

“Crisis convulsiva afebril como síntoma de presentación de una displasia septo óptica”

Rodríguez Outón C.M^a 1, González González J. 2, Carbonero Celis M^aJ. 3.

¹⁻²Residente de Pediatría del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla.

³F.E.A. Área de Lactantes del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla. Hospital Universitario Virgen Macarena. C/Doctor Fedriani nº 3 Sevilla

Dir. corresp.: C. Rodríguez Outón. González de la Vega 7 - A. San Fernando. CP: 11.100. Cádiz. - cristinarouton@hotmail.com

Resumen: La displasia septo óptica (**DSO**) es un cuadro congénito constituido por malformaciones de la línea media del SNC. La triada característica contempla la hipoplasia de uno o ambos nervios ópticos, la ausencia o hipoplasia del septum pellucidum y alteraciones del eje hipotálamo-hipofisario.

Presentamos el caso de un lactante varón de 6 meses de edad con antecedentes personales de hipoglucemia neonatal, retraso psicomotor, hipotonía axial y nistagmus que es diagnosticado de displasia septo óptica tras acudir a Urgencias por episodio de convulsión generalizada en ausencia de fiebre.

Tras el diagnóstico radiológico de DSO se estudia la función hipotálamo-hipofisaria detectándose diabetes insípida e hipotiroidismo subclínico, comenzándose tratamiento hormonal sustitutivo.

Palabras claves: Nervio óptico, hipoplasia, displasia septo óptica, síndrome de De Morsier.

“GENERALIZED CONVULSION EPISODE IN SIX MONTH MALE INFANT IN THE ABSENCE OF FEVER”

Abstract: Septo-optic dysplasia (**SOD**) is a congenital syndrome with manifest malformations in the central nervous system midline. The characteristic triad includes hypoplasia of one or both optic nerves, the absence or hypoplasia of the septum pellucidum and abnormal hypothalamic-pituitary axis.

We report a male infant 6 months old with a history of neonatal hypoglycemia, psychomotor retardation, axial hypotonia and nystagmus that is diagnosed with SOD after going to the emergency department because a generalized convulsion episode in the absence of fever.

After the radiological diagnosis of SOD, the hypothalamic-pituitary function was examined, being diagnosed diabetes insipidus and subclinical hypothyroidism, starting hormone replacement therapy.

Key words: optic nerve, hypoplasia, septo-optic dysplasia, De Morsier's syndrome.

Recibido: 22-03-2012 Aceptado: 12-07-2012

Vox Paediatrica 2012; XIX(2):45-48

Introducción

La displasia septo óptica (**DSO**), también llamada Síndrome de De Morsier es un cuadro congénito constituido por malformaciones de la línea media del SNC conformando una triada característica que contemplaría la hipoplasia de uno o ambos nervios ópticos, ausencia o hipoplasia de Septum Pellucidum y

alteraciones del eje hipotálamo-hipofisario^{1,2}.

Es considerada un defecto del desarrollo embriológico normal y aunque su etiología es poco clara se barajan múltiples factores ambientales, agentes infecciosos, tóxicos, causas vasculares o alteraciones genéticas del gen HESX 1 presente en el brazo corto del cromosoma tres^{1,3,4}.

La manifestaciones clínicas de la DSO abarcan afectaciones visuales destacando la disminución de la agudeza visual en distintos grados incluyendo la ceguera y nistagmus congénito entre otras, afectación del sistema endocrino con la deficiencia aisladas o múltiples de hormona del crecimiento (**GH**), hormona antidiurética (**ADH**), hormona adrenocorticotropa (**ACTH**), hormona liberadora de tiotropina (**TRH**), hormona liberadora de gonadotropina (**GnRH**), hormona liberadora de GH, retrasos en el desarrollo psicomotor y en el desarrollo intelectual aunque este puede ir acorde con la edad del paciente^{5,6}.

Caso clínico

Lactante varón de 6 meses que acude a Urgencias por episodio de hiperextensión cervical, mirada fija y movimientos tónico clónicos generalizados, de 1 minuto de duración, que cede sin tratamiento, no refiere cuadro febril ni otra sintomatología concomitante.

Como antecedentes personales destacan, madre adolescente, ingreso por hipoglucemia al 2º día de vida. Otoemisiones acústicas del oído izquierdo negativa. Oído derecho normales.

A los 2 meses de edad, presenta un retraso psicomotor leve, consistente en hipotonía axial, nistagmus, clonías de miembros y succión débil, por el que se deriva a Atención temprana.

