



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

**Hipopituitarismo congénito com apresentação neonatal –
a propósito de três casos clínicos**

Maria Lourenço Ortigão Bentes

Orientado por:

Dr^a Inês Pires do Carmo Passão Girbal

maio' 2024

Resumo

A glândula pituitária é responsável por produzir hormonas essenciais à homeostasia, metabolismo e crescimento. Com efeito, numa patologia em que o seu funcionamento esteja afetado, são esperadas manifestações de impacto considerável nos vários sistemas orgânicos. O hipopituitarismo congénito é uma patologia endocrinológica rara que, no período neonatal, costuma apresentar-se por episódios de hipoglicémia, podendo surgir associados a hipotermia, convulsões ou paragem cardiorrespiratória. Para além disso, outras manifestações como a colestase neonatal, a criptorquidia ou anomalias craniofaciais poderão estar presentes, apontando para este diagnóstico.

Apesar de apresentar uma marcha diagnóstica relativamente simples, bastando um doseamento hormonal analítico confirmado por um exame de imagem, o desafio desta patologia reside na suspeita diagnóstica perante quadros clinicamente inespecíficos, o que muitas vezes motiva um atraso significativo na instituição da terapêutica adequada.

Este trabalho visou reportar três casos tratados no serviço de Neonatologia de um hospital terciário, que descreveram quadros clínicos distintos. Abordará os vários aspetos desta patologia, desde a apresentação clínica até à marcha diagnóstica e abordagem terapêutica.

Palavras-chave: hipopituitarismo congénito, hipoglicémia, diagnóstico, terapêutica.

Abstract

The pituitary gland is responsible for producing hormones that are essential to homeostasis, metabolism and growth. In fact, in a disease in which its functioning is affected, manifestations with a substantial impact throughout several organic systems are expected. Congenital hypopituitarism is a rare endocrinological pathology that presents during the neonatal period with episodes of hypoglycemia, which may appear associated with hypothermia, convulsions or cardiorespiratory arrest. Furthermore, other manifestations such as neonatal cholestasis, cryptorchidism or craniofacial anomalies may be present, which also point to this diagnosis.

Despite presenting a relatively simple diagnostic approach, requiring only a blood hormonal measurement confirmed by an imaging exam, the challenge of this pathology lies in the diagnostic suspicion considering non-specific clinical manifestations, which often leads to a significant delay in the starting of appropriate therapy.

This paper aimed to report three clinical cases in a Neonatal division of a tertiary Hospital, which described distinct clinical presentations. It will address the various aspects of this disease, from clinical manifestations to diagnosis and treatment.

Key words: Congenital hypopituitarism, hypoglycemia, diagnosis, therapy.

O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados.

Índice

Glossário de siglas e abreviaturas	5
Introdução	6
Descrição dos casos clínicos	8
Caso clínico Nº1	8
Caso clínico Nº2	11
Caso clínico Nº3	14
Discussão	18
Etiologia	18
Manifestações Clínicas	19
Diagnóstico	21
Terapêutica	24
Prognóstico	25
Recomendações na abordagem clínica	26
Conclusão	26
Referências Bibliográficas	28

Glossário de siglas e abreviaturas

ACTH – Hormona Adrenocorticotrópica

APLV – Alergia à proteína do leite de vaca

aPTT – *activated Partial Tromboplastin Time*

CVU – Catéter venoso umbilical

D – Dia

IO – Índice Obstétrico

FOP – Foramen ovale patente

FSH – *Follicle-stimulating hormone*

HC – Hormona do crescimento

IGF-1 – *Insulin-like Growth Factor 1*

INR – *International normalized ratio*

LA – Leite adaptado

LEP – Leite especial para prematuros

LH – *Luteinizing Hormone*

PAM – Pressão arterial média

PCA – Patência do canal arterial

PCR – Proteína C-reativa

PRL – Prolactina

RN – Recém-nascido

RMN-CE – Ressonância Magnética Nuclear crânio-encefálica

SNG – Sonda Naso-gástrica

TSH – *Thyroid-stimulating Hormone*

UCIN – Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais

Introdução

O hipopituitarismo é uma patologia endocrinológica rara caracterizada pelo déficit de uma ou mais hormonas hipofisárias. Do ponto de vista etiológico, organiza-se esta entidade em adquirida, muito mais frequente na vida adulta, ou congénita, quando está presente no momento do nascimento.

O hipopituitarismo congénito tem uma incidência estimada que varia entre autores, desde 1/3000-4000 (Castinetti et al., 2008) a 1/16.000 nascimentos (Hietamäki et al., 2022), surgindo associado a inúmeras causas, desde fatores ambientais a mutações genéticas que afetam o desenvolvimento embrionário da hipófise. Note-se que apenas é possível identificar uma alteração genética numa minoria de casos, o que realça o perfil idiopático preponderante desta patologia (Bosch i Ara et al., 2021; De Rienzo et al., 2015).

O fenótipo varia consoante as hormonas afetadas (HC, TSH, ACTH, LH, FSH, PRL e vasopressina). Concordantemente, em termos cronológicos, a apresentação clínica é muito diversa já que, enquanto há doentes que se apresentam com sintomatologia grave e de difícil controlo no período neonatal, outros descrevem um desenvolvimento aparentemente normal até à fase pubertária, altura em que se tornam evidentes as repercussões de défices hormonais prolongados (Cavarzere et al., 2014).

No período neonatal, as manifestações clínicas traduzem-se por sintomas inespecíficos como hipoglicémia, apneia, convulsões, labilidade térmica, instabilidade hemodinâmica, icterícia prolongada, entre outros. Ainda, podem estar presentes achados como micropénis e criptorquidia, bem como características dismórficas craniofaciais no contexto de quadros sindrómicos, quando há outras estruturas afetadas para além da hipófise. A hipoglicémia é, sem dúvida, o achado mais frequente, e o atraso na sua correção pode evoluir rapidamente para quadros críticos e levar a consequências neurológicas irremediáveis para o recém-nascido (Cavarzere et al., 2014; S. Mehta & Brar, 2019; Thornton et al., 2015).

O diagnóstico deve ser suspeitado pelos achados clínicos e confirmado através da avaliação analítica das hormonas pituitárias. Preconiza-se, ainda, a realização de uma RMN-CE para estabelecer um diagnóstico definitivo. A grande maioria dos casos é

diagnosticada tardiamente, durante a infância ou já na puberdade (Hietamäki et al., 2022; S. Mehta & Brar, 2019; Smyczyńska et al., 2022). Por este motivo, esta é uma doença que exige um elevado grau de suspeição, já que em muitos dos casos as manifestações clínicas passam despercebidas ou são subvalorizadas durante um longo período.

A cronicidade desta patologia implica terapêutica hormonal para o resto da vida e a sua complexidade requer a colaboração de diferentes especialidades.

Relativamente ao prognóstico, o atraso na correção dos défices hormonais pode ter repercussões de largo espectro. Porém, se a doença for identificada precocemente e a terapêutica instituída de forma atempada, está comprovado que os doentes poderão ter uma boa qualidade de vida, o que realça a importância do conhecimento deste diagnóstico. (Castinetti et al., 2008b).

Neste trabalho são descritos três casos de hipopituitarismo congénito, entre 2019 e 2023, num serviço de Neonatologia de um hospital terciário. Visa elaborar sobre a apresentação clínica, marcha diagnóstica e tratamento desta patologia que, apesar de rara, deve ser prontamente suspeitada pela possibilidade de complicações futuras.

Descrição dos casos clínicos

Caso clínico Nº1

Grávida de 21 anos, melanodérmica, IO 2/0/1/2, grupo sanguíneo O Rh +, saudável, descreve uma gestação vigiada, com serologias negativas, imunidade à Rubéola e sem imunidade à toxoplasmose e, ainda, com um isolamento positivo de *Streptococcus* do Grupo B no 3º trimestre. As ecografias obstétricas não mostraram alterações e as restantes investigações encontravam-se dentro da normalidade. De intercorrências durante a gravidez, refere-se apenas uma infecção por *Trichomonas Vaginalis* no 1º trimestre, medicada adequadamente. É mencionado um consumo de 2 cigarros por dia durante a gestação. É negada consanguinidade paterna e ambos os pais aparentam ser saudáveis, sem história familiar de doenças de caráter hereditário.

