



RELATO DE CASO

Diabetes insipidus como uma manifestação clínica inicial de tumor da região pineal

Diabetes insipidus as an early clinical manifestation of pineal tumor

José S.S. Diniz¹, Eduardo A. Oliveira², Marina M. Servilha³

Resumo

Objetivos: Relatar o diagnóstico de tumor da pineal identificada após longa evolução de um quadro de diabetes *insipidus*.

Relato do caso: Criança de 10 anos de idade, com sintomas de poliúria, polidipsia e noctúria de evolução há 18 meses, foi admitido na Unidade de Nefrologia com suspeita diagnóstica de diabetes *insipidus* nefrogênico. Já havia sido submetida a tomografia computadorizada do encéfalo, que foi considerada inconclusiva. Após um teste de privação de água e estímulo com desmopressina, foi obtido o diagnóstico de diabetes *insipidus* central. A ressonância magnética revelou a presença de duas massas intracranianas sugestivas de germinoma.

Conclusões: Nossas observações mostram que pacientes que se apresentam com diabetes *insipidus* como manifestação isolada, necessitam de seguimento clínico, laboratorial e neuro-radiológico adequado, com a finalidade de se diagnosticar tumores da região pineal mais precocemente.

J. pediatr. (Rio J.). 2000; 76(5):383-386: diabetes insipidus, germinoma.

Abstract

Objective: To present a pineal tumor diagnosed after long clinical course of diabetes insipidus.

Case Report: A ten years old male patient, with symptoms of polyuria, polydipsia and nocturia for 18 months was admitted at the Nephrology Unit with the diagnosis of nephrogenic diabetes insipidus. Six months prior to his admission, he had been submitted to a computed tomography scan, which was considered inconclusive. The diagnosis of central diabetes insipidus was confirmed by a water deprivation test. A head magnetic resonance imaging demonstrated two masses suggesting germinoma.

Conclusions: Our observations show that patients with central diabetes insipidus need close clinical, laboratory and neuroradiological follow-up in order to detect the intracranially tumors in an early stage.

J. pediatr. (Rio J.). 2000; 76(5):383-386: diabetes insipidus, germinoma.

Introdução

Diabetes *insipidus* central (DIC) é uma desordem caracterizada por poliúria e polidipsia devido a deficiência de vasopressina (hormônio anti-diurético) causada por lesão no eixo hipotalâmico-hipofisário. O DIC pode ser secundário a infecções, trauma, tumores e outros processos patológicos que lesam o eixo¹. Frequentemente, o DIC é erroneamente considerado como “idiopático”, se não associado a outros sinais e sintomas neurológicos². Por outro lado, os tumores da região pineal são raros, sendo responsáveis por

0,4% a 1% de todas as massas intracranianas na infância³. A apresentação clínica desses tumores é muito variável, desde distúrbios do desenvolvimento puberal até sintomas neurológicos de massas intracranianas. Contudo, o DIC pode ser uma manifestação inicial isolada dos tumores da pineal, e uma abordagem clínica adequada pode contribuir para o diagnóstico mais precoce desses tumores. Neste estudo, apresentamos o relato de um caso que ilustra as dificuldades do diagnóstico e o frequente atraso da abordagem dessa condição neurológica.

1. Professor Emérito – Livre-Docente - Departamento de Pediatria - UFMG.

2. Professor-Adjunto - Doutor - Departamento de Pediatria - UFMG.

3. Acadêmica estagiária da Unidade de Nefrologia.

Unidade Nefrologia Pediátrica – HC-UFMG. Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais – Belo Horizonte - MG.

Relato do caso

Criança do sexo masculino, 10 anos e 6 meses de idade, foi encaminhada à Unidade de Nefrologia Pediátrica do

HC-UFGM, com história de polidipsia, poliúria e nictúria há 18 meses. Realizara TC de encéfalo há 6 meses, o qual mostrou espessamento do infundíbulo hipotalâmico-hipofisário, achado este não considerado significativo (Figura 1A).

