

Resonancia magnética en niños y adolescentes con diabetes insípida central: hallazgos al diagnóstico y durante su seguimiento

G. Alonso, I. Bergadá y J.J. Heinrich

División de Endocrinología. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez.
Buenos Aires, Argentina.

(*An Esp Pediatr* 2000; 53: 100-105)

Objetivos

La ausencia de la señal hiperintensa generada por la neurohipófisis en la imagen por resonancia magnética (RM) es considerada por algunos autores como evidencia de disfunción hipotálamohipofisaria. Con el objetivo de valorar la utilidad de la RM, se analizan los hallazgos al diagnóstico y durante el seguimiento clínico de 14 niños con diabetes insípida central (DIC).

Métodos

Se analizaron las imágenes obtenidas por RM de 14 pacientes (4 mujeres, 10 varones; edad media de 8,5 años) que consultaron por poliuria y polidipsia y cuyo diagnóstico fue diabetes insípida central. El tiempo medio de evolución desde el inicio de la poliuria hasta la primera RM fue de 1,5 años. En 11 pacientes se efectuó más de una RM durante el seguimiento. El tiempo medio de seguimiento de los pacientes fue de 2,8 años.

Resultados

En 10 pacientes el diagnóstico fue DIC idiopática, en 3 fue secundaria a un tumor hipotalámico, y un paciente presentó una histiocitosis. En un paciente con DIC idiopática la señal hiperintensa estuvo presente al diagnóstico, desapareciendo en el curso del seguimiento a los 15 meses del estudio inicial. Cuatro de los pacientes con DIC idiopática presentaron engrosamiento del tallo hipofisario en algún momento de la evolución. En los 3 pacientes con DIC asociada a tumor de células germinales, la señal hiperintensa estaba ausente en dos de ellos y en un paciente se encontraba ectópica junto con engrosamiento del tallo hipofisario. En el paciente con histiocitosis sólo se observó ausencia de la señal hiperintensa.

Conclusiones

1) La mayoría de los pacientes con DIC presentaron anomalía en la señal hiperintensa característica de la neurohi-

pófisis en el momento del diagnóstico de la enfermedad; sin embargo, en uno de nuestros pacientes dicha señal desapareció durante el seguimiento, por ello la presencia de la señal hiperintensa no descarta el diagnóstico de DIC.

2) Si bien el engrosamiento del tallo hipofisario puede ser indicador de un proceso inflamatorio inespecífico, su presencia obliga a profundizar los estudios en el momento del diagnóstico así como durante la evolución para descartar patología infiltrativa o tumoral.

Palabras clave:

Diabetes insípida. Imagen por resonancia magnética. Neurohipófisis. Germinoma.

MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN CENTRAL DIABETES INSIPIDUS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS. FINDINGS AT DIAGNOSIS AND DURING FOLLOW-UP

Aim

The absence of the hyperintense signal of the posterior pituitary in magnetic resonance imaging (MRI) is considered by some authors to be evidence of neurohypophysial dysfunction. To evaluate the utility of MRI as a complementary diagnostic aid in patients with central diabetes insipidus (CDI), we studied the MR images of pediatric patients at diagnosis and during follow-up.

Methods

MR images from 14 patients (4 females, 10 males; mean age 8.5 years) who were referred for polyuria and polydipsia and whose diagnosis was central diabetes insipidus (CDI) were analyzed. Mean time of evolution from onset of polyuria until the first MRI was 1.5 years. In 11 patients more than one MR image was obtained during follow-up. Mean time of follow-up was 2.8 years.

Correspondencia: Dr. I Bergadá, División de Endocrinología. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. Gallo 1330. 1425 Buenos Aires, Argentina.
Correo electrónico: cedie@pccp.com.ar

Recibido en marzo de 2000.

Aceptado para su publicación en junio de 2000.

