

Diabetes insípida vasopresín resistente o nefrogénica

Por los Dres.:

FRANCISCO CARVAJAL MARTINEZ* y RICARDO GÜELL GONZALEZ**

Carvajal Martínez, F.; Güell González, R. *Diabetes insípida vasopresín resistente o nefrogénica*. Rev Cub Ped 49: 6, 1977.

Se informan los casos de 13 pacientes con diagnóstico de diabetes insípida vasopresín resistente o nefrogénica, estudiados en consulta externa de endocrinología infantil del Instituto de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas y del hospital pediátrico provincial docente "Octavio de la Concepción y de la Pedraja" en Holguín, Oriente Norte. Se analizan diversos aspectos como: sexo, desarrollo psicomotor, antecedentes patológicos familiares, sintomatología de los primeros años, diagnóstico precoz y complicaciones. Se realizan algunas recomendaciones para el mejor manejo de estos pacientes.

En 1945, *Waring y colaboradores*¹ informaron un síndrome clínico de inicio posnatal, caracterizado por fiebre no explicada, constipación, vómitos, poliuria y polidipsia, que no respondía al tratamiento con vasopresina.

Posteriormente, en 1947, *Williams y Henry*² introducen el término de diabetes insípida nefrogénica al notar la incapacidad de estos pacientes para formar orinas concentradas después de la administración de altas dosis de hormona antidiurética, proponen la teoría de la resistencia del órgano terminal.

En nuestro país son infrecuentes las publicaciones relacionadas con esta entidad. Es por eso nuestro propósito de

informar 13 pacientes con diagnóstico de diabetes insípida vasopresín resistente o nefrogénica, estudiados en el servicio de endocrinología infantil del hospital pediátrico provincial docente "Octavio de la Concepción y de la Pedraja", en Holguín, Oriente Norte; y en el departamento de endocrinología infantil del Instituto de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas, y señalar aspectos importantes de la entidad como son: sexo, desarrollo psicomotor, antecedentes patológicos familiares, síntomas en los primeros años, diagnóstico precoz y complicaciones.

MATERIAL Y METODO

Se estudian 13 pacientes a quienes se les diagnóstico diabetes insípida vasopresín resistente o nefrogénica, con edades comprendidas entre 15 meses y 14 años; de éstos 8 del sexo masculino y 5 del femenino, desglosados en 7 familias, de las cuales 3 tienen varios miembros afectados:

- familia PP: 1 del sexo masculino y 1 del femenino

* Especialista de I grado en endocrinología. Jefe del servicio de endocrinología infantil del hospital pediátrico provincial docente "Octavio de la Concepción y de la Pedraja", Holguín.

** Especialista de I grado en endocrinología. Jefe del departamento de endocrinología infantil del Instituto de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas. La Habana, Cuba.

— familia CH: 2 del sexo masculino y 1 del femenino

— familia GX: 1 del sexo masculino y 2 del femenino

a. Se acepta como diabetes insípida vasopresín resistente o nefrogénica al cuadro clínico ya señalado, con poliuria de baja densidad, pero que no concentra sus orinas en el test de pitresín.

b. Se acepta como diagnóstico precoz el realizado en el primer trimestre del inicio de los síntomas; y tardío el realizado con posterioridad a esta etapa.

A todos los pacientes se les confeccionó una historia clínica endocrinopédica individual, y además se les realizaron los siguientes exámenes complementarios: hemograma, orina, glicemia, urea, creatinina, ácido úrico, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, urocultivos, conteo de Addis, electrocardiograma y fondo de ojo; igualmente se indicaron los siguientes estudios radiológicos: rayos X de cráneo, edad ósea, urográfico descendente y cistografía miccional. También se practicaron las siguientes pruebas especiales:

Test de pitresín:⁴ se administró tanato de vasopresina oleoso (pitresín) por vía intramuscular: 0.5 ml en niños pequeños o 1 ml (5 unidades) en niños mayores durante 3 días consecutivos, y se compararon la ingestión de líquidos, diuresis y densidad en los 3 días previos, durante y posteriormente al tratamiento; se concluyó que no concentraban sus orinas.

