

# Diabetul insipid nefrogen congenital – prezentare de caz

## *Congenital nephrogenic diabetes insipidus – case presentation*

Asist. Univ. Dr. MIRELA COVĂCESCU<sup>1,2</sup>, Dr. MICHAELA NANU<sup>1</sup>, Dr. VASILICA PLĂIAȘU<sup>1</sup>,  
Prof. Dr. IOAN GHERGHINA<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>I.O.M.C. „Alfred Rusescu“, București

<sup>2</sup>Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, București

### REZUMAT

Diabetul insipid nefrogen (DIN) congenital este o afecțiune rară, determinată de un defect genetic, caracterizată prin lipsa de răspuns a nefronului distal la arginină vasopresină (AVP), în ciuda nivelului seric crescut al acesteia. Autorii prezintă un sugar internat cu sindrom febril prelungit, poliurie, poldipsie și semne clinice de deshidratare hipernatremică, la care investigațiile specifice au susținut diagnosticul de DIN congenital. Defectul genetic este susținut de existența în familie a unor cazuri similare. Tratamentul cu hidroclorotiazidă a determinat reducerea poliuriei-polidipsiei, prevenirea episoadelor recurente de deshidratare hipernatremică, ceea ce a determinat o dezvoltare ponderală și neuropsihică normală.

**Cuvinte cheie:** diabet insipid nefrogen congenital, poliurie, poldipsie, deshidratare hipernatremică

### ABSTRACT

*Congenital nephrogenic diabetes insipidus is a rare disease, caused by a genetic defect, characterised by the inability of the kidney to respond to arginine vasopressin (AVP), despite raised serum concentrations of AVP. The authors present a case of an infant admitted for prolonged fever, polyuria, polydipsia and hypertonic dehydration, in which the specific investigations sustained the diagnosis. The genetic defect is sustained by the existence in the same family of other similar cases. The hydrochlorothiaside treatment determines the reduction of the polyuria-polydipsia, preventing the recurrent hypertonic dehydration with a normal growth and normal psychomotor development.*

**Key words:** congenital nephrogenic diabetes insipidus, polyuria, polydipsia, hypertonic dehydration

### INTRODUCERE

Diabetul insipid nefrogen congenital, afecțiune rară cu transmitere genetică, poate debuta precoce, chiar de la vârsta de nou-născut, întâr-

zirea diagnosticului și a inițierii tratamentului putând fi asociată cu anumite consecințe importante asupra creșterii, dar mai ales asupra dezvoltării neuropsihomotorii.

#### Adresă de corespondență:

Asist. Univ. Dr. Mirela Covăcescu, I.O.M.C. „Alfred Rusescu“, Bdul. Lacul Tei Nr. 120, București  
e-mail: mirelacovacescu@yahoo.com

**Caz clinic**

Autorii prezintă cazul sugarului R.C.D., în vârstă de 3 luni și jumătate, sex masculin, care se internează în Institutul pentru Ocrotirea Mamei și Copilului (IOMC) „Alfred Rusescu”, București, în perioada 08.09.2011-29.09.2011 (FO 5339).

**Motivul internării:** transfer de la Spitalul județean teritorial pentru investigarea unui sindrom febril prelungit, asociat cu poliurie și poli-dipsie.

**Istoricul bolii:** debutul afecțiunii este cu o lună anterior, cu febră 38,8°C și vărsături în jet, pentru care se internează timp de o săptămână la spitalul teritorial și, ulterior, la un spital din București, cu semne de afecțiune acută de căi respiratorii superioare și sindrom de deshidratare acută. După externare, sugarul a continuat să febricitze (febră de peste 3 săptămâni), apărând ulterior și scaune semilegate și somnolență. Se reinternează la Spitalul teritorial, de unde se transferă în IOMC cu diagnosticele: sindrom febril prelungit, infecție de tract urinar cu *Escherichia Coli* (urocultură pozitivă), gastroenterocolită acută cu sindrom de deshidratare 7-8%.

**Antecedentele personale fiziologice:** sarcină cu evoluție fiziologică, al II-lea copil, naștere la termen, G naștere = 3.500 g, talia 52 cm, scor Apgar 9, icter fiziologic, alimentat natural o lună și jumătate, apoi mixt până la 2 luni și artificial de la 2 luni; profilaxia rahitismului și vaccinările efectuate.

