

Diabetes insípida central adípsica: un reto diagnóstico que se debe considerar en neonatos con hipernatremia recurrente y malformaciones del sistema nervioso central

Adipsic diabetes insipidus: a challenging diagnosis to consider in neonates with recurrent hypernatremias and malformations of the central nervous system

Sara Vallejo Tamayo¹, María Del Mar Támara Cantillo², Luisa Fernanda Rojas Rosas³

¹ *Pediatria. Universidad CES. Medellín, Antioquia (Colombia)*

² *Pediatria. Corporación Universitaria Remington. Medellín, Antioquia (Colombia)*

³ *Nefrología pediátrica. Hospital General de Medellín; Corporación Universitaria Remington. Medellín, Antioquia (Colombia)*

Resumen

La diabetes insípida central (DIC) es un trastorno complejo en el que hay una incapacidad para concentrar la orina que da como resultado poliuria y polidipsia; se produce como consecuencia de un déficit de la hormona arginina-vasopresina, está causada por una variedad de afecciones subyacentes que pueden tener origen genético, congénito, inflamatorio o neoplásico, entre otros, y surge principalmente de afecciones hipotalámicas. La diabetes insípida es rara, con una prevalencia estimada de 1:25.000 en la población pediátrica, y la DIC corresponde a más del 90% de los casos. Las etiologías congénitas incluyen anomalías de la línea media, incluyendo alteraciones en el desarrollo de la hipófisis, displasia septoóptica, hipoplasia hipofisaria y holoprosencefalía.

Su presentación puede variar, y puede cursar con hipernatremias asintomáticas o presentar diversos síntomas secundarios a grados variables de deshidratación e hiperosmolalidad. El diagnóstico se basa en documentar la poliuria, definir la osmolalidad urinaria baja, hipernatremia e hiperosmolalidad sérica frente a la disminución del aporte hídrico

con respecto a pérdidas. Asimismo, la resonancia magnética es el método de referencia para evaluar alteraciones estructurales que afecten a la hipófisis y definan la causa de la DIC.

Presentamos el caso de un neonato con antecedente de prematuridad, facies dismórficas y microcefalia por esquisencefalía de labio abierto y displasia septoóptica, quien cursó con hipernatremias recurrentes sugestivas de DIC, pero con poliuria que sólo se presenta de forma intermitente, lo que sugiere comportamiento 'adípsico', basado en la fisiopatología de esta condición y no en su comportamiento clínico. Se realizó una prueba terapéutica con acetato de desmopresina, con adecuada evolución y normalización tanto del sodio como de la osmolalidad urinaria y plasmática.

Palabras clave: *diabetes insípida central, diabetes insípida adípsica, adípsia, poliuria, gasto urinario, osmolaridad, hipernatremia, neurohipófisis.*

Abstract

Central diabetes insipidus (CDI) is a complex disorder in which there is an inability to concentrate urine, resulting in polyuria and polydipsia. It is a consequence of arginine-vasopressin deficiency and caused by a variety of conditions (genetic, congenital, inflammatory, neoplastic, traumatic), arising mainly from the hypothalamus. The condition

Correspondencia:

Sara Vallejo Tamayo

Pediatria, Universidad CES, Medellín, Antioquia, Colombia

E-mail: sara.vallejotamayo@gmail.com

E-mail: vallejo.sara@uces.edu.co

is rare, with an estimated prevalence of 1:25,000 in the pediatric population, and CDI accounts for more than 90% of cases. Congenital etiologies include midline defects, including abnormalities in pituitary development, septo-optic dysplasia, pituitary hypoplasia, and holoprosencephaly.

Clinical manifestations are varied, and may present with asymptomatic hypernatremia or various symptoms secondary to various degrees of dehydration and hyperosmolality. The diagnosis is based on establishing polyuria, defining low urinary osmolarity, hypernatremia, and serum hyperosmolality in the face of decreased water intake in comparison to the urinary output. Magnetic resonance imaging is the gold standard method for evaluating structural alterations that compromise the pituitary gland and define the cause of the CDI. We present the case of a preterm neonate with a history of dysmorphic facial features and microcephaly secondary to open lip schizencephaly and septo-optic dysplasia, who presented with recurrent hypernatremia suggestive of CDI but with transient episodes of polyuria, suggesting central diabetes insipidus with adipic behavior. A therapeutic trial was performed with desmopressin, with adequate evolution and normalization of both sodium, urinary and plasma osmolality.

