

# Diabetes insípida central secundaria a un tumor pineal en una joven de 19 años. Reporte de caso y revisión de literatura

## Central diabetes insipidus secondary to a pineal tumor in a 19 year-old girl. Case report and literature review

Johana Vásquez Céspedes<sup>1</sup>, Natalia Jiménez Brenes<sup>2</sup>, Miguel Barboza Elizondo<sup>3</sup>, Juan I. Padilla Cuadra<sup>4</sup>, Katherine Escoe Bastos<sup>5</sup>

1. Médico Residente de Neurología. Hospital Dr. R.A. Calderón Guardia. Caja Costarricense de Seguro Social.

2. Médico General y Farmacéutica, Hospital Nacional Psiquiátrico, Caja Costarricense de Seguro Social.

3. Médico Asistente Especialista en Neurología, Sección de Neurociencias, Hospital Dr. R.A. Calderón Guardia, Caja Costarricense de Seguro Social.

4. Médico Asistente Especialista en Medicina Crítica y Cuidado Intensivo, Sección de Neurociencias, Hospital Dr. R. A. Calderón Guardia.

5. Médico Asistente Especialista en Neurocirugía, Sección de Neurociencias, Hospital Dr. R.A. Calderón Guardia, Caja Costarricense de Seguro Social.

Correspondencia: miguebarb17@hotmail.com

### Resumen

La diabetes insípida central es una enfermedad poco frecuente, que se caracteriza por la secreción inapropiada de la hormona arginina vasopresina, también conocida como hormona antidiurética. Esta alteración produce un síndrome caracterizado por poliuria y polidipsia, asociado con la producción de grandes cantidades de orina diluida. Su etiología es diversa, donde convergen numerosas condiciones que afectan al sistema hipotálamo-neurohipófisis. Se presenta el caso de una paciente adolescente, tratada en el Hospital Calderón Guardia, quien acudió con un cuadro de anorexia central, diabetes insípida y panhipopituitarismo, por un probable disgerminoma cerebral.

**Palabras clave:** diabetes insípida central, hormona antidiurética, anorexia central, disgerminoma cerebral.

### Abstract

Central diabetes insipidus is an uncommon condition due to inappropriate arginine-vasopressin hormone excretion, also known as antidiuretic hormone. This alteration leads to polyuria and polydipsia, which are related to high amounts of diluted urine. Its etiology is varied, and the final result is a condition that affects the hypothalamic-neurohypophyseal system. In this review it is presented the case of a teenage girl who was assessed at Dr. Calderón Guardia Hospital, with clinical features of central anorexia, central diabetes insipidus and panhypopituitarism, all of them caused by a probable brain dysgerminoma.

**Key words:** central diabetes insipidus, antidiuretic hormone, central anorexia, brain dysgerminoma.

### Introducción

La diabetes insípida central (DIC) es una enfermedad poco frecuente que se caracteriza por la secreción disminuida o ausente de la hormona arginina vasopresina (AVP), también conocida como hormona antidiurética (HAD). Esto produce un

síndrome caracterizado por poliuria y polidipsia, asociado a la producción de grandes cantidades de orina diluida.<sup>1,2,3</sup>

Su etiología es diversa, es el resultado final de un número de condiciones que afectan al sistema hipotálamo-neurohipófisis. Las causas más conocidas incluyen principalmente al germinoma, el

craneofaringioma, la histiocitosis de células de Langerhans, la respuesta inflamatoria local, las enfermedades autoinmunes o vasculares, el trauma resultante de una cirugía o un accidente, la sarcoidosis, metástasis en línea media, malformaciones cerebrales o craneales y en casos raros, defectos genéticos en la síntesis de vasopresina u HAD. Sin embargo, del 30 al 50% de los casos se consideran idiopáticos.<sup>3,4</sup>

Encontrar esta enfermedad asociada con tumores del sistema nervioso central (SNC) es poco frecuente en la práctica clínica, por lo que se presenta un caso de una paciente adolescente tratada en el Hospital Calderón Guardia (HCG), quien consultó por un cuadro de anorexia central, diabetes insípida y panhipopituitarismo, producida por un probable disgerminoma cerebral.

