

Çocukluk Dönemi Santral Diyabetes İnsipidus Vakalarının Etiyolojik Değerlendirmesi

Melike ERSOY *, Feyza DARENDELİLER **, Firdevs BAŞ ***, Rüveyde BUNDAK **, Nurçin SAKA **, Hülya GÜNÖZ **

Çocukluk Dönemi Santral Diyabetes İnsipidus Vakalarının Etiyolojik Değerlendirmesi

Amaç: Çocukluk döneminde santral diyabetes insipidus (SDI) tanısıyla izlenen geniş bir vaka grubunun etiyolojik değerlendirmesini yapmak, hastaların başvurudaki antropometrik verilerinin etiyolojik tanı açısından önemini irdelemek ve tedavi sonrası durumlarını değerlendirmek amacı ile SDI tanısı alan 48 hastanın bulguları geriye dönük değerlendirildi.

Yöntem: Poliüri ve polidipsi yakınmaları ile polikliniğimize başvuran ve SDI tanısı alan 48 (20 kız, 28 erkek) vaka geriye dönük olarak dosyalarından değerlendirildi. Başvuru ve izlemdeki boy ve kilo değerleri standart deviasyon skoru (SDS) olarak dile getirildi. İdiyopatik vakalar beş yıl boyunca yılda bir çekilen hipofiz manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ile değerlendirildi.

Bulgular: Vakaların 20'si (% 41.7) idiyopatik olarak değerlendirilirken; sırasıyla 8 (% 16.7) vakada histiyositoz, 7 (% 14.7) vakada kraniofarengioma, 4 (% 8.4) vakada kafa travması, 4 (% 8.4) vakada boş sella, 1 (% 2) vakada DİDMOAD (diyabetes insipidus, diyabetes mellitus, optik atrofi, sağırlık) saptandı. Vakaların ortalama geliş boy SDS değeri $-1.0(\pm 0.9)$; ağırlık SDS'si $-0.9(\pm 1.2)$ SDS idi. Vakalar izole AVP (arginin vazopressin peptid) eksikliği (n:23) ve çoğul hormon eksikliği (n:25) olarak iki gruba ayrıldığında ortalama başvuru boy SDS'si çoğul hormon yetersizliği olan grupta $-1.2(\pm 1.9)$; izole hormon eksikliği olan grupta $-0.4(\pm 2.1)$ olup, çoğul hormon eksikliği olan grupta anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.05$). İdiyopatik vakaların anne-babalarının % 35'inde çeşitli derecelerde akrabalık olduğu saptandı.

Sonuç: SDI çocukluk döneminde geniş bir etiyolojik dağılım göstermektedir. Boy ve tartının geri olduğu durumlarda çoğul hormon eksikliği ve organik nedenler daha sık olduğundan bu durumlarda daha ayrıntılı altta yatan nedeninin incelenmesi gerekir. İdiyopatik nedenlerin sık olması altta yatan kalıtsal nedenleri düşündürülebilir.

Anahtar kelimeler: Santral diyabetes insipidus, etiyoloji, çocukluk dönemi

Etiological Evaluation of Childhood Central Diabetes Insipidus

Aim: The aim of this study was to evaluate the etiological factors in a large group of children with central diabetes insipidus (CDI), to assess the significance of anthropometric parameters at presentation with respect to different etiologies, and the follow up data after the specific treatment.

Method: The records of 48 patients (20F, 28M) with CID were reviewed retrospectively. Height and weight at presentation and at last visit were expressed as standart deviation score (SDS). The cerebral magnetic resonance imaging (MRI) findings of patients were reevaluated.

