Rev Esp Endocrinol Pediatr 2013; Volumen 4. Número 1
doi: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2013.Jun.172

# Germinoma oculto como causa de diabetes insípida central

Paula Rodríguez-Cantón Pascual[1], Carmen Paola García Blanes[2], José Juan Alcón Saez[3]

[1]*Servicio de Pediatría. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. Valencia.*
[2] *Servicio de Pediatría. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. Valencia.*
[3]*Endocrinología Pediátrica. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. Valencia.*

## Resumen

La Diabetes insípida central es un trastorno de etiología heterogénea en el que los tumores de células germinales suponen cerca del 8%. Para su diagnóstico es fundamental la realización de Resonancia magnética (RM) cerebral. Los hallazgos más frecuentemente encontrados son engrosamiento del tallo hipofisario y/o una atenuación de la señal en neurohipófisis. Presentamos un caso clínico en el que la utilización de RM seriadas a lo largo del seguimiento del paciente y sobretodo la determinación de marcadores tumorales en líquido cefalorraquídeo, fueron cruciales a la hora del establecer el diagnóstico definitivo.

Palabras clave: Diabetes insípida central, Germinoma oculto, marcadores tumorales, engrosamiento tallo hipofisario.

## *Ocult germinoma as a cause of central diabetes insipidus*
## *Abstract*

*Central diabetes insipidus is a rare disorder with heterogeneous etiologies, in which germinal cells tumors represent the 8 per cent of the original causes. Brain MRI is fundamental for the diagnosis. The principal findings in MRI are the neurohypophysis signal attenuation and the pituitary stalk thickening. We report a case in which the use of brain MRI during the follow-up and, overall, the determination of tumor makers in cerebrospinal fluid, were definitive for the correct diagnosis.*

*Key Words: Central diabetes insipidus, Occult Germinoma, tumor makers, pituitary stalk thickening*

Correspondencia:
Paula Rodríguez-Cantón Pascual.
Servicio de Pediatría.
Consorcio Hospital General Universitario de Valencia.
Avda. Tres Cruces nº2. 46014 Valencia.
Tel. 617738626.
E-mail: paurcpascual@gmail.com
E-mail: paucanton@hotmail.com

## INTRODUCCIÓN

La diabetes insípida (DI), es una enfermedad infrecuente producida bien por la falta absoluta o relativa de secreción de ADH (diabetes insípida central) o bien por su falta de acción en el órgano diana (nefrogénica). En niños es más frecuente la diabetes insípida nefrogénica (DIN) de causa adquirida[(1)]. De las formas congénitas de DIN el 90% son trastornos ligados al cromosoma X[(2)].

La diabetes insípida central (DIC), por su parte, puede ser esporádica (más frecuente) o familiar. La DIC es familiar en un 5% de los casos, por mutaciones o deleciones en el gen que codifica la ADH, situado en el cromosoma 20[(3, 4)].

Son causas de DIC esporádica cualquier patología que dañe el eje hipotálamo- hipofisario: metástasis de carcinomas pulmonares, de mama o gastrointestinales, leucemias y linfomas; Los traumatismos craneoencefálicos pueden originar DIC permanente o transitoria, así como la cirugía y la radioterapia que afecte a la región selar, los procesos hipóxicos e isquémicos de sistema nervioso central o infiltrativos como histiocitosis X, la sarcoidosis o la granuloma-


Enviado a Revisar: 1 Abr. 2013 | Aceptado el: 5 Jun. 2013

tosis de Wegener, infecciosos, tales como citomegalovirosis, toxoplasmosis, tuberculosis, encefalitis viral y meningitis bacteriana, malformaciones congénitas como la displasia septoóptica [2].

Los pacientes con diabetes insípida presentan una osmolaridad plasmática elevada y una baja osmolaridad urinaria. El test de deprivación acuosa + desmopresina servirá para el diagnóstico diferencial entre DIC y DIN, así como la medición de los niveles de vasopresina. Una vez llegados al diagnóstico de DIC es mandatorio la realización de RMN cerebral para descartar lesiones en el eje hipotálamo hipofisario. El tumor más frecuentemente encontrado es el craneofaringioma [5], seguido de germinomas.