Results

In 10 patients CDI was idiopathic, in 3 it was secondary to a hypothalamic tumor and in 1 it was secondary to histiocytosis. In one patient with idiopathic CDI, the hyperintense signal was present at diagnosis but disappeared during the following 15 months. Four of the patients with idiopathic CDI developed thickening of the pituitary stalk, some at their diagnosis and others during follow-up. Of the three patients in whom CDI was secondary to a germinoma, the hyperintense signal was absent in two of them, while in one the signal was ectopic and associated with a thickened pituitary stalk. In the patient with histiocytosis, the hyperintense signal was absent at diagnosis.

Conclusions

1. In most of the patients with CDI the hyperintense signal of the posterior pituitary was absent at diagnosis; however in one patient this signal disappeared during follow-up and consequently its presence does not rule out a diagnosis of CDI. 2. Although a thickened pituitary stalk could reflect only a non-specific, transient inflammatory process, its presence makes ruling out tumoral or infiltrative disease obligatory.

Key words:

Diabetes insipidus. Magnetic resonance imaging. Neurohypophysitis. Germinoma.

INTRODUCCIÓN

La diabetes insípida central (DIC) se caracteriza por la incapacidad de concentrar la orina secundaria a una deficiencia de hormona antidiurética (ADH) y se manifiesta clínicamente por polidipsia y poliuria. Las causas de DIC son diversas, a saber: hereditaria, traumática (quirúrgica, trauma craneoencefálico), infiltrativa, tumoral, granulomatosa, infecciosa, autoinmune o de causa desconocida (idiopática). La frecuencia relativa de cada una de estas etiologías varía según las distintas series publicadas; sin embargo, en pacientes pediátricos predominan las causas tumorales, posquirúrgicas o idiopáticas^{1,2}.

El sistema hipotálamo-neurohipofisario está compuesto por los osmorreceptores que se encuentran localizados bilateralmente en el *organum vasculosum* de la lámina *terminalis* y por los núcleos supraópticos y paraventriculares con sus neuronas magnocelulares que sintetizan ADH, cuyos axones forman el tracto hipotálamo-neurohipofisario, los cuales constituyen aproximadamente el 40% del cuerpo de la hipófisis posterior¹.

En los últimos 15 años la resonancia magnética (RM) ha demostrado ser una metodología útil para identificar con precisión la anatomía de la región hipotálamo-hipofisaria, así como también para correlacionar las imágenes halladas con el compromiso funcional en pacientes con DIC³⁻⁵. En sujetos normales, las imágenes de RM en T1 objetivan a la neurohipófisis como una señal hiper-

intensa en la parte posterior de la fosa pituitaria^{6,7}. Existe controversia acerca de si dicha señal es generada por gránulos secretorios neuroaxonales o vesículas fosfolípídicas de los pituicitos⁸. Por el contrario, se ha comunicado que la señal hiperintensa se encuentra presente entre el 80 y el 100% de los sujetos sanos y que existe una declinación anual aproximadamente del 1% en relación con la edad⁹. La ausencia de la señal hiperintensa es considerada por algunos autores como evidencia de disfunción hipotálamo-neurohipofisaria^{3,6}. En los pacientes con DIC, la RM es de especial utilidad para correlacionar los hallazgos con la sospecha etiológica del cuadro. Ello es de relevancia no sólo al diagnóstico sino también durante el seguimiento de aquellos pacientes en los cuales al inicio de la enfermedad no se pudo identificar la etiología del cuadro¹⁰.

Con el objeto de evaluar la utilidad de este método como auxiliar en el diagnóstico etiológico de la DIC, hemos analizado los hallazgos obtenidos en estudios de imagen por RM de la región hipotálamo-hipofisaria en el momento del diagnóstico y durante el seguimiento clínico en niños con DIC.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se analizaron las imágenes de RM obtenidas en 14 pacientes (4 mujeres y 10 varones), con una edad media de 8,5 años (rango 1,2-17,8 años), que consultaron a la división de endocrinología del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez de Buenos Aires por poliuria y polidipsia. Se excluyeron de este análisis aquellos pacientes con diagnóstico de lesión orgánica ya conocida al momento de la primera consulta.