Results: The etiology of CDI in 20 cases (41.7 %) was considered to be idiopathic, 8 (16.7 %) cases were histiocytosis; 7 (14.7 %) cases were craniofaringioma; 4 (8.4 %) cases were due to head trauma; 4 (8.4 %) cases were empty sella; 1 (2 %) case was DİDMOAD syndrome (diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy, deafness). Height and weigth SDS of the patients at presentation were $-1.0(\pm 0.9)$ and $-0.9(\pm 1.2)$ respectively. When evaluated according to the etiology, height SDS values at presentation were significantly lower in multiple hormone deficiency group [$-1.2(\pm 1.9)$] with respect to isolated AVP (arginin vasopressin peptid) deficiency [$0.4(\pm 2.1)$] ($p<0.05$). Consanguinity was present in 35 % of the cases.

Conclusion: CDI in childhood has a wide range of etiological distribution. If the height of patient is low at presentation, organic causes and multiple hormone deficiency should be searched more carefully. Hereditary causes should be considered in idiopathic cases.

Key words: Central diabetes insipidus, etiology, childhood

Alındığı tarih: 09.02.09

Kabul tarihi: 16.02.09

* İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Beslenme ve Metabolizma Anabilim Dalı, Dr.

** İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji Anabilim Dalı, Prof. Dr.

*** İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Pediatrik Endokrinoloji Anabilim Dalı, Doç. Dr.

GİRİŞ

Santral Diyabetes İnsipidus (SDI), arginin vazopressin peptid (AVP)'in hipotalamusda sentezi veya transportu ile ilgili bir kusur, salgılanmasını uyaran

osmo- baroreseptör duyarsızlığı ya da salınan hormonun enzim ya da antikorlarla yıkımı sonucu ortaya çıkan ve klinik olarak poliüri ve polidipsi ile seyreden bir hastalıktır ⁽¹⁾. Tüm vakaların 1/3'ünde altta herhangi bir neden bulunmadığından, idiyopatik olarak tanımlanmaktadır ⁽²⁾. Pediatrik vakalarda etiyolojik nedenler arasında kafa travması, histiyositoz gibi inflamatuvar nedenler, neoplastik hastalıklar, otoimmün nedenler veya ailevi kalıtsal nedenler sayılabilir ⁽³⁾. AVP eksikliği tek başına olabileceği gibi diğer ön hipofiz hormon eksiklikleri ile birlikte de görülebilir.

Çalışmamızın amacı kliniğimizde SDI tanısı almış vakaların retrospektif olarak değerlendirilerek etiyolojik nedenlerin araştırılmasıdır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Poliüri ve polidipsi yakınmaları ile polikliniğimize başvuran ve SDI tanısı alan 48 vaka (20 kız, 28 erkek) çalışmaya alındı. SDI tanısı standart susuzluk testi sonucunda idrar dansitesinde artış olmaması ve sonrasında uygulanan desmopressin testi ile idrar dansitesinde artışın saptanması ile konmuştur.

Vakaların başvuru yakınmaları, yakınma süreleri, nöromotor gelişimleri, geliş ve izlemdeki antropometrik ölçümleri dosya verilerinden değerlendirildi. Altta yatan herhangi bir neden bulunmayan idiyopatik SDI'li vakalar beş yıl boyunca bir yıl ara ile çekilen sellanın kontrastlı manyetik rezonans incelemesi (MRI) ile düzenli izlenmişti. Hastaların eşlik eden ek bulgu ve tanıları ve hipotalomo-hipofizer sistemi ilgilendiren diğer hormon değerleri dosya verilerinden alındı.

Hastaların başlangıçta ve izlemde yapılan boy ölçümlerinde Harpenden stadiyometresi, ağırlığın değerlendirilmesinde standart elektronik tartı (SEKA®) kullanılmıştı. Boy ve kilo değerlendirilmesinde Neyzi ve ark.'nın ⁽⁴⁾ Türk çocukları için hazırlanmış büyüme çizelgelerinden yararlanıldı. Antropometrik veriler standart deviyasyon skoru (SDS) olarak ifade edildi.