Los hallazgos radiológicos más frecuentes son la ausencia de señal en neurohipófisis [6-8] y el engrosamiento del tallo hipofisario [9], considerado como tal un diámetro mayor de 2mm [10], dicho engrosamiento está presente en una tercera parte de los niños con DIC y puede ser la primera manifestación radiológica de un germinoma (15%) [11]. Cambios en el tamaño tanto de adenohipófisis como del tallo pueden ser observados durante los primeros 2 ó 3 años de seguimiento, para posteriormente permanecer estable [12]. Ante el hallazgo de tal ensachamiento habrá que repetir la RMN cada 3-6 meses y si se hace mayor de 1,7 mm o se afecta la adenohipófisis o el tercer ventrículo podría estar indicada la biopsia.

Por último los germinomas supraselares generalmente asocian disfunciones hipotálamo/hipofisarias que incluyen diabetes insípida, hipopituitarismo y retraso en el desarrollo sexual, al igual que los germinomas de la región pineal, sin embargo si estos tumores embrionarios secretan hCG estimularán a las células de Leydig para la producción de testosterona enmascarando así el hipogonadismo hipogonadotropo. El incremento de la producción testicular de testosterona es el resultado de la exposición prolongada a la acción de hCG [13].

Así pues, como en el caso clínico que presentamos a continuación, el estudio de hormonas sexuales y la determinación de marcadores tumorales, en especial (ßHCG) tanto en sangre como en líquido cefalorraquídeo (LCR) en asociación con la neuroimagen, serán determinantes para el diagnóstico etiológico de éstos pacientes.

## CASO CLÍNICO

Paciente varón de 11 años remitido a endocrinología pediátrica para estudio por presentar poliuria y polidipsia (8-10l/día) de aproximadamente 5 meses de evolución. Refieren ingesta hídrica de 11 litros en las últimas 24 horas, con diuresis de 9 litros. Vómitos ocasionales que atribuyen a la sobreingesta de líquidos. Nicturia, despertándose 4-5 veces/noche para beber y orinar. No refiere cefaleas, alteraciones visuales ni cambios destacables de comportamiento o pérdida de peso en los últimos meses.

Antecedentes personales y familiares: No contributorios. No antecedentes familiares de polidipsia ni diabetes insípida.

Exploración inicial:

Peso: 42 kg (p75). Talla: 140 cm (p25/50) Tª 36,1ºC TA:94/48 mmHg.

Exploración física: normal, sin hallazgos de significación clínica.

Pruebas complementarias al ingreso:

Hemograma con normalidad de las tres series; Bioquímica: Glucosa: 95mg/dl, urea 26 mg/dL, creatinina 0,79 mg/dL, Na 136 mEq/L, K 4,2 mEq/L, Cl 104 mmol/L.

pH 7,35, pCO2 47,5 mmHG, pO2 41,6, HCO· 25,7, Eb 0,4.

RX tórax: sin hallazgos patológicos.

Durante su ingreso se confirma poliuria presentando diuresis de 10ml/kg/hora. Ante la sospecha clínica de diabetes insípida, se realiza test de deprivación hídrica y desmopresina con adecuada respuesta antidiurética confirmando diagnóstico de diabetes insípida central:

Test de deprivación hídrica y desmopresina (DDAVP):

BASAL (tras 6,5 horas de deprivación): Osmolaridad plasmática (Osmp.) 301 mOsmol

osmolaridad urinaria (Osmu) 140 mOsmol. Cociente Osmu/Osmp: 0.46 (<1).

Iones: Na 141 mEq/L, K 5.6 mEq/L, Cl 105 mmol/l, acido úrico 4,5 mg/dL.

Controles seriados de osmolaridad urinaria tras administración de DDAVP (30 microgramos):

– 1ª Orina post DDAVP: 411 mOsmol
– 2ª Orina post DDAVP: 427 mOsmol
– 3ª Orina post DDAVP: 501 mOsmol
– 4º Orina post DDAVP: 499 mOsmol

Osmolaridad plasmática al final de la prueba: 302 mOsmol.

Cociente Osmu/Osmp: 1,6 (aumento>50% previa administración DDAVP).

Iones: Na 142 mEq/L, K 4,4 mEq/L, acido úrico 5.1 mg/dL, Cr 0,78 mg/dl,Urea 24mg/dL.

Se realiza RMN cerebral en la que se identifica tallo hipofisario centrado, discretamente engrosado con captación homogénea de contraste con neurohipófisis no visulalizable (Figura 1).