Después de descartar otras causas de poliuria (diabetes mellitus, hipocalcemia, hipercalcemia e insuficiencia renal) y en presencia de un volumen urinario mayor de 4 ml/kg/h, el diagnóstico de DIC se confirmó al obtener un índice de osmolaridad urinaria/osmolaridad plasmática menor de 1,5 al final de una prueba de restricción hídrica y una ulterior respuesta positiva al tratamiento con desmopresina¹¹. En 3 pacientes la prueba de restricción hídrica no fue necesaria por presentar una relación anormal ya en condiciones basales. En todos los pacientes se evaluó la función anterohipofisaria encontrándose, hasta el momento, alteración en alguno de los sectores en 5 de ellos.

A todos los pacientes se le efectuó RM en T1, con y sin contraste con gadolinio. Se consideró engrosamiento del tallo hipofisario cuando su diámetro anteroposterior en proyección sagital excedía los 2 mm⁵. El estudio inicial fue efectuado dentro de los primeros 4 meses una vez realizado el diagnóstico, excepto en un paciente cuyo primer estudio se efectuó después de los 2 años. El tiempo de evolución de la poliuria en el momento de la primera RM fue de 1,5 años (rango 0,1-9,6). En 11 pacientes se efectuó más de un estudio por RM para des-

TABLA 1. Características clínicas de los pacientes en el momento de la primera consulta

Paciente (n.º)	Sexo	Edad (años)	Tiempo de evolución (años)	U/P Osm*	Déficit adenohipofisario	Tiempo de seguimiento (años)
1	M	4	3	**	GH	5,1
2	M	12,6	9,6	0,6		4,4
3	F	10,8	0,4	0,25		4
4	M	4	0,2	1,46	GH	3,3
5	M	14,6	0,5	0,3	TSH	1,5
6	M	13,5	0,35	1,4		2,6
7	M	4,7	0,1	1,07		2
8	M	15,4	0,2	0,31		1,7
9	M	1,5	0,2	0,62		1,5
10	M	3,7	0,5	0,35		0,2
11	F	7,6	2	0,6	GH, TSH, ACTH	2,8
12	F	8,1	0,5	0,43		1,1
13	M	17,7	2	0,55	TSH, ACTH, LH, FSH	0,5
14	F	1,2	0,5	0,19		0,7

*U/P Osm: relación osmolaridad urinaria/osmolaridad plasmática.

**No se obtuvieron osmolaridades, su diagnóstico se fundamentó en la poliuria, polidipsia, hipernatremia e hiposteinuria.

cartar patología tumoral y/o infiltrativa como causante del cuadro. El tiempo de seguimiento fue de 2,8 años (rango 0,2-5,15).

RESULTADOS

En 10 pacientes el diagnóstico fue de DIC idiopática (casos 1-10); 3 casos presentaron un tumor hipotalámico (germinoma) (casos 11-13) y un paciente una histiocitosis (caso 14) (tabla 1).

En 9 de 10 pacientes con DIC idiopática la señal hiperintensa característica de la neurohipófisis estuvo ausente al momento del diagnóstico. En el caso 7 la señal presente en el momento del diagnóstico desapareció en el estudio de control efectuado a los 15 meses de la RM inicial (tabla 2). En el caso 4 en el primer estudio se evidenció engrosamiento del tallo hipofisario que se redujo a los 2,75 años de seguimiento (fig. 1). En otro paciente (caso 7) se evidenció engrosamiento del tallo hipofisario a los 9 meses del estudio inicial y el mismo persistió al momento de su última valoración a los 1,3 años del diagnóstico. En un paciente (caso 8), la señal hiperintensa, ausente en el estudio inicial reapareció ectópica, a los 18 meses del diagnóstico, coincidente con una disminución de los requerimientos de desmopresina. En la segunda RM del paciente (caso 9), a los 9 meses de evolución de los síntomas, se pudo observar engrosamiento del tallo hipofisario, predominantemente infundibular, asociado a la falta de señal hiperintensa demostrada al diagnóstico (fig. 2). Los marcadores tumorales (alfafetoproteína y β HCG) persistieron negativos en el suero de todos los pacientes con DIC idiopática.