Tüm değerler ortalama±SD olarak verildi. Ortalamaların karşılaştırılmasında parametrik testler kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 48 vakanın % 41.7'si kız; % 58.3'ü erkekti. Ortalama yaş 5.75±4.3 ve en küçük vaka iki aylık en büyük vaka 15 yaş altı aylık; median yaş dört yaş dört aydı.

Vakaların % 100'ünde geliş yakınması polidipsi ve poliüri olup, ek olarak beş vakada (% 10.4) kilo almama, üç vakada (% 6.2) entüresis nokturna, iki vakada (% 4.1) büyüme gelişme geriliği, bir vakada (% 0.5) başağrısı, bir vakada (% 0.5) ataksi, bir vakada (% 0.5) davranış bozukluğu, 1 vakada (% 0.5) görme kaybı bulguları mevcuttu.

Altı vakada nöromotor gerilik (Denver testi ile) saptandı. Bu vakaların 2'sinde asfiksi öyküsü, birinde merkezi sinir sistem gelişim anomalisi mevcutken diğerlerinin nedeni belirlenemedi.

Vakaların ortalama geliş boy SDS değeri -1.0±0.9; ağırlık SDS değeri -0.9±1.2 SDS idi. Vakaların izlem süresi ortalama 11.8±6.7 yıldır. Vakaların son muayenelerinde ortalama boy SDS değeri -0.35±1.8 SDS; ağırlık SDS değeri ise -0.3±2.2 SDS idi ve başlangıca göre anlamlı artış gösteriyordu (p<0.05).

Tüm vakaların 13'ünde (% 27); idiyopatik vakaların yedisinde (% 35) anne baba arasında çeşitli derecelerde akrabalık mevcuttu.

Vakaların etiyolojik dağılımı Tablo 1'de görülmektedir. Buna göre SDI vakalarının % 41.7'si idiyopatikdir. Organik nedenler arasında ise, histiyositoz (% 16.7) ve kraniyofarengioma (% 14.6) en sık iki nedendir.

İdiyopatik vakaların onunun (% 50) MR inceleme-

Tablo 1. SDI'li vakaların etiyolojik dağılımı.

Etiyoloji	%	n
İdiyopatik	41.7	20
Histiyositoz	16.7	8
Kraniyofarengioma	14.6	7
preop		4
postop		3
Kafa travması	8.4	4
Boş sella	8.4	4
Epidermoid kist	4.2	2
DİDMOAD	2	1
Eozinofilik granülom	2	1
Tbc menenjiti	2	1

sinde arka hipofiz bezi ve hipofiz sapına ait patolojik bulgular saptandı. Altı vakada (% 30) arka hipofizde intensite kaybı; beş vakada (% 25) infundibuler kalınlaşma saptandı. Bu 5 vakanın dördünün izleminde infundibuler kalınlaşmanın gerileyip düzeldiği görüldü. Bir vakada ise histiyositoz tanısı kondu. Dört histiyositozlu vakanın hepsinde infundibuler kalınlaşma mevcuttu. İdiyopatik vakaların on (% 50)'unda MRI normaldi ve takiplerinde yeni bulgu saptanmadı.

İzole AVP eksikliğine ek olarak; 8 (% 38.1) vakada panhipopituitarizm, altı vakada (% 28.6) tirotropin stimulan hormon (TSH) eksikliği, sekiz (% 38.1) vakada büyüme hormonu (BH) eksikliği, bir vakada (% 4.8) BH ve TSH; bir vakada da TSH ve adrenokortikotrop hormon (ACTH) eksikliği saptanmıştır. Çoğul hormon yetersizliğinin % 9.5'i (n:2) idiyopatik vakalara ait olup, % 90.5'i organik nedenlere aittir.

Tablo 2'de izole ve çoğul hormon eksikliği olan vakaların ilk gelişte tartı ve boy SDS'leri görülmektedir. İlk gelişte boy SDS değeri çoğul hipofiz hormon eksikliklerinde izole AVP eksikliğine göre daha düşüktü (p<0.05).