Exploración física al ingreso: Peso: 10, 87 Kg (P>99) Longitud: 71 cm (P 91) P. Cefálico: 43,5 (P 22). Buen estado general. Plagiocefalia. Fontanela de 0.5 cm de diámetro. Nistagmo horizontal bilateral. No fijación de la mirada. Movimientos oculares incoordinados. Movimientos espontáneos escasos. Hipotonía axial y de la cintura escapular. Sostén cefálico presente. No reacciones de apoyo. Babinski en extensión en miembro inferior izquierdo y flexión en miembro inferior derecho. Resto normal.

Ante un lactante con retraso psicomotor desde el nacimiento y cuadro convulsivo afebril generalizado se plantea como diagnóstico diferencial: malformaciones congénitas del SNC, errores congénitos del metabolismo, o epilepsia entre otros.

Se solicitan las siguientes pruebas complementarias:

Hemograma: linfocitosis relativa. PCR: 23 mg/L. Bioquímica: Na 154 mEq/L. Perfil hepático: AST: 61 U/L, LDH 836 U/L. Perfil renal normal. Serología TORCH negativa. Tándem masa: normal.

Potenciales evocados multimodales: Vías visuales dentro de la normalidad. Normalidad de vía acústica derecha con ausencia total de respuesta de la izquierda. Severa afectación desmielinizante de las vías somestésicas de los miembros superiores e inferiores, con respuesta ausente de miembro inferior izquierdo.

Exploración oftalmológica: Papilas de pequeño tamaño, no borradas, ni elevadas. Retina de aspecto inmaduro visualizándose vasos coroideos.

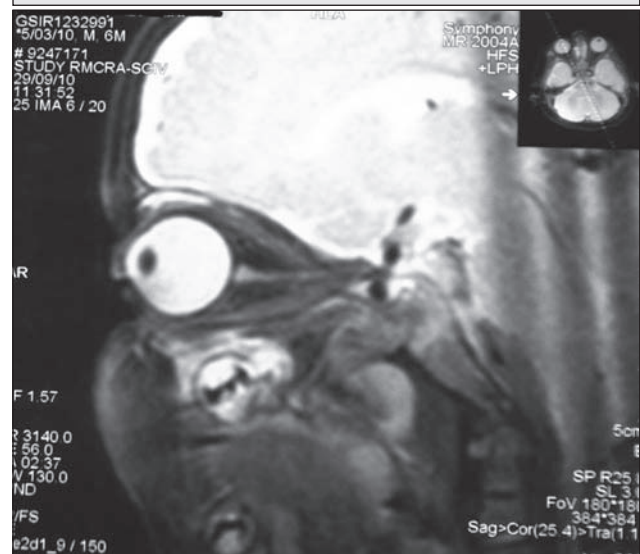
RM cerebral: (figuras 1-4) Cuadro polimalformativo de ambos nervios ópticos. Agenesia del quiasma óptico. Displasia de septum pellucidum. Hipoplasia del dorso de la silla turca y parte anterior de la hipófisis no visualizándose el tallo hipofisario. Hipoplasia generalizada de la sustancia blanca profunda. Quiste aracnoideo de 2,1 cm en hipocampo temporal izquierdo. Pequeño lipoma en línea media.

Tras resultado de la RM cerebral y con diagnóstico radiológico de DSO, se procede a valorar la afectación hipotálamo-hipofisaria con los siguientes resultados: osmolaridad sanguínea: 387 mOsm/Kg, osmolaridad urinaria: 124 mOsm/Kg, diuresis de 24 h: 800 cc (3,3 cc/Kg/h). Perfil tiroideo: TSH: 2,46 microUI/ml y T4: 0,76 ng/dl. FSH, LH, GH, IGF 1, IGFBP 3, ACTH, cortisol Aldosterona y actividad de renina plasmática normales para su edad.

Dados los hallazgos se instaura tratamiento con desmopresina y levetiracetam.

La evolución del paciente fue favorable durante su ingreso y tras iniciar tratamiento hormonal sustitutivo, se normalizó la natremia y la osmolaridad tanto urinaria como sanguínea, no presentando nuevas crisis cerebrales.

Figura 1: Hipoplasia N. óptico derecho.



