

Casos y notas clínicas



Displasia septo-óptica: una alteración neuroendocrina infrecuente

Autores: Julia Prados Mezcuca, Juan Diego Carmona Ponce, Javier Casanovas Lax, Antonio Millán Jiménez, Rafael Espino Aguilar. UGC de Pediatría. Hospital Universitario de Valme. Sevilla, España.
Autor para correspondencia: Dra. Julia Prados Mezcuca. E mail: juliapm89@gmail.com

Recibido 30-9-20017 Aceptado: 12-10-2017

Vox Paediatrica 2017; XXIV (II): páginas 69-72

Resumen: La displasia septo-óptica o síndrome de Morsier consiste en la asociación de hipoplasia de nervios ópticos, agenesia del septum pellucidum y deficiencia de secreción de hormonas hipotálamo-hipofisarias. Se presenta un caso clínico de displasia septo-óptica seguido en nuestro centro, en una paciente que actualmente tiene 4 años. Fue diagnosticada en los primeros meses de vida. En el seguimiento se comprueba que asocia un déficit de hormona de crecimiento. Se aprueba tratamiento sustitutivo con criterios auxológicos presentando, hasta la fecha, una excelente respuesta.

Palabras clave: Hormona de crecimiento, displasia septo-óptica, síndrome de Morsier.

TITLE: Septo-optic dysplasia: an infrequent neuroendocrine disease

Abstract: Septo-optic dysplasia or Morsier syndrome, which consists in the association of hypoplasia of the optic nerves, the agenesis of septum pellucidum, and deficiency of secretion of hypothalamic-pituitary hormones. We present a clinical case of septo-optic dysplasia followed in our center. Patient who is currently 4 years old. She was diagnosed in the first months of life. At follow-up it is confirmed that it associates a deficit of growth hormone. Growth hormone treatment is approved with auxologic criteria, the patient shows an excellent response to substitution treatment with growth hormone.

Keywords: Growth Hormone, Septo-optic dysplasia, Morsier syndrome

Introducción:

La hipoplasia congénita de los nervios ópticos asociada a alteraciones del septum pellucidum fue descrita por primera vez por De Morsier¹ en 1956. En 1970, Hoyt detectó una elevada prevalencia de trastornos hipotálamo-hipofisarios en estos pacientes, lo cual fue confirmado por trabajos posteriores². Los primeros estudios con resonancia magnética (RM) practicados en estos pacientes permitieron evaluar con mayor precisión el área hipotálamo hipofisaria, revelando que algunos presentaban anomalías en la forma y el tamaño del

hipotálamo, tallo y adenohipófisis³. La displasia septo-óptica (DSO) o síndrome de Morsier es una anomalía congénita, que consiste en un trastorno clínicamente heterogéneo caracterizado por la triada clásica de hipoplasia de uno o de ambos nervios ópticos, defectos de la línea media cerebral y/o anomalías de las hormonas hipofisarias. El diagnóstico requiere la presencia de, al menos, dos de los rasgos de la triada clásica y puede confirmarse mediante estudios oftalmológicos, RM y pruebas dinámicas de la función hipofisaria. La incidencia se estima en 1/10.000 recién nacidos vivos.

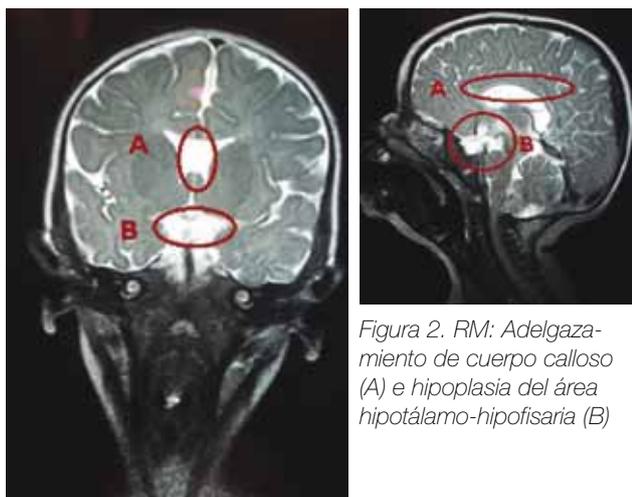


Figura 1. RM: Ausencia de septum pellucidum (A) y aplanamiento del quiasma óptico (B)

La edad más frecuente de diagnóstico es en menores de 5 años y afecta a ambos sexos por igual^{4,5}.

Caso clínico:

Recién nacido, hija de madre de 20 años, primeriza, con embarazo controlado y bien tolerado; parto por cesárea por falta de progresión sin incidencias. Apgar 10-10-10. Padres sanos, no consanguíneos. Somatometría al nacimiento adecuada a su edad gestacional de 40+1 semanas. Peso 3630 gramos (p81), longitud 50 cm (p53), PC 34 cm (p35). Errores innatos del metabolismo y otoemisiones acústicas normales. Sin incidencias en periodo neonatal salvo ictericia leve.

