

CINTHYA BRILLANTE CARDINOT

**DIABETES INSIPIDOS CENTRAL ASSOCIADO À CARCINOMA
HIPOFISÁRIO: RELATO DE CASO**

Monografia apresentada na Escola de Medicina Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de especialista em Residência em Medicina Veterinária.

Área de concentração: Clínica Médica de Pequenos Animais.

Preceptor: Prof. Dr. Rubens Antônio Carneiro.

**Escola de Veterinária da UFMG
Belo Horizonte - MG
2010**

FICHA CATALOGRÁFICA

**Monografia defendida e aprovada em 24 de Março de 2010, pela comissão
Examinadora constituída por:**

Prof. Dr. Rubens Antônio Carneiro
presidente

Prof. Dr: Júlio César Cambraia Veadó

Msc: Jankerle Neves Boeloni

DEDICATÓRIA

Aos meus pais Antônio e Tania por me incentivarem sempre a prosseguir e confiarem nas minhas escolhas as quais muitas das vezes me levam para caminhos distantes.

Ao meu namorado Carlos Maurício que sempre me apoiou, por ser meu grande amor e por me mostrar que a vida não tem limites e que juntos podemos vencer todos os desafios.

À minha irmã Cibelle pela sua luta diária que me serve de exemplo.

Ao Melhor Médico Veterinário do Mundo o Dr Ragnar Franco Schamall o qual tenho me espelhado desde que o conheci por se mostrar um ser humano maravilhoso, um profissional exemplar sob a ótica da ética e do amor aos animais. Meu Muito Obrigada pelos conselhos e pelo exemplo. Ainda vou ser cinquenta por cento do que você é!

Aos meus animais Pingo, Batman, Babby, Bebeta, Safira e Dudu por serem meu motivo de orgulho e meu alicerce para prosseguir.

Aos meus amigos que fizeram desta terra distante um novo lar.

AGRADECIMENTOS

À Deus por sempre estar a meu lado aliviando minhas dores.

Aos meus pais por sempre acreditarem em mim e me incentivarem.

Ao meu namorado Carlos Maurício pelo companheirismo, compreensão e por partilhar do meu sonho.

À minha irmã pelo amor e amizade.

Ao Prof. Rubens pelas conversas francas e carinho. Eu não poderia ter tido presente melhor! Meus sinceros agradecimentos por sua preceptação.

Aos Professores Adriane, Fabíola e Júlio pelo carinho e amizade.

À Enfermeira Sílvia pelo exemplo de dedicação, carinho e profissionalismo. Mas acima de tudo pelo amor incondicional aos animais o que a torna sem sombra de dúvidas uma pessoa extraordinária.

Aos Médicos Veterinários Antônio, Eliana, Gleidice, Júnia, Luiz e Roberta pelo aprendizado.

As minhas grandes amigas Karen, Jan e Lílian. Por tornarem o caminho mais fácil a ser seguido.

Aos amigos Fabíola, Marcelo e Mariana pelo exemplo de luta. Sou incapaz de dizer de onde vem esta força. Vocês são admiráveis.

À todos os animais simplesmente pelo fato de existirem e tornarem minha vida mais prazerosa e colorida.

Aos meus companheiros residentes os quais tenho cada um de vocês como um exemplo de força, dedicação e amor. Todos nós somos vencedores por vislumbrarmos um dia um mundo melhor no qual teremos orgulho de dizermos: - Nós Vencemos!! AMO MUITO VOCÊS.

SUMÁRIO

RESUMO.....	9
1. INTRODUÇÃO.....	11
2. LITERATURA CONSULTADA.....	12
3. RELATO DE CASO.....	14
4. DISCUSSÃO	15
5. CONCLUSÃO.....	17
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	17

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 Fotomicrografia de carcinoma hipofisário, HE. A) Proliferação difusa de células epiteliais e estroma escasso (estrela), 200x. B) Pleomorfismo celular, anisocariose moderada e células binucleadas (setas), 400x. Fonte: Escola de Veterinária UFMG, DCCV – Setor de Patologia..... 11