Discusión

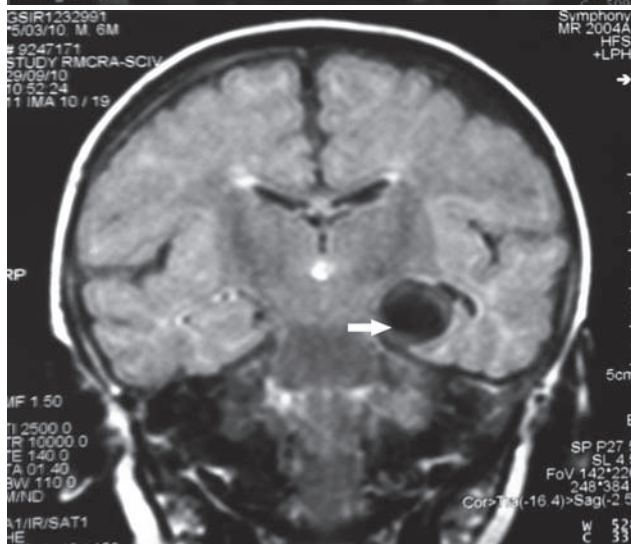
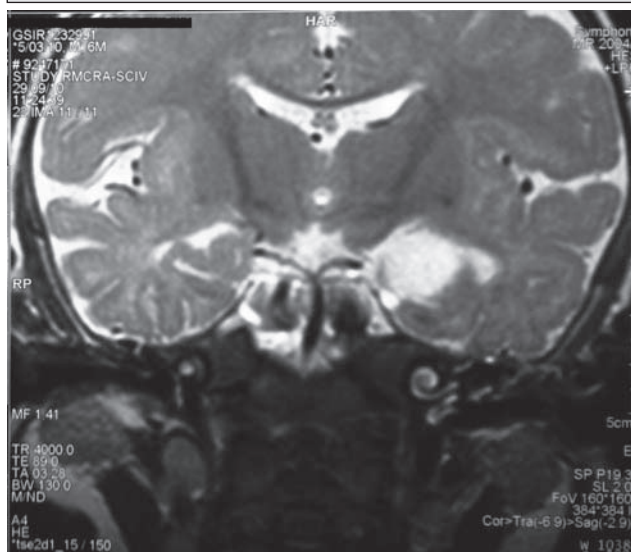
La Displasia Septo-óptica (DSO), conocida también como Síndrome de Morsier, es una enfermedad rara y altamente heterogénea, en la que están presentes dos o más de las siguientes alteraciones: hipoplasia del nervio óptico (HNO), imágenes que muestran anomalías en la línea media del SNC, (*agenesia de cuerpo calloso y/o ausencia de septum pellucidum*), e insuficiencia hipofisaria^{1,2,7}. La afectación hipofisaria puede ser normal en estadios iniciales objetivándose una pérdida progresiva de la función endócrina a través del tiempo.

La incidencia de DSO es variable según las series revisadas oscilando entre 1/10.000-50.000 recién nacidos vivos no habiéndose apreciado mayor prevalencia por sexo^{8,9}.

Figura 2: Hipoplasia N. óptico izquierdo



Figura 3 Y 4: RM con secuencias coronales potenciada en T2 y T1 en las que se observa hipoplasia de la sustancia blanca subcortical y quiste aracnoideo temporal izquierdo (flecha).



Las lesiones del **SNC** estarán presentes en todos estos pacientes, observándose un amplio rango de alteraciones que van desde afectaciones severas a deficiencias neurológicas parciales, hipoplasia de septum pellucidum, hipoplasia cerebelar, esquizencefalia y aplasia del fornix. Aproximadamente el 80% de los pacientes presentan HNO, unilateral o bilateral,^{1,5,6,10-12}.

La insuficiencia hipofisaria parece ser, en la mayoría de los casos, secundaria a daño hipotalámico más que a un defecto hipofisario ya que la histología de la hipófisis y en la inmunohistoquímica las células hipofisarias son normales¹³.

El daño hipofisario puede manifestarse de forma variable, oscilando entre la deficiencia aislada de hormona de crecimiento hasta un panhipopituitarismo total. Algunos autores han sido capaces de establecer una relación entre las malformaciones observadas y la severidad de la disfunción hormonal¹⁴.

La deficiencia de hormona de crecimiento constituye la endocrinopatía más frecuentemente hallada, seguida por el déficit de TSH y de ACTH. Menos frecuentes son los déficits de GnRH y las alteraciones de la Neurohipofisis^{6,10,15}.

Aproximadamente el 30% de los casos de DSO se manifiestan de forma completa, el 60% presenta compromiso hipofisario y/o ausencia del septum pellucidum⁶.

Si bien la etiopatogenia de la DSO permanece aún sin esclarecer totalmente, se han postulado diversas teorías, tales como infecciones virales, teratógenos ambientales y daño degenerativo o vascular.

Lo más probable es que sea de causa multifactorial, con una combinación de factores genéticos y ambientales^{3,11,12,15-19}.

Las mutaciones en el gen **HESX1**, localizado en 3p21.1-21.2, han sido asociadas con el síndrome de DSO, en los que la función hipofisaria está comprometida, observándose desde deficiencia aislada de hormona de crecimiento hasta insuficiencia hipofisaria múltiple⁴.

