Por fin, fue realizada Resonancia Nuclear Magnética (RNM) de cráneo y silla turca que describió hipoplasia de vías ópticas, *septum pellucidum* no visualizado, reducción volumétrica del continente de sustancia blanca de los hemisferios cerebrales asociada a afilamiento difuso del cuerpo calloso, ectasia de los ventrículos laterales y mega cisterna magna. La hipófisis se encontraba dentro de los límites de la normalidad con impregnación homogénea por medio de contraste y barra hipofisaria fina.

La paciente tuvo alta con 6 meses y 25 días enviándose la misma para servicio especializado. En este momento, se presentaba sin hepatoesplenomegalia, mantenía el nistagmo, y con normalización de los marcadores de lesión hepática y bilirrubina. Con 8 meses de vida nuevos exámenes revelaron hipotiroidismo central, iniciándose reposición de levotiroxina.

Actualmente sigue en acompañamiento multidisciplinario en la pediatría, endocrinología pediátrica, fisioterapia, oftalmología, neuropediatría y gastroenterología pediátrica. Mantienen el uso de reposición hormonal con prednisolona 2 mg/m^2/día y levotiroxina 50 mcg/día y presenta gran avance en el desarrollo neuropsicomotor.

DISCUSIÓN

La colestasis neonatal presenta una amplia gama de diagnósticos diferencias. La principal urgencia diagnóstica es la atresia de vías biliares, que debe ser inmediatamente enviada para cirugía de portoenterostomía de Kasai. Este diagnóstico puede ser hecho por la biopsia hepática.

Otros diagnósticos diferenciales incluyen quisto de colédoco, hepatitis neonatal idiopática, colangitis esclerosante neonatal, uso prolongado de nutrición parenteral, infecciones congénitas, errores innatos del metabolismo, deficiencia de alfa-1-antitripsina y deficiencias de trofinas hipofisarias (hipotiroidismo, insuficiencia adrenal o panhipopituitarismo)[3]. En este caso presentamos una rara causa de colestasis neonatal relacionada a la displasia septo-óptica e hipopituitarismo.

La displasia septo-óptica o síndrome de De Morsier, es una condición genética rara y heterogénea, con incidencia estimada en 1,73 casos cada 10000 niños[2]. Se define por la presencia de 2 entre 3 factores: defectos de línea media, hipoplasia de nervio óptico e hipopituitarismo. Apenas el 30% de los casos se presentan con el síndrome completo[1-6].

Los defectos de línea media abarcan un gran espectro de alteraciones, siendo más común agenesia de cuerpo calloso y ausencia de *septum pellucidum*, que corresponden al 50% de los casos. Estas alteraciones poseen fuerte correlación positiva con las deficiencias hipofisarias[1,2].

En el caso descripto la paciente presenta agenesia de *septum pellucidum* e hipoplasia de cuerpo calloso, alteraciones que no fueron inicialmente valorizadas en el contexto de su ictericia, sin embargo están fuertemente relacionadas a deficiencias hormonales que pueden causarla. Otras alteraciones que se pueden encontrar incluyen hipoplasia cerebelar, aplasia de fórnix y esquizencefalia[7].

Algunos pacientes pueden presentar todavía malformaciones corticales asociadas, siendo estos casos denominados como displasia septo-óptica plus, estando principalmente asociadas a agenesia de *septum pellucidum*[8]. Estas malformaciones generalmente son acompañadas de déficits motores y atraso en el desarrollo psicomotor[9].

La paciente del caso no presenta defectos corticales y presenta pequeño atraso del desarrollo. El hallazgo en RNM de cráneo de neurohipófisis ectópica es un fuerte predictor de hipopituitarismo, mientras el hallazgo de anomalía de migración hemisférica es indicativo de atraso neuropsicomotor[10].

La insuficiencia hipotálamo-hipofisaria es encontrada en el 62-80% de los casos[5] y puede variar desde la deficiencia aislada hasta el panhipopituitarismo. La forma más común es la deficiencia de GH[3-6], seguida de deficiencia de hormona adrenocorticotrófica (ACTH) y TSH.

En el caso descripto, la manifestación inicial fue la deficiencia de GH y ACTH. Es importante notar que la deficiencia de hormonas tiroideas surgió meses después del diagnóstico inicial, siendo fundamental un acompañamiento estricto de estos pacientes, ya que las demás deficiencias de trofinas hipofisarias pueden manifestarse en momentos distintos.

Diabetes insípida es la forma más rara de presentación[7] y no fue observado todavía en el caso descripto. Niños pueden presentar además disturbios puberales, principalmente pubertad precoz central. Se cree que esto ocurra debido a la presencia reducida de factores inhibitorios de neuronas hipotalámicas productoras de hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH)[2].

La hipoplasia de nervio óptico puede ser unilateral o, más frecuentemente, bilateral (70% de los casos), y se puede manifestar clínicamente con coloboma, estrabismo, nistagmo y deficiencia visual[5]. Estudios muestran que pacientes con acometimiento bilateral tienen mayor riesgo de presentar disfunciones endócrinas, como en el caso descripto, y atraso psicomotor[8]. Raramente los pacientes pueden presentarse con microftalmía o anoftalmía[8]. Al examen la presencia de disco óptico pálido es un factor predictivo negativo para visión[9].