RESUMO

Relata-se o caso de diabetes insípido central em um canino, Boxer, macho, dez anos de idade, com histórico de poliúria e polidipsia. Ao exame clínico nenhuma alteração digna de nota foi encontrada. Nos exames complementares verificou-se que a densidade específica urinária (DEU) encontrava-se abaixo da fisiológica (1.000). O canino mostrou-se incapaz de concentrar a urina pelo período de 12 horas em que foi submetido ao teste de privação hídrica, tempo que levou para apresentar 5% de desidratação. Posteriormente o animal foi medicado com dDAVP (acetato de desmopressina) e após quatro horas da aplicação a DEU encontrou-se dentro dos valores de normalidade (1.035). O canino recebeu terapia à base de dDAVP, apresentando melhora do quadro clínico. O animal foi eutanasiado após apresentar sorologia positiva para leishmaniose em exame de rotina. No exame histopatológico foi evidenciado adenocarcinoma hipofisário como provável causa da diabetes insípido central.

Palavras chave: cão, diabetes insípido, neoplasia hipofisária.

ABSTRACT

This paper report a case of a central diabetes insipidus in a dog, boxer, male, ten years old, with a history of polyuria and polydipsia. During the clinical examination no abnormality was found. Complementary exams were performed, resulting in urine specific gravity lower than the physiologic parameter (1.000). The dog was incapable to increase the urine specific gravity during the 12 hours period of water privation test, and during this time developed 5% of dehydration. Eventually was administrated dDAVP (desmopressin acetate) and 4 hours after the administration the specific gravity increased to the normal value (1.035). The patient was treated with dDAVP improving the clinical signs. Afterwards, was performed a routine leishmaniosis sorology in which the dog was positive, resulting in its euthanasia. The histologic examination suggested pituitary adenocarcinoma as the central diabetes insipidus origin.

Key words: diabetes insipidus, dog , pituitary neoplasm.

1. INTRODUÇÃO

O diabetes insípido é uma doença rara definida como um distúrbio metabólico caracterizado pela presença de poliúria, urina com densidade específica baixa e polidipsia (Nichols e Thompson, 1997). A incidência desta doença na população humana é de três casos para cada 100.000 habitantes (Sabório *et al.*, 2000).

A arginina vasopressina (AVP) atua nas células tubulares distais e nos ductos coletores renais como um dos principais hormônios na produção, concentração de urina e reabsorção renal de água levando ao equilíbrio hídrico (Naves *et al.*, 2003). A AVP é produzida nos núcleos supra-ópticos e paraventricular do hipotálamo sendo armazenada e secretada na hipófise posterior ou neurohipófise (Nelson, 2006). A incapacidade dos túbulos renais em responder este hormônio desenvolve o diabetes insípido nefrogênico e a secreção ou síntese defeituosa de AVP hipofisária determina o diabetes insípido central (Nelson, 2006; Figueiredo *et al.*, 2009).

O diabetes insípido nefrogênico pode ser congênito ou adquirido (Nichols e Thompson, 1997; Nelson, 2006; Figueiredo

et al., 2009). Dentre as doenças que ocasionam perda da sensibilidade dos receptores renais para o AVP estão: a insuficiência renal grave e generalizada, infecção nos túbulos e canais coletores por uma pielonefrite, piometra, entre outras (Nelson, 2006).

O diabetes insípido central é classificado como primário (idiopático e congênito) ou secundário embora com o advento da ressonância magnética a forma idiopática tem sido menos frequentemente diagnosticada (Drumont *et al.*, 2003). Na Medicina Veterinária, a forma secundária ocasionada por traumas ou neoplasias cranianas é comumente encontrada enquanto a congênita raramente ocorre, nesta o surgimento da sintomatologia ocorre por volta dos seis meses de idade (Nichols e Thompson, 1997).

De acordo com Naves *et al.*, 2003 existe uma terceira forma de diabetes insípido raramente diagnosticada, denominada de gestacional secundária levando a uma excessiva degradação de AVP devido a uma vasopressinase produzida pela placenta.

O objetivo dessa monografia foi relatar os aspectos clínico-patológicos e diagnósticos

2. LITERATURA CONSULTADA

2.1 Diabetes Insípido Central

2.1.1 Aspectos Clínicos e laboratoriais

O diabetes insípido central secundário pode surgir em cães de qualquer idade, raça ou sexo (Nichols e Thompson, 1997; Nelson, 2006), sendo que poliúria e polidipsia são os sinais clínicos normalmente observados, embora alterações neurológicas possam estar presentes em pacientes com neoplasia hipofisária (Nelson, 2006).