## Caso Clínico

Se trata de una paciente femenina de 19 años, con antecedente de astigmatismo, quien consultó por un cuadro caracterizado por amenorrea de un año y medio de evolución, asociado con unos siete meses de anorexia, lipotimias a repetición, cefalea generalizada e intensa que no aliviaba con medicamentos y vómitos postprandiales. La madre agregó que fue valorada en una clínica periférica, en donde le realizaron exámenes de rutina y como se encontraron normales, la refirieron con un psicólogo privado. Este le diagnostica un cuadro depresivo asociado con problemas familiares, y le recomendó iniciar tratamiento con fluoxetina. Sin embargo, la paciente persistió con los síntomas y añadió una pérdida de peso de 15kg (52kg a 37kg) durante esos siete meses, por lo que fue ingresada en el HCG para estudio.

Los exámenes de laboratorio al ingreso

documentaron hipernatremia (158 mEq/L) con hiperclorémia (117 mEq/L), asociados con un panhipopituitarismo: se documentó una disminución en la concentración sérica de las hormonas estimulante de tiroides (TSH, por sus siglas en inglés), la hormona paratiroidea (PTH), la cortisolemia al azar y su determinación basal a las 8 am, así como para la hormona luteinizante (LH), la foliculo estimulante (FSH, por sus siglas en inglés) y la hormona liberadora de gonadotrofinas (GRH).

Como parte del manejo inicial, se le aplicó hidratación endovenosa, para corrección del trastorno hidroelectrolítico, así como estudios de gabinete (ultrasonido de abdomen, endoscopía digestiva, radiología convencional de tórax) que no demostraron patología evidente. Fue valorada por psiquiatría, y se recomendó la continuación de estudios para descartar alguna condición orgánica de su trastorno del apetito. Posteriormente se egresó con cita en la consulta externa de endocrinología, además de un tratamiento de base con hidrocortisona 20mg por la mañana y 10 mg en la tarde, vía oral.

No obstante, la paciente persistió con su cuadro de deprivación dietética, por lo que fue ingresada en el Hospital Nacional Psiquiátrico (HNP) dos meses después de la primera evaluación, para completar su abordaje diagnóstico en relación con su condición nutricional. Del HNP es referida al HCG, con un cuadro de apatía importante, desnutrición severa y un examen neurológico que evidenciaba un claro signo de Parinaud, midriasis bilateral y papiledema grado II.

Ya en el HCG, se realizó una tomografía computarizada (TC) cerebral y se encontró una hidrocefalia triventricular, con una lesión

hiperdensa a nivel de la región pineal y otra en la región selar (Figura 1). Dada esta situación, se programó para la colocación de una derivación ventrículo-peritoneal (DVP), la cual fue realizada exitosamente y sin complicaciones.



Figura 1. Tomografía axial cerebral en corte axial. Se evidencia hidrocefalia triventricular con edema periventricular, asociado con una lesión hiperdensa a nivel de glándula pineal (flecha blanca).

En la evolución postoperatoria, persistió la hipernatremia, con líquido extracelular (LEC) contraído. El volumen urinario era inapropiado por exceso (diuresis de 3,6 cc/kg/h), la orina hipotónica (osmolaridad urinaria en 109 mOsm/kg) y la osmolaridad sérica se encontró elevada (329 mOsm/kg). Se realizó entonces una prueba de dilución modificada de 3 horas, con lo que se corroboró el diagnóstico de DIC (ver Tabla 1).

Posteriormente se inició el derivado sintético de amino-D-arginina vasopresina (DDAVP) intranasal en dosis de 0,1 mg bid, con lo cual se obtuvo una adecuada respuesta y la normalización de valores de sodio sérico, así como la corrección de volumen de diuresis horaria.