Às 41 semanas e 3 dias foi realizado, no Hospital de Santa Maria, o parto eutócico de uma recém-nascida do sexo feminino, com peso de 3175 g, comprimento de 49 cm e perímetro cefálico de 35 cm. O índice de Apgar foi de 9/10/10 e não foi necessária a reanimação no bloco de partos. Foi feita profilaxia antibiótica intraparto com ampicilina endovenosa.

Com 48h de vida foi objetivado um quadro de tremores e hipoglicémia com resolução apenas parcial após alimentação. Neste contexto, procedeu-se ao internamento na UCIN. À admissão, a recém-nascida apresentava-se subictérica, com sinais de desidratação e hipoglicémia (glicémia de *Low*), tendo sido iniciada uma perfusão de soro dextrosado a 10% após bólus de glicose.

Durante o internamento, a RN apresentou um padrão persistente de hipoglicémia nos primeiros quatro dias, tendo a medição mais baixa sido de 28 mg/dL. Esteve sob aporte entérico e soro endovenoso até D6, altura em que transitou para alimentação entérica exclusiva com LEP e posteriormente LA, com boa tolerância e normalização dos valores de glicémia.

Do ponto de vista laboratorial, a avaliação analítica realizada à entrada na Unidade revelou hemoglobina 18.5g/dL, leucocitose de $14.58 \times 10^9/L$, com 45% neutrófilos e 9.9% de linfócitos, plaquetas $72 \times 10^9/L$, bilirrubina total de 6.52mg/dL e PCR 0.30mg/dL

(tabela 1). A bilirrubina máxima foi de 10,5mg/dL em D5 de vida, tendo-se verificado uma descida posteriormente com recurso a medição de bilirrubina transcutânea. De igual forma, observou-se a normalização do valor de plaquetas (tabela 1).

Durante o internamento não se verificaram intercorrências dos pontos de vista respiratório, cardiovascular e infeccioso. Relativamente à avaliação neurológica, foi realizada uma ecografia transfontanelar em D10 sugestiva de hipoplasia da porção posterior do corpo caloso e, ainda, uma região hipoecogénica junto ao terceiro ventrículo. Os rastreios auditivo e oftalmológico não evidenciaram alterações.

A doente teve alta após 12 dias e permaneceu aparentemente saudável, registando-se apenas um breve internamento aos 3 meses de idade por suspeita de infeção do trato urinário, não confirmada.

Relativamente ao seguimento em consulta, foi vista pela primeira vez com 2 meses, tendo sido agendada uma primeira RMN-CE para esclarecimento dos achados imagiológicos encontrados na ecografia, à qual não compareceu. Na consulta seguinte, aos 5 meses, apresentava uma boa evolução estatura-ponderal, bem como um exame físico dentro da normalidade. Com 6 meses de idade realizou uma RMN-CE, que acabou por revelar ectopia do lobo posterior da hipófise, ausência da haste pituitária e hipoplasia da adeno-hipófise. Nesse contexto foi feita referência imediata para a consulta de endocrinologia, procedendo-se à avaliação analítica hormonal (tabela 4). Estabeleceu-se o diagnóstico de défice hipotalâmico-hipofisário múltiplo e, subsequentemente, foi iniciada terapêutica com levotiroxina e somatropina. De ressaltar que, aos 8 meses, a doente realizou uma prova de estimulação com glucagon que revelou ausência de elevação da HC concomitantemente com resposta normal do cortisol. Ainda, realizou-se um estudo genético para a pesquisa de genes envolvidos no hipopituitarismo congénito, cujo resultado foi negativo.

Atualmente, a criança é seguida na consulta de endocrinologia pediátrica, estando medicada com a terapêutica hormonal mencionada anteriormente. À data da última consulta apresentava um bom desenvolvimento psicomotor e percentil 15 para comprimento.

Dia	D2	D5
Hemoglobina (g/dL)	18.5	16.8
Leucócitos ($10^9/L$)	14.58	5.78
Plaquetas ($10^9/L$)	72	185
PCR (mg/dL)	0.30	0.28
Bilirrubina total (mg/dL)	6.52	10.5

Tabela 1: Caso clínico nº 1 - avaliação analítica durante o internamento (dias seleccionados).

Caso clínico Nº2

Grávida de 19 anos, melanodérmica, IO 1/0/0/1, grupo sanguíneo A Rh+, saudável, descreve uma gestação vigiada com ecografias sem alterações de relevo, bem como serologias negativas, imunidade à rubéola e sem imunidade à toxoplasmose. Refere-se uma história de anemia e hábito tabágico de 5 cigarros por dia, sem registo de outras patologias ou intercorrências e sem antecedentes familiares de relevo. Às 40 semanas e 1 dia foi realizado, no Hospital de Santa Maria, um parto eutócico de um recém-nascido do sexo masculino, com peso de 3430 g, comprimento de 51 cm e perímetro cefálico de 35 cm. O índice de Apgar foi de 10/10/10. Não havia risco infeccioso. Os reflexos de sucção e deglutição foram descritos como fracos na sala de partos.

O recém-nascido foi transferido para o Berçário quando, às 10 horas de vida, sofreu uma paragem cardiorrespiratória. Foi assistido de imediato pela equipa médica, tendo recuperado parcialmente após insuflações, pelo que foi entubado e ventilado, com melhoria após 10 minutos de reanimação. Foi realizada uma gasimetria capilar que revelou: pH 7.13, pCO₂ 66.7 mmHg, HCO₃ 22.1 mmol/L, EB -9.2mEq/L, Lactato 46 mg/dL e glicémia de 0 mg/dL. Nesse contexto, procedeu-se à transferência para a UCIN, com administração imediata de dois bólus de dextrose 10%, com subsequente normalização da glicémia.

Do ponto de vista clínico, em termos respiratórios manteve-se em ventilação mecânica em D1, tendo sido extubado após 12 horas. Permaneceu estável em ar ambiente e com uma radiografia sem alterações de relevo. Em termos cardiovasculares, o ecocardiograma revelou um FOP com shunt esquerdo-direito e PCA. Do foro infeccioso, cumpriu terapêutica antibiótica de D1 a D5 por suspeita de sépsis precoce não confirmada, tendo os parâmetros infecciosos sido sempre negativos, bem como o resultado da hemocultura. A nível neurológico, o RN apresentava-se hiporreativo e com tremores generalizados à entrada do internamento, mas melhorou progressivamente. A ecografia cerebral realizada em D1 não revelou alterações. Por sua vez, o exame objetivo realizado à entrada do internamento não identificou dismorfias de relevo ou micropénis, assinalando-se apenas testículos não palpáveis nas bolsas escrotais.

Analiticamente, a avaliação em D1 revelou: hemoglobina 16.5 g/dL, leucócitos $12.37 \times 10^9/L$, plaquetas $188 \times 10^9/L$; PCR 0.48 mg/dL, bilirrubina total 9.99mg/dL,

amónia 105 $\mu\text{mol/L}$ (tabela 2). De referir, ainda, a realização de fototerapia entre D3 e D5.

Do ponto de vista alimentar, o RN esteve sob alimentação entérica e soro endovenoso desde D1, tendo suspenso este último em D7, com episódios ocasionais de hipoglicémia que melhoraram após nova administração de soro dextrosado. Em D21 iniciou-se leite adaptado anti-regurgitante por vômitos aquando das refeições, o que coincidiu com o aparecimento de um edema discreto das extremidades e de uma lesão urticariforme da face, sem síndrome de dificuldade respiratória associado. Procedeu-se à substituição por fórmula semi-elementar, com melhoria do quadro, e o estudo analítico confirmou o diagnóstico de APLV. O padrão glicémico normalizou ao longo do internamento.