En los 3 pacientes con DIC asociada a un tumor de células germinales, la señal hiperintensa característica de la

neurohipófisis fue anormal. En 2 de ellos (casos 12 y 13) estaba ausente y se pudo observar una infiltración tumoral hipotalámica, mejor definida con contraste con gadolinio. En el tercer paciente (caso 11), en la primera consulta se observó la señal hiperintensa pequeña y ectópica asociada a engrosamiento del tallo. A los 6 meses un nuevo estudio demostró ausencia de la señal junto a una clara infiltración tumoral del hipotálamo (tabla 2).

En el paciente con DIC e histiocitosis se observó ausencia de la señal hiperintensa sin otras anomalías. El diagnóstico etiológico se efectuó por biopsia de piel.

DISCUSIÓN

Durante los últimos 15 años el empleo de la imagen por RM ha permitido caracterizar con precisión el área hipotálamo-hipofisaria, lo cual se logra especialmente cuando se utilizan secciones apropiadas en los planos coronales y sagitales, con cortes menores de 3 mm, en T1 y con refuerzo intravenoso con gadolinio. Por ello la RM es el estudio por imágenes de elección como complemento para el diagnóstico etiológico de pacientes con DIC³.

Existe consenso en considerar a la señal hiperintensa visible en el dorso de la fosa pituitaria como perteneciente a la neurohipófisis, aun cuando su exacto origen no esté claro.

De acuerdo con la bibliografía, en nuestra revisión pusimos énfasis en las características y localización de la señal hiperintensa generada por la neurohipófisis, así como también en el grosor del tallo hipotálamo-hipofisario^{12,13}.

Presentamos los hallazgos obtenidos en imagen por RM de 14 niños, que presentaban poliuria y polidipsia secundaria a DIC y a los cuales no se les había asigna-

TABLA 2. Descripción de las imágenes de resonancia magnética obtenidas al diagnóstico de la diabetes insípida y durante el seguimiento de los pacientes

Paciente (n.º)	Número de estudio	Evolución de la poliuria (años)	Señal hiperintensa	Engrosamiento del tallo	Otros hallazgos
1	1	5,4	Ausente	No	Quiste aracnoideo en cisterna magna
	2	6	Ausente	No	
2	1	9,7	Ausente	No	
	2	10,8	Ausente	No	
	3	11,6	Ausente	No	
3	1	0,4v	Ausente	No	Arnold-Chiari tipo 1, malformación vascular pericallosa
	2	1	Ausente	No	
	3	2,1	Ectópica	No	
4	1	0,3	Ausente	Sí	
	2	0,8	Ausente	Sí	
	3	1,2	Ausente	Sí	
	4	2,9	Ausente	No	
5	1	0,5	Ausente	No	
6	1	0,4	Ausente	No	
	2	2,9	Ausente	No	
7	1	0,1	Presente	No	
	2	0,8	Presente	Sí	
	3	1,3	Ausente	Sí	
8	1	0,3	Ausente	Sí	
	2	1,7	Ectópica	No	
9	1	0,3	Ausente	No	
	2	1,1	Ausente	Sí	
10	1	0,5	Ausente	No	
11	1	2,3	Ectópica	Sí	Quiasma óptico desplazado
	2	2,8	Ausente	Sí	Quiasma engrosado, infiltración selar y supraselar
12	1	0,5	Ausente	Sí	Infiltración hipotalámica
	2	0,7	Ausente	Sí	
13	1	2	Ausente	Sí	Tumor pineal
	2	2,1	Ausente	Sí	Infiltración selar y supraselar
14	1	0,5	Ausente	No	

do un diagnóstico etiológico en el momento de la consulta. En 13 pacientes se efectuó la primera RM dentro de los 4 meses tras el diagnóstico y en 11 se efectuaron estudios adicionales como parte del seguimiento.

