

## Diabetes Insípida Como Causa de Febre

SÍLVIA SEQUEIRA, MARIA JOÃO LAGE, MÁRIO DINIS ESTEVES

Hospital de Dona Estefânia — Serviço 2

### Resumo

A Diabetes Insípida é uma das causas pouco habituais de febre de etiologia indeterminada. Descrevemos o caso de uma lactente internado aos nove meses de idade com febre, má progressão ponderal e atraso no desenvolvimento motor. As causas habituais destas situações foram excluídas por exames exaustivos. Alguns meses mais tarde constatámos o aparecimento de poliúria e polidipsia. A prova com desmopressina fez o diagnóstico de Diabetes Insípida Central que foi confirmada com a resposta à terapêutica.

**Palavras Chave:** Febre, diabetes insípida, má progressão ponderal

### Summary

Diabetes Insipidus is not usually known as a possible cause of fever. We describe the case of a child aged nine months who presented with fever, failure to thrive and a poor motor development. Multiple tests then performed were unable to establish the diagnosis of Neurogenic Diabetes Insipidus. The treatment with desmopressin was very effective.

**Key-words:** fever, diabetes insipidus, failure to thrive

### Introdução

A hormona arginina vasopressina (AVP) é sintetizada sobretudo nos núcleos supraóptico e paraventricular compostos de neurónios magnocelulares situados no hipotálamo. É transportada então, agregada a uma proteína transportadora chamada neurofisina, através dos axónios até à neurohipófise; aqui é armazenada sob a forma de grânulos neurosecretores. Estímulos osmóticos, hemodinâmicos e outros originam a despolarização dos referidos neurónios, com libertação, por exocitose, da arginina vasopressina ou hormona antidiurética na circulação. <sup>(1, 2, 3)</sup>

Esta hormona actua nos receptores da vasopressina V2 localizados nos ductos colectores e túbulos distais do rim, activando a adenilciclase e, conseqüentemente, a produção de AMP cíclico, o que aumenta a sua permeabilidade à água. <sup>(1, 2)</sup>

A diabetes insípida resulta quer da deficiência absoluta ou relativa de hormona antidiurética — por patologia ao nível do sistema hipotálamo-hipófise (diabetes central ou neurogénica) quer da insensibilidade do rim aos efeitos antidiuréticos da AVP (diabetes insípida nefrogénica). <sup>(2, 3, 4)</sup>

A diabetes insípida central é relativamente rara, sobretudo na criança. Surge mais frequentemente por neoplasia intracraniana (habitualmente um disgerminoma do 3º ventrículo, craniofaringeoma ou glioma) como manifestação do tumor ou após cirurgia transes-fenoidal para a sua remoção. Outras causas incluem as fracturas da base do crânio, infecções do sistema nervoso

central, malformações congénitas locais ou a histiocitose X (infiltração da neurohipófise ou do hipotálamo). No recém-nascido especialmente pré-termo, ocorre após asfixia, hemorragia intraventricular ou infecções graves.

Em cerca de 30% dos casos não é determinada qualquer etiologia, podendo ser idiopática, por mecanismo autoimune ou hereditária, transmitida de forma autossómica dominante ou recessiva ligada ao X. <sup>(1, 2, 3, 4, 5)</sup>

É caracterizada por poliúria com urina diluída, acompanhada habitualmente de sede e polidipsia resultantes do aumento da osmolalidade plasmática. <sup>(2, 3, 4)</sup>

Na lactente a poliúria pode ser sugerida por «um bebé sempre molhado» e na criança maior por enurese secundária que pode alterar o ritmo do sono/vigília ou da brincadeira. A sede pode manifestar-se por choro persistente apaziguado pela água e não pelo leite. Ao contrário do que sucede no adulto, a doença pode surgir inicialmente como um quadro de vómitos, obstipação, febre, má progressão ponderal, perda de peso ou desidratação. A hipernatremia condiciona agitação psicomotora ou pelo contrário letargia, convulsões ou coma. Quando há causa orgânica pode acompanhar-se de alterações na visão, puberdade precoce ou atraso no desenvolvimento sexual. <sup>(1, 2, 3, 4)</sup>

O quadro pode ser transitório, como no pós-operatório de cirurgia do crânio, ou sofrer remissões e recidivas como na histiocitose. <sup>(2)</sup>

O diagnóstico diferencial é feito com a polidipsia primária e com a diabetes insípida nefrogénica. Na primeira, compulsão para beber água — de origem psicogénica ou por alteração de mecanismo da sede, há plasma hiposmolar, surgindo a poliúria



como resposta ao volume ingerido. A prova de restrição hídrica, a resposta à administração de desmopressina arginina vasopressina (DDAVP) e a determinação sérica da arginina vasopressina, quando possível, permitirá distinguir estas situações. (Ver quadro 1) <sup>(1, 2, 3, 4)</sup>.