Em relação à investigação deste quadro, a avaliação endocrinológica em D12 (tabela 4), associada aos achados da RMN-CE realizada em D14 - ausência da haste pituitária e ectopia da neuro-hipófise-, permitiram estabelecer o diagnóstico de hipopituitarismo. Neste contexto, em D14 iniciou hidrocortisona e em D23 somatropina. O doente teve alta depois de 33 dias de internamento, tendo registado desde então dois internamentos por quadros de hipoglicémia sintomática associadas a vômitos, os quais motivaram dois ajustes consecutivos da dose de hidrocortisona. Com 9 meses de vida, iniciou levotiroxina pela evidência analítica de um padrão hormonal concordante com hipotireoidismo secundário (tabela 4).

O estudo genético para hipopituitarismo congénito não revelou alterações. Atualmente, encontra-se a ser seguido nas consultas de endocrinologia pediátrica, alergologia e neurodesenvolvimento. À data da última consulta, com 5 anos, o doente apresentava bom desenvolvimento psicomotor com comprimento no percentil 3-15; ainda com observação de testículos altos, palpáveis nos canais inguinais, o que motivou o seguimento em consulta de cirurgia pediátrica.

Dia	D1	D6	D21
Hemoglobina (g/dL)	16.5	16.4	14.6
Leucócitos ($10^9/L$)	12.37	7.83	6.54
Plaquetas ($10^9/L$)	188	238	331
PCR (mg/dL)	0.48	0.30	0.79
Bilirrubina total (mg/dL)	9.99	14.6	8.39
ALT (U/L)	-	14	-
AST (U/L)	91	45	-
Amónia ($\mu\text{mol/L}$)	105	90	-

Tabela 2: Caso clínico nº 2 - avaliação analítica durante o internamento (dias seleccionados).

Caso clínico Nº3

Grávida de 25 anos, caucasiana, IO 1/0/0/1, grupo sanguíneo 0 Rh+, saudável, descreve uma gestação vigiada, com serologias negativas que revelaram imunidade à rubéola e não imunidade à toxoplasmose. As ecografias fetais não evidenciaram alterações e não houve relato de intercorrências durante toda a gravidez, não existindo também antecedentes familiares de relevo. Às 41 semanas e 1 dia foi realizado, em Hospital distrital, o parto por cesariana de uma recém-nascida do sexo feminino, com peso de 3120 g, comprimento de 46 cm e perímetro cefálico de 33 cm. O índice de Apgar foi de 9/10/10. Às 9h de vida, a RN apresentou um episódio de engasgamento associado a hipotonia, com recuperação após aspiração. Duas horas depois, apresentou dois episódios de crises convulsivas mioclônicas generalizadas associadas a hipoglicemia (22 mg/dL), hipoxemia e hiporreatividade, tendo sido transferida para a UCIN. Durante este período, a doente apresentava-se hipotensa (PAM 22 mmHg) sem resolução após fluidoterapia, tendo sido necessário recorrer a suporte vasopressor.

Analiticamente apresentava uma acidose metabólica (pH 7.28; pCO₂ 42mmHg, lactato 30.54 mg/dL) e leucócitos de 18,2 x 10⁹/L com 48% de neutrófilos, amônia de 286.7 µmol/L e glicemia de 22g/dL. Foram administrados fenobarbital e dextrose 10% endovenosos e foi iniciada antibioterapia endovenosa (gentamicina e ampicilina). Procedeu-se à transferência para o Hospital de Santa Maria e, à admissão, com 22 horas de vida, a RN apresentava sinais de dificuldade respiratória e mantinha a hipoglicemia e a hipotensão (PAM < 30 mmHg). Ao exame objetivo, não apresentava achados dismórficos.

Durante o internamento, relativamente ao aparelho respiratório, esteve sob oxigenoterapia de alto fluxo entre D2 e D7, tendo posteriormente permanecido eupneica em ar ambiente. De intercorrências infecciosas, destaca-se o cumprimento de antibioterapia endovenosa de D1 a D9 por suspeita de sépsis precoce com parâmetros de infecção negativos e hemoculturas negativas. Relativamente à evolução cardiovascular, observou-se inicialmente um perfil tensional reduzido de forma persistente (valores de PAM < 40mmHg), com necessidade de suporte vasopressor - noradrenalina entre D2 e D6 e dopamina entre D2 e D10. A avaliação cardíaca ecográfica revelou bradicardia sinusal, FOP e PCA mínimos, bem como função ventricular

adequadas. A nível neurológico, começou por realizar uma ecografia transfontanelar sem evidência de alterações, com um exame neurológico dentro da normalidade nos primeiros dias de internamento. Os rastreios neonatais não apresentaram alterações.

Esteve sob soroterapia desde D1, com soro dextrosado em perfusão por hipoglicémias persistentes. Iniciou alimentação entérica com LEP por SNG em D6 e transitou depois para tetina, com autonomização progressiva para via oral.

Do ponto de vista analítico, a reavaliação laboratorial efetuada em D2 revelou o seguinte: hemoglobina 19.4 g/dL, leucócitos $6.4 \times 10^9/L$, com neutrófilos 32% e linfócitos 57%; plaquetas $172 \times 10^9/L$; Ureia 20 mg/dL; creatinina 0.8 mg/dL; Na^+ 137mmol/L K^+ 5.2mmol/L Ca^{2+} 9.9mmol/L; PCR 0.24mg/dL; amónia 122 μ mol/L bilirrubina 6.6mg/dL, AST 106/U/L, ALT 20U/L (tabela 3). Observou-se uma elevação transitória da bilirrubina total, com valor máximo de 18.8 g/dL em D6, que posteriormente descreveu uma cinética descendente, com valor final de 6.5g/dL em D10 (tabela 3). Nesse sentido, a RN realizou fototerapia entre D4 e D8.

No contexto do quadro descrito, optou-se por estender a investigação, procedendo-se à avaliação endocrinológica em D6, que evidenciou resultados compatíveis com o diagnóstico de défice múltiplo hipotálamo-hipofisário (tabela 4). Ainda, refere-se a realização de uma ecografia renal, em que não foi possível visualizar as glândulas suprarrenais. Com efeito, em D6 a doente iniciou hidrocortisona e levotiroxina e mais tarde, em D28, somatropina. Em D8 realizou uma RMN-CE que mostrou hipoplasia da adenohipófise associada a ectopia da neuro-hipófise. Foi realizado um estudo genético para hipopituitarismo cujo resultado foi negativo.

A doente teve alta com 1 mês de vida, medicada com hidrocortisona, somatropina e levotiroxina, bem como com agendamento de consultas de endocrinologia e cardiologia. À data da última consulta, com 7 meses, apresentava-se com bom desenvolvimento psicomotor, e com comprimento no percentil 3-15.

Dia	D2	D3	D4	D6	D14
Hemoglobina (g/dL)	19.4	17.0	16.6	-	11.8
Leucócitos (10 ⁹ /L)	6.4	7.4	9.9	-	9.8
Plaquetas (10 ⁹ /L)	172	162	122	-	261
PCR (mg/dL)	0.24	0.67	0.58	0.96	-
INR	-	1.5	-	-	-
Bilirrubina total (mg/dL)	6.6	-	-	18.8	-
ALT (U/L)	20	-	-	30	26
AST (U/L)	106	-	-	51	51
Amónia (µmol/L)	157	121	122	81	-

Tabela 3: Caso clínico nº 3 - avaliação analítica durante o internamento (dias seleccionados).

	Doente nº1	Doente nº2	Doente nº3
TSH (mU/L) (0.8 - 4.4)	3.64	2.72	1.92
T4 livre (ng/dL) (2.1 - 3.3)	0.75	1.07	0.67
ACTH (pg/mL)	-	-	< 1.0
Cortisol (µg/dL) (2 - 11)	2.2	0.6	0.3
Hormona do crescimento (<5ng/mL)	-	5.77	<0.05
IGF1 (ng/mL)	22.8	-	7.0

Tabela 4: Painel analítico hormonal dos três doentes. Valores de referência de acordo com a seguinte bibliografia: (Conelly K., 2023; Kim, M.S., 2023; Bindlingmaier et al., 2014).