Como parte del estudio, se realizó una resonancia magnética (RM) cerebral, la cual demostró una lesión hipointensa a nivel de la región pineal, en las secuencias T1 y T2, así como una lesión tumoral que expandía la silla turca hasta la región supraselar. Ambas lesiones se reforzaban ávidamente con la inyección de gadolinio (ver Figura 2).

Adicionalmente, durante la colocación de la DVP, se tomó una muestra de líquido cefalorraquídeo (LCR), en el cual se encontró una elevación de la subunidad beta de la gonadotropina coriónica humana (sub $\beta$  hCG) cuantificada (17.42 mUI/mL), así como un nivel bajo de alfa fetoproteína (<0,5 U/mL). A nivel sérico, los valores sanguíneos de sub $\beta$  hCG estaban elevados (14.2U/mL), mientras que la alfa fetoproteína se midió en 4.09mUI/mL (no elevada). Estos valores orientaron la sospecha diagnóstica hacia un disgerminoma.

Seguidamente, se comentó el caso con el servicio de radioterapia, para coordinar la aplicación de radioterapia focal. La paciente fue egresada del hospital con levotiroxina oral 100 mcg por día, hidrocortisona 60 mg por día (dividida la dosis oral en 40 mg am y 20 mg pm) y DDAVP intranasal 0,05 mg dos

Tabla 1. Valores obtenidos en la prueba de dilución modificada de 3 horas

	P. A. (mmHg)	F.C (lat./min)	Ortost.	Na <sup>+</sup> sérico (mEq/L)	Na <sup>+</sup> orina (mEq/L)	Osm sérica (mOsm/L)	Osm Orina (mOsm/L)
<b>Basal</b>	90/67	76	negativo	145	8	209	9
<b>1 hora</b>	100/57	70	negativo	147	9	211	9
<b>2 horas</b>	98/54	70	negativo	149	10	306	10
<b>3 horas</b>	90/54	88	positivo	151	26	319	26

veces al día.



Figura 2. Resonancia magnética cerebral en corte sagital, en secuencia T1 con inyección de gadolinio. Se observa una lesión hiperintensa a nivel de la región selar y supra-selar, que realza con el medio de contraste (flecha blanca), así como lesión con hiperintensidad difusa, a nivel de la glándula pineal (flecha negra).

## Discusión

La HAD es producida por las neuronas magnocelulares de los núcleos hipotalámicos paraventricular y supraóptico, cuyos axones se proyectan hasta la neurohipófisis, donde se secreta la hormona a la corriente sanguínea. La liberación de la misma se produce principalmente por señales enviadas por los pares craneales IX y X, al darse una disminución de al menos 5% del volumen circulante efectivo, o bien por estímulo en los osmorreceptores del hipotálamo anterior, los cuales detectan variaciones de hasta el 1% en la osmolaridad sérica. El umbral osmótico es de 280 mOsm/kg. Otros estímulos menos frecuentes que producen liberación de la HAD son el estrés, el dolor, la hipoxia, la hipoglucemia, la hipercapnia, las náuseas y algunos fármacos.<sup>2,3,5</sup>

Las cantidades liberadas de HAD son suficientes como para mantener un efecto basal por 30 a 50 días, o hasta permitir una antidiuresis máxima durante 5 a 10 días. Su acción se produce al actuar sobre el túbulo

colector cortical y medular en el riñón, donde se incrementa la permeabilidad al agua en estos segmentos de la nefrona.<sup>3</sup>

La DIC es el resultado de cualquier condición que afecte la síntesis, el transporte, y la liberación de la HAD. Se produce en ambos sexos por igual y afecta a todas las edades; la edad más frecuente de aparición es entre los 10 y 20 años.<sup>6</sup> Es una enfermedad rara, con una prevalencia de 1:25.000; menos del 10% de la diabetes insípida puede ser atribuida a formas hereditarias.<sup>3</sup> Las causas son diversos trastornos, sean congénitos, adquiridos o genéticos. Entre los adquiridos se encuentra el daño a la región hipotálamo-neurohipófisis por tumores primarios del SNC o metastásicos, como el germinoma y el craneofaringioma,<sup>4,6</sup> de los cuales, el germinoma resulta ser la causa más común.<sup>7</sup>