O paciente foi então referendado com suspeita diagnóstica de diabetes *insipidus* nefrogênico. O volume urinário em 24 horas era de aproximadamente 6,5 litros e a ingestão hídrica de 5 litros. No exame físico à admissão apresentava peso de 28.900g (percentil 5-10) e estatura de 133cm (percentil 25-50), sendo o restante do exame físico sem alterações, incluindo a avaliação neurológica. Não havia sinais de desenvolvimento de caracteres sexuais secundários. Pressão arterial de 80/50 mmHg. Na avaliação propedéutica inicial apresentou os seguintes resultados de exames: Urinálise (densidade = 1.005, pH = 6, glicosúria = 0); bioquímica sérica (glicemia jejum = 93 mg/dl, uréia = 19 mg/dl, creatinina = 0,9 mg/dl, sódio = 144 mEq/l, potássio = 3,7 mEq/l, cloreto = 102 mEq/l); gasometria venosa (pH

= 7,378, pCO₂ = 50,3, HCO₃ = 28,8, BE = +4,8); hemograma (Hb = 11,6 mg/dl, Ht = 35%, Leucócitos = 5,900 cels/mm³); vasopressina = 2,2 pg/ml, osmolalidade plasmática = 288 mOsm/kg. O estudo ultra-sonográfico do trato urinário revelou rins com volume normal para a idade, além de ausência de cálculos e de nefrocalcinose.

Diante desses resultados ficou caracterizada a presença de diabetes *insipidus*, sendo indicada a realização do teste de privação hídrica. Os resultados do teste podem ser observados na Figura 2: após um jejum de 6 horas, não houve aumento da concentração urinária; duas horas após o estímulo com o desmopressina (0,2 ml = 20 mcg intranasal), houve evidente aumento da osmolalidade urinária.

Assim, após o teste ficou caracterizada a presença de diabetes *insipidus* de origem central, sendo iniciada terapia com DDAVP e indicada ressonância magnética do SNC. A terapia com a vasopressina (na dose de 20 mcg/dia intranasal) resultou na completa regressão dos sintomas e na normalização dos achados laboratoriais (densidade e os-

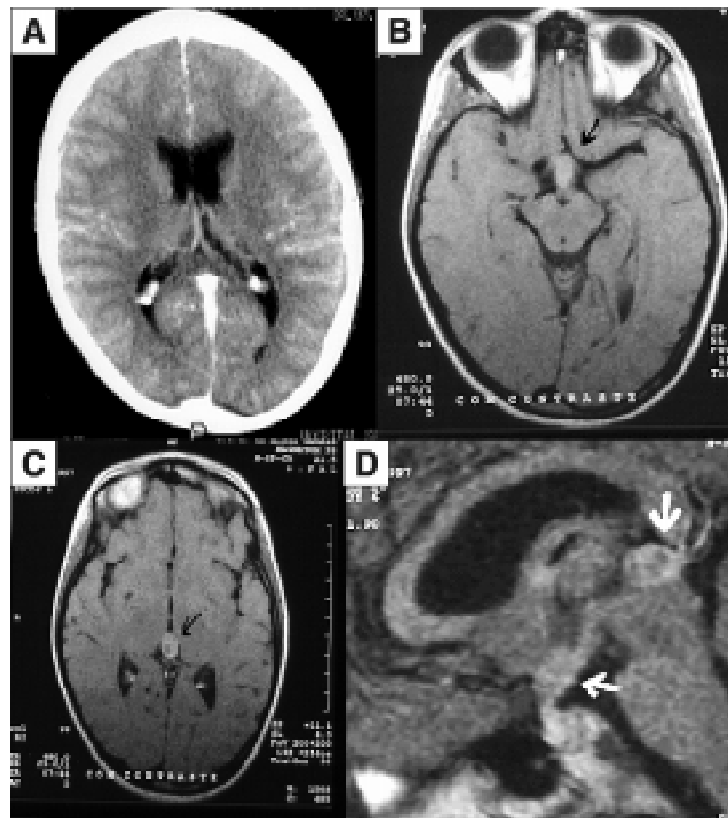


Figura 1 - Avaliação neuro-radiológica. (A) TC do encéfalo (03/97) mostra espessamento do infundíbulo hipotalâmico-hipofisário; (B) Ressonância magnética (10/97), corte axial, mostra lesão isodensa no assoalho do 3º ventrículo (seta); (C) Lesão similar situada posteriormente (seta); (D) No mesmo exame, no corte sagital, podem ser observadas as duas massas homogêneas