Key words: *Central diabetes insipidus, adipic diabetes insipidus, adipisia, polyuria, urinary output, osmolality, hypernatremia, neurohypophysis.*

Introducción

La diabetes insípida central (DIC) es la causa más común de diabetes insípida; en ella se excretan grandes volúmenes de orina diluida debido a la deficiencia de hormona antidiurética (ADH). La poliuria y la polidipsia en esta patología ocurren cuando más del 80-90% de las neuronas secretoras de ADH, localizadas en los núcleos supraóptico y paraventricular, están dañadas. No es de extrañarse, entonces, que las malformaciones cerebrales sean la causa más común de DIC en pediatría^(1,2). Los pacientes con anomalías complejas del sistema nervioso central en la línea media suelen tener defectos en la osmorregulación, en lugar de diabetes insípida franca, lo cual se caracteriza por secreción intermitente e inapropiadamente tardía de ADH frente a incrementos en la osmolalidad plasmática (OsmP)⁽³⁾. Los síntomas se presentan debido a que las pérdidas renales de agua no pueden compensarse con los ingresos de líquidos, y producen así grados variables de deshidratación e hiperosmolalidad.

A continuación, se revisa el caso clínico de un neonato pretérmino, con facies dismórficas y microce-

falia por esquisencefalia de labio abierto y displasia septoóptica, quien cursó con hipernatremia recurrente sugestiva de DIC, pero con poliuria, que sólo se presenta de forma intermitente, lo que sugiere comportamiento 'adípsico', basado en la fisiopatología de esta condición y no en comportamiento clínico. Se realizó prueba terapéutica con acetato de desmopresina (DDAVP) con adecuada evolución y normalización tanto del sodio como de la osmolalidad urinaria (OsmU) y plasmática.

Caso clínico

Se trata de un neonato masculino con antecedente de prematuridad a las 30 semanas, que nació por cesárea por restricción del crecimiento intrauterino de tipo III y preeclampsia materna grave. En el examen físico inmediato se identificó microcefalia con una fontanela anterior puntiforme que impresionó trigonocefalia, facies dismórficas dadas por desproporción craneofacial, hipoplasia mediofacial y orejas de implantación baja, asociado a peso (980 g P3-10) y longitud (34 cm P<3) bajos para la edad gestacional. Ingresó en la unidad de cuidados intensivos neonatal, donde iniciaron tratamiento para su síndrome de dificultad respiratoria con presión positiva continua de las vías respiratorias; se descartaron infecciones del grupo TORCH, y las inmunoglobulinas para citomegalovirus, rubéola y toxoplasmosis, reacción en cadena de la polimerasa para el virus del Zika y carga vírica para citomegalovirus arrojaron resultados negativos.

Se realizó una ecografía cerebral temprana que mostró gran hendidura llena de líquido cefalorraquídeo rodeada de sustancia gris a lo largo de la región frontotemporoparietal izquierda, que tiene conexión aparente con el sistema ventricular predominantemente izquierdo, por lo cual se consideró defecto de la migración neuronal (esquisencefalia) dentro de los diagnósticos diferenciales.

El paciente en sus primeros días de vida estuvo estable e inició nutrición parenteral desde el segundo día de vida. Se realizó una ecografía renal y de las vías urinarias temprana con riñones de forma, tamaño y posición normales, sin dilatación de los sistemas pielocolectores. Al séptimo día permaneció sin mayor cambio desde la parte hemodinámica, pero en paraclínicos de control se encontró sodio plasmático en 164 mEq/L, por lo que se suspendió la nutrición parenteral y se inició agua libre por vía oral y solución salina al 0,45%. Se evidenció ese mismo día OsmP de 335 mOsm/kg y OsmU de 112 mOsm/kg, sin alteración en la función renal. Se sospechó cuadro sugestivo de diabetes insípida; sin embargo, ante la presencia de gasto urinario adecuado (sin poliuria) y fracción excretada de sodio aumentada del 7,1%, se consideró

poco probable el diagnóstico de diabetes insípida. Hacia el noveno día de vida, se logró el desmonte de la presión positiva continua de las vías respiratorias y se hizo transición a una cánula nasal de bajo flujo.

En los siguientes días tuvo tendencia a elevación del gasto urinario e hipernatremia persistente (Tabla 1).

