

Diabetes insípida central idiopática. ¿Qué seguimiento deberíamos hacer?

Ana Maria Prado-Carro, Paula Casano-Sancho, Silvia Marín Del Barrio

Endocrinología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat, Barcelona.

Resumen

Antecedentes: La diabetes insípida (DI) es una entidad infrecuente en la edad pediátrica. Según las series, un 12-54% se clasifican como idiopáticas, sin embargo, en un seguimiento a largo plazo un alto porcentaje se reclasifican como procesos orgánicos.

Objetivos: Nos propusimos estudiar nuestra casuística e identificar los casos de DI central idiopática, así como describir su evolución.

Pacientes y Métodos: Se revisan las historias clínicas de los pacientes con DI en los últimos 10 años, considerando diagnóstico de DI la elevación de la osmolaridad plasmática e hiposmolaridad urinaria en deprivación acuosa. Se realizó RMN inicial en todos los pacientes y control cada 6-12 meses en los casos idiopáticos.

Resultados: Se registraron 20 pacientes con DI. La etiología más frecuente fue la tumoral (55%). Se siguieron 3 pacientes con DI central idiopática. Se observó engrosamiento del tallo hipofisario (> 3 mm) en dos de ellos, aumentando en las RMN de control en los tres casos. En dos casos se objetivó una elevación de la beta-hCG en LCR (1,5 U/L). Tras control evolutivo de entre 7 -35 meses, se pudieron reclasificar las formas idiopáticas como procesos orgánicos: 2 histiocitosis y 1 germinoma.

Conclusiones: Dado que la causa más frecuente de DI central es la tumoral, que la diabetes insípida central es la primera y única manifestación de una afectación orgánica en la mitad de nuestros pacientes y que en las formas idiopáticas, el diagnóstico se obtiene por exclusión, recomendamos un seguimiento con neuroimagen cada 6 meses durante los 2 primeros años, posteriormente anual para identificar procesos orgánicos asociados.

Palabras clave: Diabetes Insípida, Neurohipófisis, Hipófisis, Histiocitosis, Germinoma.

Idiopathic central diabetes insipidus. What follow-up we would do?

Abstract

Background: Central diabetes insipidus (DI) is a rare condition in childhood. According to series, up to 12-54% are idiopathic. However, after long-term follow-up a high percentage can be reclassified as organic processes.

Objectives: A retrospective evaluation of our patients with DI, in order to identify the cases with idiopathic central DI and to describe their course.

Methods: We reviewed medical charts of patients with DI over the last 10 years. Raising plasma osmolality and urinary hyposmolality during water deprivation test were considered diagnostic for DI. Initial NMR was performed in all patients and repeated every 6-12 months in cases of idiopathic central DI.

Results: We analyzed 20 patients with diabetes insipidus. The most frequent etiology was tumoral (55%). We followed 3 patients with idiopathic central DI. Initially we observed a thickening of the pituitary stalk > 3mm that increased during the follow-up

Correspondencia:

Ana Maria Prado-Carro.
Endocrinología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu.
Passeig Sant Joan de Déu, 2.
08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona.
E-mail: aprado@hsjdbcn.org

in two of them. In two cases we also observed an elevated CSF beta HCG (1.5 U/L). After 7-35 months of the initial diagnosis, the 3 idiopathic forms were reclassified as organic processes (2 histiocytosis and 1 germinoma).

Conclusions: *Given that most frequent cause of central DI was tumoral, that central DI may be the first manifestation of an organic pathology and that idiopathic forms are diagnosed by exclusion, we recommend a close follow-up with imaging every 6 months during the first 2 years and then annually.*

Key Words: *Diabetes Insipidus, Neurohypophysis, Pituitary Stalk, Histiocytosis, Langerhans-Cell, Germinoma.*

INTRODUCCIÓN

La diabetes insípida (DI) central se caracteriza por la incapacidad de concentrar la orina debido a una producción deficitaria de hormona antidiurética (ADH) en el hipotálamo y/o a una alteración en su almacenamiento o secreción a nivel de la neurohipófisis¹. Se trata de una patología poco frecuente en la edad pediátrica, con una prevalencia estimada de 1:25000².