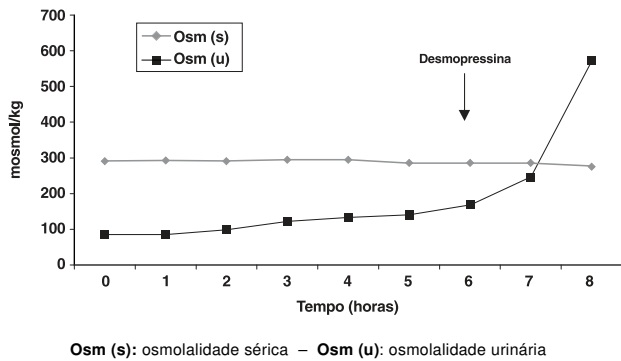


Figura 2 - Resultado do teste de privação hídrica, estímulo com desmopressina, e duas horas após, importante aumento da osmolalidade urinária

molalidade urinárias). A ressonância magnética mostrou duas lesões isodensas intra-parenquimatosas, concentrando contraste de maneira homogênea: a primeira, situada na parte anterior do 3º ventrículo, invadindo quiasma óptico, infundíbulo e haste hipofisárias. A outra lesão estava localizada na porção posterior do 3º ventrículo com as mesmas características. Ventriculos cerebrais de volume normal em posição anatômica. Cisternas basais e sulcos periféricos de aspecto normal (Figura 1B a 1D).

Diante dos achados clínicos e radiológicos, a hipótese diagnóstica mais provável foi de um tumor de pineal; dentre esses tumores, o germinoma é o tipo histológico mais comum. Foi solicitada complementação propedêutica com dosagens sérica e líquórica de HCG e α -fetoproteína, que mostraram resultados normais. Após avaliação do serviço de neurologia do HC-UFMG, foi indicada radioterapia que vem sendo realizada com boa resposta clínica.

Discussão

Germinomas são tumores raros originados de células germinativas primordiais e que surgem em regiões da linha média tais como gônadas, retroperitônio, mediastino, diencéfalo e órbita ocular⁴. Independentemente da região, são idênticos tanto do ponto de vista da microscopia óptica ou eletrônica, quanto da análise histoquímica^{5,6}. O termo germinoma foi estabelecido por Friedman⁷, sendo sua natureza teratóide amplamente aceita e sua etiologia desconhecida³.

A incidência dos germinomas é variável de acordo com a região: no Japão e Taiwan representam 2% a 9%^{8,9} dos tumores intracranianos, enquanto nas séries de países ocidentais esse percentual é consistentemente mais baixo, variando em torno de 0,4% a 1%¹⁰. Incidem mais na adolescência e em adultos jovens e predominam no sexo masculino⁴. São tumores malignos, freqüentemente multi-

focais e podem originar metástases no SNC ou em outros órgãos. A apresentação clínica dos germinomas do SNC é bastante variável, dependendo da idade do paciente e da localização do tumor. Tumores da região da pineal têm como apresentação usual sinais de aumento da pressão intracraniana e distúrbios da puberdade. Em contraste, lesões supraselares determinam distúrbios endócrinos e visuais¹¹. Infelizmente, o diagnóstico dos germinomas do SNC, especialmente aqueles situados na área da sela túrcica, traz grandes dificuldades e, em geral, é obtido tardiamente.

O presente relato ilustra as dificuldades do diagnóstico desses tumores. A única apresentação clínica inicial foi de diabetes insipidus. A sintomatologia típica perdurou por 18 meses e, após uma investigação inicial simplificada, foi considerado “idiopático”. Alguns problemas chamam a atenção neste caso: inicialmente, a criança não foi submetida a uma investigação básica do diabetes insipidus, que é o teste de privação de água e estímulo com a desmopressina. Posteriormente, foi submetida a uma tomografia computadorizada e, diante dos achados, foi descartada a presença de DIC e encaminhada para um serviço de nefrologia como diabetes insipidus nefrogênico.

