

Síndrome de Sicca e Diabetes Insípida Central Auto-Imune – A propósito de um caso clínico

Sicca Syndrome and Autoimmune Central Diabetes Insipidus – A clinical case report

Denise Pinto, Pedro Costa, Margarida Lopes, José Vaz

Resumo

Os autores apresentam o caso clínico de uma mulher de 67 anos de idade com antecedentes de doença de Paget óssea, que por apresentar um quadro clínico de síndrome de sicca, sem etiologia conhecida, foi internada no Serviço de Medicina Interna. Faz-se uma discussão clínica do caso e seus possíveis diagnósticos diferenciais. Após vários exames complementares é feito o diagnóstico final de Diabetes Insípida Central, de etiologia auto-imune.

Palavras chave: síndrome Sicca, xeroftalmia, xerostomia, doença de Paget óssea, diabetes insípida central.

Abstract

The authors describe a case of a woman 67 years old, with a history of Paget's disease of the bone, presenting with Sicca Syndrome, of unknown aetiology, for which she was admitted to the hospital in the Internal Medicine department. A clinical discussion is made, with several possible differential diagnoses. After performing several exams, the final diagnosis of Central Diabetes Insipid was reached, of autoimmune aetiology.

Key words: Sicca syndrome, xerophthalmia, xerostomia, Paget's disease of the bone, central diabetes insipidus.

INTRODUÇÃO

A síndrome de sicca, também denominada queratoconjunctivite sicca, caracteriza-se pela redução da formação de lágrimas (xeroftalmia) e pela diminuição da produção da saliva (xerostomia). Está associada a doenças de diferentes etiologias, entre elas auto-imunes, neoplásicas, endocrinológicas, infecciosas e reumatológicas.¹ Esta síndrome pode ser a forma de apresentação da diabetes insípida, uma doença endocrinológica rara, com uma prevalência de 1 caso em 25.000 nos EUA, uma incidência igual para ambos os sexos, podendo ocorrer em qualquer faixa etária.² A marca de água da doença consiste na incapacidade renal de concentrar a urina, resultando em baixa osmolalidade da mesma.³

CASO CLÍNICO

Doente de 67 anos, sexo feminino, caucasiana, com antecedentes pessoais de litíase vesicular, doença de Paget óssea diagnosticada há 10 anos e prótese coxo-femoral direita há 9 anos. Negava traumatismo

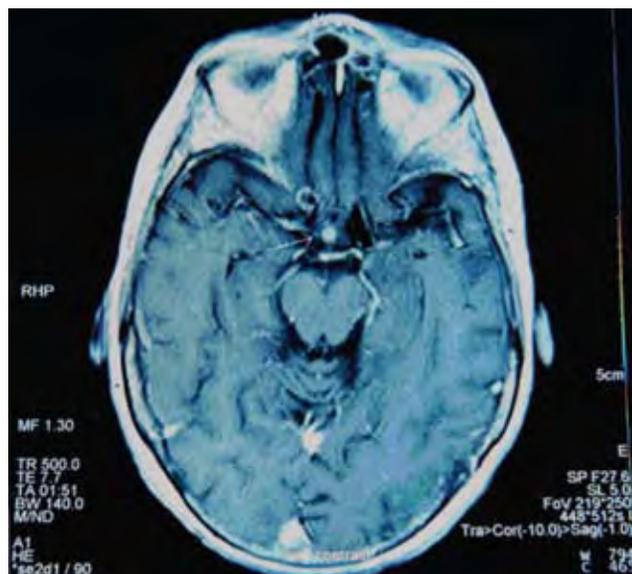
craneo-encefálico e intervenções neurocirúrgicas. Antecedentes familiares de neoplasia da mama (mãe), neoplasia Cólon (irmão), leucemia (tia), acidente vascular cerebral (AVC) (pai), tromboembolismo pulmonar (irmão) e insuficiência renal crónica (Irmã). Não fazia qualquer medicação em ambulatório.