A los 3 meses su pediatra la remite a oftalmología porque la familia percibe estrabismo convergente del ojo izquierdo. En la exploración se aprecia atrofia óptica bilateral. Es derivada a nuestra unidad de neurología

pediátrica donde en ese momento se aprecia un defecto en la fijación de la mirada bilateral y del seguimiento de objetos. Resto del desarrollo psicomotor y exploración neurológica normal.

La RM cerebral se realiza a los 5 meses de vida y se aprecia ausencia de septum pellucidum, adelgazamiento de ambos nervios ópticos, aplanamiento del quiasma óptico (Figura 1), adelgazamiento del cuerpo caloso e hipodesarrollo de la región hipotálamo hipofisaria (Figura 2), hallazgos compatibles con el diagnóstico de DSO. Es derivada a unidad de endocrinología pediátrica y a atención temprana al detectar retraso psicomotor.

Presenta EEG normal, ácidos grasos de cadena muy larga normal, lactato normal y serología TORCH negativa. Debido a la pérdida de visión además sigue rehabilitación en la ONCE realizando ejercicios de estimulación visual. No sigue objetos con la mirada, ni percibe la luz. Presenta movimientos de vagabundeo ocular de ambos ojos.

En las revisiones de endocrinología se realiza despistaje de enfermedades crónicas asociadas a talla bajas y cromosomopatías con resultados negativos. Se aprecian inicialmente los siguientes valores: 8500 leucocitos con fórmula leucocitaria normal, hematocrito 32,8%, Hg 10,5 g/dl, Plaquetas 280.000, Ferritina 79 mcg/l, proteínas totales 6,4 g/dl, Colesterol 212, mg/dl, LDL 146 mg/dl, HDL 14 mg/dl, Triglicéridos 262 mg/dl, Na 137 mEq/l, K 4,7 mEq/l, TSH 2,36 mcU/ml, T4 libre, 0,92 ng/dl, GH basal 0,3, IGF 1 < 25 ng/ml, IGFBP-3 528 ng/ml, FSH 6,2 U/l, LH 0,31 U/l, Estradiol < 5 pg/ml, testosterona 0,03 ng/ml, prolactina 18,2 ng/ml, progesterona 0,05 ng/ml, cortisol basal 5,1 mcg/dl.

La curva de crecimiento se muestra en la figura 3. En sucesivos controles se confirman cifras muy bajas de IGF-1 y normalización de cifras de colesterol y LDL. El

hipocrecimiento asociado a bajos valores de IGF-1 junto a RM compatible con DSO conlleva el diagnóstico de déficit de GH secundario y es indicación de tratamiento con hormona de crecimiento, sin necesidad de realizar ningún test de estímulo. No se han detectado hasta el momento otros déficits de hormonas hipotálamo-hipofisarias.

A la edad de 2 años y 8 meses y con una edad ósea de 18 meses, inicia trata-

Longitud/estatura para la edad Niñas

Percentiles (Nacimiento a 5 años)

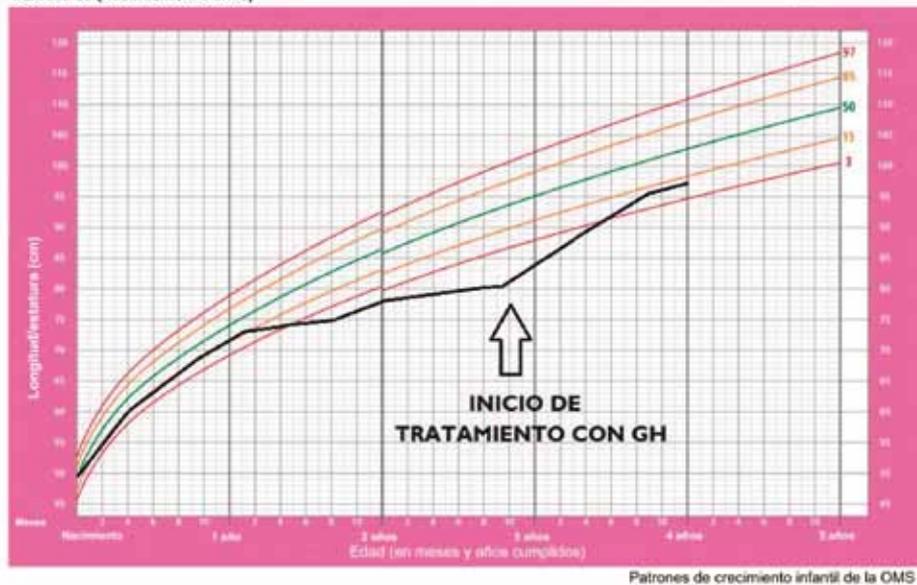


Figura 3. Gráfica de crecimiento antes y después del tratamiento sustitutivo con hormona de crecimiento recombinante.

miento sustitutivo con hormona de crecimiento recombinante a dosis de 0,035 mg/kg/día (talla 80 cm, $p < 1$, DE -3,6) con excelente respuesta (Figura 3). Actualmente, la paciente ha cumplido 4 años y tiene una talla en percentil normal (talla 97 cm, $p 7$, DE -1,5). Hasta el día de hoy la familia ha rechazado la realización de estudio genético sobre DSO.