A nosso ver, diante de um quadro de poliúria e polidipsia, é importante que se estabeleça o diagnóstico inequívoco de diabetes insipidus. Inicialmente, deve ser caracterizado o quadro de poliúria e polidipsia patológica, em geral, acima de 2 l/m²/dia, interferindo com as atividades normais da criança, que muitas vezes acorda a noite para beber água ou apresenta nictúria. Além disso, o pediatra deve estar atento aos dados do crescimento longitudinal e sinais no exame físico de alterações endócrinas ou neurológicas associadas, tais como puberdade precoce e distúrbios visuais. Na propedêutica, devem ser incluídos os seguintes exames: determinação sérica da osmolalidade, sódio, potássio, glicemia, cálcio, uréia e avaliação, na urina, da osmolalidade, densidade e glicosúria. Uma osmolalidade sérica maior que 300 mOsm/kg, com osmolalidade urinária menor que 300 mOsm/kg, caracteriza a presença de diabetes insipidus. Após a caracterização do quadro clínico, o paciente deve ser submetido a um teste de privação de água para identificar a origem do problema, se central ou nefrogênico¹². O teste é realizado após um período noturno de jejum máximo tolerado, sendo a criança acompanhada com avaliações clínicas e laboratoriais, por um período de 8 a 10 horas^{13,14}. Durante a realização do teste, o paciente deve ser rigorosamente monitorizado, com medidas seriadas do peso e da pressão arterial, interrompendo-se o procedimento quando ocorrem sinais de hipovolemia.

Devem ser comentadas algumas das dificuldades da identificação dos tumores de células germinativas situados no SNC. A apresentação clínica inicial de nosso caso foi unicamente diabetes insipidus. Há vários relatos dessa manifestação associada a outros achados, nos pacientes com tumores da região pineal. Legido *et al.*¹⁵ relatam diabetes insipidus em 80% dos seus pacientes, mas, na

maioria das vezes, associado a cefaléia, vômitos, diplopia e outros sintomas. Em outros estudos, há relatos variando em torno de 30% a 50%, quase sempre acompanhados de outras manifestações^{4,16,17}. Contudo, há relatos de DIC, como sinal inicial dos germinomas. Ramelli *et al.*² relatam 7 casos desses tumores, sendo que em 6 crianças a manifestação inicial isolada foi DIC. Mais recentemente, Dokek *et al.*¹¹ descreveram outros dois casos. Alguns autores enfatizam a ocorrência precoce de diabetes *insipidus* no curso clínico dos germinomas¹⁸.

Outro dado importante é o intervalo de tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico. Em nosso caso, houve um intervalo de 18 meses entre o início da manifestação do diabetes *insipidus* e a detecção do tumor. Esse fato não é raro em se considerando os germinomas do SNC. Bulger *et al.*¹⁹ também relatam intervalo de 18 meses entre a manifestação e o diagnóstico em um adolescente de 14 anos. É interessante comentar que, de maneira semelhante ao nosso caso, esse paciente foi submetido inicialmente a uma tomografia computadorizada que falhou em detectar qualquer anormalidade no SNC. Nos casos relatados por Ramelli *et al.*² houve um intervalo de tempo variável entre 12 a 66 meses para os casos de manifestação de DIC isolada, enquanto para o caso com manifestação associada com distúrbios visuais, esse intervalo foi de apenas 3 meses. Embora em estudos de prognóstico, não haja correlação entre o intervalo de tempo da manifestação inicial e o diagnóstico do tumor com a sobrevida, esta está fortemente associada à extensão do tumor e à presença de metástases⁴. Assim, o diagnóstico precoce, no curso inicial da doença, irá beneficiar os pacientes, possivelmente aumentando a sobrevida.

A abordagem desses tumores é ainda controversa. Anteriormente, muitos estudos recomendavam a craniotomia e a realização de biópsia para se estabelecer o diagnóstico definitivo¹⁵. Contudo, alguns autores, diante da crescente experiência, têm indicado a radioterapia com base nos parâmetros clínicos, neuro-radiológicos e neuro-endócrinos¹⁶. No nosso caso, a conduta foi indicar a radioterapia com base nesses parâmetros, sendo a resposta clínica satisfatória até o presente momento.