Aparentemente sem queixas até 1 mês antes, altura em que iniciou um quadro de disfagia a sólidos, associada a regurgitação, dor epigástrica, sem factores de alívio ou agravamento, e pirose. Referia ainda xeroftalmia e xerostomia, polidipsia, poliúria, noctúria, ligeira perda de peso, anorexia e astenia. Negava polifagia, odinofagia, febre, disúria, polaquiúria, e alterações do trânsito intestinal. Foi medicada pelo médico assistente com metoclopramida sem benefício, pelo que foi referenciada ao nosso Hospital.

Ao exame objectivo, doente obesa com bom estado geral, consciente e colaborante, pele e mucosas coradas, desidratadas, xeroftalmia e xerostomia marcadas, língua com atrofia das papilas no dorso e ausência de saliva. Foi internada no serviço de Medicina I para estudo do quadro clínico.

Dos exames complementares de diagnóstico destacava-se: velocidade de sedimentação elevada (73 mm/h); hipernatremia (162,0 mmol/L), hipercloremia (139,0 mmol/L), hipocalcemia (8,2 mg/dl) e hipofosfatemia (2,5 mg/dl). A depuração da Creati-

Serviço de Medicina I
Hospital José Joaquim Fernandes, Beja
Recebido para publicação a 18.06.08
Aceite para publicação a 06.04.10



RMN – CE, corte sagital com contraste. A seta branca indica o espessamento da haste hipofisária, com reforço intenso e homogêneo de soluto de contraste.

FIG. 1

nina encontrava-se ligeiramente diminuída (44,6 ml/min) e a osmolalidade urinária extremamente baixa (87,5 mOmol/Kg). A electroforese das proteínas demonstrou ligeira hipoalbuminemia, com aumento das fracções alfa-1, alfa-2, aumento biclonal na fracção beta e fracção gama sem alterações. As serologias virais (HIV 1 e 2, HBV, HCV, e VDRL) negativos e marcadores imunológicos (ANCA, ENAs, ANTI-DNA, RA) normais. Dos marcadores tumorais destacava-se um aumento da beta 2-microglobulina (2657,70 µg/l), com os restantes marcadores (CEA, CA 19-9, CA 15-3 e CA 125) sem alterações.

A radiografia do tórax mostrou aumento do diâmetro do arco aórtico e aorta torácica e a radiografia dos ossos longos e axiais, a presença de prótese coxo-femoral esquerda, sem outras alterações. Foi pedido um trânsito esofágico, que não relevou alterações da progressão da coluna de contraste, com moldagem do canal esofágico para a direita por ectasia do arco aórtico, e uma endoscopia digestiva alta (EDA) que demonstrou hérnia do hiato de deslizamento, refluxo bilio-gástrico e gastrite eritemato-exsudativa endoscópica. Foi feita uma Tomografia Computorizada (TC) Toraco-abdomino-pélvica, destacando-se proeminência da aorta, mas sem características patológicas, sinais de litíase vesicular, e útero de dimensões dis-



RMN – CE, corte transversal com contraste. A seta branca indica o espessamento da haste hipofisária, com reforço intenso e homogêneo de soluto de contraste.

FIG. 2

cretamente aumentadas com calcificações grosseiras sugestivas de fibromioma calcificado, sem adenopatias ileo-pélvicas.

Na ecografia das parótidas e glândulas salivares submaxilares, estas apresentavam morfologia conservada, sem alterações difusas ou focais da ecoestrutura, ausência de calcificações intra-glandulares ou peri-glandulares e de adenopatias submaxilares ou submentonianas.

Realizou-se uma Ressonância Magnética (RMN) crâneo-encefálica (Fig. 1 e 2) revelando lesão com características expansivas da haste pituitária, tendo como possível diagnóstico diferencial depósito neoplásico secundário ou infiltração por hemopatia.

Foi realizado também um teste de Schirmer, que confirmou a hiposecreção lacrimal, com progressão no papel de <0,5 mm e BUT <5 segundos e um teste de restrição hídrica (Quadro I).

