

Diabetis insípida associada a holoprosencefàlia

Laia Martínez-Mitjana¹, Jorgina Vila¹, Victoria Rello-Saltor¹, Marc Tobeña-Rué¹, Ángel Sánchez-Montañez²,
María Clemente-León³

¹ Unitat d'Hospitalització Pediàtrica i ³ Unitat d'Endocrinologia Pediàtrica, Servei de Pediatria. ² Unitat de Radiologia Pediàtrica. Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus. Barcelona

RESUM

Introducció. L'holoprosencefàlia és una malformació congènita greu que compromet estructures cerebrals situades a la línia mitjana. Per la seva localització, l'hipotàlem i la hipòfisi són estructures afectades sovint en aquesta entitat. La seva disfunció pot provocar trastorns de l'homeòstasi i endocrinopaties com l'adipsia i la diabetis insípida.

Cas clínic. Es presenta el cas d'una nena de 6 anys diagnosticada d'holoprosencefàlia als 9 mesos de vida. Consulta per somnolència i febre de 48 hores d'evolució i en l'exploració presenta signes de deshidratació. La mare refereix que no reclama ingesta hídrica tot i trobar-se deshidratada. Analíticament destaca deshidratació hipernatrèmica greu amb disfunció renal. A les 72 hores d'ingrés, després d'haver corregit les diselectrolitèmies i amb la pacient normohidratada, reapareix la hipernatremia amb poliúria i osmolalitat urinària disminuïda. Es fa un test de desmopressina que confirma la sospita diagnòstica de déficit d'hormona antidiurètica associat a adipsia. S'instaura tractament amb desmopressina i restricció hídrica amb el qual s'assoleix un bon control hidroelectrolític que es manté en controls posteriors.

Comentaris. Els pacients amb holoprosencefàlia tenen risc de presentar endocrinopaties per disfunció hipotalamohipofisària. Per aquest motiu cal buscar-les activament en cas de presentar-se la clínica clàssica de poliúria, hipernatremia i hipoosmolalitat urinària.

Paraules clau: Holoprosencefàlia. Diabetis insípida, neurogènica. Deamino arginina vasopressina.

DIABETES INSÍPIDA ASOCIADA A HOLOPROSENCEFALIA

Introducción. La holoprosencefalia es una malformación congénita grave que compromete estructuras cerebrales situadas en la línea media. Por su localización, el hipotálamo y la hipófisis son estructuras frecuentemente afectadas en esta entidad. Su disfunción puede generar trastornos de la homeostasis y endocrinopatías como la adipsia y la diabetes insípida.

Caso clínico. Se presenta el caso de una niña de 6 años diagnosticada de holoprosencefalia a los 9 meses de vida. Consulta por somnolencia y fiebre de 48 horas de evolución y en la exploración física destacan signos de deshidratación. La madre refiere que no re-

clama ingesta hídrica pese a encontrarse deshidratada. Analíticamente destaca deshidratación hipernatrémica grave y disfunción renal. A las 72 horas de ingreso, corregidas las diselectrolitemias y encontrándose la paciente normohidratada, reaparece hipernatremia asociando poliuria e hipoosmolalidad urinaria. Se realiza un test de desmopresina que confirma la sospecha diagnóstica de déficit de hormona antidiurética asociado a adipsia. Se instaura tratamiento con desmopresina y restricción hídrica, alcanzando un buen control hidroelectrolítico que mantiene en controles posteriores.

Comentarios. Los pacientes con holoprosencefalia tienen riesgo de presentar endocrinopatías por disfunción hipotálamo-hipofisaria. Por ese motivo es necesario buscarlas activamente en caso de presentarse la clínica clásica de poliuria, hipernatremia e hipoosmolalidad urinaria.

Palabras clave: Holoprosencefalia. Diabetes insípida, neurogènica. Deamino arginina vasopressina.

DIABETES INSIPIDUS ASSOCIATED WITH HOLOPROSENCEPHALY

Introduction. Holoprosencephaly is a severe developmental defect that compromise midline brain structures. Due to their location, the hypothalamus and the hypophysis are frequently involved in this illness. Their dysfunction can lead to homeostatic and endocrine disorders such as thirst disturbances and diabetes insipidus.