Clínicamente se traduce en un aumento de diuresis (poliuria), superior a 2 litros/m²/24 horas o según la edad: >6,5 ml/kg/h en recién nacidos, >4 ml/kg/h en menores de 2 años o > 2 ml/kg/h en niños de más de 2 años³. En consecuencia se produce una disminución de volemia y/o aumento de osmolaridad plasmática que estimula el mecanismo de la sed, produciéndose un aumento compensador de la ingesta de líquidos (polidipsia).

Se han descrito una gran variedad de entidades causantes de diabetes insípida central, tales como procesos tumorales (craneofaringiomas, germinomas), infiltrativos [Histiocitosis de células de Langerhans (HCL)], granulomatosos (sarcoidosis), inflamatorios, autoinmunes, infecciosos, traumáticos (quirúrgicos o accidentales) o congénitos (malformaciones de línea media)^{4,5}. También se conocen raras alteraciones genéticas en la síntesis de la vasopresina, con herencia autosómica dominante, recesiva o ligada a X⁶. Según las series, en un 12-54% de casos los estudios iniciales no identifican la causa, clasificándose entonces como diabetes insípida central idiopática^{6,7,8}.

OBJETIVO

Nos propusimos estudiar la casuística de nuestro hospital e identificar los casos de DI central idiopática, así como describir su evolución.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se revisan las historias clínicas de los pacientes valorados en nuestro servicio con diagnóstico de DI en los últimos 10 años.

En aquellos pacientes con cuadro de poliuria-polidipsia se realizó una analítica basal (8:00 am) con glucosa, función renal, ionograma, osmolaridad plasmática y urinaria. En los pacientes con estudio basal no concluyente se efectuó un test de deprivación acuosa. Consideramos diagnóstico de DI la elevación de la osmolaridad plasmática por encima de 300 mOsm/kg y/o sodio mayor de 147 mEq/L, con hiposmolaridad urinaria (<600 mOsm/kg) mantenida durante el test de deprivación. Según el protocolo de nuestra unidad, se procedió posteriormente a la administración de una dosis de desmopresina de 0,1 mg/Kg, clasificando la DI central en función de la respuesta como forma completa (incremento de la osmolaridad urinaria superior al 50%) o parcial (incremento entre un 10-50%).

Se realizó resonancia nuclear magnética (RMN) craneal inicial en todos los pacientes. En los casos de DI central idiopática efectuamos un seguimiento repitiendo la prueba de imagen cada 6-12 meses. Se evaluó el tamaño del tallo hipofisario en todos los pacientes, considerando engrosamiento del tallo un diámetro máximo transversal (grosor) superior a 3 mm en la RMN.

RESULTADOS

Características clínicas

Se registraron 20 pacientes con diabetes insípida: 18 con diabetes insípida central y 2 de ellos de causa nefrogénica. Las edades al diagnóstico estaban comprendidas entre los 4 meses y los 15 años (media 6.5 años). Por grupos de edad: 10 pacientes eran menores de 5 años (50%), 8 tenían entre 5 y 10 años (40%) y 2 eran mayores de 10 años (10%).

En la distribución por sexos, se observó un predominio del sexo masculino: 12 niños versus 8 niñas.

Forma de presentación

Todos los pacientes se diagnosticaron en el contexto de un cuadro clínico de poliuria y polidipsia (18 casos, 90%), salvo en aquellos en que el cuadro clínico se presentó durante el postoperatorio inmediato de una intervención neuroquirúrgica (2 casos, 10%). Dos pacientes asociaban enuresis nocturna (10%) y otros dos presentaban rechazo de la inges-

ta y pérdida ponderal en el momento del diagnóstico de DI (10%). La DI fue la primera manifestación clínica de su enfermedad de base en el 54% de los pacientes con patología tumoral. Si tenemos en cuenta aquellos en que la DI se presentó simultáneamente con otra sintomatología, este porcentaje asciende hasta el 80%.