DISCUSSÃO

Perante o quadro clínico progressivo de polidipsia,

QUADRO I

Teste de restrição hídrica

	Obs. Clínica	TA (mmHg)	Pulso (bpm)	Peso (Kg)	Obs. Macro. Urina	Vol. Urina (ml)	Densidade	Osm. Urina (mOsmol/Kg)	Osm. Plasma (mOsmol/Kg)
Antes do teste	Pele e mucosa corada e hidratada. Sem prega cutânea.	159/87	92	82,2	Cor amarela claro. Límpida.		1,001	87,5	290,908
1ª hora	Pele e mucosa corada e hidratada. Sem prega cutânea.	146/82	96	82,0	Cor amarela claro. Límpida.	265	1,001	97,1	
2ª hora	Refere sede. Pele e mucosa corada e hidratada. Com prega cutânea.	157/86	102	81,4	Cor amarela claro. Límpida.	160	1,001	104,6	298,18
3ª hora	Sede. Pele e mucosa corada e hidratada. Com prega cutânea.	145/85	107	82	Cor amarela claro. Límpida.	165	1,001	104,6	
4ª hora	Sede. Pele e mucosa corada e hidratada. Com prega cutânea.	147/92	109	80,9	Cor amarela claro. Límpida.	165	1,001	100,69	300,32
5ª hora	Pele e mucosa corada e hidratada. Com prega cutânea.	141/74	116	81,8	Cor amarela claro. Límpida.	120	1,002	150,4	299,176
6ª hora	Pele e mucosa corada e hidratada. Sem prega cutânea.	147/82	104	81,9	Cor amarela claro. Límpida.	60	1,004	260,0	
7ª hora	Melhoria da hidratação das mucosas.	145/84	99	82,4	Cor amarela claro. Límpida.	50	1,006	363,3	292,856
8ª hora	Melhoria da hidratação.	139/79	96	82,4	Cor amarela claro. Límpida.	30	1,008	483,7	

Obs: O teste foi interrompido após a 4ª hora, devido ao aumento da Osmolalidade plasmática acima dos 300 mOsmol/Kg. A osmolalidade plasmática e urinária foi calculada com a seguinte fórmula: K1 (Sódio) + K2 (Glucose) + K3 (Ureia) + 9, onde K1, K2 e K3 são constantes com os seguintes valores 1,86; 0,056 e 0,36, respectivamente.
Obs. Clínica – Observação clínica; TA – Tensão Arterial; Obs. Macro. Urina – Observação macroscópica da urina; Vol. Urina – Volume da Urina; Osm. Urina – Osmolalidade urinária; Osm. Plasma – Osmolalidade plasmática.

poliúria, xeroftalmia e xerostomia, e disfagia a sólidos numa mulher de 67 anos, tivemos que considerar varias hipóteses de diagnóstico.

A causa mais frequente de poliúria-polidipsia é a diabetes mellitus, frequente em doentes obesos de meia-idade, com diminuição de produção de insulina,

QUADRO II

Causas comuns de Poliúria

Categoria	Mecanismo	Exemplos
Poliúria Sensível a ADH	Secreção de ADH diminuída	Diabetes Insípida Central Primária
		Diabetes Insípida Central Secundária
	Libertação de ADH diminuída	Polidipsia psicogénica
Poliúria Resistente a ADH	Resistência renal	Diabetes Insípida Nefrogénica congénita
		Diabetes Insípida Nefrogénica secundária
	Diurese Osmótica	Hiperglicemia Solutos não reabsorvidos: ureia, manitol, sorbitol.

resistência a insulina ou aumento da produção de glicose. Clinicamente destaca-se a tríada clássica que consiste em polidipsia, poliúria e polifagia, acompanhado de perda ponderal.⁴ A favor deste diagnóstico, a doente referia polidipsia, poliúria e ligeira perda de peso; contudo a avaliação da glicemia em diversas ocasiões encontrava-se dentro dos valores normais da glicemia, excluindo esta hipótese.