**Antecedentele personale patologice:** aparent nesemnificative până în urmă cu o lună.

**Antecedentele heredo-colaterale:** un nepot de verișoară diagnosticat în anul 2004 cu DIN la vârsta de sugar, concomitent fiind diagnosticată și verișoara în vârstă de 11 ani.

**Examenul clinic la internare** relevă un sugar în vârstă de 3 luni și jumătate cu distrofie gradul I (G = 5.100 g, indice ponderal = 0,83), febril 38,2°C, cu stare generală alterată, palid, cu semne clinice de deshidratare 5-7%, faringe discret hiperemic, echilibrat cardio-respirator și digestiv, cu hipotonie axială. Se constată polidipsie, poliurie (aport > 200 ml/kg/zi; diureză 10 ml/kg/h). Astfel, după etapa anamnestico-clinică, ne aflăm în fața unui sugar cu sindrom febril prelungit, hipotonie axială, sindrom poliuro-polidipsic, sindrom de deshidratare acută 5-7%, infecție de tract urinar cu *Escherichia Coli* (în tratament) și anemie.

**Investigațiile efectuate au evidențiat:**

- anemie normosideremică (Hb = 8,5 g/dl, sideremie 11 mmol/l);
- fără sindrom inflamator biologic (WBC:  $9,52 \cdot 10^3/\text{ul}$ , LY%: 72,0 %, CRP: 0,08 mg/dL);
- tulburări electrolitice: hipernatremie (Na 144 mmol/l  $\Rightarrow$  149  $\Rightarrow$  155); K = 4,8-5,7 mmol/l);
- ușoară acidoză metabolică compensată respirator;
- osmolaritate serică în medie 300 mOsm/kg;
- densitate urinară = 1.005;
- glicemie, uree, creatinină, clearance la creatinină, transaminaze, calcemie, proteinemie, complement, imunogramă normale; serologie HIV negativă;
- examen sumar urină normal; urocultura sterilă;
- **ecografie abdominală** – normală, cu excepția unei mici dilatații bazinetale la nivel renal bilateral, cu diferențiere cortico-medulară netă;
- **ecografie transfontanelară** normală;
- **consult neurologic** – sindrom hipoton central moderat, retard neuromotor moderat;
- **examen oftalmologic** normal; **radiografie de șa turcească** – normală;
- **consultul genetic**, prin întocmirea arborelui genealogic (Fig. 1), a evidențiat, pe lângă cele 2 cazuri de diabet insipid nefrogen, existența în familie a încă alți 16 membri cu polidipsie, dar neinvestigați. Referitor la celelalte 2 cazuri de DIN, nepotul de verișoară a fost diagnosticat în IOMC la vârsta de sugar, concomitent cu verișoara în vârstă de 11 ani, care avea și retard psihic sever.
- **examenul endocrinologic** – sindrom poliuro-polidipsic, sindrom febril prelungit; se recomandă proba setei și proba la desmopresin.

*Proba setei* nu a evidențiat modificări semnificative ale osmolarității serice, excluzând astfel polidipsia primară (psihogenă). *Testul la desmopresin* a determinat scădere în greutate (160 g), creșterea valorilor temperaturii până la 39°C, accentuarea polidipsiei (233 ml/kg/zi) și a poliuriei (12,5 ml/kg/h), hipernatremie de 149 mmol/l, densitate urinară de 1.005, osmolaritate 300 mmol/kg.

Sindromul poliuro-polidipsic, osmolaritatea serică de 300 mosm/kg, densitatea urinară de