O achado laboratorial sugestivo de diabetes

2.1.2 Diagnóstico

O diagnóstico é estabelecido quando outras causas de poliúria e polidipsia forem descartadas e após a realização do teste de privação hídrica (Sodikoff, 1995; Nichols e Thompson, 1997).

O teste de privação hídrica consiste na privação de água ao paciente até que o mesmo perca 5% do seu peso corpóreo, o que equivale a 5 % de desidratação. Este teste leva de 6 a 11 horas em um animal com diabetes insípido e de 36 a 48 horas em

de um caso de diabetes insípido central em cão associado a um carcinoma hipofisário.

insípido é urina diluída, com densidade na faixa de 1001 a 1012. Sódio (141,0 – 153,2 mEq/L) e uréia (10 – 60 mg/dl), séricos podem ser encontrados próximo aos valores mínimos de referência (Harh et al., 1996). Nos animais desidratados pode ser observada hemoconcentração, com aumento do hematócrito, proteínas totais e albumina (Sodikoff, 1995).

um animal saudável (Nichols e Thompson, 1997; Nelson, 2006).

Se após atingir 5% de desidratação for observado densidade urinária acima de 1025, o diagnóstico de diabetes insípido é descartado e a polidipsia psicogênica torna-se a suspeita mais provável (Harh et al., 1996). Se não for observada concentração urinária satisfatória, é necessário diferenciar diabetes insípido central de nefrogênica. Para isso, um análogo da vasopressina o

dDAVP é administrado na dosagem de 2 a 5 Mcg/animal (Nelson, 2006) ou até 10 UI por animal (Viana, 2007) e a densidade urinária é avaliada a cada hora (Authement, 1989; Harh et al., 1996). No diabetes insípido central, ocorre a concentração urinária geralmente 1 a 4 horas após a

2.1.3 Tratamento

Confirmado o diagnóstico de diabetes insípido central, a terapia deve ser baseada na reposição da AVP (Harh et al., 1996; Nichols e Thompson, 1997). O tratamento é baseado na utilização do análogo sintético da AVP (dDAVP) na dosagem de 1 a 2 gotas da apresentação comercial intranasal aplicada cada 12 ou 24 horas. A apresentação intranasal pode ainda ser administrada parenteralmente com segurança pelas vias intramuscular e subcutânea (Nichols e Thompson, 1997).

A apresentação parenteral de dDAVP pode ser aplicada na dosagem de 2 a 5 Mcg por

2.1.4 Prognóstico

O prognóstico para animais com diabetes insípido central congênito ou idiopático é bom. Já para animais com diabetes insípido central devido a tumores hipofisários o

administração do hormônio com a densidade urinária específica (DEU) na faixa da normalidade (>1025). No diabetes insípido nefrogênico, não ocorrerá concentração urinária após o uso do dDAVP (Harh et al., 1996; Nichols e Thompson, 1997).

animal a cada 12 ou 24 horas por via intravenosa ou subcutânea (Nelson, 2006) ou na dosagem de 10UI por animal, via intramuscular (Viana, 2007). A apresentação comercial é menos comumente utilizada devido ao seu custo elevado (Nichols e Thompson, 1997). O efeito máximo do dDAVP independente de sua via de aplicação ocorrendo entre 2 a 8 horas após sua administração (Nelson, 2006). O tratamento com o dDAVP não é obrigatório se o animal tiver acesso ilimitado a ingestão de água (Nelson, 2006).

prognóstico é de reservado a ruim. Estes animais costumam apresentar sintomatologia neurológica aproximadamente seis meses após o

surgimento dos sinais clínicos de poliúria e

polidipsia (Nelson, 2006).

3. RELATO DE CASO

Um cão macho da raça Boxer, de 10 anos de idade, foi atendido no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) com o histórico de poliúria e polidipsia crônicos, noctúria, incontinência urinária ocasionalmente e inapetência.

Ao exame físico observou-se bom estado geral, bexiga distendida e discreta desidratação. Foi recomendada ao proprietário a aferição da água ingerida pelo paciente, sendo verificado que o canino ingeria em média cinco litros de água por dia.