Igualmente se estudia la madre de la familia, y se observa que la ingestión de líquidos y diuresis de 24 horas se mantiene dentro de límites normales, no así la densidad que era inferior. Posteriormente se le realizó el test de supresión de líquido según el método siguiente: se hidrató, dándole a ingerir agua (20 ml por kg de peso por la mañana temprano); se le suprimieron los líquidos e indicó que tenía que vaciar su vejiga; posteriormente se concluyó el periodo de privación que duró 6 horas, durante las cuales se midió el volumen y densidad de

orina cada hora. Observamos que aunque la diuresis disminuyó la densidad, no aumentó más de 1 005, y se concluye el test como positivo al demostrar un defecto parcial de concentración renal.

RESULTADOS Y COMENTARIOS

La diabetes insípida vasopresín resistente o nefrogénica no es frecuente;⁵ en nuestro país sólo conocemos informado con anterioridad el caso de 1 paciente.³

Esta enfermedad ha sido dividida en congénita y adquirida, esta última, secundaria a la administración de lithium⁶ o de hidrocilodimetilclortetraciclina;^{7,8} también ha sido informada la asociación de esta afección con otras entidades como cistatinuria congénita,⁹ síndrome de Sjögren,¹⁰ sarcoidosis¹¹ y preclampsia.¹²

En este estudio se observa que más de la mitad de los pacientes tienen edades inferiores a los 10 años, y existen 4 en el grupo de edad de 0 o 4 años, lo que se explica por la característica de la aparición desde los primeros días de la vida. De los 13 pacientes, 8 corresponden al sexo masculino y 5 al femenino.

Herencia: algunos autores,³ basándose en un modo de herencia recesiva ligada al sexo, han planteado que esta afección la padecen los pacientes del sexo masculino, y la transmiten a los del sexo femenino; posteriormente otros¹³ han informado pacientes del sexo femenino con esta enfermedad, señalándose un modo dominante autosómico con poca penetrancia en las hembras.

Nuestros datos contribuyen a defender algunos planteamientos realizados^{14, 15} sobre el modo de herencia recesiva ligada al X, es decir, que la padece el varón, mientras que la hembra la porta y cuando ésta la padece es de una forma menos grave.

Desde los primeros estudios realizados por Forssman en 1945,¹⁶ y posteriormente por otros autores^{17, 18} se ha informado la posibilidad de portadores hete-

rogigóticos, tanto en niños como en las madres, los cuales manifiestan en su estudio un defecto parcial de concentración; *Carter y Simpkins*,¹² al estudiar un grupo de pacientes con esta característica, informan que a todos al realizarles una prueba de supresión de líquidos, persistían con densidad urinaria inferior a 1 018; como ya hemos señalado, la madre de la familia CM fue estudiada, y se determinó que era una portadora heterocigótica al demostrarse, por el test realizado, un defecto parcial de la concentración renal.

Desarrollo psicomotor: en el cuadro I se expone el análisis del desarrollo psicomotor de los pacientes estudiados, en el cual encontramos 7 con desarrollo retrasado y 6 con desarrollo psicomotor normal. Nos explicamos este dato por la aparición de esta afección desde los primeros días de la vida, asociada a una alta frecuencia de diagnóstico tardío como observamos posteriormente; estas situaciones provocan frecuentes complicaciones, como son: deshidratación hipertónica, convulsiones e hiperpirexia que dejan como secuela daño cerebral que deriva inicialmente en retraso del desarrollo psicomotor y posteriormente en retraso mental, como demostramos en este estudio.