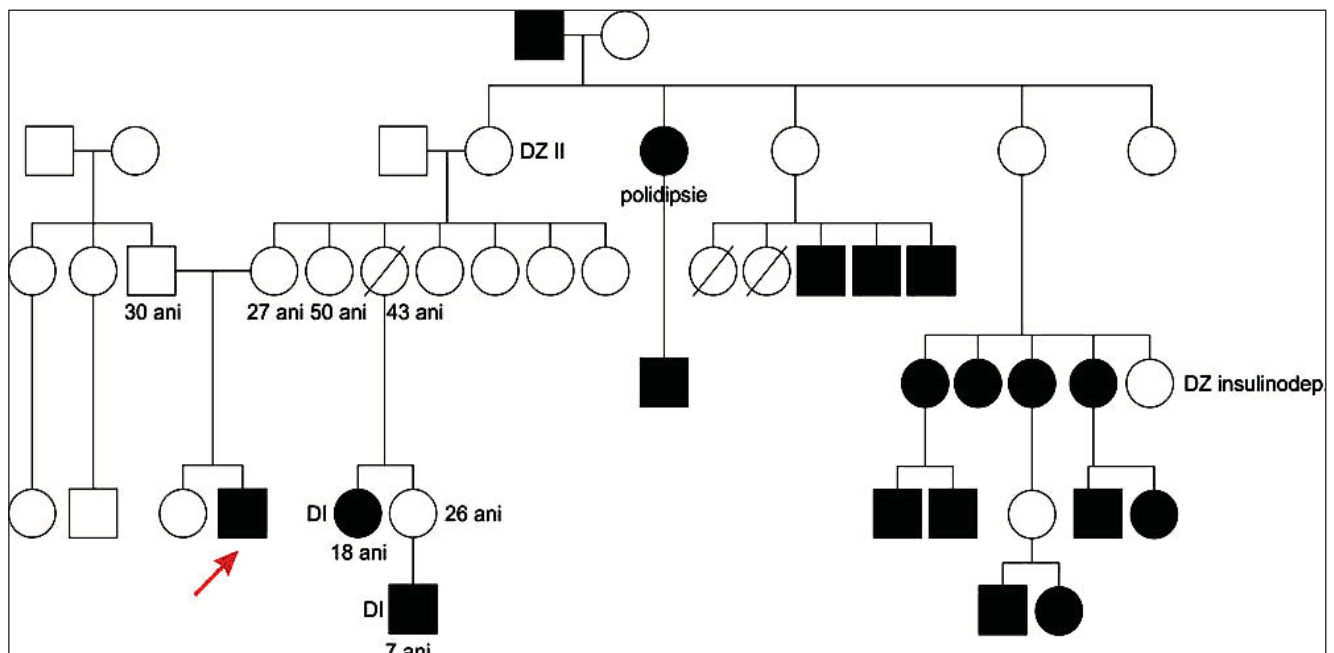


FIGURA 1. Arbore genealogic, ↑ R.C.D, 3 luni și jumătate

1.005, proba setei, testul cu desmopresin și antecedentele familiale **au susținut diagnosticul de diabet insipid nefrogen – formă familială.**

Inițial se instituie **tratament** antibiotic cu ciprofloxacină iv (7 zile), conform antibiogramei, pentru infecția urinară diagnosticată la spitalul teritorial, perfuzie de rehidratare, iar ulterior, după finalizarea investigațiilor și precizarea diagnosticului, se introduce tratament cu Nefrix în doză de 2 mg/kg/zi.

**Evoluția** este favorabilă, cu dispariția febrei, diminuarea polidipsiei și a poliuriei (aport mediu de 170-180 ml/kg/zi; diureză de 5 ml/kg/oră), densitatea urinară crește la 1.010, curba ponderală devine ascendentă (+450 g/3 săptămâni). Această evoluție se menține și la controalele ulterioare efectuate de către copil în clinică, creșterea ponderală și dezvoltarea neuropsihomotorie fiind normale, aportul oral având valori medii de 150-170 ml/kg/zi, diureza 4-6 ml/kg/h, osmolaritatea serică 283 mosm/kg, ionograma normală.

## DISCUȚII

Diabetul insipid nefrogen congenital este o afecțiune rară, determinată de un defect genetic, caracterizată prin lipsa de răspuns a nefronului distal la arginină vasopresină (AVP) în ciuda nivelului seric crescut al acesteia. (1,2)

Există două forme de diabet insipid nefrogen congenital, cu modalități de transmitere diferită, dar manifestări similare: (3)

- Forma cu transmitere X linkată, caracterizată printr-o mutație la nivelul genei receptorului pentru ADH (situată pe Xq28) – antidiuretic arginine vasopresin V2 receptor (AVPR2) – este forma cea mai frecventă (90% dintre cazuri) (4)
- Forma cu transmitere autosomal dominantă (AD) sau recesivă (AR) datorată mutației la nivelul genei AQP2 (deficiența sau absența aquaporinei, proteină care intervine în transportul apei în ductele colectoare, locus 12q13).