A los 32 días se revisó nuevamente el gasto urinario de los días previos y se evidenciaron episodios intermitentes de poliuria transitoria, que se lograron documentar al hacer evaluaciones en períodos de seis horas. En una nueva evaluación en busca de criterios de diabetes insípida, los resultados mostraron OsmP elevada y OsmU disminuida, con fracción excretada de sodio también disminuida, con lo cual se inició prueba terapéutica con DDAVP en dosis de 25 µg vía oral cada 24 horas. A las horas y días siguientes, el paciente evolucionó con adecuada respuesta, se evidenció inicialmente descenso del sodio y elevación de la osmolaridad urinaria; sin embargo, con el paso de los días en los controles del sodio sérico se encontraron descensos pocos significativos, por lo que requirió reajuste de la dosis hacia el día 38 de vida a 25 µg cada 12 horas. Se evidenció posterior normalización completa del sodio plasmático, la OsmP y la OsmU a los 40 días de vida. Durante su estancia en la unidad neonatal, aproximadamente hacia el día 17 de vida, se buscó descartar otras alteraciones del eje hipotalámico-hipofisario, por lo que se solicitó nuevo control tiroideo con resultados en rangos de normalidad (tirotropina: 7,53 µmol/L; y tiroxina libre, 16,2 ng/dL) y cortisol sin alteraciones (90 nmol/L). Adicionalmente, se solicitó cariotipo en búsqueda de causas genéticas, el cual no fue posible realizar por trámites administrativos. La resonancia magnética cerebral mostró alteración en la neurogenia, con neurohipófisis ectópica, displasia septoóptica y agenesia del cuerpo calloso, que confirma el diagnóstico de DIC (Figura 1).

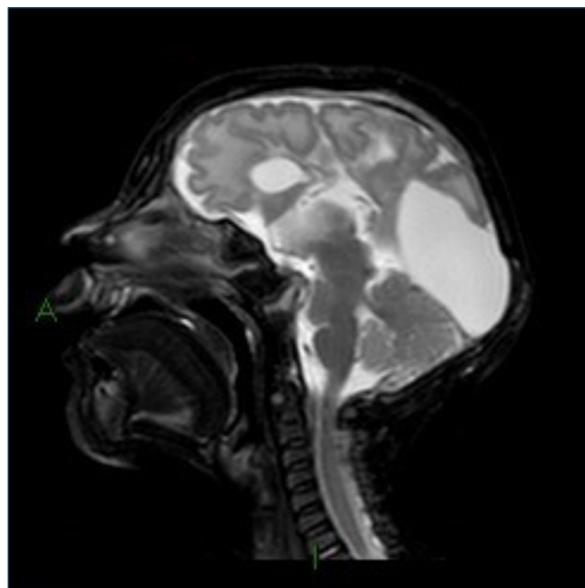


Figura 1. Resonancia magnética sagital en T_2 FLAIR. Malformación del desarrollo cortical con alteración en la neurogenia, en la migración y en la posmigración neuronal, y neurohipófisis ectópica.

Discusión

La DIC es un trastorno complejo en el que hay una incapacidad para concentrar la orina que da como resultado poliuria y polidipsia, provocada por el déficit absoluto o relativo de la ADH secundario a lesiones en los núcleos supraóptico y paraventricular, y está causada por una variedad de afecciones hipotalámicas (genéticas, congénitas, inflamatorias, neoplásicas, traumáticas, etc.)^(1,2).

Los pacientes con anomalías complejas del sistema nervioso central en la línea media suelen tener defectos en la osmorregulación, en lugar de DIC franca, lo cual se caracteriza por un aumento en el umbral de detección de los cambios en la osmolaridad.

Tabla 1. Gasto urinario y valores de sodio. Elaboración propia.

Día de vida	Sodio (mEq/L)	Diuresis (cc/kg/hora)	Osmolaridad sérica (mOsm/kg)	Osmolaridad urinaria (mOsm/kg)
7	164	5,3	335	112
9	152	8,5		
10	150	8,6		
15	147	6,1		
32	158	4		
33	156,4	2,1	319	177
Inicio desmopresina día 35				
35	153	5,0	313	695
40	143,5	3,3	286	

dad, que lleva a secreción intermitente e inadecuadamente tardía frente a osmolaridades plasmáticas altas⁽³⁾. La liberación de la ADH está regulada principalmente por osmorreceptores a nivel central y se secreta en respuesta a incrementos de la OsmP (>285 mOsm/kg) o a la disminución del volumen circulante efectivo. El mecanismo de la sed se desencadena con una OsmP > 290 mOsm/kg. La arginina-vasopresina actúa sobre el receptor V2 en el túbulito colector para aumentar su permeabilidad al agua, lo que lleva a un equilibrio osmótico entre el intersticio medular y la luz tubular; por consiguiente, se extrae agua de la orina y disminuye el volumen urinario, y, por ende, se produce una orina más concentrada⁽⁴⁻⁶⁾. En la DIC, ante el déficit de ADH, se presenta una incapacidad para la reabsorción del agua, lo que desencadena poliuria, hiperosmolalidad plasmática y, consecuentemente, polidipsia⁽⁷⁾.