Quadro 1

Diagnóstico diferencial de poliúria

	Polidipsia Primária	Diabetes Insípida	
		Central	Nefrogénica
<b>Avaliação Inicial</b>	↓ Osm. Urinária ↓ Osm. Plasmática Sódio Normal	↓ Osm. Urinária ↑ Osm. Plasmática Sódio Normal ou ↑ AVP ↓ ou Ø	Idem mas AVP Normal ou ↑
<b>Restrição Hídrica</b>	Normalização	Perda de peso ↑ Osm. Plasmática A Osm. Urinária mantém-se baixa	Idem
<b>Resposta à DDAVP</b>	↓ Volume urinário sem reduzir a ingestão de água	↓ Poliúria ↓ Ingestão de água ↑ Osm. Urinária Osm. Plasmática Normal ↑ O. U/P 1.5 vezes	Não há resposta à DDAVP

Osm. = Osmolalidade; Osm. U/P = relação da osmolalidade urinária com a plasmática; AVP = Doseamento da arginina vasopressina sérica; DDAVP = desamino-8-desmopressina arginina vasopressina.

### Caso Clínico

Paulo A.A.F. é internado em Julho de 1992, com 9 meses de idade, por febre e mau desenvolvimento ponderal e motor.

Os antecedentes familiares são irrelevantes.

A gravidez e o parto decorreram sem complicações significativas e o peso, ao nascer, foi de 4200 g (Perc. 95).

Embora a mãe refira má progressão ponderal desde os cinco meses de idade, o Boletim de Saúde mostra que a descida na curva parece iniciar-se no 1.º mês de vida.

A partir dos 5 meses inicia episódios de febre com duração de cerca de três dias, com intervalos de sete e dez dias. A febre é persistente nas últimas três semanas e surgem vômitos 1 a 3 vezes por dia, em jacto, e irritabilidade.

O exame objectivo mostra:

- criança desnutrida com diminuição das massas musculares e do tecido adiposo e relação peso/comprimento inferior ao percentil 5
- febre 38°C
- episódios de irritabilidade com choro «gritado»
- hipotonia marcada
- atraso no desenvolvimento motor com desenvolvimento psíquico adequado

A evolução na enfermaria mostra febre, quase diária, durante cerca de um mês e vômitos em quantidade escassa uma a três vezes por semana. Os múltiplos exames complementares (qua-

dro 2) não conduzem a qualquer diagnóstico e a criança passa a ser seguida em ambulatório. A progressão no peso continua paralelamente ao percentil 5 e é lenta a progressão no desenvolvimento motor. Mantém episódios raros de vômitos e febrícula.

Quadro 2

Exames Complementares realizados no 1.º internamento	
Hemograma	Normais
Reagentes de fase aguda	
Proteinemia e Imunoglobulinas	
Prova tuberculínica	
Exame sumário da urina	
Culturas de sangue, liquor, urina e medula	Negativas
Serologia para alguns vírus e toxoplasma	
Rastreio das colagenoses	Normais
Prova do suor	
Catecolaminas e ácido vanilmandélico	
Xilosémia e doseamento de anticorpos anti gliadina	
Ecografia abdominal	Sem alterações
Radiografia do tórax	
Radiografia do crânio, ossos longos e coluna	
TAC cranioencefálico	

Constata-se entretanto a existência de polidipsia (ingestão de 1560 ml de água num período de dez horas para além das refeições habituais do lactente) acompanhada de poliúria (cerca de 15 ml/Kg/hora).

Os exames complementares realizados revelam valores de sódio no limite superior do normal ou ligeiramente aumentados, aumento da osmolalidade sérica (superior a 300mOsm/kg), densidade urinária cerca de 1005 com osmolalidade urinária diminuída (110mOsm/Kg).

A prova de restrição hídrica, bem tolerada, mostra uma perda de peso de cerca de 3% e maior subida da osmolalidade sérica, mantendo densidade e osmolalidade urinárias baixas.