En concordancia con otras publicaciones^{12,13}, en la mayoría de nuestros pacientes con DIC no se pudo identificar la señal hiperintensa durante el primer estudio. Sin embargo, en uno (caso 7), la señal se hallaba presente en el momento del diagnóstico, desapareciendo durante su evolución, evaluada a los 15 meses. Estudios previos han establecido que la presencia de esta señal en un paciente con DIC podría ser el resultado de: *a)* un error metodológico como consecuencia de ligeras angulaciones en el corte empleado, que lleven a interpretar la imagen hiperintensa generada por la grasa del dorso selar como proveniente de la neurohipófisis⁷; *b)* la síntesis y el almacenamiento de la ADH normal,

pero un defecto en la liberación ante el estímulo osmótico¹⁴, y *c)* la normal acumulación de ADH en la neurohipófisis, pero una presencia de vasopresinasa sérica con rápida inactivación de ADH circulante⁴.

En 2 pacientes la señal hiperintensa fue detectada en localización ectópica (casos 8 y 11). En el primero dicha señal ausente al inicio reaparece al año y medio del primer estudio, coincidente con una disminución en los requerimientos de desmopresina para controlar su poliuria. El segundo paciente (caso 11), portador de un tumor de células germinales, presentó además un engrosamiento del tallo y desplazamiento del quiasma óptico, probablemente por efecto de masa del tumor. La señal ectópica fue anteriormente descrita en animales de experimentación y en humanos tras hipofisectomía o remoción de craneofaringiomas. Esto se interpretó como depósito de material neurosecretorio, acumulado por la

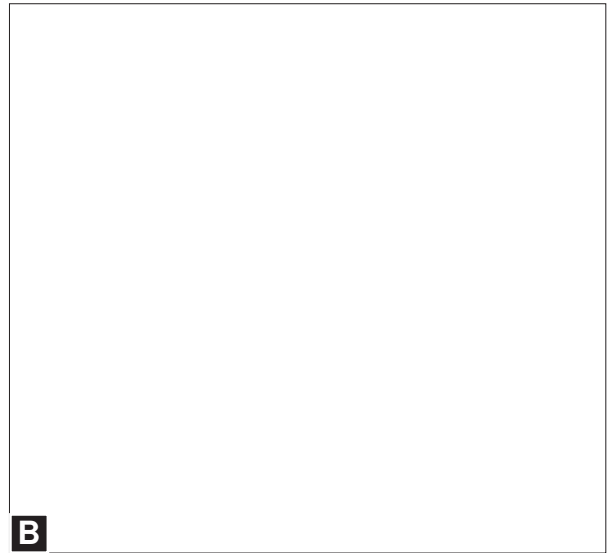
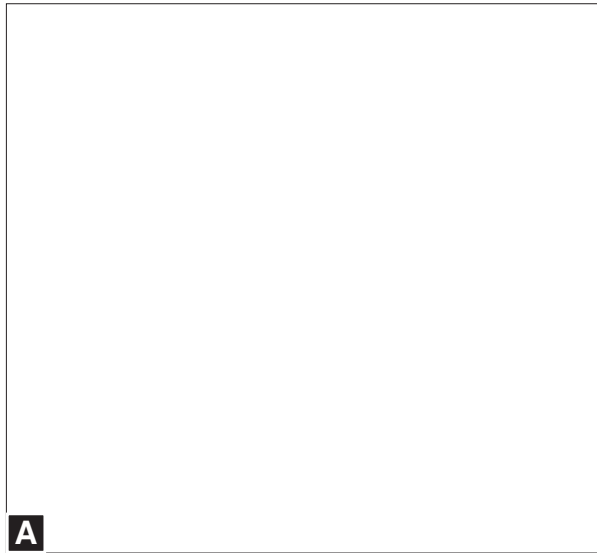


Figura 1. RM del paciente n.º 4. Seguimiento longitudinal donde se observa en todos los estudios ausencia de la señal hiperintensa, asociado al inicio (A) y a los 6 meses (B) a engrosamiento del tallo hipofisario, el cual no se observa en el estudio efectuado a los 2,75 años de seguimiento (C).