Las manifestaciones clínicas de la diabetes insípida son variables. Los pacientes pueden cursar con hipernatremia asintomática, como en el caso de nuestro paciente, o presentar diversos síntomas secundarios al estado de deshidratación e hiperosmolalidad. La deshidratación produce hipotensión, hipoperfusión renal y shock; y la hiperosmolalidad induce un estado de deshidratación cerebral, que ocurre como resultado del movimiento osmótico de agua desde el compartimento intracelular, lo cual se refleja en manifestaciones neurológicas inespecíficas, como irritabilidad, alteración de la conciencia, convulsiones, coma, déficit neurológico focal e incluso infarto cerebral^(5,8,9). La poliuria y la polidipsia ocurren cuando más del 80-90% de las neuronas secretoras de ADH, que se originan en los núcleos supraóptico y paraventricular, están dañadas^(10,11).

Hacer del diagnóstico de la diabetes insípida y su tratamiento es un reto antes de la identificación de la causa subyacente. El primer paso es establecer la poliuria definida por el volumen de orina > 2 L/m²/día o 150 mL/kg/día al nacer (> 6 mL/kg/hora), 100-110 mL/kg/día hasta los 2 años (> 4 mL/kg/hora) y 40-50 mL/kg/día en el niño mayor y el adulto. La evaluación de 24 horas del balance hídrico es obligatoria y la presencia de poliuria en ausencia de diuresis osmótica (por pérdida urinaria de glucosa u otros solutos) debe levantar la sospecha de diabetes insípida^(2,5).

En el caso de nuestro paciente, los episodios ocasionales de poliuria durante cortos períodos de tiempo (mediciones de seis horas) nos hace sospechar que el mecanismo que da lugar a este cuadro clínico es una osmorregulación defectuosa frente a los cambios de la osmolaridad sérica con secreción discontinua y tardía de ADH. Esto es común en pacientes con DIC de comportamiento adípsico, en la que se presenta un daño principalmente a nivel de los osmorreceptores, y no en los núcleos supraópti-

co y paraventricular, con consecuente fallo en el mecanismo de la sed^(12,13). Lo anterior hizo complejo el diagnóstico inicial, pues no había evidencia de poliuria franca en las evaluaciones realizadas en períodos de 24 horas.

Los pacientes con DIC normalmente tienen capacidad para compensar las pérdidas urinarias con la ingesta de líquidos, regulando las concentraciones de sodio plasmático. Por el contrario, en los de comportamiento adípsico, la respuesta de los osmorreceptores ocurre ante grados más intensos de deshidratación, y llegan a la liberación de arginina-vasopresina con una OsmP mucho más elevada; sin embargo, cuando se corrige la hipovolemia, se pierde la capacidad de responder a la alta OsmP y, por ende, se suprime la liberación de vasopresina, lo que lleva a que la poliuria ocurra de forma intermitente^(3,12,14). La bibliografía acerca de casos similares es extremadamente escasa y cuenta principalmente con una cohorte observacional publicada por Djermane et al de 12 pacientes identificados en la base de datos del hospital Robert Debré en París, entre 2005 y 2015, con DIC de inicio neonatal, algunos de ellos con comportamiento adípsico. En ese estudio se describen diversas causas subyacentes de la DIC, incluyendo malformaciones cerebrales, como la hipoplasia del nervio óptico, la displasia septoóptica y la neurohipofisis ectópica, como nuestro paciente. Adicionalmente, describieron que los niños con DIC adípsica cursan con mayor riesgo de alteraciones del sodio y un retraso grave del desarrollo neurológico en comparación con los que no tienen adipsia⁽¹⁴⁾.

Una vez confirmada la poliuria, el segundo paso es evaluar la OsmU. Un resultado aleatorio $> 700-800$ mOsm/kg indica una respuesta renal apropiada a la vasopresina endógena. Las mediciones de osmolalidad urinaria $< 700-800$ mOsm/kg, sodio sérico > 143 mmol/L y osmolalidad plasmática > 295 mOsm/kg podrían sugerir diabetes insípida, mientras que niveles normales bajos o bajos de sodio y OsmP < 280 mOsm/kg pueden no ser una regla en pacientes con ingresos de agua adecuados^(1,3).