Discusión

En la DSO se presenta hipoplasia del nervio óptico que puede ser uni o bilateral (57% y 32% de los casos, respectivamente). Existe una mayor incidencia de anomalías neurológicas clínicas en aquellos pacientes que la presentan bilateral (65%) que los que la presentan unilateral⁶. Los defectos de la línea media del cerebro incluyen agenesia del septum pellucidum (60% de los casos) y/o del cuerpo caloso. También se han descrito malformaciones corticales asociadas, lo que se denominó en el año 2000 por Miller et al como síndrome DSO plus⁷. Las anomalías estructurales cerebrales más comunes del SNC pueden incluir (además de las alteraciones mencionadas sobre el nervio óptico, el septum pellucidum o el quiasma óptico) anomalías en los ventrículos, encefalomalacia, trastornos de la migración neuronal, hidrocefalia y/o anomalías del cuerpo caloso lo cual puede conducir (además de los trastornos endocrinos) a parálisis cerebral, retraso psicomotor y/o convulsiones⁸.

Los pacientes con DSO pueden tener deficiencias en las hormonas hipofisarias que conducen a talla baja, hipotiroidismo, diabetes insípida, insuficiencia suprarrenal, o hiperprolactinemia⁹ por lo que deben someterse a una evaluación endocrina en el momento del diagnóstico, así como a intervalos regulares, ya que los déficits hormonales pueden aparecer a lo largo del tiempo. El hipopituitarismo está presente en el 62-80% de los pacientes y, aunque el déficit de hormona de crecimiento es el trastorno endocrino más frecuente¹⁰, pueden desarrollarse otras anomalías hormonales. Las insuficiencias hormonales pueden tratarse con terapia hormonal sustitutiva. Otras anomalías descritas asociadas a DSO han sido trastornos del sueño, autismo, pubertad precoz, obesidad, alteraciones de la termorregulación, anosmia, pérdida de audición neurosensorial y anomalías cardíacas y digitales.

Desde el punto de vista oftalmológico se produce una discapacidad visual significativa en el 23% de los pacientes. La hipoplasia de nervio óptico puede aparecer como un defecto aislado o en asociación con otras anomalías oculares (microftalmos, aniridia, coloboma, nistagmo, estrabismo y/o falta de fijación de la mirada, como en nuestro caso). Aunque puede haber una importante afectación visual que se catalogue como ceguera en los primeros meses de vida, la visión puede mejorar hasta cierto punto hasta dos años de edad¹¹.

La DSO debe sospecharse en recién nacidos con hipoglucemia, ictericia, micropene (con o sin testículos descendidos) y nistagmo con o sin anomalías de la lí-

nea media asociadas (como paladar hendido). Algunos pacientes presentan la DSO al nacimiento asociada con múltiples anomalías congénitas y otros la desarrollan durante la infancia junto con un fallo de crecimiento y/o anomalías en la visión (estrabismo o nistagmo). El motivo de consulta más frecuente en pacientes con DSO en la infancia es el nistagmo y los defectos visuales⁵.

La gravedad es variable y sólo un 30% de los pacientes manifiesta la triada completa; muchos pacientes presentan otras manifestaciones asociadas. El pronóstico es variable^{4, 8}. Los buenos resultados se asocian a un diagnóstico temprano ya que permite la gestión oportuna de los déficits hormonales

La DSO se ha asociado a numerosos factores gestacionales, incluido los partos prematuros, el síndrome alcohólico fetal o diabetes mellitus tipo 1 materna⁶. Además hay otros factores de riesgo asociados tales como la ingestión materna de quinina, anticonvulsivos y/o drogas ilícitas, crecimiento intrauterino retardado, transfusión feto-fetal, madres jóvenes, o primíparas, anemia materna o infección por CMV. Sin embargo, alrededor del 70% de los pacientes con DSO no presentan ninguno de los estos factores de riesgo¹². La mayoría de casos son esporádicos aunque se han descrito algunos casos familiares. Los siguientes genes están involucrados en el desarrollo del nervio óptico POUF1, PROP1, SF 1, PITX2, NeuroD1, GATA 2, LHX3, TPIT, SOX3, SOX2 and HESX1. De ellos sólo HESX1 afecta tanto al nervio óptico como a la adenohipófisis^{13, 14}. En los casos familiares de DSO se han identificado mutaciones en el gen homeobox HESX1 (3p21.2-p21.1) expresado en las células ES. Esta expresión puede ser tanto homocigotas (transmisión autosómica recesiva), como heterocigotas (transmisión autosómica dominante). Sólo el 1% de los pacientes con DSO tiene mutación en el gen HESX1. Existen además otros 3 genes adicionales que pueden estar implicados, asociados a fenotipos que pueden considerarse como parte del espectro de la DSO: SOX2 (3q26.3-q27), SOX3 (Xq26.3) y OTX2 (14q21-q22)¹³.