Exploraciones complementarias

Bioquímica sanguínea: El diagnóstico se realizó mediante test de privación acuosa en 9 casos. En 11 pacientes no se realizó el test de privación acuosa por presentar clínica de poliuria-polidipsia con determinaciones basales de hipernatremia y/o hiperosmolaridad plasmática con hipoosmolaridad urinaria. En 4 de estos pacientes el diagnóstico de DI se realizó durante el postoperatorio de una intervención neuroquirúrgica y en otros 3 pacientes, durante el periodo neonatal. También se omitió la realización del test de privación acuosa en 2 pacientes menores de 6 meses con diagnóstico de panhipopituitarismo. La respuesta a desmopresina fue positiva en todos los pacientes excepto en los 2 pacientes con diabetes insípida nefrogénica.

Marcadores tumorales: En dos pacientes con diabetes insípida central idiopática también se realizó medición de beta-gonadotropina coriónica humana (beta-hCG) en el líquido cefalorraquídeo (LCR), encontrándose concentraciones por encima del límite de normalidad de nuestro laboratorio (1,5 U/L, normal: <1,2). Uno de ellos también presentaba elevación de beta-hCG en plasma (1,5 U/L, normal:

<1,2). Así mismo se analizó alfa-fetoproteína en suero y plasma de estos dos pacientes, resultando normales (Tabla 1).

Pruebas de imagen: La RNM de valoración inicial permitió identificar procesos orgánicos en 15 pacientes. En otros 3 pacientes no se pudo objetivar ningún factor etiológico en el momento del diagnóstico de la DI, clasificándose como DI central idiopática. En estos 3 casos se realizó un seguimiento estrecho con RMN craneal cada 6 meses.

Se observó un engrosamiento del tallo hipofisario desde el diagnóstico de DI en 3 pacientes con causa orgánica identificada: 2 casos de HCL (3,3 mm) y 1 caso de germinoma (3,2 mm) y en 2 de los 3 casos con DI central idiopática (3,3 y 4 mm) (Tabla 1). Durante el seguimiento radiológico con RMN de estos pacientes con DI central idiopática se constató un aumento del tallo hipofisario hasta 5,6-15 mm (Tabla 1). Durante este seguimiento, después de entre 7 y 35 meses del diagnóstico inicial, se detectan los siguientes procesos orgánicos: 2 HCL, 1 germinoma bifocal (Tabla 1).

Clasificación etiológica (Figura 1)

La etiología más frecuente fue la tumoral (4 HCL, 2 craneofaringiomas, 1 germinoma y 1 glioma hipotálamo quiasmático). En segundo lugar, las alteraciones estructurales de la neurohipófisis (2 ausencia de señal de la neurohipófisis, 1 neurohipófisis ectópica), así como 1 hipoplasia y 2 agenesias hipofisarias (dos de estos pacientes presentaron un cuadro de panhipopituitarismo asociado por afec-

Tabla 1. Valoración del tallo hipofisario por RMN en los casos de DI central de causa tumoral.

Diabetes Insípida central		Inicial ¹			Evolución ²		
		Patología	Edad (años)	Grosor del tallo hipofisario en RNM (mm) ³	Edad (años)	Grosor del tallo hipofisario en RNM (mm)	βHCG en LCR (U/L) ⁴
Idiopática	1	Germinoma	7,0	3,3 mm	8,3	5,6 mm	1,5
	2	Histiocitosis	4,8	4,0 mm	5,5	5,5 mm	1,5
	3	Histiocitosis	3,2	< 3,0 mm	5,9	15,0 mm	<1,2
Orgánica	4	Histiocitosis	5,9	3,3 mm			
	5	Germinoma	9,5	3,2 mm			
	6	Histiocitosis	15,7	3,0 mm			
	7	Histiocitosis	5,5	3,0 mm			
	8	Histiocitosis	4,4	Valor no disponible ⁵			

¹ Datos en el momento del diagnóstico de la diabetes insípida (en casos de diabetes insípida central orgánica: casos del 4 al 8, coincide en tiempo con el diagnóstico de la patología orgánica señalada).