Antecedentes patológicos familiares: en el cuadro II analizamos los antecedentes patológicos familiares de los pacientes, y observamos que sólo 1 presentó consanguinidad de los padres; había 8 pacientes con antecedentes familiares de esta afección. Llama la atención que el paciente con consanguinidad paterna no pertenece a ninguna de las

CUADRO I

DIABETES INSIPIDA VASOPRESIN RESISTENTE

Diagnóstico	Desarrollo psicomotor	
	Normal	Retrasado
Diabetes insípida vasopresin resistente	6	7

CUADRO II

DIABETES INSIPIDA VASOPRESIN RESISTENTE

Antecedentes patológicos familiares	No. de enfermos	
Padres	con consanguinidad	1
	sin consanguinidad	11*
Diabetes insípida Vasopresin resistente	con antecedentes	8**
	sin antecedentes	4

- * En un paciente no se recogió este dato.
- ** Un paciente tiene 2 tías con síndrome poliúrico no estudiado.

familias anteriormente señaladas; éstas proceden de áreas rurales, en su mayoría, y es posible que hayan existido uniones matrimoniales no conocidas entre sus antepasados.

Síntomas de los primeros años: al analizar los síntomas de los primeros años de la vida, en los pacientes con esta afección (cuadro III), observamos que los 13 presentan poliuria, polidipsia y enuresis; de igual modo señalamos fiebre de causa no precisada en todos los pacientes, la que se explica por las frecuentes deshidrataciones que padecen; informamos 5 pacientes con convulsio-

CUADRO III

DIABETES INSIPIDA VASOPRESIN RESISTENTE

Síntomas de los primeros años	No. de enfermos
Poliuria	13
Polidipsia	13
Fiebre de causa no precisada	13
Enuresis	13
Vómitos y diarreas	9
Convulsiones	5
Neuropatías inflamatorias	4

nes, explicándonos este dato por las deshidrataciones hipertónicas habituales; 4 pacientes con neumopatías inflamatorias; es posible que debido a la desnutrición secundaria, así como a las deshidrataciones que padecen, se facilite el terreno para las infecciones respiratorias.

Aunque la literatura médica no señala este dato, en nuestro estudio observamos 9 pacientes con vómitos y diarreas, y posiblemente la causa sea por la ingestión excesiva de agua que provoca un tránsito intestinal acelerado, que desencadene una enfermedad diarreica aguda (no infecciosa); también la necesidad de ingerir agua puede ocasionar que ésta no se realice en las mejores condiciones posibles, igualmente la poliuria-polidipsia puede facilitar la desnutrición del paciente, y crear terreno favorable para una infección enteral o parenteral que desencadene el cuadro diarreico. Otra posibilidad es que este dato esté en dependencia de las condiciones socioeconómicas y culturales del medio familiar (no investigado por nosotros), y no a la enfermedad en sí. Como última posibilidad deberá valorarse que sean múltiples los factores desencadenantes. En este estudio no se investigó el dato referido en la literatura médica sobre la difícil hidratación de estos pacientes, debido al desconocimiento de los padres en ese aspecto.

Promedio anual de ingresos: estudiamos los años de evolución de la enfermedad (que es similar a la edad cronológica), así como el número referido de ingresos por la enfermedad y el promedio anual (individual y general) de éstos, que son: 51 en los 13 pacientes estudiados; al analizar individualmente el promedio anual de ingresos observamos que los pacientes con menos edad y, por tanto, con menor evolución de la enfermedad, tienen mayor promedio de ingresos, lo que se explica al comenzar esta afección desde los primeros días de la vida y evolucionar, generalmente, con diagnóstico tardío, lo que provoca que tengan que ingresar frecuentemen-

te; encontramos como promedio anual global 0,5 ingresos por paciente, por lo que podemos plantear que los pacientes de este estudio, en términos generales, han ingresado por su enfermedad una vez cada dos años, y si valoramos el significado de este dato, ya que provoca, en ocasiones: bajo rendimiento escolar, conflictos emocionales, así como una futura mala incorporación a la sociedad.