A administração de 5 µDg de DDAVP intranasal origina subida da densidade e osmolalidade urinárias e normalização da osmolalidade sérica o que permite concluir estarmos na presença de um caso de Diabetes Insípida Central.

Realiza-se então o estudo do eixo hipotálamo-hipofisário com determinações seriadas da glicemia, cortisol, hormona do crescimento e prolactina e de T3, T4 e FT4 após estimulação com glucagon e TRH, estudo esse que exclui patologia concomitante da hipófise anterior.

A radiografia do crânio, com visualização da sela turca, não mostra alterações e a ressonância magnética revela «ausência de



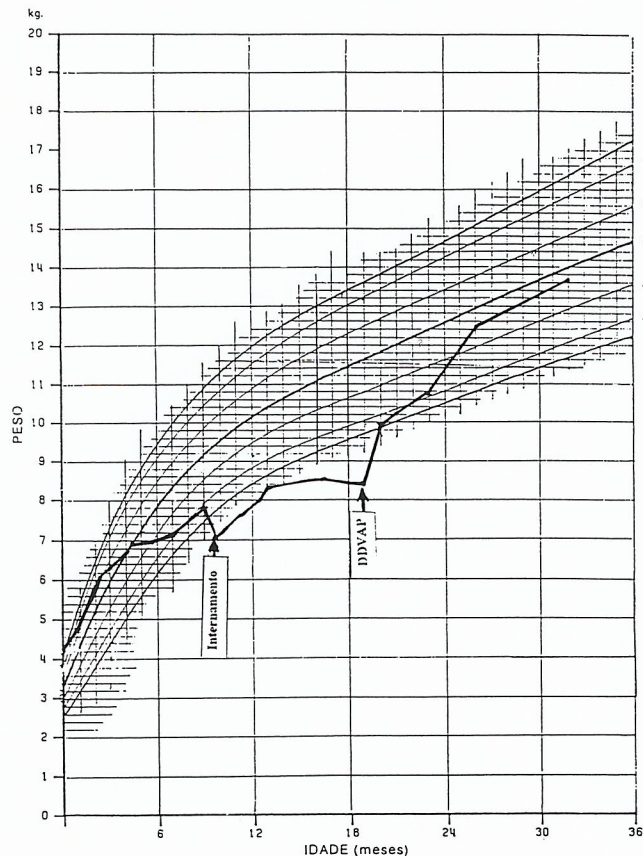
hipersinal da neurohipófise», alteração compatível com o diagnóstico feito.

A criança inicia tratamento com DDAVP na dose de 5 µg diariamente que se aumenta posteriormente para 10 µg/dia.

A evolução mostra melhoria clínica significativa, com desaparecimento da febre, vômitos e irritabilidade e considerável aumento do peso (actualmente acima do percentil 25 com relação peso/comprimento próximo do percentil 50 — ver gráfico), melhoria da polidipsia e poliúria (diurese de cerca de 4,5 ml/Kg/hora) e recupe-ração no desenvolvimento motor (aos 18 meses sentava-se com cifose marcada e, de pé, ainda tinha grande instabilidade da cintura pélvica; aos 23 meses caminha com desequilíbrio, já chuta a bola e sobe degraus com apoio da mão na parede).

### GRÁFICO

Evolução da curva ponderal



### Comentários Finais

Este caso representa uma situação patológica rara na criança e uma causa rara de febre mas que deve ser excluída em qualquer caso de síndrome febril indeterminada. (6)

A forma de apresentação deste caso é típica do lactente com má progressão ponderal, irritabilidade, vômitos e febre que podem ser de carácter flutuante. (1, 2)

A curva ponderal mostra-nos duas inflexões que coincidem com o aumento da temperatura ambiental, o que é lógico se

considerarmos que a má progressão de peso resulta de uma desidratação crónica. O mecanismo de produção da «febre» parece consistir num defeito na dissipação do calor, secundário a hidratação inadequada. (6)

Tal como descrito em alguns casos a poliúria surge como manifestação tardia da doença (a diurese de 24 horas, durante o primeiro internamento, mostra um volume total de 400ml, volume adequado para uma criança desta idade). (1)

A prova de restrição hídrica, a prova feita com DDAVP, a evolução da curva ponderal e a melhoria evidente da sintomatologia após o início do tratamento são indicação clara do diagnóstico.