DIN debutează precoce la vârsta de sugară, adesea de la nou-născut, forma X linkată fiind întâlnită la băieți, în timp ce forma AD sau AR afectează ambele sexe. Având în vedere existența în familie a bolii și la o persoană de sex feminin, existența poliuriei-polidipsiei și la alți membri atât de sex feminin, cât și de sex masculin și, luând în considerare arborele genealogic, în cazul prezentat este probabilă transmiterea autosomal recesivă.

Diagnosticul de DIN poate fi dificil la sugară. Semne precoce pot fi supt viguros (vorace) cu vărsături, febră fără cauză aparentă, constipație, diureză abundentă, iar ulterior în evoluție apărând iritabilitate, sindrom de deshidratare acută. Deshidratarea apare din cauza incapacității de reabsorbție a apei libere în tubii distali, concomitent cu reabsorbția electroliților, ceea ce determină densitate urinară scăzută (incapacitate de concentrare), cu creșterea Na seric și a osmolarității serice. (3)

Complicațiile care apar sunt eșecul creșterii din cauza aportului alimentar inadecvat secundar polidipsiei necontrolate (1), nicturie/enurezis, deshidratare hipernatremică recurentă, convulsii, retard mental. (5) Într-un studiu efectuat de către Jeff Sands și col. în 2006, retardul mental a fost întâlnit în 70-90% dintre cazuri, probabil din cauza episoadelor frecvente de deshidratare. Totuși, recunoașterea precoce a bolii și inițierea tratamentului permit acestor copii o dezvoltare neuropsihică normală. (4) Alte complicații raportate au fost cele urologice, de la ușoara dilatare a căilor urinare până la hidronefroza severă cu vezică neurogenă. (6,7,8)

În literatura de specialitate au fost, de asemenea, raportate, la copiii cu DIN, calcificări intracraniene și convulsii. S-a sugerat că patogeniza acestor calcificări este determinată de deshidratarea hiperosmolară care apare în DIN, determinând lezarea celulelor endoteliale care devin expuse la calciul și fosfatul seric, existând probabil asociat și o alterare a inhibitorilor calcificării. Consecutiv, fosfatul calcic este depozitat în interiorul și în jurul pereților vaselor mici. S-a constatat că există o relație directă între severitatea calcificărilor intracraniene și durata până la diagnostic și inițierea tratamentului. (2)

Cazul prezentat a avut ca și manifestări sugestive febra prelungită, poliuria, polidipsia și semnele de deshidratare, la care se adaugă și scăderea densității urinare, cu creșterea sodiului seric și mai puțin a osmolarității serice. Semnele de deshidratare au survenit în condițiile asocierii unor afecțiuni acute care au asociat pierderi suplimentare prin vărsături, scaune diareice, lipsa apetitului (infecție urinară cu Escherichia Coli, gastroenterocolită acută). La pacienții cu DIN orice episod de pierdere suplimentară de fluide (febră, vărsături, scaune diareice) poate conduce la deshidratare potențial amenințătoare de viață și hipernatremie, mai ales la sugar și copilul mic. (9) Referitor la posibile complicații urologice, la sugarul prezentat se constată doar o ușoară dilatație bazinetală bilateral asociat și cu infecția urinară cu Escherichia Coli. În ceea ce privește dezvoltarea neurologică, la momentul diagnosticului copilul avea un grad de hipotonie, însă la ecografia transfontanelară nu s-au evidențiat calcificări, probabil și datorită diagnosticului precoce. În evoluție, sub tratament dezvoltarea neuropsihică și cea ponderală au fost normale.

Pentru încadrarea și diagnosticul DIN este necesară excluderea celorlalte cauze de poliurie-polidipsie. (Tabelul 1)

TABELUL 1. Diagnosticul diferențial al sindromului poliurolidipsic (3) (Nelson Textbook of Ped 18<sup>th</sup> ed)

Diabet insipid	Central	Genetic (autosomal dominant) Dobândit • Traumatism (chirurgical/accidental) • Malformații congenitale • Neoplasme • Boli infiltrative, infecțioase, autoimune • Medicamente
	Nefrogen	Genetic (X-linkat, AR, AD) Dobândit • Hipercalcemie, hipotasemie • Medicamente • Boli renale
Polidipsie primară (psihogenă)		
Diabet zaharat		

Proba setei și testul la desmopresin sunt esențiale pentru precizarea diagnosticului, proba setei diferențiind diabetul insipid (DI) de polidipsia psihogenă, iar testul la desmopresin făcând diferența între diabetul insipid nefrogen și cel de cauză centrală.