Estudio hormonal hipofisario normal, se descartan tanto por ausencia de sintomatología compatible como por pruebas complementarias (serie ósea completa, radiografía tórax, estudio función hipofisaria..) la sarcoidosis, histiocitosis e hipofisitis linfocitaria. Marcadores tumorales (ßHCG y alfa-fetoproteína) negativos.

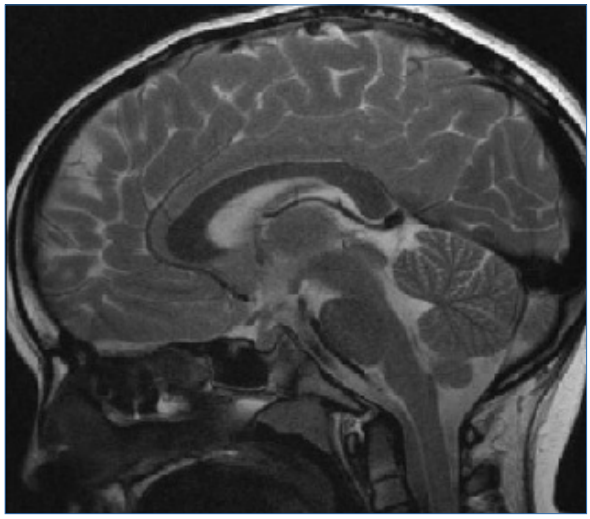

Figura 1. RM al diagnóstico, discreto engrosamiento del tallo, ausencia de visualización de neurohipófisis.

Con el diagnóstico de DIC de causa desconocida se continúa su seguimiento en consultas externas, con adecuado control clínico con desmopresina oral. Se realizan controles analíticos bioquímicos, hormonales y tumorales con resultados repetidamente normales.

A lo largo de su seguimiento son practicadas RNM semestrales en las que se aprecia leve engrosamiento del tallo que pasa de 3.9 a 5.8 mm de diámetro máximo en un periodo de 18 meses, sin evidenciarse lesiones tumorales primarias (Figura 2).

A los 12,9 años con una EO de 12.5 años presenta inicio de desarrollo sexual (Estadío 2-3 Tanner), con aumento de longitud del pene y con volumen testicular de 2 cc., presentando unas cifras de FSH/LH indetectables y una testosterona de 1.45 ng/ml (elevada para el desarrollo testicular).

Ante la discordancia clínico-analítica se repite analítica, objetivándose FSH y LH < 0.2 mcUI/ml con testosterona de 4.5 ng/ml y ßHCG en suero de 35 mUI/ml (VN <5). (Anteriormente siempre negativas).

Con el alto índice de sospecha de tumor de células germinales secretor de ßHCG se solicita nueva RNM en la que persiste el leve engrosamiento del tallo sin evidenciarse imagen sugestiva de lesiones ocupantes de espacio (LOE). Se realiza punción lumbar para detección de ßHCG en LCR con resultado: 100 mUI/ml.

Con estos resultados y con el diagnóstico de germinoma oculto es remitido al centro de referencia donde se inicia tratamiento con radioterapia y quimioterapia.