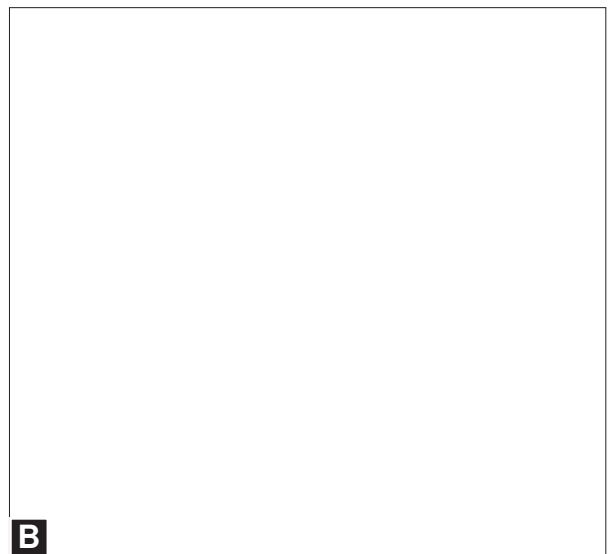


Figura 2. RM del paciente n.º 9. A) Primer estudio con ausencia de la señal hiperintensa en el momento del diagnóstico. B) Engrosamiento del tallo hipofisario a los 0,9 años de seguimiento.

interrupción del flujo axonal después de una lesión del tallo hipotálamo-hipofisario¹⁵.

Se visualizó engrosamiento del tallo hipofisario en algún momento de la evolución en 7 pacientes. En 4 casos (4, 7, 8 y 9) el diagnóstico etiológico continúa sin aclararse después de un seguimiento de 3 años. En los otros 3 casos (11, 12 y 13) un nuevo estudio, entre uno y 6 meses después del primero, reveló la presencia de infiltración de la región hipotálamo-hipofisaria por un germinoma. La DIC puede ser la primera manifestación clínica de compromiso hipotálamo-hipofisario por germinoma, pudiendo inclusive no evidenciarse lesiones por RM hasta aproximadamente 14 meses después del inicio de la DIC¹⁶. La presencia de un tallo hipofisario engrosado (mayor de 3,5 mm cerca de la eminencia media y 2,8 mm en su punto medio) lleva a considerar una serie de diagnósticos diferenciales que incluyen patologías tumorales (germinomas, metástasis, astrocitomas y gliomas), granulomatosas (sarcoidosis y tuberculosis), infiltrativas (histiocitosis) o inflamatorias (infundibuloneurohipofisitis linfocítica)^{5,12,16-18}. Por otra parte, existe la posibilidad de que pacientes con diagnóstico de DIC idiopática sean secundarios a una neurohipofisitis¹⁸. Sin embargo, ello es difícil de confirmar, pues si bien la determinación de autoanticuerpos orientaría al mismo, el diagnóstico definitivo de neurohipofisitis sólo se confirmaría por medio del estudio anatomopatológico¹⁸.

El 4% de los pacientes con histiocitosis inician su enfermedad con diabetes insípida y puede ser el único hallazgo hasta varios años después del comienzo de la misma¹⁹. Aunque no lo observamos en nuestro paciente, el engrosamiento del tallo hipofisario es una imagen sugerente de un posible diagnóstico de histiocitosis a tener presente durante el seguimiento de los pacientes con DIC⁵.

Los tumores primitivos de la región hipotalámica también son una causa frecuente de DIC en los niños, mientras que la DIC secundaria a metástasis, infiltración linfomatosa o a enfermedades sistémicas son infrecuentes en la edad pediátrica.