Pentru diagnosticul de DI, dacă osmolaritatea serică este peste 290-300 mOsm/kg și osmolaritatea urinară este sub 290-300 mOsm/kg, proba setei nu este necesară. DI este improbabil dacă osmolaritatea serică este sub 270 mOsm/kg sau osmolaritatea urinară este peste 600 mOsm/kg. Dacă osmolaritatea serică este între 270-300 mOsm/kg și poliuria și polidipsia sunt prezente, este indicată proba setei. (3)

Dacă osmolaritatea serică la proba setei este peste 305 mOsm/kg, pacientul are DI și testul se oprește. (10)

Osmolaritatea urinară obținută după proba setei și testul la desmopresin diferențiază diabetul insipid nefrogen de cel central și de polidipsia psihogenă. (Tabelul 2)

TABELUL 2. Osmolaritatea urinară după proba setei și testul la desmopresin (10)

Diagnostic	Osmolaritatea urinară (mOsm/kg)	
	După proba setei	După desmopresin
DIC	< 300	> 800
DIN	< 300	< 300
Polidipsie	> 800	> 800
DI parțial/polidipsie	300-800	< 800

În cazul prezentat, având în vedere osmolaritatea serică de ~300 mosm/l, a fost necesară efectuarea probei setei care, alături de testul la desmopresin, a permis încadrarea diagnosticului în DIN.

**Tratamentul DIN** are ca scop asigurarea aportului caloric adecvat pentru asigurarea

creșterii și menținerea adecvată a hidratării, pentru a preveni deshidratarea, hipernatremia și complicațiile tardive. Acesta include restricție de sodiu, alimente cu aport caloric mare și conținut osmotic mic ( $\text{Na} < 0,7 \text{ mEq/kg/zi} - 1 \text{ mEq/kg/zi}$ ) și tratament farmacologic. (3)

### Tratamentul farmacologic

În 1959, Crawford și Kennedy au introdus hidroclorotiazida în combinație cu restricția de sodiu în tratamentul DIN. (9) Tratamentul pe termen lung poate fi însă asociat cu risc de hipopotasemie, fiind necesară suplimentarea cu potasiu. În 1980, inhibitori de prostaglandină au fost folosiți în tratamentul DIN în asociere cu tiazide, cu eficiență bună în cazurile care nu răspundeau la administrarea numai de tiazide, dar cu reacțiile adverse posibile ale indometacinului. Ulterior, s-a constatat că utilizarea combinației hidroclorotiazidă/amilorid este mai bună decât cea cu indometacin, nefiind necesară suplimentarea cu K și neexistând efectele secundare ale indometacinului. În studiul efectuat cu această schemă, Veronika Kirchlechner și col., arată că tratamentul pe termen lung a fost asociat cu creștere normală și dezvoltare neuropsihică normală, cu reducerea poliuriei și a polidipsiei. (9)

După Breault și Mazjoub, tratamentul de primă intenție în DIN este cu hidroclorotiazidă în doză de 2-3 mg/kg/zi. Pacienții care au un răspuns inadecvat la diuretice pot beneficia de asocierea de amilorid (0,3 mg/kg/zi în 3 doze) sau indometacin 2 mg/kg/zi, având un efect adițional în scăderea excreției apei la anumiți pacienți. (3)

Administrarea de ADH este inefficientă. Doze mari de desmopresin (dDAVP) în combinație cu indometacin, au fost totuși utilizate la unii pacienți.

Deși pare paradoxal să tratezi poliuria cu un diuretic, apare o netă scădere a diurezei. Efectul paradoxal al diureticelor tiazidice în DIN este explicat de faptul că scăderea inițială a reabsorbției Na în tubii distali crește excreția Na și determină contracția volumului fluidului extracelular. Con-

secutiv, rata filtrării glomerulare scade și crește reabsorbția tubulară proximală de sodiu și apă. Astfel, mai puțin sodiu și apă ajung în tubii colectori și mai puțină apă este eliminată (scade poliuria). (Fig. 2)