La enfermedad se caracteriza por la excreción de un volumen de orina en exceso, de 2 L/m<sup>2</sup>/d o aproximadamente 150 mL/kg/24h en recién nacidos, 100–110 mL/kg/24 h hasta los 2 años de edad y 40–50 mL/kg/24 h en niños mayores y adultos.<sup>3</sup> La concentración de orina cesa y se produce poliuria cuando más del 80% de las neuronas secretoras de HAD están dañadas.<sup>3</sup> Esto provoca una osmolaridad urinaria inferior a lo normal, una reducción del agua corporal total, un aumento de la osmolaridad plasmática y la concentración de sodio plasmático. Lo anterior estimula la sed, como mecanismo para compensar las pérdidas urinarias. Si el paciente tiene alguna alteración en el mecanismo de la sed, o por diversas circunstancias no tiene acceso a agua, presentará hipernatremia y otros signos de deshidratación.<sup>1,2,3</sup>

Para diferenciar los distintos tipos de diabetes insípida se utiliza la prueba de

privación de líquidos o prueba de dilución, la cual consiste en privar al paciente de la ingesta de agua, vigilando cada hora el peso corporal, la osmolaridad plasmática, concentración plasmática de sodio y la osmolaridad urinaria. En un paciente sano, la privación de líquido disminuirá el volumen urinario y aumentará la osmolaridad urinaria, con el fin de mantener la osmolaridad plasmática dentro del rango normal, es decir, concentrará la orina. Mientras tanto, en el paciente con diabetes insípida no se concentrará la orina (osmolaridad  $>300$  mosm/kg con densidad  $<1.010$ ), persistirá con poliuria y tanto la osmolaridad como el sodio plasmático no rebasarán el límite superior de lo normal, al menos antes de que disminuya el 5% del agua corporal.<sup>1,2</sup> Es importante suspender la prueba si el paciente pierde un peso mayor al 5% de su medición basal, el sodio plasmático es mayor a  $143\text{mEq/L}$  o la osmolaridad plasmática es mayor a  $295\text{mOsm/kg}$ .<sup>3</sup>

La diferencia entre DIC o nefrógena (DIN), se realiza al administrar DDAVP  $0.03\mu\text{g/kg}$  por vía SC o IV y se mide la osmolaridad de la orina 1 o 2 h después de esta aplicación. El incremento de la osmolaridad urinaria mayor al 50% indica una DIC, mientras que una respuesta menor o nula señala una DIN.<sup>2</sup>

El apoyo con técnicas radiológicas resulta fundamental en el diagnóstico diferencial de esta entidad. La identificación en imágenes de RM de una hiperintensidad pituitaria en la parte posterior de la silla turca, así como el análisis cuidadoso de la forma y el tamaño del tallo hipofisario, se consideran un claro marcador de integridad funcional neurohipofisaria. Una alteración de estos patrones de imágenes ayudan a identificar posibles causas de DIC.<sup>2,3</sup>

## Diabetes insípida y lesiones pineales

Los tumores pineales son poco frecuentes, representan solo 1% de los tumores de sistema nervioso central. Actualmente se conocen cuatro tipos de tumores pineales: germinomas, tumores no germinatosos de células germinativas, pineomas (pineocitoma, pineocitoma atípico y pineoblastoma) y glioma. El tipo más frecuente corresponde a los germinomas, con una frecuencia de un 41-50% en este grupo.<sup>8,9,10</sup> Entre un 50% a un 65% de los germinomas intracraneales se originan en la región pineal, y del 25% al 35% se encuentran en la región supraselar.<sup>11,12</sup>

