

# Diabetes Insípida Central

## Estudo de 9 casos

Vânia Martins<sup>1</sup>, Susana Sousa<sup>1</sup>, Teresa Borges<sup>2</sup>, Helena Cardoso<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> Interna Complementar de Pediatria do Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro, EPE – Vila Real

<sup>2</sup> Assistente Hospitalar de Pediatria do Centro Hospitalar do Porto – Hospital de Santo António

<sup>3</sup> Assistente Hospitalar Graduada do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Centro Hospitalar do Porto – Hospital de Santo António

<sup>4</sup> Professora Auxiliar de Endocrinologia do Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar

### Correspondência

Vânia Martins › Serviço de Pediatria, Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro, EPE – Vila Real › Av. da Noruega › 5000 Vila Real › vania.martins78@gmail.com

M. Helena Cardoso › Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospital Geral de Santo António, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar › Largo Prof. Abel Salazar › 4099-001 Porto › helenacardoso@icbas.up.pt

### RESUMO

Os autores pretenderam analisar e descrever a experiência da Consulta Externa de Endocrinologia Pediátrica do CHP-HSA no diagnóstico e seguimento das crianças com Diabetes Insípida Central (DIC).

Procedeu-se à análise retrospectiva dos processos clínicos de 9 crianças, sendo avaliados os parâmetros: sexo, idade de diagnóstico, manifestações clínicas, achados laboratoriais, estudos imagiológicos, outros défices hormonais associados, tratamento e evolução.

Desde 1984 foram seguidas na consulta 9 crianças com idades, à data do diagnóstico, compreendidas entre um mês e meio e 8 anos e 1 mês (mediana: 2 anos e 9 meses), sendo 7 do sexo masculino. Seis tiveram a apresentação clínica típica de poliúria e polidipsia. Sete apresentavam baixa densidade urinária, 6 osmolalidade sérica aumentada e 4 hipernatrémia. Duas foram submetidas à prova de restrição hídrica, sendo o diagnóstico comprovado em todas pela resposta positiva à prova terapêutica com desmopressina intranasal. A ressonância magnética (RM) cerebral foi efectuada em 6 crianças, e nas restantes 3 efectuou-se tomografia computadorizada crânio-encefálica. No que diz respeito à etiologia, a DIC foi idiopática em 5 crianças e nas restantes foi secundária a histiocitose, traumatismo craniano grave, displasia septo-óptica e agenesia congénita hipofisária. Apenas uma criança apresentou associação com outros défices hormonais. Todas foram tratadas com desmopressina. Mantêm-se em seguimento 4 crianças.

Tal como na literatura, a associação poliúria e polidipsia foi a forma mais comum de apresentação. A ausência do sinal hiperintenso da hipófise posterior na RM cerebral, observada em 5 das crianças do presente estudo, é um elemento importante, mas não patognomónico, no diagnóstico de DIC. Assim, a presença de poliúria e polidipsia, associada a baixa densidade urinária e elevada osmolalidade sérica, deve levar a uma avaliação endócrina completa e realização de RM da região hipotálamo-hipofisária, de forma a detectar, precocemente, esta patologia, assim como eventuais insuficiências hipofisárias associadas e anomalias da área hipotálamo-hipofisária.

### PALAVRAS-CHAVE

Diabetes insípida central; Crianças.