² Datos correspondientes al momento del diagnóstico de patología orgánica del sistema nervioso central asociada a la diabetes insípida.

³ Grosor máximo del tallo hipofisario medido por RMN en corte coronal (milímetros).

⁴ Valor de beta-hCG en líquido cefalorraquídeo. Valor de normalidad en nuestro laboratorio: <1,2 U/L.

⁵ Valor no disponible (imagen realizada en otro centro).

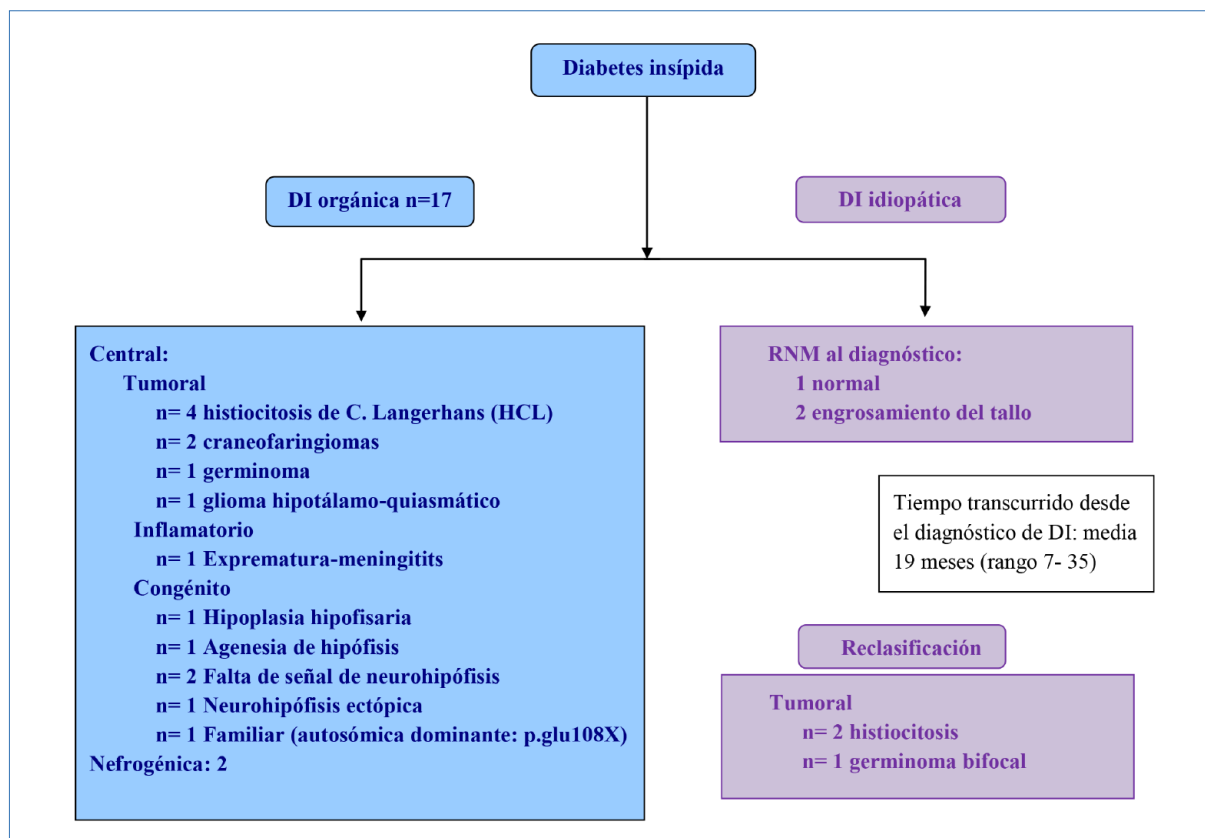


Figura 1. Clasificación según etiología de la diabetes insípida.

tación de la adenohipófisis). Encontramos 1 caso de DI central familiar por mutación en el gen de la vasopresina (AVP-NFII) con herencia autosómica dominante (*p.glu108X*). En el período neonatal una paciente prematura inició una DI permanente tras una meningitis.