Tablo 2. İzole AVP eksikliği ve çoğul hormon eksikliği olan vakaların geliş tartı ve boy değerleri.

	İzole AVP eksikliği n:23	Çoğul hormon eksikliği n:25	
Tartı (SDS)	-0.2 (±1.8)	-0.5 (±1.4)	AD
Boy (SDS)	-0.4 (±2.1)	-1.2 (±1.9)	p<0.05

AD: Anlamlı değil

Tedavi olarak tüm vakalara 1-desamino-8-D-arginin (desmopressin) kullanılmıştır. Üç vaka dışında yan etki (unutkanlık, başağrısı, burunda tıkanıklık ve su zehirlenmesi) gözlenmemiştir. Çoğul hormon eksikliklerinde, ek olarak, uygun hormonlarla yerine koyma tedavisi uygulanmıştır.

TARTIŞMA

SDI farklı nedenlerle ortaya çıkabilir. Vakaların hemen hemen 1/3'ünde altta yatan neden bulunmazken, geri kalanında çeşitli organik nedenler saptanabilir. Hangi yaşta olursa olsun poliüri ve polidipsi, daha önce tamamen kuru kalan çocuklarda enüresis nokturna gelişmesi, kilo alamama, büyümede durak-

lama ve boy kısalığı SDI'yi düşündürmelidir. Vakalarımızda da başvuru yakınmaları benzerdi.

Vakaların geliş ve izlemlerindeki antropometrik değerleri karşılaştırıldığında vakaların tedavi ile boy ve ağırlıklarının anlamlı olarak arttığı saptanmıştır. Bu bulgu yeterli ve uygun tedavi ile çocukların büyümelerinin normalleştiğini göstermektedir.

Çalışmamızda SDI vakalarının % 41.7'sinde altta yatan bir neden bulunamamış ve idiyopatik olarak kabul edilmiştir. Genel olarak literatürde idiyopatik vakaların oranı % 30 civarındadır⁽²⁾. İdiyopatik olarak tanımlanan vakalarda altta yatan primer nedenlerin genetik ve moleküler düzeyde incelenmesinin mümkün olmasıyla idiyopatik vakaların sıklığı azalmaktadır⁽⁵⁾. Bazı idiyopatik vakaların otoimmün nedeni olduğu gösterilmiştir⁽²⁾. Çalışmamızda idiyopatik vakaların daha sık olması altta yatan kalıtsal nedenleri düşündürülebilir⁽⁶⁾. Çalışmamızda idiyopatik vakaların % 59.9'unda çeşitli derecelerde akrabalık olduğu saptanmıştır. Bu durum idiyopatik vakalarda kalıtsal olabilecek tanımlanmamış etiyolojiler olabileceğini düşündürmektedir.

İdiyopatik vakalarımızda literatüre uygun olarak % 50 vakanın MRI incelemelerinde, arka hipofizde normalde yer alan AVP prekürsörlerini içeren nörosekretuar granüllerin çeşitli mekanizmalarla azalması nedeniyle T1 ağırlıklı incelemelerde normal hiperintensitesini kaybetmiş olduğu görülmüştür. Hipofiz sapının kalınlaşması infiltratif hastalıklarda olabileceği gibi idiyopatik vakaların bir bölümünde de saptanan bir bulgudur^(7,8). İfundibuler kalınlaşma saptanan vakalarda yer kaplayan lezyon ve infiltratif hastalıklar arandı ve bu vakaların birinde histiyositoz saptandı. Diğer infundibuler kalınlaşma gösteren vakaların izleminde bu kalınlaşmanın kaybolduğu gözlemlendi. Bu bulgu bize idiyopatik SDI vakalarının MRI ile izleminin önemini göstermektedir.