Case report. Herein we report the case of a 6-year-old girl who was diagnosed with holoprosencephaly at 9 months old. She presented with a 48-hours history of somnolence and fever with signs of dehydration on examination. Her mother stated that despite being dehydrated, she did not demand water intake. Laboratory evaluation revealed a severe hypernatremic dehydration with renal impairment. Seventy-two hours after admission, having successfully attained fluid and electrolyte correction, she presented hypernatremia with polyuria and urine hypoosmolality. A desmopressin test was performed confirming the suspected diagnosis of antidiuretic hormone deficiency and adipsia. She responded well to desmopressin treatment and fluid restriction with restoration of serum electrolytes, which remained within acceptable limits at follow-up.

Discussion. Children with holoprosencephaly are at risk for endocrine disorders related to hypothalamic-pituitary dysfunction. It is important to rule out these disturbances if they present with the classic triad of hypernatremia, polyuria and urine hypoosmolality.

Key words: Holoprosencephaly. Diabetes insipidus, neurogenic. Deamino arginine vasopressin.

Part d'aquest treball ha estat objecte de presentació en qualitat de comunicació breu en la 25a Reunió Anual de la Societat Catalana de Pediatria (Barcelona, maig 2019).

Correspondència: Laia Martínez Mitjana
Servei de Pediatria. Hospital Universitari Vall d'Hebron
Pg. Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona
laia.martinez@vhebron.net

Treball rebut: 01.02.2022
Treball acceptat: 22.10.2021

Martínez-Mitjana L, Vila J, Rello-Saltor V, Tobeña-Rué M, Sánchez-Montañez A, Clemente-León M.
Diabetis insípida associada a holoprosencefàlia.
Pediàtr Catalana. 2022;82(1):22-5.

Introducció

L'holoprosencefàlia (HPE) és una malformació congènita greu del sistema nerviós central, conseqüència de la separació incompleta del prosencèfal que té lloc en una fase precoç de l'embriogènesi, concretament en la cinquena setmana de gestació. Es descriuen tres graus de gravetat d'aquesta entitat en funció de la morfologia hemisfèrica. De més a menys greu, es descriuen la forma alobar (absència total de separació dels hemisferis), la forma semilobar (absència de separació limitada a la part anterior dels hemisferis) i la forma lobar (separació completa dels hemisferis amb fusió de les estructures més ventrals del neocòrtex frontal)¹. Es presenta sovint associada a malformacions craniofacials i aquestes tenen una bona correlació amb la gravetat de les malformacions cerebrals². El pronòstic vital dependrà del grau de malformació cerebral i facial, així com de la presència d'altres factors, com ara l'associació a síndromes congènites i/o l'afectació d'altres òrgans vitals. Les formes més greus o alobars tenen un mal pronòstic vital en edats precoces, mentre que les formes més lleus poden viure fins a l'edat adulta amb un espectre molt variable de manifestacions clíniques³. A nivell neurològic associa retard en el desenvolupament psicomotor i cognitiu, crisis convulsives i espasticitat. L'afectació d'estructures situades a la línia mitjana, com l'hipotàlem i la hipòfisi, justifica la presentació freqüent de trastorns endocrinològics, entre els quals el més habitual és la diabetis insípida (DI)⁴. Tanmateix, els nuclis hipotalàmics tenen un paper crític en el manteniment i la regulació d'importants funcions corporals com el son, la temperatura, la gana i la set. En els infants afectats d'HPE, aquestes funcions poden estar alterades, i presentar inestabilitat tèrmica, alteracions en el control de la set i/o alteració del cicle son-vigília⁴.

Es presenta el cas d'una nena diagnosticada d'HPE a la qual s'associa DI i afectació del centre de la set.

Cas clínic

Nena de 6 anys, nascuda a Veneçuela i arribada a Catalunya 6 mesos abans de la primera consulta a urgències. Diagnosticada als 9 mesos de vida d'HPE semilobar arran d'un estudi de retard psicomotor i microcefàlia. Com a conseqüència presenta tetraparèsia espàstica, retard psicomotor, hipoacúsia neurosensorial dreta, crisis comicials en tractament antiepilèptic i disregulació tèrmica central. Fins al moment no s'havien estudiat ni detectat alteracions endocrinològiques ni hidroelectrolítiques.

Consulta a urgències per febre i somnolència de 48 hores d'evolució. En l'anamnesi dirigida, la mare refereix que ha d'insistir a la pacient per a la ingesta hídrica i que la diuresi ha estat escassa les últimes hores. En l'exploració física destaca taquicàrdia (130 bpm), tensió arterial de 83/63 mmHg i febre; sequedat de mucosa oral, pal·lidesa mucocutània, Glasgow de 14-15

(ocular 4 punts, verbal 5 punts i motor 5-6 punts); la resta de l'exploració és normal. El pes es de 14 kg (-2,8 DE) i la talla de 104 cm (-3 DE).