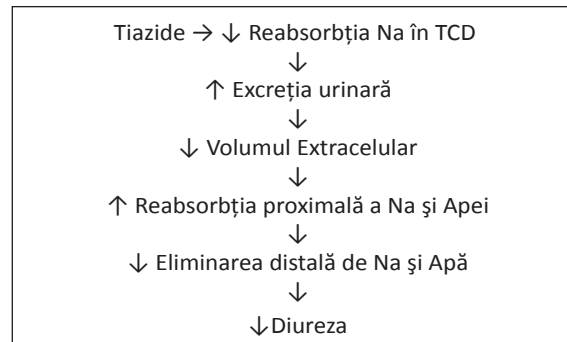


FIGURA 2. Efectul paradoxal al diureticelor tiazidice în DIN (4)

Prevenirea deshidratării recurente și a hipernatremiei la pacienții cu DIN congenital îmbunătățește semnificativ prognosticul dezvoltării neurologice. În cazul prezentat, inițierea tratamentului cu Nefrix a determinat reducerea poliuriei și a poliuriei la valori medii, acceptabile, cu asigurarea unei stări normale de hidratare a copilului, creșterea densității urinare și normalizarea nivelului seric al sodiului, ceea ce a permis o creștere ponderală relativ bună și dezvoltare neuropsihică normală pentru vârstă.

### CONCLUZIE

Diabetul insipid nefrogen congenital este o afecțiune rară, care poate debuta în primul an de viață. Recunoașterea, diagnosticul precoce și inițierea tratamentului specific pot preveni episoadele recurente de deshidratare hipernatremică și apariția complicațiilor (retardul creșterii, al dezvoltării neuropsihomotorii, calcificările cerebrale etc.). Anamneza familială pozitivă, cu existența și a altor cazuri în familie, poate ajuta atât la punerea diagnosticului, cât și la urmărirea recurenței bolii în familia respectivă.

**BIBLIOGRAFIE**

1. **Van Lieburg A.F., V.A.M. Nine Knoers, Monnens A.H.** Clinical Presentation and Follow-Up of 30 Patients with Congenital Nephrogenic Diabetes Insipidus, *JASN* September 1, 1999, vol. 10, no. 9, 1958-1964.
2. **Ray M., Dixit A., Singhi P.** Nephrogenic Diabetes Insipidus, *Indian Pediatrics* 2002; 39:197-202.
3. **Breault D.T., Majzoub J.A.** ch. 559, Diabetes Insipidus, in Kliegman R., Behrman R., Jenson H., Stanton B. *Nelson Textbook of Pediatrics* 18th ed, *Saunders Elsevier*, 2007:2299-2301.
4. **Sands J.M., MD, Bichet D., MD** Nephrogenic Diabetes Insipidus, *Ann Intern Med.* 2006; 144:186-194.
5. **Hoekstra J.A., van Lieburg A.F., Monnens L.A.H., Hulstijn-Dirkmaat G.M., Knoers V.V.A.M.** Cognitive and psychosocial functioning of patients with congenital nephrogenic diabetes insipidus. *Am J Med Genet* 61:81-88, 1996.
6. **Uribarri J., Kaskas M.** Hereditary nephrogenic diabetes insipidus and bilateral nonobstructive hydronephrosis, *Nephron* 65:346-349, 1993.
7. **Nakada T., Miyauchi T., Sumiya H., Shimazaki J.** Nonobstructive urinary tract dilation in nephrogenic diabetes insipidus, *Int Urol Nephrol* 22: 419-427, 1990.
8. **Tae-Hyun Y., Dong-Ryeol R., Young S.S., Sang C.L., Hyung J.K., Joo S.K., Hoon Y.C., Shin-Wook K.** Congenital Nephrogenic Diabetes Insipidus Presented with Bilateral Hydronephrosis: Genetic Analysis of V2R Gene Mutations, *Yonsei Medical Journal*, Vol. 47, No. 1, pp. 126-130, 2006.
9. **Kirchlechner V., Koller D.Y., Seidl R., Waldhauser F.** Treatment of nephrogenic diabetes insipidus with hydrochlorothiazide and amiloride, *Arch Dis Child* 1999; 80:548-552.
10. **Turner H.E., Wass J.** Diabetes Insipidus, in *Oxford handbook of endocrinology and diabetes*, 2nd ed., 2009: 198-201.

Vizitați site-ul

**SOCIETĂȚII ACADEMICE DE MEDICINĂ A FAMILIEI**

**www.samf.ro**