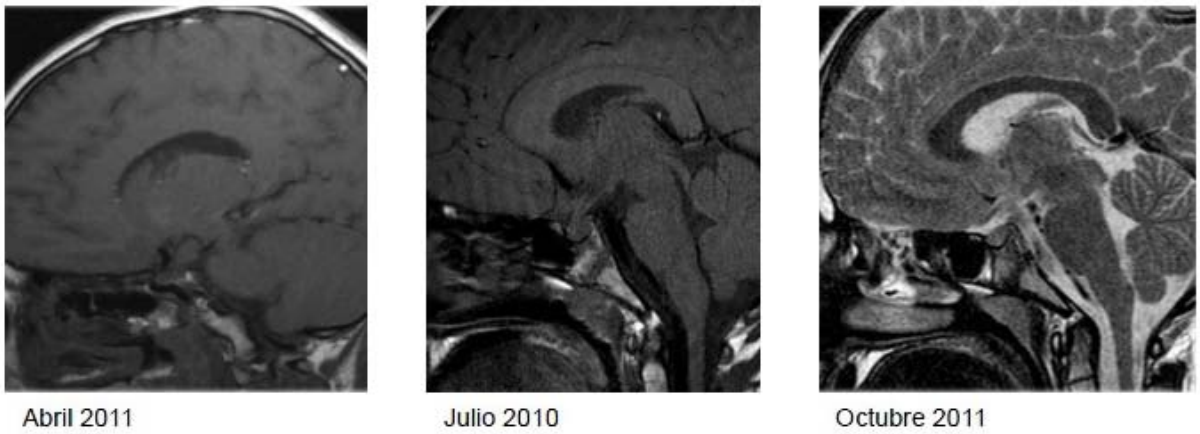


Figura 2. Resonancias magnéticas realizadas durante un periodo de 18 meses, se aprecia leve engrosamiento del tallo de 3.9 a 5.8 mm, ausencia de hiperintensidad en neurohipófisis, sin evidenciarse lesiones tumorales primarias.

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La Diabetes insípida central es un patología poco frecuente que aparece como consecuencia de diferentes etiologías entre las que se incluyen malformaciones, enfermedades autoinmunes, infiltrativas (neoplasias o histicocitosis), traumatismos o alteraciones genéticas.

La DIC idiopática es un diagnóstico de exclusión que supone el 15-30% de las DIC. Se han descrito alteraciones de la autoinmunidad en pacientes diagnosticados de DIC idiopática [14,15].

Los tumores intracraneales de células germinales (TCG) representan el 7,8% de los tumores primarios cerebrales pediátricos. Los TCG del sistema nervioso central constituyen el 2% de las neoplasias intracraneanas que surgen antes de los 20 años; aparecen a menudo en niños con una edad promedio de 12 años [16].Las localizaciones predominantes son la región pineal (51%) y la supraselar (30%). Otras localizaciones son la región ganglio-basal y el hipotálamo.

Clínicamente se presentan como diabetes insípida, pudiendo presentar un rápido desarrollo de caracteres sexuales secundarios, con cifras de testosterona elevadas para el desarrollo testicular y las cifras de gonadotropinas disminuídas.

El diagnóstico etiológico precoz es esencial para el futuro tratamiento, El engrosamiento del tallo hipofisario (aunque no es exclusivo) puede ser el único hallazgo, pudiendo preceder durante mucho tiempo a la aparición de la lesión.

La determinación de ßHCG en LCR puede ayudar al diagnóstico, pudiendo ser positiva incluso un año antes de la evidencia radiológica, por lo que debe recomendarse su realización en los pacientes con DIC y engrosamiento del tallo [17].

Tras la realización a lo largo del seguimiento de nuestro paciente de las pruebas complementarias que se mencionan y con el diagnóstico de sospecha de Germinoma oculto se remite al paciente al hospital de referencia para valoración y realización de biopsia por parte de Oncología pediátrica y Neurocirugía quienes consideran las pruebas realizadas suficientes para el diagnóstico y deciden iniciar por tanto el tratamiento prescindiendo de biopsia.

Nosotros recomendamos la realización de RMN seriadas cada 6 meses y en el caso de apreciarse engrosamiento del tallo hipofisario realizar estudio de LCR para la determinación de BHCG, con el fin de descartar o confirmar la existencia de un tumor de células germinales incluso antes de que sea físicamente objetivable en las pruebas de imagen, adelantándonos así a la formación de lesiones ocupantes de espacio con el compromiso vital que eso supone y mejorando así el pronóstico de éstos pacientes (Figura 3).

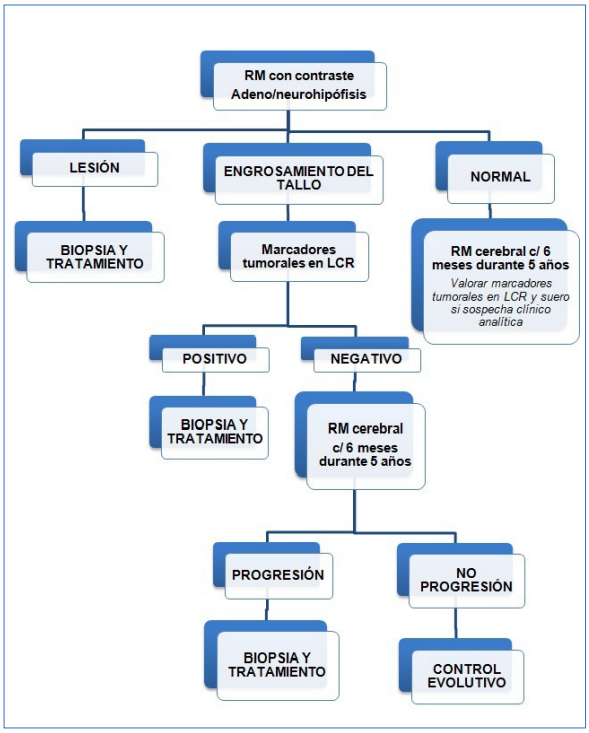


Figura 3. Algoritmo diagnóstico ante diabetes insípida central, modificado de Sudha et al (17).