Os exames laboratoriais coletados (hemograma e perfil bioquímico) não apresentaram alterações significativas. Já na urinálise foi observada uma densidade urinária específica (DEU) abaixo dos valores de referência (1000), suspeitando-se assim de diabetes insípido. O teste de privação hídrica foi indicado.

O teste de privação hídrica foi realizado durante 12 horas, com a densidade urinária, volume globular (VG) e o peso corporal aferidos a cada hora. O teste foi finalizado

quando o animal perdeu 5% de seu peso corporal. A densidade urinária ao final do teste foi de 1004.

O animal foi então medicado com acetato de desmopressina (dDAVP) na dose de 8UI pela via intramuscular. O paciente foi monitorado nas quatro horas seguintes e amostras de urina coletadas a cada hora. Ao final do teste, observou-se uma DEU dentro dos valores de normalidade (1035).

A associação do histórico clínico, anamnese, teste laboratoriais e o teste de privação hídrica permitiu o diagnóstico de diabetes insípido central.

O tratamento com dDAVP foi realizado durante três meses, período em que o animal não apresentou alteração clínica. Utilizou-se a forma intranasal na dosagem de duas gotas de 12 em 12 horas. Na reavaliação clínica foram coletados material para realização de hemograma, testes bioquímicos e urinálise. Na ocasião, realizou-se também, como rotina, a sorologia para leishmaniose. Os resultados de hemograma, perfil bioquímico e urinálise encontrados estavam dentro dos

valores de referência. A sorologia para leishmaniose pelos métodos ELISA e RIFI foram positivas. O cão foi então eutanasiado e encaminhado para necropsia.

À necropsia observou-se que a região da hipófise ou pituitária estava aumentada de volume e difusamente cinza-escura e friável. Essa massa tecidual estava infiltrada no osso basoesfenóide. Um nódulo de aproximadamente 0,2 cm de diâmetro, friável e acinzentado foi detectado no terceiro ventrículo. Amostras de diversos órgãos, incluindo a pituitária, foram coletados, fixados em formol neutro a 10% e processados rotineiramente para

histopatologia.

O exame histopatológico relevou uma proliferação de células epiteliais não delimitada (Fig. 1A) e uma pequena área com tecido remanescente da hipófise distal. As células tinham pleomorfismo moderado, os núcleos eram redondos a ovais, por vezes binucleado (Fig. 1B) e o nucléolo proeminente. A anisocariose era moderada (Fig. 1B). O estroma era escasso (Fig. 1A), com delgadas fibras e capilares sinusóides. Invasão do hipotálamo e diencéfalo não foi observada. As alterações macroscópicas e histológicas foram características de um carcinoma da hipófise distal.