En ausencia de un diagnóstico directo, se requiere una prueba de privación de agua y un ensayo de DDAVP⁽²⁾. La primera, por tratarse de un neonato, no fue posible realizarla; sin embargo, la prueba con DDAVP se aplicó en nuestro paciente con una respuesta adecuada; su efecto antidiurético nos ayudó a confirmar el origen central de la patología, a la vez que su administración fue el pilar fundamental para el tratamiento; asimismo, la resonancia magnética como método de referencia para evaluar alteraciones estructurales que afecten a la hipófisis^(2,4,15).

En cuanto al diagnóstico específico de la DIC adípsica, se utilizan los mismos criterios previamente

mencionados, y la condición 'adípsica' se define como una dificultad o el rechazo a la alimentación a pesar de la hipernatremia⁽¹⁴⁾. Dada la edad del paciente que aquí describimos, la condición adípsica no se puede establecer con certeza; sin embargo, la sospecha diagnóstica surge por la presentación intermitente de la poliuria con base en la fisiopatología descrita y la adecuada respuesta a la DDAVP. Debido a lo anterior, el diagnóstico certero de diabetes insípida de comportamiento adípsico se relegaría a edades más avanzadas.

Los resultados a largo plazo de los pacientes con DIC adípsica registrados en las series de casos y cohortes aún no se han evaluado por completo; sin embargo, el pronóstico suele depender de varios factores, como la causa de base, las comorbilidades, y la eficacia en el tratamiento y seguimiento de estos pacientes^(3,14).

Conclusión

La DIC es un síndrome complejo en el cual las malformaciones cerebrales son una de las principales causas. Su presentación clínica implica signos y síntomas heterogéneos, los cuales generan un reto diagnóstico. Si bien la poliuria es clave para el diagnóstico, se debe tener en cuenta la presentación adípsica en pacientes con hipernatremia recurrente y malformaciones de línea media, recordando que la secreción discontinua y defectuosa de arginivinasopresina desencadena aumentos intermitentes del gasto urinario a lo largo del día, lo que enmascara la poliuria franca.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Evidenze Health España, S.L.U. (<https://www.evidenze.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Bibliografía

1. Dabrowski E, Kadakia R, Zimmerman D. Diabetes insipidus in infants and children. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2016; 30: 317-28.
2. Patti G, Ibba A, Morana G, Napoli F, Fava D, Di Iorgi N, et al. Central diabetes insipidus in children: Diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2020; 34: 101440.
3. Karthikeyan A, Abid N, Sundaram PCB, Shaw NJ, Barrett TG, Höglér W, et al. Clinical characteristics and management of cranial diabetes insipidus in infants. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2013; 26: 1041-6.
4. Durrani NUR, Imam AA, Soni N. Hypernatremia in newborns: a practical approach to management. *Biomed Hub* 2022; 7: 55-69.
5. Di Iorgi N, Morana G, Napoli F, Allegri AEM, Rossi A, Maghnie M. Management of diabetes insipidus and adipsia in the child. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015; 29: 415-36.
6. Seay NW, Lehrich RW, Greenberg A. Diagnosis and management of disorders of body tonicity—hyponatremia and hypernatremia: core curriculum 2020. *Am J Kidney Dis* 2020; 75: 272-86.
7. Mejorado FJ, Soriano L. Diabetes insípida. Enfoque diagnóstico y terapéutico. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2021; 12 (Supl 2): S56-66.
8. Brown DH, Paloian NJ. Hypokalemia/hyperkalemia and hyponatremia/hypernatremia. *Pediatr Rev* 2023; 44: 349-62.
9. Mahon M, Amaechi G, Slattery F, Sheridan AL, Roche EF. Fifteen-minute consultation: Polydipsia, polyuria or both. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2019; 104: 141-5.
10. Gastón O, Villagra A, Meyer E. Poliuria: un desafío a la interpretación y al manejo terapéutico. *Bioquímica y Patología Clínica* 2006; 69: 38-50.
11. Wright CJ, Posencheg MA, Seri I. Fluid, Electrolyte, and acid-base balance. In Gleason CA, Juul SE, eds. *Avery's Diseases of the Newborn*. 11 ed. New York: Elsevier; 2024. p. 231-52.
12. Bourque CW. Central mechanisms of osmosensation and systemic osmoregulation. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9: 519-31.
13. Robertson GL, Aycinena P, Zerbe RL. Neurogenic disorders of osmoregulation. *Am J Med* 1982; 72: 339-53.
14. Djermane A, Elmaleh M, Simon D, Poidvin A, Carel JC, Léger J. Central diabetes insipidus in infancy with or without hypothalamic adipsic hypernatremia syndrome: early identification and outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 635-43.
15. Christ-Crain M, Gaisl O. Diabetes insipidus. *La Presse Médicale* 2021; 50: 104093.