### SUMMARY

Objective: *To evaluate the profile of children with Central Diabetes Insipidus (CDI).*

Design: *Retrospective chart review.*

Setting: *Tertiary referral hospital.*

Subjects: *Nine children with CDI (7 boys, 2 girls).*

Methods: *The following data were collected: gender, age at diagnosis, clinical manifestations, laboratorial findings, imaging studies, other hormonal deficiencies, treatment and evolution.*

*Between 1984 and 2008 nine children were diagnosed with CDI. Age at diagnosis ranged from 1,5 months to 8 years and one month (median: 2 years and 9 months). Seven were boys. Presentation as polyuria and polydipsia was observed in 6, dilute urine in 7, high plasma osmolality in 6 and hypernatremia in 4 patients. The water restriction test was done in 2 patients, and a positive intranasal desmopressin test confirmed the diagnosis in all. Six were evaluated by cerebral magnetic resonance imaging (MRI) and 3 by cerebral tomography. Final diagnosis were idiopathic CDI in 5 and CDI secondary to histiocytosis, head trauma, septo-optic dysplasia and congenital hypophyseal agenesis in the others. Only one child had other hormonal deficiencies. All were treated with desmopressin. Four are still being followed-up.*

*The polyuria and polydipsia association was the most common clinical manifestation, as described in literature. The lack of posterior pituitary hyperintense signal, present in 5 children, is an important but not pathognomonic element in CDI diagnosis. Thus, the presence of polyuria and polydipsia, in association with low urinary specific gravity and elevated plasma osmolality, should lead to a complete endocrine evaluation and hypothalamo-hypophyseal MRI, in order to early detect other pituitary insufficiencies and hypothalamo-hypophyseal area anomalies.*

#### KEYWORDS

*Central diabetes insipidus; Children.*

---

## INTRODUÇÃO

A diabetes insípida central (DIC) é uma doença rara, com uma prevalência inferior a 1:25000 (The pituitary foundation, 2003)<sup>1</sup>, resultante da incapacidade de concentrar urina por secreção deficiente da hormona antidiurética (ADH). Em muitos doentes, especialmente crianças e jovens, é causada pela destruição ou degenerescência dos neurónios originários dos núcleos supra-óptico e paraventricular do hipotálamo.<sup>2</sup> Causas conhecidas destas lesões incluem tumores, traumatismos ou neurocirurgia, doenças infiltrativas, tais como histiocitose de células de Langerhans (HCL) e, em raros casos, defeitos genéticos na síntese da ADH.<sup>2-5</sup> Apesar de 20 a 50% dos casos serem considerados idiopáticos, a identificação de fenómenos auto-imunes envolvendo as células secretoras de ADH e os avanços nas técnicas imagiológicas, nomeadamente a ressonân-

cia magnética (RM) cerebral dinâmica, trouxeram nova luz aos aspectos fisiopatológicos da DIC.<sup>2</sup> Assim, muito provavelmente, grande parte das que são consideradas idiopáticas, têm por base fenómenos auto-imunes ou lesão cerebral vascular.

A DIC manifesta-se, na maioria dos casos, por polidipsia e poliúria, que revertem após terapêutica substitutiva com desmopressina.

Os autores pretenderam analisar e descrever a experiência da Consulta Externa de Endocrinologia Pediátrica do Centro Hospitalar do Porto – Hospital de Santo António (CHP-HSA) no diagnóstico e seguimento das crianças com DIC.

## MATERIAL E MÉTODOS

Procedeu-se à análise retrospectiva dos processos clínicos das crianças que foram

seguidas na Consulta Externa de Endocrinologia Pediátrica do CHP-HSA, entre 1984 e 2008, inclusivé.

Foram avaliados os seguintes parâmetros: sexo, idade no diagnóstico, antecedentes pessoais, manifestações clínicas, achados laboratoriais e imagiológicos, outros défices hormonais associados, tratamento e evolução.

## RESULTADOS

Durante o período referido foram seguidas na consulta 9 crianças, 7 (77,8%) do sexo masculino e 2 (22,2%) do sexo feminino. A idade média no diagnóstico foi de 3 anos e 1 mês, variando entre mês e meio e 8 anos e 1 mês (mediana: 2 anos e 9 meses).

No que diz respeito à etiologia, a DIC foi idiopática em 5 crianças (55,5%) e nas restantes foi secundária a agenesia congénita hipofisária, displasia septo-óptica, HCL e traumatismo crânio-encefálico (TCE) grave.