Anàliticament, en sang destaquen un sodi de 174 mmol/L, una osmolalitat de 372 mOsm/kg i una funció renal alterada (urea 53 mg/dl, creatinina 1,03 mg/dl i estimació del filtrat glomerular segons CKD-EPI de 86,3 ml/min/1,73 m²) amb un sodi en orina de 163 mmol/L i una osmolalitat urinària de 791 mOsm/kg.

Davant el diagnòstic de deshidratació hipernatrèmica, s'ingressa.

S'inicia rehidratació endovenosa amb normalització progressiva de la natrèmia i de la disfunció renal en les primeres 48 hores, mantenint una diuresi d'1,5-2 cc/kg/hora en aquest període.

A partir del tercer dia d'ingrés, un cop normalitzades la funció renal i les alteracions electrolítiques i amb la pacient normohidratada, se suspèn la seroteràpia endovenosa. En les hores posteriors presenta poliúria progressiva fins a 6 cc/kg/hora, acompanyada d'hipernatrèmia fins a 154 mmol/L, sodi en orina de 58 mmol/L i osmolalitat urinària de 286 mOsm/kg, amb una ingesta hídrica menor a 500 cc al dia.

Davant la sospita de dèficit parcial d'hormona anti-diurètica associada a disregulació del centre de la set secundaris a la malformació del sistema nerviós central, es fa test de desmopressina (Taula I). Després d'administrar 2,5 mcg de desmopressina (DDAVP) intranasal s'obté un augment del 49% de la xifra d'osmolalitat urinària. Considerant la resposta a la DDAVP com a positiva, s'estableix el diagnòstic de DI central amb adípsia associada. La resta d'hormones de l'eix hipotalamohipofisiari resulten dins la normalitat: TSH 2,563 mUI/l (valor normal 0,640-6,270 mUI/L), T4 lliure 1,09 ng/dl (valor normal 0,80-1,76 ng/dl), IGF-1 66,62 ng/ml (-1,2 DE), cortisol 27,06 mcg/dl (valor normal 5,27-22,45 mcg/dl) i ACTH 63,06 pg/ml (valor normal 4,7-48,8 pg/mL). S'accepten els valors lleument elevats d'ACTH i cortisol com a congruents

TAULA I

Test de resposta a l'administració de desmopressina

	Paràmetres	Abans de l'administració de desmopressina (0 hores)	Després de l'administració de desmopressina (+2 hores)	Variació absoluta	Variació percentual (%)
Plasma	Sodi (mmol/L)	153	144	9	5
	Osmolalitat (mOsm/kg)	312	305	7	1.6
Orina	Sodi (mmol/L)	17	103	86	83
	Osmolalitat (mOsm/kg)	369	731	362	49

amb l'estat de deshidratació de la pacient en el moment de determinar-los.

Un cop establert el diagnòstic s'inicia el tractament amb DDAVP intranasal (2,5 mcg cada 24 hores) i posteriorment s'ajusta la dosi en funció de la ingesta hídrica, la diüresi i els controls de natrèmia plasmàtica. Tot i que a dia d'avui no s'ha registrat cap episodi d'hiper o hiponatrèmia, s'està plantejant la col·locació d'una sonda nasogàstrica i, segons l'evolució, un dispositiu més permanent com ara un botó gàstric per assegurar una ingesta hídrica correcta.

Discussió

Es presenta el cas d'una nena de 6 anys amb HPE i DI en què l'associació amb un trastorn del centre de la set amb una ingesta hídrica inferior a l'esperada suposa un autèntic repte tant per a l'aproximació diagnòstica com per al maneig terapèutic.