Outra causa frequente do quadro de poliúria-polidipsia é a diabetes insípida. Esta doença endocrinológica é subdividida em diabetes insípida central, quando é devida a uma secreção diminuída de ADH (hormona anti-diurética), e no caso de haver uma resistência renal à acção da ADH, em Diabetes Insípida Nefrogénica.³ A ADH é produzida no hipotálamo, sendo a principal determinante da excreção da água livre pela sua acção a nível renal, alterando a permeabilidade do ducto colector cortical e medular, através de pelo menos 2 receptores.²

Na maioria dos casos, a diabetes insípida central (DIC) é idiopática,³ mas também pode ser secundária a diversos processos patológicos, tais como traumatismo craniano (particularmente da base), neurocirurgia, tumor da pituitária, metástases (neoplasia da mama e pulmão), doença de Hand-Schüller-Christian, granulomas (sarcoidose; tuberculose), lesões vasculares (aneurismas; trombozes) e infecções (encefalite; meningite).⁵

No caso da diabetes insípida nefrogénica, este tem na maioria das vezes uma causa genética, associada ao cromossoma X. Também pode ser adquirida, por alteração do ducto colector ou da medula renal, tor-

nando o rim insensível à acção da ADH, como ocorre na doença poliquística renal, pielonefrite, hipocalcemia, hipercalcemia, amiloidose, síndrome de Sjögren, mieloma ou nefrotóxicas (por exemplo lítio).⁶

A diabetes insípida pode surgir em qualquer idade, podendo evoluir de forma insidiosa ou rápida. Clinicamente, os doentes apresentam-se com poliúria (3 a 20 L/dia), polidipsia e noctúria, resultando frequentemente em desidratação.³ Tipicamente a urina tem baixa osmolalidade, e pode surgir hipernatremia quan-

do o doente não consegue repor as perdas hídricas.⁵ Na diabetes insípida central são frequentes alterações da haste pituitária, com características expansivas que se podem observar na RMN-CE.⁷

No diagnóstico diferencial da diabetes insípida devem ser incluídas causas de poliúria (*Quadro II*)⁵ e de hipernatremia (*Quadro III*).⁸ É de destacar a polidipsia psicogénica, um distúrbio emocional, onde não existe nenhuma causa orgânica da polidipsia. Ao contrário do que acontece na diabetes insípida, os doentes com polidipsia psicogénica não apresentam noctúria, nem acordam durante a noite com sede. Podem ingerir até 6 L de água por dia, que se não for corrigida, pode causar encefalopatia hiponatremica aguda.³

O teste de restrição hídrica confirma o diagnóstico e permite também diferenciar entre os dois tipos de diabetes insípida e excluir o diagnóstico de polidipsia psicogénica. Este mede a capacidade máxima de concentrar a urina e a resposta à ADH exógena. Na diabetes insípida central, após administração de vasopressina ou desmopressina (formas farmacêuticas de ADH), a osmolalidade da urina aumenta entre 50 a 100% em duas horas, enquanto na diabetes insípida nefrogénica ocorre apenas um aumento ligeiro da osmolalidade urinária (< 50 mOsm/kg).^{3,9}

A favor do diagnóstico de diabetes insípida, clinicamente a doente referia poliúria, polidipsia e noctúria, para além de se encontrar desidratada. Analiticamente apresentava uma osmolalidade urinária diminuída. O teste de restrição hídrica (*Quadro I*) confirmou o diagnóstico de diabetes insípida com aumento significativo da osmolalidade urinária após