Das provas funcionais efectuadas, deve lembrar-se que a prova de restrição hídrica deve ser feita com cautela no lactente sendo contraindicada se houver uma natrémia inicial superior a 148 mEq/dl, osmolalidade plasmática > 305 mOsm/Kg e interrompida se houver perda de peso superior a 5% ou se surgirem sinais de desidratação. (2)

A ressonância magnética permite, por vezes, o diagnóstico etiológico e, no caso dos tumores, alguns aspectos, embora não patognomónicos, podem sugerir o tipo de neoplasia. A alteração descrita no nosso caso — ausência de hipersinal da neurohipófise — embora mais frequente nos doentes com deficiência hipofisária múltipla, pode surgir também na diabetes insípida isolada. (7, 8, 9, 10, 11)

Apesar de uma investigação cuidadosa, 20 a 30% dos casos permanecem sem diagnóstico etiológico, sendo necessário um seguimento de pelo menos quatro anos para estabelecer o diagnóstico de diabetes insípida idiopática. Este seguimento deve incluir a avaliação clínica, a determinação de marcadores tumorais e a repetição dos exames neuroradiológicos. (4)

Até à data, não foi possível estabelecer qual a etiologia da diabetes no nosso caso.

A DDAVP administrada por via intranasal é uma terapêutica substitutiva conveniente e eficaz como demonstrado nesta criança. Melhora os sintomas e evita as complicações que possam resultar do desequilíbrio hídrico e metabólico e uma «performance» social sem os inconvenientes da noctúria e da poliúria. (2, 3, 4, 12, 13)

### BIBLIOGRAFIA

1. Czernicho P Hormonal Regulation of Water Metabolism — In: Bertrand J Rappaport R Sizonenko P C — Pediatric Endocrinology — Physiology, Pathology and Clinic Aspects — Williams & Wilkins — E.U.A. Ed. 1993: 527-35.
2. Blevins L S Wand G, Diabetes Insipidus — *Critical Care Medicine* — 1992; 20:69-79.
3. Salvatore, Raiti, Diabetes Insipidus — In: Ufshitz, Fima — Pediatric Endocrinology Ed. Marcel Dekter, NY 1990: 863-73.
4. Czernichow P, Disorders of Water Metabolism — In: Bertrand J Rappaport R Sizonenko P C Pediatric Endocrinology — Physiology, Pathology and Clinic Aspects — Williams & Wilkins — E.U.A. Ed. 1993: 536-44.
5. Langley J M, Balfe J M et cols. Autosomic recessive inheritance of vasopressin-resistant diabetes insipidus — *Am J Med Genet* 1991; 38: 90-4.
6. Ongphiphadhanakul B, Rajatanavin R Diabetes insipidus: another cause of hormonal hyperthermia — *J Med Assoc Thai* 1992; 75 :127-32.
7. Kollias, S S, Barkovitch A J Edwards M S Magnetic Resonance analysis of suprasellar tumors — *Pediatr Neurosurg* 1991-1992; 17: 284-303.
8. Cacciari E Zucchini S Carla G Pirazolli P Cicognani A et al Endocrine function and morphological findings in patients with disorders of the hypotha-

- lamo-pituitary area: a study with magnetic ressonance. *Arch Dis Child* 1990; 65: 1199-202.
9. Christophe C, Baleriaux D, Hanquinet S et cols. Contribution of MRI in 5 cases of central diabetes insipidus. *Pediatric* 1990; 45: 505-10.
  10. Maghnie, M, Villa A et cols Correlation between RMI of posterior pituitary and neurohypophyseal function in children with diabetes insipidus *J Clin Endocrin Metab* 1992; 74: 795-800.
  11. Miyamoto, S, Sasaki N, Tanabe Y Magnetic ressonance imaging in familial central diabetes insipidus *Neuroradiology* 1990; 33(3): 272-3.
  12. Seckel J R, Dunger D B et cols. Vasopressin antagonist in early postoperative diabetes insipidus *Lancet* 1990; 1353-6.
  13. Ralston C, Butt W Continuous vasopressin replacement in diabetes insipidus *Arch Dis Child* 1990; 65: 896-7
  14. Seckl J R, Dunger D B Current Treatment Recomendations *Drugs* 1992; 44: 216-24

**Agradecimentos:** Os autores agradecem à Dra. Rosa Pina da Unidade de Endocrinologia o inestimável apoio na realização das provas do estudo hipofisário

**Correspondência:** Sílvia Sequeira  
Hospital de D. Estefânia  
Serviço 2  
Rua Jacinto Marto  
1100 Lisboa