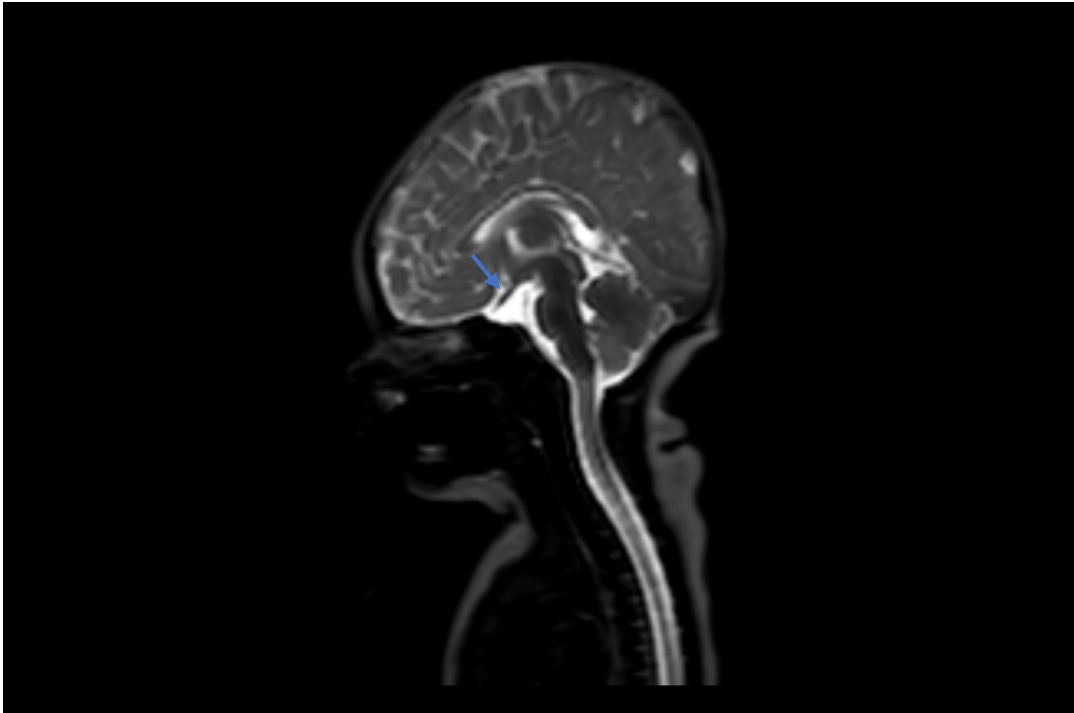


Imagem 1: Ressonância Magnética Crânio-encefálica, em ponderação T2 – observa-se hipoplasia da adeno-hipófise associada a um estreitamento da haste pituitária (assinalado pela seta azul).

Discussão

Neste trabalho apresentam-se três doentes que exibiram quadros inaugurais de hipoglicemia persistente no período neonatal, sendo subsequentemente diagnosticados com hipopituitarismo congénito. De seguida, serão abordados os aspetos mais importantes desta entidade, com enfoque especial para a abordagem clínica e marcha diagnóstica.

Etiologia

Estão apontados tanto fatores genéticos como ambientais para a origem desta doença (Bar et al., 2015). Enquanto o hipopituitarismo adquirido, bem mais frequente na vida adulta, apresenta uma forte ligação a fatores do meio (trauma, cirurgia intracraniana, radiação, infeção ou neoplasias intracranianas), as causas genéticas surgem mais associadas aos casos congénitos. Porém, estima-se que em apenas 16% dos casos é possível identificar uma base genética para o hipopituitarismo (Fang et al., 2016). Nesta minoria, as mutações estudadas até hoje referem-se essencialmente a genes que codificam para fatores de transcrição implicados no desenvolvimento da hipófise (PIT1, PROP1, LHX3, LHX4 e HESX3). (Alatzoglou & Dattani, 2009; De Rienzo et al., 2015; Kim et al., 2003). Realça-se, ainda, que a grande maioria dos casos é de natureza esporádica, sendo rara a transmissão hereditária.

Sobre os eventos ambientais, no hipopituitarismo congénito referem-se os eventos stressores peri-parto (parto distócico, prolongamento do trabalho de parto e índice de Apgar baixo). Porém, não se consegue ainda precisar se são os eventos traumáticos que predisõem para o défice endocrinológico ou se, pelo contrário, é a anomalia hipofisária fetal que motiva a adversidade peri-parto (Maghnie et al., 1991; Ogilvy-Stuart, 2003). Entre os casos aqui estudados, apenas um dos partos foi por cesariana, não tendo sido registados outros eventos adversos.

Manifestações Clínicas

No período neonatal, a hipoglicémia é um evento frequente, apresentando uma incidência estimada de até 15% (Harris et al, 2012). Apesar de não existir consenso bibliográfico relativo ao limiar glicémico a partir do qual surgem sequelas neurológicas no RN, é facto que o atraso na resolução de um quadro hipoglicémico severo poderá ter consequências graves, sendo por isso urgente a sua correção (Boardman et al., 2013; Salhab et al., 2004; Yalnizoglu et al., 2007). Acredita-se, por isso, que um insuficiente aporte energético no início de vida é capaz de provocar lesão cerebral de grau variável, porém, não é consensual a relação existente entre a gravidade de um quadro de hipoglicémia e o impacto no futuro desenvolvimento intelectual e psicomotor de um indivíduo (Kaiser et al., 2015; Roeper et al., 2020; Rozance & Hay, 2006).

As inúmeras etiologias de hipoglicémia neonatal podem ser estruturadas em dois subgrupos distintos: um primeiro relativo a uma menor biodisponibilidade de glucose, como nos casos de restrição do crescimento intrauterino, prematuridade, doenças hereditárias do metabolismo e, ainda, doenças endócrinas. Outro grupo abrange o das patologias que condicionam quadros de hiperinsulinismo – diabetes materna, asfixia perinatal ou síndrome de Beckwith-Wiedemann (Cowett & Loughhead, 2002; Rozance, 2024).

Relativamente à homeostase metabólica, para além de um aporte nutricional adequado, é necessário um balanço harmonioso entre a glucose e os substratos alternativos, bem como entre a insulina e as hormonas que a contrarregulam, nomeadamente o glucagon, o cortisol e a hormona de crescimento, que entram em ação quando a glicémia diminui (Adamkin et al., 2011). Com efeito, no contexto do hipopituitarismo, a hipoglicémia é explicada pelo défice de HC, associado ou não ao de ACTH. Justifica-se, então, que estes quadros possam resistir a tentativas repetidas de administração de soro dextrosado e estratégias de reforço do aporte, sendo necessária a reposição das hormonas em falta para a resolução definitiva da hipoglicémia.

De acordo com um artigo da *Pediatric Endocrine Society* (Thornton et al., 2015), define-se este tipo de hipoglicémia por “Hipoglicémia persistente”, pois surge ou perdura para além das primeiras 48 horas de vida. Este termo opõe-se a um outro designado por “Hipoglicémia transitória”, considerado como um fenómeno adaptativo fisiológico, que

reverte espontaneamente e pode surgir até ao terceiro dia de vida. No mesmo artigo, P. Thornton e colaboradores estabeleceram *cut-offs* de glicémia pré-prandial para os RN sem os fatores de risco habitualmente associados à hipoglicémia, abaixo dos quais os clínicos devem suspeitar de hipoglicémia persistente: 50mg/dL nas primeiras 48h de vida e 60mg/dL para além desse período.

Como referido anteriormente, a manifestação clínica mais frequente de hipopituitarismo congénito é a hipoglicémia, podendo surgir de forma isolada ou não. Quando sintomática, pode acompanhar-se de tremores, hipotonia, hipotermia, convulsões, paragem cardiorrespiratória ou coma (Bosch i Ara et al., 2021; Cowett & Loughhead, 2002). Concordantemente, foi isso mesmo que se verificou nos casos aqui descritos, todos pautados por um quadro inicial de hipoglicémia persistente e sintomática nos primeiros dias de vida.