En la etiopatogenia más allá de los factores genéticos comentados se describen dos teorías. La primera se trataría de una forma incompleta de holoprosencefalia. En la segunda la DSO sería producto de un proceso disruptivo del desarrollo del feto debido a fármacos, drogas o insuficiencia vascular presentándose como expresión de las esquiencefalias en el que se acompaña de heterotipias neuronales, esquiencefalia y disrupción del cuerpo caloso sin hipoplasia de la hoz cerebro¹⁵.

El diagnóstico genético prenatal y el consejo genético pueden proponerse a familias en las que se haya identificado la mutación. Este consejo debe realizarse con precaución en los casos de transmisión dominante ya que el fenotipo y la penetrancia son muy variables.

El tratamiento es sintomático y los pacientes deben ser atendidos por un equipo multidisciplinar con un seguimiento regular. Los niños pueden beneficiarse de

programas de desarrollo para los discapacitados visuales, así como de fisioterapia y terapia ocupacional.

Bibliografía:

1. De Morsier G. Etudes sur les dysgraphies cranioen-cephaliques III: agenesie du septum lucidum avec malformation du tractus optiques: la dysplasie septo-optique. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr.* 1956; 77: 267-292.
2. Hoyt WF, Kaplan SL, Grumbach MM, Glaser JS. Septo-optic dysplasia and pituitary dwarfism. *Lancet.* 1970; 1: 893-894.
3. Kaufman LM, Miller MJ, Mafee MF. Magnetic resonance imaging of pituitary stalk hypoplasia. *Arch Ophthalmol.* 1989; 107:1485-1489.
4. Alt C, Shevell MI, Poulin C, Rosenblatt B, Saint-Martin C, Srour M. Clinical and Radiologic Spectrum of Septo-optic Dysplasia: Review of 17 Cases. *J Child Neurol.* 2017; 32: 797-803.
5. Costa Alcácer I, López García MJ, Moreno Ruiz A, Lucas Sáez E, Ruiz González E, Vizuete Del Río J. The onset of septo-optic dysplasia in the neonatal period. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2012; 88:76-80.
6. Garcia ML, Ty EB, Taban M, Rothner AD, Rogers D, Traboulsi EI. Systemic and ocular findings in 100 patients with optic nerve hypoplasia. *J Child Neurol.* 2006; 21: 949-956.
7. Miller SP, Shevell MI, Patenaude Y, et al. Septo-optic dysplasia plus: spectrum of malformations of cortical development. *Neurology* 2000;54: 1701-1703
8. Mikiko Koizumi et al. Endocrine status of patients with septo-optic dysplasia: fourteen Japanese cases. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2017; 26: 89-98.
9. Garcia-Filion P, Epport K, Nelson M. Neuroradiographic, endocrinologic, and ophthalmic correlates of adverse developmental outcomes in children with optic nerve hypoplasia: a prospective study. *Pediatrics.* 2008; 121: 653-657.
10. Ahmad T, Garcia-Filion P, Borchert M, Kaufman F, Burkett L, Geffner M. Endocrinological and auxological abnormalities in young children with optic nerve hypoplasia: A prospective study. *J Pediatr.* 2006; 148:78-84.
11. Kaur S, Jain S, Sodhi HB, Rastogi A, K. Optic nerve hypoplasia. *Oman J Ophthalmol.* 2013; 6: 77-82.
12. Mark B, Garcia-Filion P. The syndrome of optic nerve hypoplasia. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2008; 8: 395-403.
13. Cohen RN, Cohen LE, Botero D, et al. Enhanced repression by HESX1 as a cause of hypopituitarism and septooptic dysplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 4832-4840.
14. Dattani MT, Robinson IC. HESX1 and Septo-Optic Dysplasia. *Rev Endocr Metab Disord.* 2002; 3: 289-295.
15. Ramos Fernández JM, Martínez San Millán J, Barrio Castellano R, Yturriaga Matarranz R, Lorenzo Sanz G, Aparicio Meix JM. Septo-optic dysplasia: report of 6 patients studied with MR and discussion on its pathogenesis, 1996; 45: 614-618.