Tanto las mutaciones homocigotas como heterocigotas se han asociado a un fenotipo altamente variable, no existiendo hasta el momento una clara correlación genotipo/fenotipo. Sin embargo, la frecuencia general de las mutaciones en el HESX en la DSO se ha demostrado presente en un porcentaje no superior al 10 por ciento^{1,20}, teorizándose por tanto el rol de otros genes aun no bien filiados. Hasta el momento sólo los genes SOX2 y SOX3, así como el PROP1 han demostrado experimentalmente desempeñar un papel fundamental en la organogénesis del sistema nervioso³.

La DSO debe sospecharse en recién nacidos con hipoglucemia, ictericia, micropene, nistagmus con o sin anomalías de la línea media asociadas, deficiencia plurihormonales hipotálamo-hipofisarias.

Es importante conocer que la ausencia de alteraciones hormonales en edades tempranas de la enferme-

dad no excluyen su posterior aparición por lo que son pacientes que precisan un estrecho seguimiento endocrinológico.

El pronóstico de la DSO es variable, ya que dependerá de las estructuras que se encuentren afectadas. Se asocia un diagnóstico temprano con un mejor resultado ya que permite el tratamiento oportuno de los déficits hormonales.

Bibliografía

1. León-González M, García-Peñas JJ, Puertas-Bordallo D. Rev Neurol. Natural course of septo-optic dysplasia: retrospective analysis of 20 cases. 2012 Mar 16;54(6):321-31.
2. De Morsier G. Etudes sur les dysraphies cranio-encéphaliques III: agénésie du septum lucidum avec malformation du tractus optiques: la dysplasie septo-optique. Schweiz Arch Neurol Psychiatr, 1956; 77:267-292.
3. Kelberman D, Dattani MT. Hypothalamic and pituitary development: novel insight into the aetiology. Europ J Endocrinol 2007;157:S3-S14.
4. Dasen JS, Barbera JP, Herman TS et al. Temporal regulation of a paired-like homeodomain repressor/TLE corepressor complex and a related activator is required for pituitary organogenesis. Genes Dev 2001;3193-207.
5. Kaplan SL, Grumbach MM, Hoyt WF. A syndrome of hypopituitary dwarfism, hypoplasia of optic nerves and malformation of pencephalon. Pediatrics Res, 1970; 4: 480-481.
6. Morishima A, Aranoff GS. Syndrome of septo-optic dysplasia: the clinical spectrum. Brain Dev 1986;8:233-9.
7. Kelberman D, Dattani MT. Septo-optic dysplasia – Novel insights into the aetiology. Horm Res 2008 69:257-265.
8. Webb EA, Dattani MT. Septo-optic Dysplasia. Eur J Hum Genet 2010 Apr;18(4):393-7
9. Lepinard C, Coutant R, BouSSION F. Prenatal Diagnosis of absence of septum pellucidum associated with septo-optic dysplasia. Ultrasound Obstet Gynecol, 2005; 25: 73-75.
10. Karff B, Hoyt CS. Optic nerve hypoplasia in children: association with anomalies of the endocrine and CNS. Arch Ophthalmol, 1984; 102: 62-67.
11. Dominguez R, Aguirre A, Slopis JM, Bohan TP. Brain and ocular abnormalities in infants with in utero exposure to cocaine and other street drugs. AJDC, 1991; 145: 688-695.
12. Roberts-Harry J, Green SH, Willshaw ME. Optic nerve hypoplasia: associations and management. Arch Dis Childhood, 1990; 65: 103-106.
13. Roessmann U, Velasco ME, Small EJ et al. Neuropathology of “septo-optic dysplasia” (de Morsier syndrome) with immunohistochemical studies of the hypothalamus and pituitary gland.
14. Birkebæk NH, Patel L, Wright NB et al. Endocrine Status in Patients with Optic Nerve Hypoplasia: Relationship to Midline Central Nervous System Abnormalities and Appearance of the Hypothalamic-Pituitary Axis on Magnetic Resonance Imaging. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:5281-6.
15. Izenberg N, Rosenblum M, Parks JS. The endocrine spectrum of septo-optic dysplasia. Clin Pediatr (Phila) 1984;23(11):632-6.
16. Ramos Fernández JM, Martínez San Millán J, Barrio Castellanos 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. An Esp Pediatr 1996;45(6):614-8.
17. Donat JF. Septo-optic dysplasia in an infant of a diabetic mother. Arch Neurol 1981;38(9):590-1.
18. Pilu G, Sandri F, Cerisoli M, Alvisi C, Salvioli GP, Bovicelli L. Sonographic findings in septo-optic dysplasia in the fetus and newborn infant. Am J Perinatol 1990;7(4):337-9.
19. Lubinski MS. Hypothesis: septo-optic dysplasia is a vascular disruption sequence. Am J Med Genet 1997;69(3):235-6.
20. McNay DE, Turton JP, Kelberman D et al. HESX1 mutations are an uncommon cause of septo-optic dysplasia and hypopituitarism. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:691-7.