As restantes manifestações clínicas traduzem, maioritariamente, os défices hormonais que existem de base. O défice de HC associa-se a hipoglicémia persistente e, mais tarde, a baixa estatura. É curioso, porém, que a somatometria à nascença dos RN de termo com este diagnóstico seja, na sua grande maioria, normal, apesar do défice de HC que mais tarde se torna evidente. Esta observação coincide com os dados apresentados neste trabalho e corrobora a ideia de que o crescimento intrauterino é independente da ação da HC (Scommegna et al., 2004).

Por outro lado, o défice de ACTH, para além de também poder estar associado a hipoglicémia, pode levar a colestase e também a baixo ganho de peso, enquanto a diminuição de TSH parece estar relacionada com hiperbilirrubinémia não conjugada prolongada e sonolência excessiva. Ainda, está relatada disfunção hepática de gravidade variável associada a um défice conjunto de ACTH e TSH (hiperbilirrubinémia conjugada e não conjugada, elevação das enzimas hepáticas, hepatoesplenomegália) (Braslavsky et al., 2011; Ellaway et al., 1995; Grammatikopoulos et al., 2018; Spray et al., 2000). Dois dos casos descritos tiveram de realizar fototerapia no período neonatal por hiperbilirrubinémia, muito embora não tenha sido objetivada colestase. Inicialmente, verificou-se uma elevação das enzimas hepáticas, com posterior normalização analítica durante o internamento em ambos os casos. Por fim, um eixo gonadotrófico ineficiente pode manifestar-se com criptorquidia, achado que se verificou no único rapaz da nossa

série, e micropénis (Smyczyńska et al., 2022). De referir ainda os casos sindromáticos, em que para além das manifestações anteriores podem estar presentes anomalias craniofaciais, bem como outros defeitos da linha média (em estruturas como a coluna vertebral, globos oculares, corpo caloso, *septum pellucidum*, nervo óptico, entre outros) (Cherella & Cohen, 2018).

Desta forma, entende-se que um exame objetivo completo e atento é fulcral para uma maior agilidade na suspeita diagnóstica. O clínico deve estar especialmente atento aos seguintes aspetos: medições antropométricas de comprimento, perímetro cefálico e peso; anomalias craniofaciais; fígado e icterícia; no exame genital, especial enfoque para a dimensão do pénis e bolsas escrotais.

Diagnóstico

Nos casos aqui descritos, o intervalo de tempo decorrido entre o início dos sintomas e o estabelecimento do diagnóstico variou entre 8 dias e 6 meses. Porém, verifica-se um atraso ainda mais extenso na grande maioria dos casos relatados na bibliografia, na ordem dos meses a anos, mesmo quando estão presentes manifestações neonatais. De facto, muitos destes doentes recorrem aos cuidados de saúde já mais tarde, durante a infância ou puberdade, principalmente por atraso de crescimento (Boros et al., 2020; Jain et al., 2011). Houve até um estudo retrospectivo que analisou um grupo de doentes com défice de HC, no qual se verificou que, no subgrupo de doentes com manifestações neonatais, o diagnóstico só foi estabelecido nessa altura em menos de metade dos casos (Mehta et al., 2005). Em concreto, no primeiro caso relatado neste trabalho, o diagnóstico acabou por ser acidental, aquando da realização de uma RMN-CE para melhor caracterização de achados inespecíficos encontrados na ecografia transfontanelar, uma vez que durante o internamento a principal queixa (hipoglicémia) se resolveu, não motivando, desta forma, investigação alargada no período neonatal.

Efetivamente, esta patologia tem um diagnóstico desafiante uma vez que, para além da apresentação clínica inespecífica, constata-se uma menor sensibilidade dos testes laboratoriais no período neonatal. Ainda, as provas de estimulação, habitualmente utilizadas para diagnosticar os défices hormonais em doentes adultos, são consideradas pouco seguras no início de vida (Alatzoglou & Dattani, 2009). Para além disso, sendo o subtipo congénito altamente infrequente, tanto o número de estudos de investigação

nesta faixa etária como as amostras que os mesmos analisam são de dimensões reduzidas, o que torna a evidência científica nesta área menos robusta (Cavarzere et al., 2014a).

Começando pela investigação metabólica, são diversas as recomendações internacionais relativas à detecção e abordagem da hipoglicemia neonatal sendo, porém, unânime a falta de uma orientação científica coesa. Roeper e colaboradores compararam variadas *guidelines* para a abordagem clínica desta temática, identificando os bebês em risco de desenvolver hipoglicemia que devem ser rastreados, com base em fatores de risco específicos, tanto da mãe (diabetes mellitus materna) como do RN (prematividade, um baixo peso ou excesso de peso à nascença, hipotermia no pós-parto imediato, entre outros) (Roeper et al., 2023). Os fatores de risco anteriormente referidos constituem critérios consensuais, motivando de forma transversal a todas as *guidelines* uma vigilância mais rigorosa da hipoglicemia. Contudo, verifica-se que os RN com hipopituitarismo congênito não costumam apresentar nenhum dos fatores supramencionados, o que torna mais difícil a atribuição de etiologia endócrina a um quadro de hipoglicemia prolongada.

No documento da *Pediatric Endocrine Society* (Thornton et al., 2015) está recomendado que, perante um quadro de hipoglicemia prolongada sem causa identificada, seja colhida uma amostra de sangue durante um período de hipoglicemia para análise laboratorial, de forma a avaliar os valores de glicemia, lactato, bicarbonato, beta-hidroxiacetato e hormonas hipofisárias. Na impossibilidade de obter uma amostra “crítica”, sugere-se a realização de uma prova de jejum, com a monitorização constante dos sinais vitais do RN para obtenção de uma amostra mais informativa.

Relativamente à avaliação analítica hormonal, esta constitui a etapa essencial para o diagnóstico dos défices hormonais existentes. Começando pela hormona do crescimento, basta um doseamento reduzido (≤ 5 ng/mL) para inferir o défice hormonal, uma vez que é considerado fisiológico existir uma elevação do nível de HC na primeira semana de vida. (Grimberg et al., 2017). Esta análise deve ser acompanhada por outros défices hipofisários e/ou achados imagiológicos concordantes. No período neonatal, contrariamente à infância, não estão recomendados os testes de estimulação com glucagon ou insulina, bem como a análise isolada do IGF-1. Porém, valores

reduzidos de IGF-1 e IGFBP-3, apesar da sua análise não ser obrigatória, poderão fortalecer o diagnóstico. (Ogilvy-Stuart, 2003; Collet-Solberg, 2019).

O déficit de TSH, classificado como hipotireoidismo secundário nesta patologia, baseia-se na conjugação de um doseamento reduzido de T4 livre associado a um valor de TSH baixa ou “inapropriadamente” normal. (Kurtoğlu et al., 2019). Note-se que este tipo de hipotireoidismo não vai ser detetado no vulgo “teste do pezinho”, já que neste rastreio são detetados valores elevados TSH, apontando para os casos de hipotireoidismo de etiologia primária. Relativamente ao déficit de ACTH, contrariamente ao que acontece mais tarde na infância, em que é possível inferir o diagnóstico a partir de um único valor de concentração matinal de cortisol, no período neonatal isto não é possível, pois não existe uma variação circadiana da sua secreção. Sugere-se, então, a realização adicional de uma prova dinâmica com consistropina. (Cherella & Cohen, 2018). O déficit das gonadotrofinas (FSH e LH) não é fácil de estabelecer pois as concentrações séricas fisiológicas destas hormonas permanecem baixas durante os primeiros anos de vida. Por último, o déficit de vasopressina, presente no caso de existir afeção da neuro-hipófise, traduz-se em Diabetes Insípida. Nesse mesmo caso, deve avaliar-se o débito urinário do doente, bem como averiguar a existência de poliúria, polidipsia e hipernatrémia persistente (Cherella & Cohen, 2018).