Complicaciones: hemos estudiado las siguientes: urológicas,^{19,20} baja talla,¹⁶ infección urinaria y retraso mental;²¹ las dos primeras serán objeto de análisis en otros trabajos. Debemos señalar que no hemos encontrado ningún paciente con infección urinaria, lo que explicamos por el gran volumen de recambio de líquido procesado por el riñón. En la literatura médica se señala con relativa frecuencia el retraso mental; Kirman y colaboradores²¹ informan 2 casos de sus 4 pacientes con esta complicación; nosotros lo encontramos en 3 pacientes con edades actuales de 14, 11 y 9 años, respectivamente. Los dos primeros fueron diagnosticados en el primer año de la vida (3 y 9 meses respectivamente), mientras el último lo fue a los 8 años de edad.

El primer paciente presentó convulsiones y fue diagnosticado precozmente; en los 2 restantes el diagnóstico fue tardío, lo que explica el retraso mental como analizamos con anterioridad.

Diagnóstico: se realiza por el cuadro clínico antes señalado al estudiar un paciente con síndrome poliúrico-polidipsico de baja densidad;²² es necesario señalar la importancia de un diagnóstico precoz, ya que como se observa en el cuadro IV encontramos que sólo 2 pa-

CUADRO IV

DIABETES INSIPIDA VASOPRESIN RESISTENTE

Diagnóstico	No. de enfermos
Precoz	2
Tardío	11

cientes han sido diagnosticados precozmente (a las edades de 2 y 3 meses respectivamente), y existen, por el contrario, 11 pacientes diagnosticados tardíamente, algunos a la edad de 4, 8 y hasta 11 años. Consideramos¹⁶ que el diagnóstico precoz es responsabilidad plena del pediatra que atiende a estos pacientes durante el primer año de vida, principalmente en los servicios de neonatología, distrofia y enfermedades diarreicas agudas.

RECOMENDACIONES

Analizando los datos planteados hemos considerado necesarias las siguientes recomendaciones:

1. Se debe realizar el diagnóstico diferencial para detectar esta afección, siempre que exista el dato de:

—que el niño moje frecuentemente sus pañales,

—deshidrataciones habituales, en ocasiones con fiebre y hasta convulsiones, y más aún si se observa que existe dificultad para su normal hidratación,

—avidez excesiva por agua y una mayor preferencia de ésta en vez de los alimentos,

—frecuencia exagerada de neumo-patías inflamatorias, enfermedad diarreica aguda o también retraso del desarrollo psicomotor o distrofia.

2. Vigilar estrictamente a los familiares, principalmente los niños recién nacidos de los pacientes con diabetes insípida para lograr un diagnóstico precoz de esta afección.

SUMMARY

Carvajal Martínez, F.; Güell González, R. *Vasopressin-resistant or nephrogenic diabetes insipidus*. Rev Cub Ped 49: 6, 1977.

Thirteen patients with a diagnosis of vasopressin-resistant or nephrogenic diabetes insipidus who were attending the out-patient infantile endocrinology service of the Institute of Endocrinology and Metabolic Diseases in Havana and of the "Octavio de la Concepción y de la Pedraja" Provincial Pediatric Teaching Hospital in Holguín, Oriente Norte, are reported. Sex; psychomotor development; familial pathological backgrounds; symptoms during the first years; early diagnosis; and complications were analyzed. Some recommendations for a better management of such patients are made.

RESUME

Carvajal Martínez, F.; Güell González, R. *Diabète insipide vasopressine résistant ou néphrogénique*. Rev Cub Ped 49: 6, 1977.

On rapporte les cas de 13 patients ayant le diagnostic de diabète insipide vasopressine résistant ou néphrogénique, étudiés en consultation externe d'endocrinologie infantile de l'Institut d'Endocrinologie et de Maladies Métaboliques et de l'hôpital pédiatrique provincial d'enseignement "Octavio de la Concepción y de la Pedraja" à Holguín, Oriente Norte. Diverses aspects sont analysés, tels que: le sexe, le développement psychomoteur, les antécédents pathologiques familiaux, la symptomatologie au cours de premières années, le diagnostic précoce et les complications. On fait quelques recommandations pour une meilleure assistance de ces patients.

РЕЗЮМЕ

Карвахаль Мартинес, Ф.; Гюэль Гонсалес, Р. Несахарный диабет вазопресинового стойкий или нефрогенный. Rev Cub Ped 49:6, 1977.