QUADRO III

Etiologia da Hipernatremia

1. Perda de água não substituída	
A. Perdas Insensíveis	1. Aumento da sudorese: febre; exposição a altas temperaturas; exercício. 2. Queimaduras 3. Infecções respiratórias
B. Perdas gastrointestinais	1. Vômitos 2. Diarreia osmótica: lactulose; má-absorção; algumas enterites infecciosas
C. Perdas Renais	1. Diabetes Insípida Central a) Idiopática b) Secundária: exemplo trauma, neoplásica, doenças granulomatosas ou infecciosas. 2. Diabetes Insípida Nefrogénica a) Insensibilidade a ADH 1. Congénita 2. Secundária: exemplo fármacos, hipercalcemia, hipocalcemia. b) Interferência com o mecanismo de contracorrente 1. Diurese Osmótica: glicose, manitol, ureia 2. Diuréticos de ansa 3. Insuficiência renal aguda e crónica 4. Hipercalcemia, Hipocalcemia 5. Anemia falciforme
D. Disfunção Hipotalâmica	1. Hipodipsia primária 2. Hipernatremia essencial
E. Perda de água dentro das células	1. Exercício Intenso 2. Convulsões 3. Rabdomiólise
2. Ganho de Sódio	
A. Ingestão de sódio ou água do mar	
B. Infusão de cloreto ou bicarbonato de sódio hipertónico	
C. Alimentação entérica hipertónica, enemas ou eméticos hipertónicos	
D. Diálise hipertónica	
E. Hiperaldosteronismo primário, síndrome de Cushing	

a administração de vasopressina apoiando assim o diagnóstico de diabetes insípida central. Quanto ao diagnóstico etiológico, após exclusão com base nos achados clínicos e exames complementares de diagnóstico, chegou-se ao diagnóstico de diabetes insípida central idiopática.

Perante um quadro progressivo de xerostomia e xeroftalmia, consideramos também a síndrome de Sjögren, primária e secundária.

A síndrome de Sjögren primária, doença auto-imune progressiva, afecta predominantemente doentes do sexo feminino de meia-idade, tendo como sintoma

predominante a xeroftalmia. Resulta da infiltração de linfocitos nas glândulas exócrinas, levando ao aumento das mesmas, e hiperactividade dos linfocitos B, demonstrada pela presença de auto anticorpos (factor reumatóide) e antigénios nucleares e citoplasmáticos (Ro/SS-A e La/SS-B).¹

A síndrome de Sjögren pode ser secundária a várias doenças auto-imunes, como a artrite reumatóide, lúpus, ou uma vasculite das pequenas e médias artérias,¹ dermatomiosite e polimiosite, tiroidite de Hashimoto, pneumonite intersticial linfocitária, púrpura trombocitopénica, e outras doenças como macroglobulíne-

mia de Waldenström e a nefrite intersticial.¹⁰

Clinicamente, na síndrome de Sjögren, há diminuição da secreção das glândulas exócrinas, afectando predominantemente as glândulas salivares e lacrimais, confirmada pela sialometria, sialografia e teste de Schirmer. A ausência de saliva pode resultar em disfagia a sólidos e regurgitação.⁹ O diagnóstico definitivo é obtido pela biopsia das glândulas salivares com demonstração do infiltrado de linfócitos.⁹

A favor do diagnóstico de síndrome de Sjögren, a doente referia xerostomia e xeroftalmia, confirmada pelo teste de Schirmer, e presença de disfagia para sólidos. No entanto a ecografia das parótidas demonstrou glândulas de dimensões normais. A ausência de clínica sugestiva, alterações analíticas, nomeadamente auto anticorpos (factor reumatóide) e antígenos nucleares e citoplasmáticos (Ro/SS-A e La/SS-B), tornou a síndrome de Sjögren pouco provável.

Foi também necessário excluir outras causas associadas à síndrome de sicca. Entre estas destacam-se doenças auto-imune (lúpus, escleroderma, artrite reumatóide e cirrose biliar primária), doenças infecciosas (HIV, HBV e HCV), neoplasias (Linfoma),¹ medicamentosa (contraceptivos orais, anti-histamínicos, bloqueadores beta e fenotiazinas) e défice de Vitamina A.^{6,10}

Consideramos a possibilidade de neoplasia, associado a uma síndrome paraneoplásica, apoiado pela história familiar. Dentro destes, os mais prováveis seriam uma neoplasia esofágica, explicando a disfagia a sólidos,¹¹ um osteosarcoma, complicação comum da doença de Paget ósea,¹² um linfoma, associado a síndrome de Sjögren, ou uma neoplasia oculta,¹ excluídas pelos achados imagiológicos.