Dos antecedentes pessoais há a salientar hipotonia e hipoglicemia neonatal na

criança cuja DIC foi secundária a agenesia congénita hipofisária, e na qual se verificou panhipopituitarismo no decurso do estudo da DIC, e movimentos oculares anómalos desde o 1º mês de vida na criança com DIC secundária a displasia septo-óptica.

A apresentação clínica (Quadro 1) típica de poliúria e polidipsia verificou-se em 6 (66,7%), estando a poliúria presente em 8 (88,9%), e a polidipsia em 7 (77,8%). A ingestão hídrica variou entre 2 e 7 litros/dia (não quantificada em 4 crianças), e o débito urinário entre 7 e 20 mL/kg/h (não quantificado em 3 crianças).

Em termos laboratoriais, e dos dados disponíveis, 4 (44,4%) apresentavam hiper-natrémia, com sódio entre 146 e 154 mEq/L; hiperosmolalidade sérica verificou-se em 6 (66,7%), variando de 303 a 336 mOsm/kg; e das 4 crianças nas quais a osmolalidade urinária foi avaliada, 3 apresentavam hiposmolalidade (34-136 mOsm/kg). Nas 7 crianças em que se avaliou densidade urinária, todas apresentavam valores inferiores a 1005. De referir que, a ausência de

QUADRO 1: Forma de apresentação.

Doente Sexo	Idade ao diagnóstico	Etiologia da DIC	Sinais/Sintomas	Sódio sérico (mEq/L)	Osm sérica (mOsm/kg)	Osm urinária (mOsm/kg)	Densidade urinária
1 F	1,5 m	Idiopática	Poliúria (8 mL/kg/h) Desidratação Febre	150	322		1004
2 F	1A 6m	Agenesia hipofisária congénita	Poliúria (15,8 mL/kg/h) CTCG* Hipoglicemia	154	336	316	< 1005
3 M	2A 3m	Displasia septo-óptica	Polidipsia				
4 M	2A 6m	Idiopática	Polidipsia (4-5 L/d) Poliúria (20 mL/kg/h) Perda ponderal Irritabilidade	134	279	34	
5 M	2A 9m	Histiocitose de células de Langerhans	Polidipsia Poliúria		308	136	1001
6 M	3A 4m	Idiopática	Polidipsia (2-3 L/d) Poliúria (9 mL/kg/h)	143	303	126	1001
7 M	3A 4m	Idiopática	Poliúria (6-7 L/d) Polidipsia Perda ponderal	146	296		1000
8 M	3A 10m	Idiopática	Polidipsia Poliúria (7 mL/kg/h)	144	306		< 1005
9 M	8A 1m	TCE	Polidipsia Poliúria	152	322		1001

\* CTCG – convulsões tónico-clónicas generalizadas.

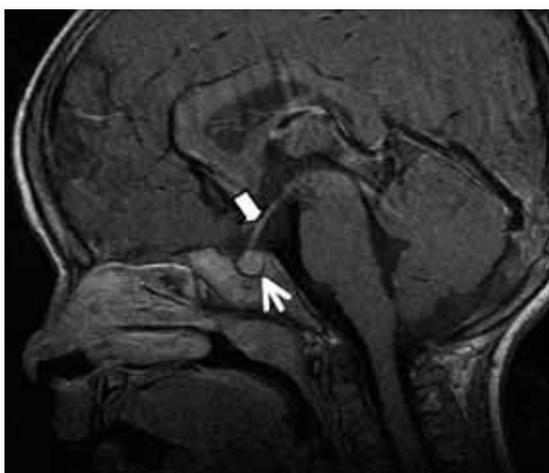
dados relativos à criança com DIC e displasia septo-óptica, se deve ao facto de esta já ter o diagnóstico de DIC quando orientada para a consulta, não tendo sido fornecidos os dados laboratoriais relativos ao momento do diagnóstico.