Los germinomas son neoplasias gonadales que pueden presentarse de forma extragonadal en las estructuras de la línea media, donde el sistema nervioso central es el sitio más frecuente. Se presentan generalmente en la primera y segunda década de la vida, en el 90% de los casos los pacientes son menores de 20 años. Son más frecuentes en hombres.<sup>9</sup> Suelen alcanzar 3-4 cm de diámetro y tienden a comprimir los tubérculos cuadrigéminos posteriores, la superficie posterior del cerebelo, estrechan el acueducto de Silvio y se extienden al tercer ventrículo, donde comprimen el hipotálamo.<sup>8,9,10</sup>

Existen varias teorías sobre el origen de los germinomas intracraneales. Una de estas señala una migración aberrante. Según esta teoría, en lugar de que las células germinales migren desde el saco vitelino a su ubicación normal en los ovarios o los testículos, migran a otros lugares, donde llegan a descansar en su mayor parte en loci de la línea media corporal, los cuales incluyen el tercer ventrículo, el mediastino y la región sacrococcígea.<sup>12</sup> Otra teoría es la de la célula embrionaria, en la que las células embrionarias pluripotenciales dan lugar a los tumores de células germinales.<sup>12</sup>



También en el grupo de tumores de células germinales el más frecuente es el germinoma, que se comporta a nivel radiológico como una masa homogénea, que presenta una intensidad y una atenuación de la señal similar a la materia gris y por lo general envuelve a una glándula pineal calcificada densamente.<sup>12</sup>

Los tumores de células germinales en el SNC producen generalmente oncoproteínas en suero y LCR, tales como  $\alpha$ -fetoproteína ( $\alpha$ -FP), sub $\beta$  hCG y fosfatasa alcalina placentaria (FAP). Ver Tabla 2.<sup>14</sup>

El papel de la sub $\beta$ hCG y otros marcadores tumorales en el diagnóstico temprano de germinoma no se entiende muy bien. Un resultado negativo de sub $\beta$  hCG en el LCR no excluye el diagnóstico de germinoma.<sup>3</sup>

Es por lo anterior que el diagnóstico del caso presentado fue orientado hacia un disgerminoma pineal, ya que tuvo un valor positivo para la sub $\beta$  hCG y negativo para  $\alpha$ -FP en LCR. Además se trataba de una paciente joven y el disgerminoma representa el tumor más frecuente de esta ubicación anatómica en este grupo etáreo. Este tipo de tumoración es además el que más frecuentemente se correlaciona con aparición de DIC. 7,<sup>12</sup>

## Presentación clínica de los germinomas

Los tumores de células germinales en la región pineal, independientemente del subtipo histológico, se relacionan en forma más común con hidrocefalia, una notable variación de síntomas visuales, signos piramidales y ataxia.

Los germinomas supraselares suelen presentar disfunción hipotalámica - pituitaria, lo que más comúnmente incluye diabetes insípida, desarrollo sexual retardado, hipopituitarismo y retraso del crecimiento.<sup>13,15</sup> A pesar de la gran invasión cerebral adyacente que estos tumores suelen hacer, el pronóstico es bueno (supervivencia a 5 años en alrededor del 90%) y las lesiones son muy sensibles a terapia de radiación.<sup>12</sup>

## Diagnóstico de germinoma por imágenes

La TC suele mostrar una masa hiperdensa, circunscrita, que envuelve una glándula pineal calcificada.<sup>12</sup> El aumento de la atenuación está relacionado con el componente altamente celular de linfocitos en el tumor.<sup>12,13</sup> La RM típicamente revela una masa sólida que puede tener componentes quísticos.<sup>12</sup> En la RM, los germinomas tienden a ser iso a hiperintensos