CONCLUSÃO

Com base na clínica e nos achados dos exames complementares de diagnóstico, chegou-se ao diagnóstico final de Diabetes Insípida Central associada a uma síndrome de Sicca, de causa auto-imune, após a exclusão de causas infecciosas, neoplásicas e reumatológicas.

Devido a ausência da ADH, a doente não concentrava a urina, facto demonstrado pela baixa osmolidade da mesma, resultando em desidratação profunda com a resultante xeroftalmia, comprovada pelo teste de Schirmer, xerostomia e disfagia a sólidos, e analiticamente em hipernatremia e hiperclóremia. O diagnóstico definitivo foi colocado com o teste de restrição hídrica.^{3,10}

As alterações da electroforese das proteínas apoiam uma etiologia auto-imune, assim como o aumento isolado da β 2-microglobulina, pois esta representa a cadeia leve dos antígenos de histocompatibilidade de classe I (HLA).¹³ Radiologicamente, a lesão com características expansivas da haste pituitária na RMN-CE é um achado comum em doentes com diabetes insípida central.⁷

O tratamento da diabetes insípida central consiste na administração de Desmopressina na forma intranasal (100 mcg/ml/dia ou de 12/12H), ou por via oral (0,1-0,2 mg, máximo 0,4 mg 8/8h), na tentativa de substituir a ADH, com bons resultados. No caso de diabetes insípida nefrogénica, o tratamento é mais difícil. A principal abordagem terapêutica é o uso de diuréticos do grupo das tiazidas (como por exemplo hidroclorotiazida 25 mg/dia ou 12/12h), e AINE, como por exemplo o ibuprofeno e a indometacina, que causam uma diminuição do volume urinário ao interagir com os locais sensíveis à ADH nos ductos colectores renais, aumentando a sensibilidade dos receptores renais da ADH.²

Actualmente a doente encontra-se medicada com desmopressina intra nasal, com total reversão do quadro clínico. ■

Bibliografia

1. Haralampos M. Moutsopoulos, Sjögren Syndrome, In Kasper DL, Braunwald E et al. Harrison's, Principles of Internal Medicine – 16ª edição, 2005:1990-1993.
2. Michael Cooperman, Diabetes Insípida, www.emedicine.com, 2008.
3. Daniel Bichet, Diagnosis of Polyuria and Diabetes Insípida, www.uptodate.com, 2007.
4. Alvin C. Powers, Diabetes Mellitus, In Kasper DL, Braunwald E et al. Harrison's, Principles of Internal Medicine – 16ª edição, 2005:2152-2180.
5. Robert S. Porter et al, Central Diabetes Insípida (Vasopressin-Sensitive Diabetes Insípido), The Merck Manuals Online, www.merck.com, 2007.
6. Robert S. Porter et al. Nephrogenic Diabetes Insípida, The Merck Manuals Online, www.merck.com, 2007.
7. Lawrence M. Tierney, Jr. et al. Diabetes Insípida, In Current Medical Diagnosis and Treatment – 46ª edição, 2006:1108-1110.
8. Cristina P. de Abreu, Hipernatremia: Uma Revisão, Medicina Interna 2002; 2:100-110.
9. Robert Fox et al. Clinical Manifestations of Sjögren's Syndrome: Exocrine Gland Disease, www.uptodate.com, 2007.
10. Fernando H. Murrillo-Lopez, Keratoconjunctivitis, Sicca, www.emedicine.com, 2006.
11. Robert J. Mayer, Gastrointestinal Tract Cancer, In Kasper DL, Braunwald E et al. Harrison's, Principles of Internal Medicine – 16ª edição, 2005:523-533.
12. Murray J. Favus, Tamara J. Vokes, Paget's Disease and Other Dysplasias of Bone, In Kasper DL, Braunwald E et al. Harrison's, Principles of Internal Medicine – 16ª edição, 2005:2279-2286.
13. René Caquet, Guia Prático de Análises Clínicas – 1ª edição, 2004:99.