Relativamente aos casos aqui apresentados, procedeu-se à avaliação analítica hormonal que revelou, nos casos nº 2 e nº3, os défices de TSH, HC e ACTH. No caso nº1, com 6 meses foi realizada uma primeira análise, apresentada na tabela 1, que revelou apenas déficit de TSH. Aos 8 meses, a doente realizou uma prova de estimulação com glucagon, na qual se observou a ausência de elevação da HC associada a uma resposta normal do cortisol (o suposto, numa prova de estimulação, é observar-se uma elevação das hormonas HC e cortisol, face ao estímulo do glucagon). Ficou, então, comprovado, o déficit de HC, não associado ao de ACTH.

Aliado ao doseamento hormonal, o estudo imagiológico por RMN-CE com contraste está preconizado na suspeita de hipopituitarismo (Chaudhary & Bano, 2012; Geffner, 2002). Os achados imagiológicos mais comumente descritos são a hipoplasia da adeno-hipófise, o estreitamento ou interrupção da haste pituitária e a ectopia da neuro-

hipófise, aspetos estes que foram observados em todos os casos deste trabalho. Na literatura está descrita uma síndrome imagiológica designada por “Síndrome da interrupção da haste pituitária”, caracterizada por um defeito estrutural da hipófise centrado nos achados anteriormente descritos, em associação a um défice hormonal de extensão variável. Existem, aliás, estudos que apontam para a correlação entre a interrupção da haste hipofisária e uma maior gravidade clínica, condicionando défices hormonais mais pronunciados e, assim, manifestações clínicas mais precoces (Arrigo et al., 1998; Kulkarni et al., 2012; Voutetakis et al., 2016; Wang et al., 2017).

A investigação genética, com recurso a técnicas como o *Next Generation Sequencing*, não é obrigatória para a confirmação do diagnóstico. Para além disso, como referido anteriormente, o mais frequente é não ser possível identificar uma mutação, devido ao número reduzido de genes implicados nesta patologia que se conhecem até hoje. Contudo, é pertinente quando existe história familiar de patologia hipofisária, bem como um exame físico anormal. A propósito disto mesmo, existe uma forte associação entre os casos sindromáticos e as causas genéticas, o que é explicado pela afeção de genes envolvidos na embriogénese de outras estruturas do sistema nervoso central para além da hipófise (Gregory et al., 2020).

Terapêutica

A instituição de terapêutica de substituição está relacionada com os défices hormonais específicos, que podem estar presentes de forma isolada, ou em combinação. Começando pela terapêutica dirigida ao défice de TSH, o fármaco preconizado é a levotiroxina, que posteriormente é monitorizada episodicamente pelo doseamento de T4 livre. No que diz respeito ao défice de ACTH, a hidrocortisona oral é a terapêutica de eleição, assinalando-se um apontamento de relevo: no caso de um défice conjunto de TSH e ACTH, a terapêutica com hidrocortisona deve ser instituída primeiro, de forma a evitar uma diminuição súbita do cortisol potenciada pela levotiroxina (Pinto et al., 2017). Relativamente ao défice de HC, o tratamento é feito com injeção subcutânea diária de hormona do crescimento recombinante (somatotropina). Nos casos de hipogonadismo hipogonadotrófico está preconizado, para além da própria HC recombinante de forma injetável, a administração de testosterona via injeção muscular ou em gel. Por fim, no

caso de diabetes insipida, opta-se pela desmopressina oral ou intranasal (Kurtoğlu et al., 2019).

Todos os doentes analisados neste trabalho apresentaram défices hormonais múltiplos, o que motivou a instituição de terapêutica hormonal de substituição. Concretamente, em dois dos casos iniciou-se hidrocortisona, somatropina e levotiroxina, enquanto o caso nº1 ficou medicado apenas com somatropina e levotiroxina. Com a análise destes casos constatou-se que, por vezes, a reposição hormonal pode ser imperativa para a estabilização dos doentes. A título de exemplo, no caso nº2 foram relatados dois internamentos por quadros de hipoglicémia sintomática, cuja resolução passou por ajustes posológicos de hidrocortisona. Por outro lado, o caso nº3 apresentou um perfil tensional baixo e persistente, não reversível com suporte vasopressor, que só melhorou após a introdução de hidrocortisona, ainda antes do diagnóstico. Isto corrobora a premissa de que os corticoides são eficazes na reversão da hipotensão resistente aos vasopressores, já que a sua ação estimula os recetores adrenérgicos a reagirem melhor à restante terapêutica farmacológica (Seri & Noori, 2005).

Prognóstico

O prognóstico desta doença é favorável desde que o diagnóstico seja feito de forma precoce. Da mesma forma, é unânime que a instituição precoce das hormonas em falta beneficia em grande medida a qualidade de vida destes doentes. Efetivamente, existem estudos que analisam a evolução estaturo-ponderal de doentes com défice de HC, com base na extensão do atraso do início terapêutica, sublinhando que, quanto mais cedo for feita a correção hormonal, menor será o impacto antropométrico e, portanto, menor será a diferença relativamente à altura-alvo do doente (Bundak et al., 1988.; Stagi et al., 2017). Na amostra estudada, verificou-se que os doentes apresentaram um desenvolvimento estaturo-ponderal com estatura no limite inferior do normal.

Sublinha-se, ainda, a importância de um seguimento prolongado no tempo, pela possibilidade de aparecimento de manifestações tardias decorrentes de novos défices hormonais. De facto, estima-se que cerca de 45% dos doentes com défices hipofisários únicos irá evoluir para um défice múltiplo no futuro, num prazo médio de 5 anos de follow-up. (Blum et al., 2014).

Recomendações na abordagem clínica

No que diz respeito à abordagem da hipoglicémia neonatal, a Sociedade Americana de Pediatria (Adamkin et al., 2011) recomenda que o rastreio seja reservado para os RN sintomáticos ou com fatores de risco para hipoglicémia, anteriormente mencionados. Preconiza, ainda, que o rastreio universal é inadequado, podendo mesmo ser considerado sobretratamento. Desta forma, esta entidade considera boa prática clínica a exclusão de hipoglicémia persistente durante o internamento para o seguinte subgrupo de doentes: casos de hipoglicémias graves a requerer terapêutica endovenosa; casos em que se verifica dificuldade em manter um nível adequado de glicémia pós-prandial; história de familiar de patologia associada a hipoglicémia – síndromes genéticas como Beckwith-Wiedemann -, malformações da linha média ou microcefalia. Na suspeita de doenças do foro metabólico, deve proceder-se à marcha diagnóstica adequada, pondo em curso os exames laboratoriais específicos.

Como referido anteriormente, os RN com hipopituitarismo congénito não costumam enquadrar-se nos fatores de risco mais comumente associados à hipoglicémia, razão pela qual se realça a importância de uma atenção reforçada perante o aparecimento de sinais sugestivos, embora inespecíficos, de um quadro de hipoglicémia grave (sinais neurológicos como tremores, hipotonia, convulsões ou letargia, *high pitched cry*, bem como manifestações do foro cardiorrespiratório como cianose, palidez, taquipneia ou apneia).

Após o diagnóstico, o acompanhamento destes doentes deve ser multidisciplinar. É importante educar estes doentes e envolver as famílias respetivas, explicando-lhes a cronicidade da doença e como isso implica uma terapêutica vitalícia.

Conclusão

Neste trabalho foram expostos três casos clínicos de hipopituitarismo congénito no período neonatal com apresentações iniciais distintas, mas desfechos transversalmente favoráveis.

Apesar da incidência reduzida, o hipopituitarismo congénito apresenta-se como uma patologia para a qual os clínicos devem estar atentos, uma vez que a manifestação inaugural costuma ser a hipoglicémia, um evento frequente no período neonatal. Deste

modo, perante um caso de um recém-nascido de termo com hipoglicémias persistentes e sem fatores de risco subjacentes, esta hipótese diagnóstica deve ser considerada, já que uma gestão adequada associada à instituição precoce da terapêutica hormonal vão ter um impacto muito positivo, traduzindo-se num futuro sem comorbilidades.