Conclusões

Nosso relato de caso enfatiza as dificuldades no diagnóstico dos tumores da região pineal. Os germinomas podem ter como manifestação isolada o DIC. Os sintomas de diabetes *insipidus* podem preceder as alterações da tomografia computadorizada. Diante de um quadro clínico sugestivo de diabetes insipidus, o pediatra deve proceder a uma investigação clínica completa e uma abordagem terapêutica adequada, sendo que a presença desses tumores não pode ser descartada, mesmo nos casos de exame neurológico inicialmente normal.

Referências bibliográficas

1. Lin M, Yuangui G, Youquan C, Tao L., Yan L. MR evaluation of the brain in central diabetes insipidus. *Chinese Med J* 1996; 109:724-9.
2. Ramelli GP, von der Weid N, Stanga Z, Mullis PE, Buerger U. Suprasellar germinomas in childhood and adolescence: diagnostic pitfalls. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998; 11:693-7.
3. Portillo ML, de Gonzalez CM, Sangines JB, Zapata GS. Pineal region tumors. *Int Surg* 1982; 67:329-33.
4. Jennings MT, Gelman R, Hochberg F. Intracranial germ-cell tumors: natural history and pathogenesis. *J Neurosurg* 1985; 63:155-67.
5. Ramsey H. Ultrastructure of a pineal tumor. *Cancer* 1965; 18:1014-25.
6. Koide O, Watanabe Y, Sako K. A pathologic survey of intracranial germinoma and pinealoma in Japan. *Cancer* 1980; 45:2119-30.
7. Friedman N. Germinoma of the pinal. Its identity with germinoma ("seminoma") of the testis. *Cancer Res* 1947; 7:363-8.
8. Araki C, Matsumoto S. Statistical reevaluation of pinealoma and related tumors in Japan. *J Neurosurg* 1969; 30:146-9.
9. Sano K. Pinealoma in children. *Childs Brain* 1976; 2:67-72.
10. Horowitz MB, Hall WA. Central nervous system germinomas. A review. *Arch Neurol* 1991; 48:652-7.
11. Dodek AB, Sadeghi-Nejad A. Pineal germinoma presenting as central diabetes insipidus. *Clin Pediatr (Phila)* 1998; 37:693-5.
12. Muglia LJ, Majzoub JA. Disorders of the posterior pituitary. In: Sperling M. *Pediatric endocrinology*. Philadelphia: Saunders; 1996. p.195-227.
13. Frasier SD, Kutnik LA, Schmidt RT, Smith FG, Jr. A water deprivation test for the diagnosis of diabetes insipidus in children. *Am J Dis Child* 1967; 114:157-60.
14. Richman RA, Post EM, Notman DD, Hochberg Z, Moses AM. Simplifying the diagnosis of diabetes insipidus in children. *Am J Dis Child* 1981; 135:839-41.
15. Legido A, Packer RJ, Sutton LN, D'Angio G, Rorke LB, Bruce DA, *et al.* Suprasellar germinomas in childhood. A reappraisal. *Cancer* 1989; 63:340-4.
16. Takeuchi J, Handa H, Nagata I. Suprasellar germinoma. *J Neurosurg* 1978; 49:41-8.
17. Rivarola MA, Mendilaharsu H, Warman M, Belgorosky A, Iorcansky S, Castellano M, *et al.* Endocrine disorders in 66 suprasellar and pineal tumors of patients with prepubertal and pubertal ages. *Horm Res* 1992; 37:1-6.
18. Giovannelli G. Pineal region tumors: endocrinological aspects. *Childs Brain* 1982; 9:267-73.
19. Bulger K, MacErlean DP, Dinn J, McKenna TJ. Suprasellar germinoma - occult presentation with hypothalamic failure 18 months before diagnosis. *Ir J Med Sci* 1989; 158:117-9.

Endereço para correspondência:

Dr. Eduardo A. Oliveira

Rua Patagônia, 515 / 701

CEP 30320-080 – Belo Horizonte - MG

E-mail: eduolive@medicina.ufmg.br