Tabla 2. Tumores germinales y oncoproteínas asociadas en LCR<sup>12</sup>

Tipo de Tumor Germinal	$\alpha$ -FP	sub $\beta$ hCG	FAP
Germinoma puro	-	-	+/-
Germinoma Sincitiotrofoblástico	-	+	+/-
Teratoma maduro	-	-	-
Teratoma inmaduro	+/-	+/-	-
Coriocarcinoma	-	+	+/-
Tumor de saco vitelino	+	-	+/-
Carcinoma embrionario	-	-	+
Germinoma mixto	+/-	+/-	+/-

en las secuencias T1 y T2, y demuestran gran homogeneidad en el realce en las imágenes poscontraste.<sup>1</sup>

El diagnóstico diferencial de estas lesiones incluye los tumores pineales primarios. Sin embargo, la presencia de oncoproteínas o la inmersión de una glándula pineal calcificada, ayudan a estrechar el diagnóstico diferencial.<sup>12</sup> La aparición del germinoma en la RM puede ser limitado inicialmente a un engrosamiento del tallo hipofisario y posteriormente a la formación de una masa supraselar.<sup>7</sup>

## Conclusión

El abordaje clínico de las alteraciones hidroelectrolíticas y los signos que acompañan a una diabetes insípida de origen central pueden resultar en un reto para el médico. El adecuado seguimiento del patrón de diuresis, así como signos acompañantes asociados a trastornos del eje hipotálamo-hipofisario resultan fundamentales en el proceso diagnóstico de esta entidad. La búsqueda de una lesión ocupante de espacio en este contexto, exige a los médicos tratantes a extremar medidas en la búsqueda de la etiología del desorden, con el fin de ofrecer al paciente las opciones terapéuticas óptimas.

## Contribuciones

Los autores declaran participación equitativa en el manejo clínico del caso, recavación de información y elaboración de este artículo.

## Conflictos de interés

Nada por declarar.

## Referencias

1. Garcia EJ. Diabetes insípida. *Protoc Diagn Ter Pediatr* 2011;1:44-53.

2. Fauci A, Braunwald E, Kasper D et al. *Harrison Principios de Medicina Interna*. 18ª edición. México, Mc Graw Hill. 2012.

3. Di Iorgi N, Napoli F, Allegri AE et al. Diabetes Insipidus – Diagnosis and Management. *Horm Res Paediatr* 2012; 77:69–84.

4. Maghnie M, Cosi G, Genovese E et al. Central Diabetes insipidus in children and young adults. *N Eng J Med* 2000; 343:998-1007.

5. Briceño L. Hipernatremia. *Gaceta Médica de Costa Rica*. 2007; 9:38-43.

6. Makaryus A, McFarlane S. Diabetes insipidus: Diagnosis and treatment of a complex disease. *Clev Clin J Med* 2006; 73:65-71.

7. Bakoto N, Strivay M. Germinome responsable for central diabetes insipidus. *Rev Med Liège* 2009; 64:386-89.

8. Ropper A, Brown R. Adams y Victor: *Principios de Neurología*. 9ª edición. México, Mc Graw Hill. 2011.

9. Dahiya S, Perry A. Pineal Tumors. *Adv Anat Pathol* 2010; 17: 419–27.

10. Srinivasan N, Pakala A, Mukkamalla C et al. Pineal Germinoma. *South Med J* 2010; 103: 1031-7.

11. Pardo S, Fernández-Villa JM, Molet J et al. Tumores de región pineal: manejo, tratamiento quirúrgico y seguimiento de 21 casos. *Neurocirugía* 1997; 8:183-98.

12. Smith AB, Rushing EJ, Smirniotopolus JG. Lesions of the Pineal Region: Radiologic-Pathologic Correlation. *RadioGraphics* 2010; 30:2001–20.

13. Packer RJ, Cohen BH, Cooney K. Intracranial Germ Cell Tumors. *The Oncologist* 2000; 5:312-20.

14. Loureiro C, Martínez A, Fernández R et al. Diabetes insípida en pediatría. Serie Clínica y revisión de la literatura. *Rev Chil Pediatr* 2009; 8:245-55.

15. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD et al. The 2007 WHO classification of tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol* 2007; 114:97–109.