Salienta-se, por fim, a necessidade crescente de mais estudos de investigação científica que procurem entender melhor esta patologia e as suas bases fisiopatológicas, especialmente no que ao genótipo diz respeito. A temática tão abrangente da hipoglicémia neonatal continua relevante nos tempos atuais, sendo importante manter-se a investigação sobre o tema de forma a criar orientações clínicas mais consensuais e precisas, possibilitando cada vez mais a suspeita e o diagnóstico de situações associadas mais raras, como o hipopituitarismo congénito.

Referências Bibliográficas

Adamkin, D. H., Papile, L. A., Baley, J. E., Bhutani, V. K., Carlo, W. A., Kumar, P., Polin, R. A., Tan, R. C., Wang, K. S., & Watterberg, K. L. (2011). Clinical report - Postnatal glucose homeostasis in late-preterm and term infants. *Pediatrics*, 127(3), 575–579. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-3851>

Alatzoglou, K. S., & Dattani, M. T. (2009). Genetic forms of hypopituitarism and their manifestation in the neonatal period. *Early Human Development*, 85(11), 705–712. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2009.08.057>

Arrigo, T., De Luca, F., Maghnie, M., Blandino, A., Lombardo, F., Messina, M. F., Wasniewska, M., Ghizzoni, L., & Bozzola, M. (1998). Relationships between neuroradiological and clinical features in apparently idiopathic hypopituitarism. *European Journal of Endocrinology*, 139(1), 84–88. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1390084>

Bar C, Zadro C, Diene G, Oliver I, Pienkowski C, et al. (2015) Pituitary Stalk Interruption Syndrome from Infancy to Adulthood: Clinical, Hormonal, and Radiological Assessment According to the Initial Presentation. *PLOS ONE* 10(11): e0142354. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142354>

Bindlingmaier M, Friedrich N, Emeny RT, et al. (2014) Reference intervals for insulin-like growth factor-1 (igf-i) from birth to senescence: results from a multicenter study using a new automated chemiluminescence IGF-I immunoassay conforming to recent international recommendations. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*.;99(5):1712-1721 <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3059>

Blum, W. F., Deal, C., Zimmermann, A. G., Shavrikova, E. P., Child, C. J., Quigley, C. A., Drop, S. L. S., Cutler, G. B., & Rosenfeld, R. G. (2014). Development of additional pituitary hormone deficiencies in pediatric patients originally diagnosed with idiopathic isolated GH deficiency. *European Journal of Endocrinology*, 170(1), 13–21. <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0643>

Boardman, J. P., Wusthoff, C. J., & Cowan, F. M. (2013). Hypoglycaemia and neonatal brain injury. *Archives of Disease in Childhood: Education and Practice Edition*, *98*(1), 2–6. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2012-302569>

Boros, E., Casimir, M., Heinrichs, C., & Brachet, C. (2020). Delayed diagnosis of congenital hypopituitarism associated with low socio-economic status and/or migration. *European Journal of Pediatrics*, *179*(1), 151–155. <https://doi.org/10.1007/s00431-019-03489-3>

Bosch i Ara, L., Katugampola, H., & Dattani, M. T. (2021). Congenital Hypopituitarism During the Neonatal Period: Epidemiology, Pathogenesis, Therapeutic Options, and Outcome. *Frontiers in Pediatrics*, *8*(February), 1–17. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.600962>

Braslavsky, D., Keselman, A., Galoppo, M., Lezama, C., Chiesa, A., Galoppo, C., & Bergadá, I. (2011). Neonatal cholestasis in congenital pituitary hormone deficiency and isolated hypocortisolism: characterization of liver dysfunction and follow-up. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, *55*(8), 622–627. <https://doi.org/10.1590/s0004-27302011000800017>

Bundak, R., Hindmarsh, P. C., Smith, P. J., & Brook, C. G. D. (n.d.). *Long-term auxologic growth hormone effects of human*.

Castinetti, F., Reynaud, R., Saveanu, A., Quentien, M. H., Albarel, F., Barlier, A., Enjalbert, A., & Brue, T. (2008). Déficit hypophysaire combiné multiple: aspects cliniques et génétiques. *Annales d'Endocrinologie*, *69*(1), 7–17. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2008.01.001>

Cavarzere, P., Biban, P., Gaudino, R., Perlini, S., Sartore, L., Chini, L., Silvagni, D., & Antoniazzi, F. (2014). Diagnostic pitfalls in the assessment of congenital hypopituitarism. *Molecular Diagnosis and Therapy*, *37*(12), 1201–1209. <https://doi.org/10.1007/s40618-014-0139-9>

Chaudhary, V., & Bano, S. (2012). Imaging of pediatric pituitary endocrinopathies. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, *16*(5), 682. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.100635>

Cherella, C. E., & Cohen, L. E. (2018). Congenital hypopituitarism in neonates. *NeoReviews*, 19(12), e742–e752. <https://doi.org/10.1542/neo.19-12-e742>

Collett-Solberg PF, Ambler G, Backeljauw PF, Bidlingmaier M, Biller BMK, Boguszewski MCS, et al (2019) J. Diagnosis, Genetics, and Therapy of Short Stature in Children: A Growth Hormone Research Society International Perspective. *Horm Res Paediatr* 92(1):1-14. <https://doi.org/10.1159/000502231>

Conelly, K. Clinical features and detection of congenital hypothyroidism. Em UpToDate, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer (Acedido em março de 2024)

<https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-detection-of-congenital-hypothyroidism>

Cowett, R. M., & Loughhead, J. L. (2002). Neonatal glucose metabolism: differential diagnoses, evaluation, and treatment of hypoglycemia. *Neonatal Network: NN*, 21(4), 9–19. <https://doi.org/10.1891/0730-0832.21.4.9>

De Rienzo, F., Mellone, S., Bellone, S., Babu, D., Fusco, I., Prodam, F., Petri, A., Muniswamy, R., De Luca, F., Salerno, M., Momigliano-Richardi, P., Bona, G., & Giordano, M. (2015). Frequency of genetic defects in combined pituitary hormone deficiency: A systematic review and analysis of a multicentre Italian cohort. *Clinical Endocrinology*, 83(6), 849–860. <https://doi.org/10.1111/cen.12849>

Ellaway, C. J., Silink, M., Cowell, C. T., Gaskin, K. J., Kamath, K. R., Dorney, S., & Donaghue, K. C. (1995). Cholestatic jaundice and congenital hypopituitarism. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 31(1), 51–53. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.1995.tb02914.x>

Fang, Q., George, A. S., Brinkmeier, M. L., Mortensen, A. H., Gergics, P., Cheung, L. Y. M., Daly, A. Z., Ajmal, A., Millán, M. I. P., Bilge Ozel, A., Kitzman, J. O., Mills, R. E., Li, J. Z., & Camper, S. A. (2016). Genetics of combined pituitary hormone deficiency: Roadmap into the genome era. *Endocrine Reviews*, 37(6), 636–675. <https://doi.org/10.1210/er.2016-1101>

Geffner, M. E. (2002). Hypopituitarism in childhood. *Cancer Control*, 9(3), 212–222. <https://doi.org/10.1177/107327480200900304>

Grammatikopoulos, T., Deheragoda, M., Strautnieks, S., Neves Souza, L., Hinds, R., Thompson, R. J., & Hadzic, N. (2018). Reduced Hepatocellular Expression of Canalicular Transport Proteins in Infants with Neonatal Cholestasis and Congenital Hypopituitarism. *Journal of Pediatrics*, 200, 181–187. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.05.009>

Gregory L.C., Dattani M.T. (2020). The molecular basis of congenital hypopituitarism and related disorders. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 105-184. doi: 10.1210/clinem/dgz184

Grimberg, A., DiVall, S. A., Polychronakos, C., Allen, D. B., Cohen, L. E., Quintos, J. B., Rossi, W. C., Feudtner, C., & Murad, M. H. (2017). Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-I Deficiency. *Hormone Research in Paediatrics*, 86(6), 361–397. <https://doi.org/10.1159/000452150>