Apenas os casos nº 4 e 5 foram submetidos à prova de restrição hídrica. Na criança 4 a prova foi suspensa 1h30m após início, por perda ponderal de 5%, com subida da osmolalidade sérica de 279 mOsm/kg no tempo zero para 314 mOsm/kg aos 90 minutos, mantendo-se a osmolalidade urinária praticamente inalterada (34 mOsm/kg no tempo zero, 54 mOsm/kg aos 90 minutos). Na criança 5, a osmolalidade sérica passou de 308 para 354 mOsm/kg após 3h de restrição hídrica, sem alteração da densidade urinária. Os valores da osmolalidade sérica e da natrémia das restantes crianças permitiram excluir o diagnóstico de polidipsia primária, tornando desnecessária a prova de restrição hídrica.

Todas obtiveram resposta positiva à prova terapêutica com desmopressina intranasal, comprovando o diagnóstico.

O estudo imagiológico cerebral foi feito por RM cerebral em 6 crianças e por tomografia computadorizada (TC) crânio-encefálica em 3 por ainda não se dispor daquele meio de diagnóstico. Em 5 (83,3%) das que efectuaram RM, verificou-se ausência do normal hipersinal da neuro-hipófise em T1, após contraste com gadolínio (figura 1), consensualmente aceite como evidência de disfunção hipotálamo-hipofisária.<sup>2,5</sup> Na criança 3, à ausência do normal hipersinal em T1, associaram-se aspectos sugestivos de displasia septo-óptica, com ausência do septo pelúcido e hipoplasia assimétrica do quiasma e nervos ópticos. Na criança 2, em que a DIC se integra num quadro de hipopituitarismo, observou-se sela turca hipoplásica com agenesia da glândula e haste hipofisárias. Relativamente às crianças que efectuaram TC (crianças 5, 7 e 9), há apenas referência a conteúdo selar hipodenso e

FIGURA 1: RM cerebral após contraste com gadolínio.



Ausência do normal hipersinal da neuro-hipófise (seta fina) e haste hipofisária (seta grossa) não espessada.

hipófise pequena na criança 5, sendo os 2 outros exames normais.

A presença de outros défices hormonais associados foi avaliada em 8 das 9 crianças, quer por doseamentos hormonais basais quer por provas de estimulação. A criança 2 apresentava panhipopituitarismo secundário à agenesia congénita hipofisária. Nas restantes 8 não se verificaram outros défices hipofisários.

O tempo médio de seguimento foi de 5 anos e 10 meses, variando entre 1 ano e 2 meses e 10 anos e 6 meses (mediana: 8 anos). O tempo mínimo é relativo a uma das crianças com diagnóstico mais recente.

Quatro crianças com DIC mantêm-se em seguimento na Consulta de Endocrinologia Pediátrica. Três foram transferidas para a Consulta de Endocrinologia de adultos, uma teve alta por abandono, e a criança 8 foi orientada para o médico assistente.

Das 4 que se encontram em seguimento, 3 encontram-se a fazer terapêutica de substituição com desmopressina oral, e uma a fazer desmopressina intranasal. A criança 2, com panhipopituitarismo, faz também terapêutica de substituição com hormona de crescimento, levotiroxina e hidrocortisona.

## DISCUSSÃO

Tal como descrito na literatura, também no nosso estudo a associação poliúria e polidipsia foi a forma mais comum de apresentação. A etiologia idiopática representou a maior percentagem (55,6%). O facto de uma das etiologias mais frequentes, a tumoral (nomeadamente germinomas), estar ausente na nossa casuística, é justificada pelo facto de as crianças com essas patologias serem transferidas para o Instituto Português de Oncologia do Porto, onde se mantêm em seguimento.