El síndrome posee incidencia igual en los sexos y la mayoría de los casos es esporádica. Su causa es desconocida, sin embargo ha sido relacionado a diversos factores como insulto vascular en la 6ª-7ª semana de embriogénesis, sangrías de primer trimestre de gestación, alcoholismo o uso materno de drogas, infecciones virales durante la gestación o exposición a teratógenos ambientales[5,9].

Primiparidad, prematuridad, baja edad materna y diabetes gestacional son considerados factores de riesgo[10]. Algunas mutaciones en los genes HESX1, SOX2 y SOX3 ya fueron identificadas en series de casos familiares, sin embargo representan apenas el 1% de los casos, sugiriendo que el origen del síndrome sea multifatorial[1,5]. En este caso no hay relato de otros familiares con el síndrome y hubo presencia de apenas un factor de riesgo (prematuridad).

Las manifestaciones neonatales más comunes del síndrome son nistagmo y señales de hipopituitarismo, principalmente hipoglucemia y micropene con criptorquidia (en niños). Puede haber un fenotipo característico (facies de querubín), con frente amplia y prominente, puente nasal deprimido y desproporción cráneo-facial.

La paciente del caso no presentaba fenotipo característico, sin embargo presentó hipoglucemia neonatal y nistagmo. El paciente puede evolucionar con síntomas neurológicos como déficits motores focales y cognitivos, además de crisis convulsivas. La colestasis neonatal es una manifestación poco común y, si no tratada, puede evolucionar para cirrosis[3].

Se cree que la deficiencia de corticosteroides reduzca el flujo biliar y la deficiencia de GH interfiera en la biosíntesis y secreción de ácidos biliares. El tratamiento con reposición hormonal generalmente cursa con regresión completa de la hiperbilirrubinemia y del aumento de transaminasas, como fue el caso de la paciente descripta, siempre que iniciada antes de la instalación de la cirrosis[4].

Por lo tanto, es importante considerar el diagnóstico de displasia septo-óptica al tratar casos de colestasis neonatal, para que se puedan aplicar las medidas terapéuticas apropiadas precozmente previniendo sus complicaciones.

REFERENCIAS

1. Cameroglu AP, Coulas T, Kleis L. Spectrum of clinical presentations and endocrinological findings of patients with septo-optic dysplasia: a retrospective study. J Pediatr Endocrinol Metab. 2015;28(9-10):1057-63.
2. Oatman OJ, McClellan DR, Olson ML, Garcia-Filion P. Endocrine and pubertal disturbances in optic nerve hypoplasia, from infancy do adolescence. Int J Pediatr Endocrinol. 2015;2015(1):8. PMID: 25878671 DOI: http://dx.doi.org/10.1186/s13633-015-0005-3
3. Machado MK, Bernardini A, Giachetto G. Neonatal cholestasis and hypoglycemia like form of congenital hypopituitarism presentation. Arch Argent Pediatr. 2011;109(3):e59-61. PMID: 21660379
4. Braslavsky D, Keselman A, Galoppo M, Lezama C, Chiesa A, Galoppo C, Bergadá I. Neonatal cholestasis in congenital pituitary hormone deficiency and isolated hypocortisolism: characterization of liver dysfunction and follow-up. Arq Bras Endocrinol Metab. 2011;55(8)622-7. DOI: http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302011000800017
5. Ferraria N, Castro S, Amaral D, Lopes L. Septo-optic dysplasia: fitting the pieces together. BMJ Case Rep. 2013. pii: bcr2013009596. DOI: http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2013-009596
6. Berger S, Bosmia AN. Diagnosis of septo-optic dysplasia in a neonate with hypernatremia, hypoglycemia, and persistent hypothermia. J Pediatr Endocr Metab. 2013;26(11-12):1167-9. DOI: http://dx.doi.org/10.1515/jpem-2013-0162
7. Ferran K, Paiva IA, Gilban DL, Resende M, Souza MA, Beserra ICR, et al. Septo-optic dysplasia. Arq Neuropsiquiatr. 2010;68(3):400-5. DOI: http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2010000300014
8. Signorini SG, Decio A, Fedeli C, Luparia A, Antonini M, Bertone C, et al. Septo-optic dysplasia in childhood: the neurological, cognitive and neuro-ophthalmological perspective. Dev Med Child Neurol. 2012;54(11):1018-24. DOI: http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-8749.2012.04404.x
9. Zoric L, Nikolic S, Stojcic M, Zoric D, Jakovljevic S. Septo-optic dysplasia plus: a case report. BMC Res Notes. 2014;7:191. DOI: http://dx.doi.org/10.1186/1756-0500-7-191
10. Mohney BG, Young RC, Diehl N. Incidence and associated endocrine and neurologic abnormalities of optic nerve hypoplasia. JAMA Ophthalmol. 2013;131(7):898-902. PMID: 23640309 DOI: http://dx.doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2013.65