Представляется информация о 13 пациентах с диагнозом несахарного диабета вазопресинового стойкого или нефрогенного, которые были исследованы на консультации детской эндокринологии - Института Эндокринологии и Метаболических Болезней и провинциального клиничко-педиатрического госпиталя "Октавио де ла Консепсьон и де ла Педреха" в гор. Ольгин, Северное Ор്യенте. Анализируются различные аспекты, такие как: пол, психомоторное развитие, семейная патологическая наследственность, симптоматология первых лет, ранний диагноз и осложнения. Были даны некоторые рекомендации с целью улучшения лечения вышеуказанных пациентов.

BIBLIOGRAFIA

1. Waring, A. J. et al. Congenital defect of water metabolism. Am J Dis Child 69: 323, 1945.
2. Williams, R. H.; Henry, C. Nephrogenic Diabetes Insipidus: Transmitted by females and appearing during infancy in males. Am Intern Med 27: 84, 1947.
3. Benazet Mesa, H. Diabetes insipida nefrogénica. Presentación de un caso. Rev Cub Ped 37: 303, 1965.
4. Manual de Procedimientos. Publicación Interna. Instituto de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas, La Habana, 1973.
5. Carvajal, M. F. y otros. Diabetes insipida nefrogénica. IV Jornada Interna del Instituto de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas, La Habana, 1974.
6. Dousa, T. P. Cellular action of antidiuretic hormone in nephrogenic diabetes insipidus. Proc May Clin 49: 192, 1974.
7. Castell, D.O.; H. A. Sparks. Nephrogenic Diabetes Insipidus one to Demethylchortetracycline Hydrochloride. JAMA 193: 237, 1965.
8. Singer, I.; D. Rotemberg. Democlocycline Induced Nephrogenic Diabetes Insipidus. Am Intern Med 79: 679, 1973.
9. Perry, T. L. et al. Concurrence of cystathioninuria, nephrogenic diabetes insipidus and severe anemia. N Engl J Med 276: 721, 1967.
10. Shearn, M. A.; Wu-Hao-Tu. Nephrogenic diabetes insipidus and other defects of renal tubular function in Sjögren Syndrome. Am J Med 39: 312, 1965.
11. Panitz, F.; J. H. Shinaberger. Nephrogenic diabetes insipidus one to Sarcoidosis without Hypercalcaemia. Am Intern Med 62: 113, 1965.
12. Burstein, P. N.; C. M. Chen. Diabetes Insipidus, nephrogenic type, complicating frequency: A case report. Am J Obstet Gynecol 108: 1292, 1970.
13. Koplan, S. A. et al. Vasopresin resistant diabetes insipidus. Am J Dis Child 97: 308, 1959.
14. Becker, P. E. y otros. Genética Humana. Tomo III, pp. 165, Ed. Toray, Barcelona, 1968.
15. Güell, R. Genética y los trastornos endocrinos. Cuad End y Met (en prensa).
16. Carvajal, F. Síndrome poliúrico polidipsico de baja densidad en la infancia. Tesis de Grado. IEEM, 1976.
17. Carter, C.; Simpkins, M. The carrier state in nephrogenic diabetes insipidus. Lancet II: 1069, 1956.
18. West, J. R.; Kramer, J. G. Nephrogenic diabetes insipidus. Pediatrics 15: 424, 1955.
19. González, J. y otros. Dilatación del tracto urinario asociada a diabetes insípida. Cuad End y Met (en prensa).
20. Miller, S. S.; M.C. Winston. Nephrogenic diabetes insipidus. Radiology 87: 893, 1966.
21. Kirman, B. H. et al. Familiar Pitressin-Resistant Diabetes Insipidus with Mental Defect. Arch Dis Child 31: 59, 1956.
22. Güell, R. Temas de Endocrinología Infantil, ed. Organismos, pp. 65, Instituto Cubano del Libro, La Habana, 1974.

Recibido: febrero 16, 1977.

Aprobado: junio 22, 1977.