DISCUSIÓN

La diabetes insípida (DI) central puede ser la primera manifestación de una afectación orgánica. Al igual que en otras series publicadas, la causa orgánica más frecuente de DI es la tumoral y dentro de este grupo, la HCL es la neoplasia más común. Los pacientes con HCL tienen un riesgo de desarrollar una DI durante su evolución del 15% a los 5 años y 20% a los 15 años³.

En las formas idiopáticas, el diagnóstico se obtiene por exclusión tras descartar las causas conocidas de DI. A pesar de la mejoría en las técnicas de imagen y la utilización de otras pruebas complementarias como marcadores tumorales y estudio del LCR, existen pacientes en los que no podemos identificar una causa. Sin embargo no hay un consenso sobre el tipo de seguimiento a realizar en las formas idiopáticas, y no todas las series publica-

das realizan un control radiológico seriado, a pesar de que se ha descrito que entre el 30-50% de las formas idiopáticas serán reclasificadas como orgánicas.

Como factores de riesgo de asociación a organicidad en las DI idiopáticas se han propuesto: edad menor de 5 años, asociación de otros déficits de hormonas hipofisarias, engrosamiento del tallo hipofisario y/o disminución del tamaño de la adenohipófisis en RNM^{7,9}.

En nuestra serie, en los 3 casos clasificados inicialmente como idiopáticos, se ha podido esclarecer una causa orgánica durante un largo seguimiento, de hasta 35 meses. En relación con los factores de riesgo anteriormente expuestos, nuestros pacientes con DI idiopática presentaban una edad superior a los 5 años. En cuanto a la asociación de otros déficits de hormonas hipofisarias, uno de ellos había sido diagnosticado de déficit de hormona de crecimiento (GH) dos años antes y se encontraba en tratamiento sustitutivo con GH recombinante (rhGH) en el momento del diagnóstico de la DI. En los otros dos casos, el estudio hormonal de la adenohipófisis inicial resultó normal. El otro factor de riesgo descrito, el engrosamiento del tallo hipofisario se presentaba en todos los pacientes con patología tumoral

debida a HCL o germinomas, lo que supone un 28% del total de la serie.

En la literatura se describe que el engrosamiento del tallo puede encontrarse hasta en el 50% de pacientes con DI central, aunque no es específico de una determinada patología y puede variar con el tiempo, aumenta el riesgo de que se trate de una forma orgánica^{5,10}. Se ha descrito que en los casos de engrosamiento del tallo la evolución puede ser variable. En un 30% de los casos, el tamaño del tallo puede no modificarse; entre 30-50% de casos reducirse, y en un 10-20% aumentarse³. Su presencia además se asocia a una mayor prevalencia de otros déficits de la adenohipofisis, entre un 30-50% de casos versus al 10% de casos con tallo hipofisario normal⁵.

Cabe resaltar que este engrosamiento puede verse también entre el 50-70% de pacientes con HCL durante su evolución, y entre el 70-100% de los casos de germinomas³.

Asimismo la falta de señal de hiperintensidad en la RMN propia de la hipófisis posterior, es un hallazgo común e inespecífico observado en la DI de cualquier etiología pero no permite descartar la existencia de un tumor oculto¹¹.

En los casos de DI central de origen no filiado estaría indicado realizar una biopsia del tallo hipofisario en las siguientes circunstancias: un engrosamiento del tallo superior a 6.5-7 mm, aumento del volumen de la adenohipofisis o afectación del tercer ventrículo¹².

En nuestra serie, dos casos de DI idiopática tenían alteración en la beta-hCG en sangre o LCR. Aunque se ha descrito que su elevación aumenta la probabilidad de diagnóstico de un germinoma, los valores normales de beta-hCG no permiten descartar esta causa.