L'hipotàlem i la hipòfisi són dues estructures que tenen una localització rostral i medial des d'estadis molt precoços del desenvolupament cerebral. Aquesta característica anatòmica justifica l'elevada freqüència de trastorns de l'homeòstasi i endocrinopaties lligades a anomalies hipotalamohipofisiàries en pacients amb HPE. La manifestació clínica més freqüent és la DI, present en fins al 70% dels casos⁴. S'han descrit diversos mecanismes fisiopatològics per explicar-ne el desenvolupament en el context de l'HPE³⁻⁵. Un seria conseqüència d'un defecte estructural primari dels nuclis supraòrtic (SO) i paraventricular (PV) de l'hipotàlem en els quals es troben les neurones responsables de la producció de l'hormona arginina vasopressina (AVP). En aquest sentit, s'ha descrit que la gravetat de la DI es correlaciona amb el grau de no-separació hipotalàmica visualitzada per neuroimatge⁴⁻⁵. D'altra banda, s'han registrat casos de DI en pacients amb HPE en què els estudis de neuroimatge mostren integritat de les estructures hipotalàmiques i hipofisiàries⁴⁻⁵. Per explicar aquests casos s'ha proposat l'existència d'un dèficit funcional dels osmoreceptors hipotalàmics que impediria un funcionament normal dels nuclis PV i SO tot i conservar-ne l'anatomia⁴. En situacions fisiològiques, quan l'osmolalitat plasmàtica sobrepassa un llindar determinat, els osmoreceptors s'activen i estimulen tant el centre de la set situat a l'hipotàlem com els nuclis PV i SO per produir i alliberar AVP cap a l'infundíbul i la hipòfisi posterior. Si els osmoreceptors no funcionen correctament, es perd la capacitat tant de concentrar l'orina com d'estimular el mecanisme compensador dirigit pel centre de la set i consistent en l'augment de la ingesta d'aigua. En el cas descrit, l'RM cerebral (Fig. 1) no només corrobora el diagnòstic d'HPE semilobar, sinó que també mostra integritat anatòmica i de senyal de les estructures que formen l'eix hipotalamohipofític, fet que suggereix un defecte funcional dels osmoreceptors com a mecanisme fisiopatològic de la DI i de l'adipsia. La combinació de DI i adipsia dificulta el maneig terapèutic i augmenta el risc de patir diselectrolitèmies greus amb el conseqüent augment de la morbimortalitat⁶.

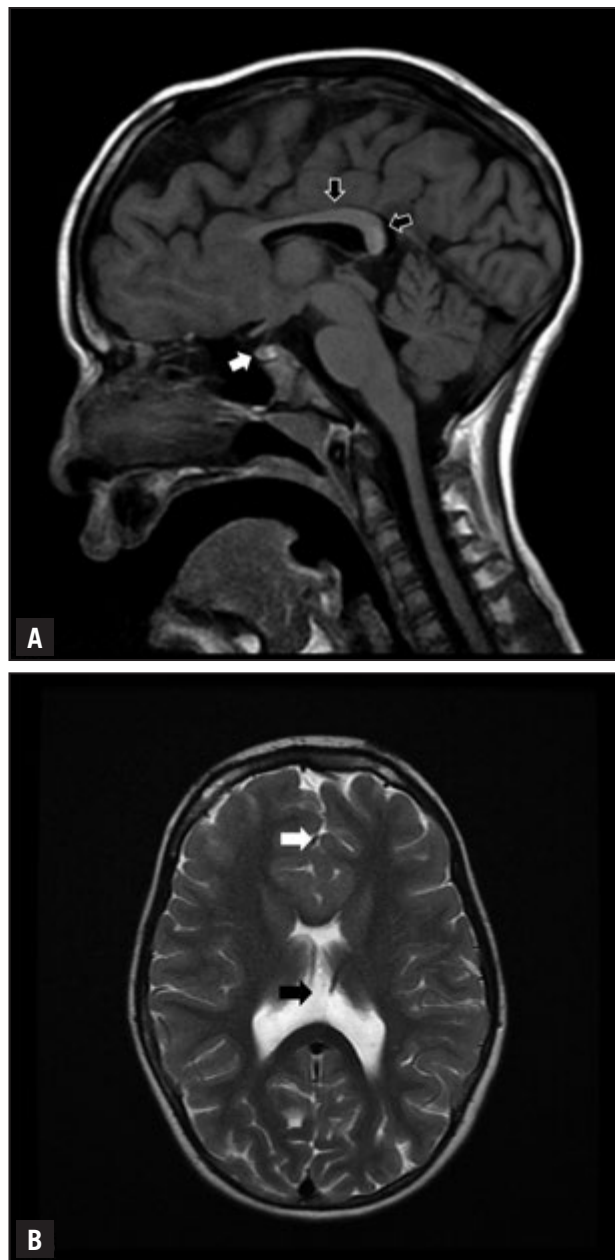


Fig. 1. Ressonància magnètica cerebral. A: imatge sagital potenciada en T1 que mostra disgenèsia del terç anterior del cos callós amb integritat de cos i espleni (fletxes negres). La neurohipòfisi manté la posició i l'hipersenyal característics (fletxa blanca). B: imatge transversal potenciada en T2 que mostra absència parcial de la fissura interhemisfèrica anterior (fletxa blanca) i absència completa del septe pel·lúcid (fletxa negra).

lògic de la DI i de l'adipsia. La combinació de DI i adipsia dificulta el maneig terapèutic i augmenta el risc de patir diselectrolitèmies greus amb el conseqüent augment de la morbimortalitat⁶.