De salientar a importância do estudo imagiológico com RM cerebral nestas crianças, não só pelo facto de a ausência do sinal hiperintenso da hipófise posterior ser um elemento importante no diagnóstico de DIC (não patognomónico)<sup>6</sup>, como também pela possibilidade das crianças com DIC, de etiologia inicialmente considerada idiopática, poderem vir a apresentar tumores germinativos ao longo da evolução da doença. Por este motivo há autores que sugerem que estas crianças devem efectuar estudos seriados de RM cerebral e pesquisa de marcadores tumorais.<sup>6</sup> O risco de desenvolvimento de doença infiltrativa parece ser mais provável quando se verifica espessamento da haste hipofisária, sobretudo quando associada a outros défices hormonais.<sup>2,6</sup>

No nosso estudo, das 5 crianças com DIC idiopática, 4 efectuaram RM cerebral, e apenas em 2 delas o exame foi repetido, 4 e 5 anos após o diagnóstico, não se tendo verificado qualquer alteração evolutiva. Nas restantes 2 o exame não foi repetido por o diagnóstico ter sido relativamente recente numa, e por abandono da consulta em outra.

De salientar também a importância do diagnóstico diferencial com potomania (ingestão compulsiva de água), causando inibição fisiológica da secreção de ADH. Neste caso a poliúria é secundária à polidipsia, contrariamente à DIC, na qual a poliú-

ria é primária, condicionando polidipsia.<sup>3</sup> Esta patologia, apesar de se apresentar normalmente na 3ª década de vida, tem sido também descrita em crianças e adolescentes<sup>3</sup>, pelo que deve ser tida em conta. Estas crianças apresentam, tal como a grande maioria das crianças com DIC, baixa osmolaridade urinária, no entanto a natrémia apresenta-se dentro dos valores de normalidade. Como tal, e dado o facto de as crianças com DIC também poderem apresentar valores de sódio sérico normais, é muitas vezes necessário recorrer à prova de restrição hídrica para fazer o diagnóstico diferencial.

Em conclusão, o facto de a DIC poder ser um sinal precoce de doença infiltrativa ou tumoral, exige um follow-up clínico e neuroradiológico rigoroso, de forma a excluir desenvolvimento de processo tumoral e outros défices hormonais associados.<sup>6</sup>

## BIBLIOGRAFIA

1. Cooperman M, MD. Diabetes Insipidus. In <http://emedicine.medscape.com/article/117648-overview>. Last accessed in 21 February, 2009.
2. Ghirardello S, Garrè ML, Rossi A, Maghnie M. The Diagnosis of Children with Central Diabetes Insipidus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007; 20(3):359-375.
3. Saborio P, Tipton GA, Cham JCM. Diabetes Insipidus. *Pediatrics in Review* 2000; 21(4):122-129.
4. Maghnie M, Cosi G, Genovese E, Manca-Bitti ML, Cohen A, Zecca S, Tinelli C, Galluci M, Bernasconi S, Boscherini B, Severi F, Arico M. Central diabetes insipidus in children and young adults. *N Engl J Med* 2000; 343(14): 998-1007.
5. G Alonso, I Bergadá, JJ Heinrich. Resonancia magnetica en niños y adolescentes con diabetes insípida central: hallazgos al diagnóstico y durante su seguimiento. *An Pediatr (Barc)* 2000; 53: 100-105.
6. De Buyst J, Massa G, Christophe C, Tenoutasse S, Heinrichs C. Clinical, hormonal and imaging findings in 27 children with central diabetes

- insipidus. *Eur J Pediatr* 2007; 166:43-49.
7. Baylis PH. Posterior pituitary. Hypothalamus and pituitary. In: Besser GM, Thorner MO ed. *Comprehensive Clinical Endocrinology*. 3rd ed. Mosby; 2002;85-102.
  8. Czernichow P. Testing water regulation. In: Ranke MB (ed). *Diagnosis of Endocrine Function in Children and Adolescents*. Basel, Karger; 2003;212-223.