La determinación de anticuerpos anti-ADH se postula como un criterio en los casos de formas de DI idiopáticas que permitiría orientar hacia una causa autoinmune, pero como limitación a nuestro trabajo no disponemos de anticuerpos anti ADH en nuestros pacientes. Cabe mencionar que la medición de dichos anticuerpos no está disponible de forma generalizada y su determinación en plasma no es específica de neurohipofisitis, encontrándose también en plasma de pacientes con HCL o germinomas, por lo que ante su positividad deberíamos realizar también pruebas de neuroimagen^{13,14}.

CONCLUSIONES

Dado que la causa más frecuente de DI central es la tumoral, que la diabetes insípida central es la pri-

mera y única manifestación de una afectación orgánica en la mitad de nuestros pacientes y que en las formas idiopáticas, el diagnóstico se obtiene por exclusión, recomendamos un seguimiento con neuroimagen cada 6 meses durante los 2 primeros años, posteriormente anual para identificar procesos orgánicos asociados.

Referencias Bibliográficas

1. Robinson A, Verbalis J. Posterior pituitary gland. En: Kronenberg H, et al, editores. Williams Textbook of Endocrinology. 11ª ed. Philadelphia: Saunders, Elsevier; 2008. p.263-287.
2. Hensen J, Buchfelder M. The posterior pituitary and its disease. En: Pinchera A, editor. Endocrinology and Metabolism. New York: McGraw-Hill; 2001. p.99-115.
3. Di Iorgi N, Napoli F, Allegri A, Olivieri I, Bertelli E, Gallizia A et al. Diabetes Insipidus-- Diagnosis and Management. Horm Res Paediatr 2012; 77: 69-84.
4. Pivonello R, De Bellis A, Faggiano A, Di Salle F, Petretta M, Di Somma C et al. Central Diabetes Insipidus and Autoimmunity: Relationship between the occurrence of antibodies to immunological, and radiological features in a large cohort of patients with central diabetes insipidus of known and unknown etiology. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88: 1629-1636.
5. Maghnie M, Cosi G, Genovese E, Manca-Bit-Ti ML, Cohen A, Zecca S et al: Central diabetes insipidus in children and young adults. N Engl J Med 2000; 343: 998-1007.
6. Babey M, Kopp P, Robertson GL. Familial forms of diabetes insipidus: clinical and molecular characteristics. Nat Rev Endocrinol. 2011; 7: 701-714.
7. 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.
8. Bajpai A, Kabra M, Menon PSN. Central diabetes insipidus: Clinical profile and factors indicating organic etiology in children. Indian Pediatr. 2008; 45: 463-468.
9. Al-Agha AE, Thomsett MJ, Ratcliffe JF, Cotterill AM, Batch JA. Acquired central diabetes insipidus in children: a 12-year Brisbane experience. J Paediatr Child Health. 2001; 37: 172-175.
10. Lupi I, Manetti L, Raffaelli V, Lombardi M, Cosottini M, Iannelli A et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hypophysitis: A short review. J Endocrinol Invest. 2011; 34: e245-e252.
11. Leger J, Velasquez A, Garel C, Hassan M, Czernichow P. Thickened pituitary stalk on magnetic resonance imaging in children with central diabetes insipidus. J Clin Endocrinol Metab. 1999; 84: 1954-1960.

12. Maghnie M, Villa A, Arico M, Larizza D, Pezzotta S, Beluffi G et al. Correlation between magnetic resonance imaging of posterior pituitary and neurohypophyseal function in children with diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 795-800.
13. Ghirardello S, Garre ML, Rossi A, Maghnie M. The diagnosis of children with central diabetes insipidus. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2007; 20: 359-375.
14. Maghnie M, Ghirardello S, De Bellis A, di Iorgi N, Ambrosini L, Secco A et al. Idiopathic central diabetes insipidus in children and young adults is commonly associated with vasopressin-cell antibodies and markers of autoimmunity. *Clin Endocrinol*. 2006; 65: 470-478.