## Referencias Bibliográficas


1. Garima Mishra G. Chandrashekhar SR. Management of diabetes insipidus in children. Indian J Endocrinol Metab 2011; 15(Suppl3): S180-S187.
2. Ranadive SA, Rosenthal SM. Pediatric disorders of water balance. Endocrinol Metab Clin North Am 2009; 38: 663-72.
3. García EJ. Diabetes insípida. Endocrinología Pediátrica Protocolos diagnostico terapeuticos pediatria. 2011; 1:1:44-53.
4. Bichet G. Genetics and diagnosis of central diabetes insipidus. Annals d'Éndocrinologie 2012; (73) 117-127.
5. Charles A. Sklar. Craniopharyngioma: Endocrine Abnormalities at Presentation. Pediatr Neurosurg 1994; 21 (Suppl 1): 18-20.
6. Maghnie M, di Lorgi N. Bernasconi S. Genetic forms of central diabetes insipidus. In: Deal C, editor. London, Rimedica: MRI in congenital hypopituitarism 2007; 99-109.
7. Ghirardello S, Garrè ML, Rossi A, Maghnie M. The diagnosis of children with central diabetes insipidus. J Pediatr Endocrinol Metab 2007; 20(3):359-75.

8. Lee YJ. Lin JC. Shen EY. Liang DC. Wong TT. Huang FY. Loss of visibility of the neurohypofisis as a sign of central diabetes insipidus. Eur J Radiol 1995; 15;21 (2): 145-7.
9. Craig A. Alter. Bilaniuk L. Utility of magnetic resonance imaging in the evaluation of the child with central diabetes insipus. J Pediatr Endocrinol Metab 2002; (15): 681-7.
10. 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(6):1954-60.
11. Czernichow P, Garel C, Leger J. Thickened pituitary stalk on magnetic resonance imaging in children with central diabetes insipidus. Pediatric Endocrinology and Diabetes Unit, Hôpital Robert-Debré, Paris, France. 2000; 53 Suppl 3: 61-4.
12. X. Lou, L. Ma, F.-L. Wang, Z.-P. Tang, H. Huang, Y.-Q. Cai, E.-H.-C. Wong Susceptibility-Weighted Imaging in the Diagnosis of Early Basal Ganglia Germinoma. Br J Radiol 2009; 30.
13. Isa S H Md. Wong M. Khalid BAK. Masking of Central Diabetes Insipidus and Hypogonadotrophic Hypogonadism by Germ Cell Tumour in Suprasellar - Pineal Region. Med J Malaysia 2006; 61(5):630-2.
14. Hannon MJ, Orr C, Moran C, Behan LA, Agha A, Ball SG, C. J. Thompson CJ. Anterior hypopituitarism is rare and autoimmune disease is common in adults with idiopathic central diabetes insipidus. Clinical Endocrinology 2012; (76): 725-728.
15. Hannon MJ. Orr C. Moran C. Behan LA. Agha A. Ball SG. Thompson CJ.. Anterior hypopituitarism is rare and autoimmune disease is common in adults with idiopathic central diabetes insipidus. Clinical Endocrinology. 2012; (76): 725-8.
16. Rasalkar D D, Chu WCW, Cheng FWT, Paunipagar BK, Shing MK, Li CK. Atypical location of germinoma in basal ganglia in adolescents: radiological features and treatment outcomes. Br J Radiol 2010; 83.
17. Sudha L. Mootha. Anthony J. Barkovich, Melvin M. Grumbach et al. Conte F. Idiopathic Hypothalamic Diabetes insipidus, Pituitary Stalk Thickening, and the Occult Intracranial Germinoma in Children and Adolescents. J Pediatr Endocrinol Metab 1997; 82(5):1362-7.