Harris DL, Weston PJ, Harding JE. (2012) Incidence of neonatal hypoglycemia in babies identified as at risk. *The Journal of Pediatrics*; 161(5):787–791. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.05.022>

Hietamäki, J., Kärkinen, J., Iivonen, A. P., Vaaralahti, K., Tarkkanen, A., Almusa, H., Huopio, H., Hero, M., Miettinen, P. J., & Raivio, T. (2022). Presentation and diagnosis of childhood-onset combined pituitary hormone deficiency: A single center experience from over 30 years. *EClinicalMedicine*, 51 (Haartmaninkatu 8). <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101556>

Jain, V., Kannan, L., & Kumar, P. (2011). Congenital hypopituitarism presenting as dilated cardiomyopathy in a child. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 24(9–10), 767–769. <https://doi.org/10.1515/JPEM.2011.366>

Kaiser, J. R., Bai, S., Gibson, N., Holland, G., Lin, T. M., Swearingen, C. J., Mehl, J. K., & ElHassan, N. O. (2015). Association between transient newborn hypoglycemia and fourth-grade achievement test proficiency: A population-based study. *JAMA Pediatrics*, 169(10), 913–921. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.1631>

Kim, M. S. Clinical manifestations and diagnosis of adrenal insufficiency in children. Em UpToDate, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer (Acedido em março de 2024).

<https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-adrenal-insufficiency-in-children>

Kim, S. S., Kim, Y., Shin, Y. L., Kim, G. H., Kim, T. U., & Yoo, H. W. (2003). Clinical characteristics and molecular analysis of PIT1, PROP1, LHX3, and HESX1 in combined pituitary hormone deficiency patients with abnormal pituitary MR imaging. *Hormone Research*, 60(6), 277–283. <https://doi.org/10.1159/000074245>

Kulkarni, C., Moorthy, S., Pullara, S., Rajeshkannan, R., & Unnikrishnan, A. (2012). Pituitary stalk transection syndrome: Comparison of clinico-radiological features in adults and children with review of literature. *Indian Journal of Radiology and Imaging*, 22(3), 182–185. <https://doi.org/10.4103/0971-3026.107179>

Kurtoğlu, S., Özdemir, A., & Hatipoğlu, N. (2019). Neonatal hypopituitarism: Approaches to diagnosis and treatment. *JCRPE Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, 11(1), 4–12. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.galenos.2018.2018.0036>

Maghnie, M., Larizza, D., Triulzi, F., Sampaolo, P., Scotti, G., & Severi, F. (1991). Hypopituitarism and Stalk Agenesis: A Congenital syndrome worsened by breech delivery? *Hormone Research*, 35, 104–108. <https://doi.org/10.1159/000181883>

Mehta, A., Hindmarsh, P. C., Stanhope, R. G., Turton, J. P. G., Cole, T. J., Preece, M. A., & Dattani, M. T. (2005a). The role of growth hormone in determining birth size and early postnatal growth, using congenital growth hormone deficiency (GHD) as a model. *Clinical Endocrinology*, 63(2), 223–231. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2005.02330.x>

Mehta, S., & Brar, P. C. (2019). Severe, persistent neonatal hypoglycemia as a presenting feature in patients with congenital hypopituitarism: A review of our case series. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 32(7), 767–774. <https://doi.org/10.1515/jpem-2019-0075>

Ogilvy-Stuart, A. L. (2003). Growth hormone deficiency (GHD) from birth to 2 years of age: Diagnostic specifics of GHD during the early phase of life. *Hormone Research*, 60(SUPPL. 1), 2–9. <https://doi.org/10.1159/000071219>

Pinto, A. P., Fernandes, J. S., Martins, S. A., Marques, O., & Antunes, A. (2017). Síndrome de Interrupção da Haste Hipofisária. In *Acta Pediátrica Portuguesa* (Issue 48).

Roeper, M., Hoermann, H., Kummer, S., & Meissner, T. (2023). Neonatal hypoglycemia: lack of evidence for a safe management. *Frontiers in Endocrinology*, *14*(June). <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1179102>

Roeper, M., Salimi Dafsari, R., Hoermann, H., Mayatepek, E., Kummer, S., & Meissner, T. (2020). Risk Factors for Adverse Neurodevelopment in Transient or Persistent Congenital Hyperinsulinism. *Frontiers in Endocrinology*, *11*(November), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.580642>

Rozance P.J. Pathogenesis, screening, and diagnosis of neonatal hypoglycemia. UpToDate, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer. (Acedido em maio, 2024.) <https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-screening-and-diagnosis-of-neonatal-hypoglycemia>

Rozance, P. J., & Hay, W. W. (2006). Hypoglycemia in newborn infants: Features associated with adverse outcomes. *Biology of the Neonate*, *90*(2), 74–86. <https://doi.org/10.1159/000091948>

Salhab, W. A., Wyckoff, M. H., Lupton, A. R., & Perlman, J. M. (2004). Initial hypoglycemia and neonatal brain injury in term infants with severe fetal acidemia. *Pediatrics*, *114*(2 I), 361–366. <https://doi.org/10.1542/peds.114.2.361>

Scommegna, S., Galeazzi, D., Picone, S., Farinelli, E., Agostino, R., Bozzao, A., Boscherini, B., & Cianfarani, S. (2004). Neonatal identification of pituitary aplasia: A life-saving diagnosis - Review of five cases. *Hormone Research*, *62*(1), 10–16. <https://doi.org/10.1159/000077661>

Seri, I., & Noori, S. (2005). Diagnosis and treatment of neonatal hypotension outside the transitional period. *Early Human Development*, *81*(5), 405–411. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2005.03.008>

Smyczyńska, J., Pawelak, N., Hilczer, M., & Lewiński, A. (2022). Delayed Diagnosis of Congenital Combined Pituitary Hormone Deficiency including Severe Growth Hormone Deficiency in Children with Persistent Neonatal Hypoglycemia—Case Reports and

Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(19).
<https://doi.org/10.3390/ijms231911069>

Spray, C. H., McKiernan, P., Waldron, K. E., Shaw, N., Kirk, J., & Kelly, D. A. (2000). Investigation and outcome of neonatal hepatitis in infants with hypopituitarism. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*, 89(8), 951–954.
<https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2000.tb00415.x>

Stagi, S., Scalini, P., Farello, G., & Verrotti, A. (2017). Possible effects of an early diagnosis and treatment in patients with growth hormone deficiency: The state of art. In *Italian Journal of Pediatrics* (Vol. 43, Issue 1). BioMed Central Ltd.
<https://doi.org/10.1186/s13052-017-0402-8>

Thornton, P. S., Stanley, C. A., De Leon, D. D., Harris, D., Haymond, M. W., Hussain, K., Levitsky, L. L., Murad, M. H., Rozance, P. J., Simmons, R. A., Sperling, M. A., Weinstein, D. A., White, N. H., & Wolfsdorf, J. I. (2015). Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for Evaluation and Management of Persistent Hypoglycemia in Neonates, Infants, and Children. *Journal of Pediatrics*, 167(2), 238–245.
<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.03.057>

Voutetakis, A., Sertedaki, A., & Dacou-Voutetakis, C. (2016). Pituitary stalk interruption syndrome: Cause, clinical manifestations, diagnosis, and management. *Current Opinion in Pediatrics*, 28(4), 545–550. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000378>

Wang, C. Z., Guo, L. L., Han, B. Y., Su, X., Guo, Q. H., & Mu, Y. M. (2017). Pituitary Stalk Interruption Syndrome: From Clinical Findings to Pathogenesis. *Journal of Neuroendocrinology*, 29(1). <https://doi.org/10.1111/jne.12451>

Yalnizoglu, D., Haliloglu, G., Turanli, G., Cila, A., & Topcu, M. (2007). Neurologic outcome in patients with MRI pattern of damage typical for neonatal hypoglycemia. *Brain and Development*, 29(5), 285–292. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2006.09.011>