Vakalarımızın yarıya yakın bir kısmında AVP eksikliğinin yanı sıra çoğul hormon yetersizlikleri gösterilmiştir. Çoğul hipofiz hormon eksiklikleri organik nedenlerde daha sık bulundu. AVP eksikliğine eşlik eden en sık hormon eksikliği BH eksikliği olup, bu bulgu büyüme geriliğinin en sık ikinci yakınma olmasını açıklayabilir. Serimizde olduğu gibi TSH eksikliği BH eksikliğinden sonra en sık eksikliği

görülen hormondur ⁽⁹⁾. Bu nedenle SDI tanılı tüm hastalarda hipotalamo-hipofizer sistemin ve özellikle BH ve TSH'nın değerlendirilmesi gerekmektedir. Serimizde çoğul hormon eksikliği olan vakalarda organik nedenlerin daha sık olduğu saptanmıştır. Çoğul hormon yetersizliği olan vakalarda altıda organik bir nedenin aranması daha olası olduğu belirtilmektedir ⁽¹⁰⁾.

SDI'li çocukların gelişmiş ağırlık ve boylarına bakıldığında altıda organik bir etiyoloji olan vakalarda ağırlık ve boyun daha geri olması genelde eşlik eden çoğul hormon eksikliğini olduğuna işaret etmektedir ⁽¹¹⁾. Özellikle bu durumda organik nedenlerin kesinlikle titizlikle incelenmesi gerekir.

Sonuç olarak, SDI çocukluk döneminde geniş bir etiyolojik dağılım göstermektedir. Boy ve ağırlığın geri olduğu durumlarda çoğul hormon eksikliği ve organik nedenler daha sık olduğundan bu durumlarda daha ayrıntılı incelenmelidir. İdiyopatik vakaların sık olması altıda yatan kalıtsal nedenleri düşündürülebilir.

KAYNAKLAR

1. **Bode HH, et al.** Disorders of antidiuretic hormone homeostasis. Pediatric endocrinology. Marcel Dekker, New York, 1996; 731-43.
2. **Pivonello R, et al.** Central diabetes insipidus and autoimmunity: Relationship between the occurrence of antibodies to arginine vasopressin-secreting cells and clinical, immunological and radiological features in a large cohort of patients with central diabetes insipidus of known and unknown etiology. J Clin Endocrinology & Metabolism 2003; 88:1629-36.
3. **Scherbaum WA, et al.** Diabetes insipidus in children. A possible autoimmune type with vasopressin cell antibodies. J Pediatr 1985; 107:922-5.
4. **Bundak R, Neyzi O.** Büyüme. İçinde: Neyzi O, Ertuğrul T 1. Nobel Üçüncü Baskı. İstanbul: Nobel, 2002: 79-99.
5. **Lei YE, et al.** Autosomal dominant neurohypophyseal diabetes insipidus with linkage to chromosome 20p13 but without mutations in the AVP-NP11 Gene. J Clin Endocrinology & Metabolism 90:4388-93.
6. **Rappaport R, et al.** Magnetic resonance imaging in pituitary disease. In Blizzard RM. Editor. Growth, Genetic and Hormones. California: Gardier-Caldwell: Syner Med, 1995: 11:1-5.
7. **Ikema T, Takasu N.** Serial T1-weighted magnetic resonance imaging changes in a patient with central diabetes insipidus, possibly due to lymphocytic infundibuloneurohypophysitis. Euro J Endocrin 2005; 153:989-90.
8. **Baez ME, Alvarez DA, Bonequi CC.** Growth in children with diabetes insipidus. Bol Med Hosp Infant Mex 1998; 37:1103-11.
9. **Maghnie M, Cusi G, Genovese E, et al.** Childhood cranial diabetes insipidus: diagnosis, clinical, endocrine and follow-up. Horm Res 1998; 50:15.
10. **Ökten A, Kalyoncu MD, Karagüzel G, Kamacı R.** Etiologies of central diabetes insipidus in 21 children. Turk J Med Sci 1997; 27:315-7.
11. **Yavuz T, Darendeliler F.** Çocukluk döneminde santral diabetes insipidusun etiyolojik değerlendirilmesi. Klinik Girişim (803-807) 1999 .