La sospita diagnòstica de la DI associada a un trastorn del centre de la set en el cas descrit sorgeix de la reaparició de la hipernatrèmia associada a un augment del ritme miccional amb escassa demanda d'ingesta d'aigua. El primer pas en l'algorisme diagnòstic de la DI és confirmar la poliúria mitjançant una recollida d'orina. La poliúria en infants de l'edat de la pacient descrita es

defineix com un ritme diürètic superior a 40-50 ml/kg/dia⁷. Un cop confirmada, el graó diagnòstic següent consisteix a determinar la natrèmia i les osmolalitats plasmàtica i urinària. En aquest cas, la persistència de xifres d'osmolalitat plasmàtica > 300 mOsm/kg i de natrèmia > 145 mmol/L amb una osmolalitat urinària propera a 300 mOsm/kg estableix pràcticament el diagnòstic de DI, de manera que el pas següent és determinar la resposta a l'administració exògena d'AVP o desmopressina. Partint de les xifres inicials registrades, el test de desmopressina es considera positiu (Taula 1), tot i que amb un increment de l'osmolalitat urinària just inferior al 50%, fet que ens porta a pensar que el dèficit d'AVP és parcial. El trastorn de la set es va fer palès per l'absència de demanda d'aigua per la pacient malgrat mantenir xifres elevades d'osmolalitat plasmàtica.

El maneig de la DI es basa a mantenir l'homeòstasi hídrica i iònica assegurant una ingesta d'aigua balancejada en funció de les pèrdues de líquids. El tractament substitutiu amb desmopressina permet assolir aquests objectius a la vegada que disminueix la poliúria i, de forma secundària, la necessitat d'una ingesta hídrica abundant que pugui incomodar o dificultar el dia a dia dels pacients. En aquest cas, la gravetat de la presentació clínica inicial i la dificultat per a la ingesta hídrica justifiquen l'inici del tractament substitutiu des del moment diagnòstic. Pel que fa la dosificació, es recomana una dosi inicial per sota del rang terapèutic, titulant la dosi de forma lenta i gradual en funció de la resposta clínica i analítica⁷. El repte terapèutic que planteja aquest cas rau en la dificultat per assegurar una ingesta hídrica correcta tenint en compte el retard

psicomotor, la dificultat per a la deglució i, sobretot, el trastorn de la set associat. En aquests casos pot ser necessària la col·locació d'un dispositiu de nutrició enteral per assegurar la ingesta hídrica correcta.

L'experiència obtinguda d'aquest cas posa en relleu la importància de fer un cribatge d'endocrinopaties en pacients amb malformacions craniofacials de línia mitjana o HPE que presentin clínica compatible, però també en cas d'absència. Tanmateix, l'associació de diferents trastorns relacionats amb l'homeòstasi osmòtica, com ara la DI i l'adipsia, no només dificulten l'aproximació diagnòstica, sinó que també representen un autèntic repte pel que fa a l'abordatge terapèutic.

Bibliografia

1. Hahn JS, Barnes PD. Neuroimaging advances in holoprosencephaly: Refining the spectrum of the midline malformation. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2010;154(1):120-32.
2. Raam MS, Solomon BD, Muenke M. Holoprosencephaly: a guide to diagnosis and clinical management. *Indian Pediatr.* 2011;48(6):457-66.
3. Cohen MMJr. Holoprosencephaly: Clinical, anatomic, and molecular dimensions. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol.* 2006;76(9):658-73.
4. Hahn JS, Hahn SM, Kammann H, Barkovich AJ, Clegg NJ, Delgado MR, et al. Endocrine disorders associated with holoprosencephaly. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005;18(10):935-41.
5. Kourti M, Pavlou E, Rousso I, Economou I, Athanassiadou F. Holoprosencephaly and diabetes insipidus in a 3-month-old infant. *J Child Neurol.* 2008;23(1):118-20.
6. Arima H, Wakabayashi T, Nagatani T, Fujii M, Hirakawa A, Murase T et al. Adipsia increases risk of death in patients with central diabetes insipidus. *Endocr J.* 2014;61(2):143-8.
7. Ocaña R, Lechuga AM. Diabetes insípida. A: Cruz, M. *Tratado de pediatría* (4a ed.). Madrid: Ergon; 2002. p. 757-60.