En conclusión, la mayoría de los pacientes con DIC no presentaron en el estudio por RM la señal hiperintensa característica de la neurohipófisis al diagnóstico de la enfermedad. Sin embargo, en uno de nuestros pacientes dicha señal sólo desapareció durante la evolución. La presencia de la misma, por tanto, no descarta el diagnóstico de DIC. La reaparición de la imagen hiperintensa podría corresponder a cierta recuperación de la funcionalidad después de un proceso inflamatorio inespecífico. El engrosamiento del tallo hipofisario podría reflejar un proceso inflamatorio inespecífico; sin embargo, su presencia obligaría a profundizar los estudios, tanto en el momento del diagnóstico como durante su evolución, para descartar patología infiltrativa y/o tumoral.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bergadá I. Trastornos de la hipófisis posterior. En: Arias P, editor. Tratado de endocrinología pediátrica (2.ª ed.) Madrid: Díaz Santos, 1997; 483-491.
2. Greger NG, Kirkland RT, Clayton GW, Kirkland JL. Central diabetes insipidus. *AJDC* 1986; 140: 551-554.
3. Zucchini S, Di Natale B, Ambrosetto A, De Angelis G, Cacciarri E, Chiumello G. Role of magnetic resonance imaging in hypothalamic-pituitary disorders. *Horm Res* 1995; 44 (Supl 3): 8-14.
4. Tien R, Kucharczyk J, Kucharczyk W. MR Imaging of the brain in patients with diabetes insipidus. *AJNR* 1991; 12: 533-542.
5. Leger J, Velasquez A, Garel C, Hassan M, Czernichow P. Thickened pituitary stalk on magnetic resonance imaging in children with central diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1954-1960.
6. Fujisawa I, Nishimura K, Asato R, Togashi K, Itoh K, Noma S et al. Posterior lobe of pituitary in diabetes insipidus: MR findings. *J Comput Assist Tomogr* 1987; 11: 221-225.
7. Colombo N, Berry I, Kucharczyk J, Kucharczyk W, De Groot J, Larson T et al. Posterior pituitary gland: appearance on MR images in normal and pathologic states. *Radiology* 1987; 165: 481-485.
8. Fujisawa I, Asato R, Kawata M. Hyperintense signal of the posterior pituitary on T1-weighted MR images: an experimental study. *J Comput Assist Tomogr* 1989; 13: 371-377.
9. Brooks B, El Gammal T, Allison J, Hoffman W. Frequency and variation of the posterior bright signal on MR images. *AJNR* 1989; 10: 943-948.
10. Perheentupa J, Czernichow P. Water regulation and its disorders. En: Kappy MS, Blizzard RM, Migeon CJ, editores. *Wilkins the diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence* (4.ª ed.). Springfield: Charles C Thomas, 1994; 1093-1140.
11. Zabe R, Robertson G. A comparison of plasma vasopressin measurement with a standard indirect test in the differential diagnosis of polyuria. *NEJM* 1981; 305: 1539-1546.
12. Maghnie M, Villa A, Arico M, Larizza D, Pezzotta S, Beluffi G et al. Correlation between magnetic resonance imaging of posterior pituitary and neurohypophyseal function in children with diabetes insipidus. *JCEM* 1992; 74: 795-800.
13. Gudinchet F, Brunelle F, Barth MO, Taviere V, Brauner R, Rappaport R et al. MR Imaging of the posterior hypophysis in children. *AJNR* 1989; 10: 511-514.
14. Demirci M, Okten H, Gumele J. Hyperintense pituitary lobe in central diabetes insipidus. *Neuroradiology* 1994; 36: 380-381.
15. El Gammal T, Brooks B, Hoffman W. MR imaging of the ectopic bright signal of posterior pituitary regeneration. *AJNR* 1989; 10: 323-328.
16. Mootha SL, Barkovich AJ, Grumbach MM, Edwards MS, Gitelman SE, Kaplan SL et al. Idiopathic hypothalamic, diabetes insipidus, pituitary stalk thickened and the occult intracranial germinoma in children and adolescents. *JCEM* 1997; 86: 1362-1367.
17. Tien R, Newton T, McDermott M, Dillon W, Kucharczyk J. Thickened pituitary stalk on MR images in patients with diabetes insipidus and langerghans histiocytosis. *AJNR* 1990; 11:703-708.
18. Imura H, Nakao K, Shimatsu A, Ogawa Y, Sando T, Fujisawa I et al. Lymphocytic infundibuloneurohypophysitis as a cause of central diabetes insipidus. *NEJM* 1993; 329: 683-689.
19. Grois N, Flutcher-Wolfram A, Heitger B, Mostbeck GH, Hofmann J, Gadner H. Diabetes insipidus in Langerghans cell histiocytosis: results from the DALHX 83 Study. *Med Ped Oncology* 1995; 24: 248-256.