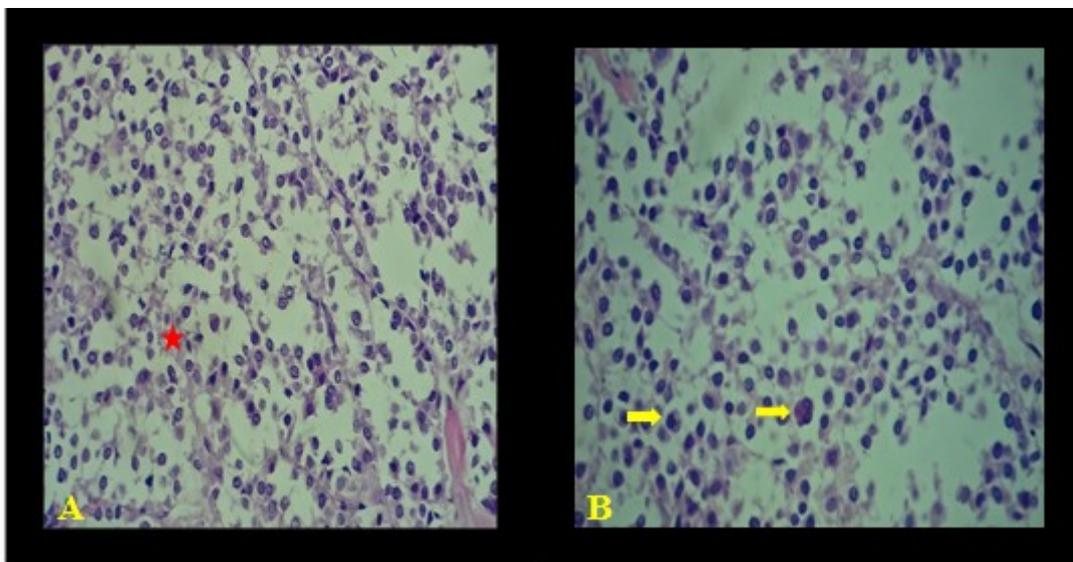


Figura 1. Fotomicrografia de carcinoma hipofisário, HE. A) Proliferação difusa de células epiteliais e estroma escasso (estrela), 200x. B) Pleomorfismo celular, anisocariose moderada e células binucleadas (setas), 400x. Fonte: Escola de Veterinária UFMG, DCCV – Setor de Patologia.

4. DISCUSSÃO

Diversas afecções podem levar a sinais

clínicos de poliúria e polidipsia, sendo

importante diagnósticos diferenciais como insuficiência renal crônica, hipertireoidismo, hiperadrenocorticismo, diabetes melito e poliúria de origem psicogênica. Como os valores de uréia e creatinina encontravam-se dentro dos padrões de normalidade, excluiu-se insuficiência renal. O hipertireoidismo por sua vez, tende a cursar com emagrecimento, polifagia e agressividade, o que não foi evidenciado neste animal.

O hiperadrenocorticismo foi descartado no presente relato, visto que valores de fosfatase alcalina e alanina aminotransferase estavam normais, não foi observado desvio no leucograma, colesterol dentro dos padrões de normalidade e ausência de sinais clínicos (abdômen penduloso ou alopecia bilateral simétrica) embora tumores hipotalâmicos ou hipofisários podem resultar em hiperadrenocorticismo concomitantemente à diabetes insípido central (Capen, 2002).

O diabetes melito é outra afecção que

deve ser incluída como diagnóstico diferencial pois também cursa com poliúria e polidipsia. Entanto, no presente relato o animal não apresentou glicemia elevada, glicosúria com densidade urinária normal e/ou polifagia com emagrecimento. A poliúria de origem psicogênica pode ser descartada após o teste de privação hídrica.

Carcinomas da pituitária podem ocorrer em vacas e cães idosos. Esses carcinomas geralmente são endocrinologicamente inativos, mas podem causar alterações funcionais pela compressão e destruição da neuro-hipófise (Capen, 2002). Em um estudo retrospectivo realizado com quarenta e oito pacientes humanos que possuíam macroadenomas hipofisários somente quatro por cento manifestaram sintomatologia de diabetes insípido (Landeiro *et al.*, 1997). Embora seja considerada uma afecção rara na Medicina Veterinária, a diabetes insípido também deve ser incluída como diagnóstico diferencial em animais que apresentem sintomatologia clínica de poliúria e polidipsia.

5. CONCLUSÃO

Associando-se as explicações descritas anteriormente, onde as afecções que levam a poliúria e polidipsia foram excluídas, juntamente com os achados de histórico, sinais clínicos, teste de

privação hídrica, achados macroscópicos e histopatológicos, conclui-se tratar de um caso de diabetes insípido de origem central devido a carcinoma Hipofisário.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AUTHEMENT, J.M. Transiente, traumatically induced, central diabetes insipidus in a dog. *Journal American Veterinary Medical Association*. Schaumburg, v. 194, n. 5, p. 683-685, 1989.

CAPEN, C.C. *Tumors of the endocrine glands*. In: MEUTEN, D.J. *Tumors in domestic animals*. 1. ed. Iowa: Iowa State Press, 2002, p. 607-629.

DRUMONT, J. B. *et al.* Alterações da haste hipofisária e suas implicações clínicas. *Arquivo Brasileiro de Endocrinologia & Metabologia*. São Paulo, v. 47, n. 4, p. 27-33, 2003.

FIGUEIREDO, D. M.; RABELO, F. L. A. Diabetes insipidus: principais

aspectos e análise comparativa com diabetes mellitus. *Semina: Ciências Biológicas e da Saúde*, Londrina v. 30, n. 2, p. 155-162, jul./dez. 2009.

HARH, M. F. *et al.* Central Diabetes Insipidus in dogs and cats. *Journal American Veterinary Medical Association*, Schaumburg, v. 209, n. 11, p. 1884-1888, 1996.

LANDEIRO, J.A.; BRAGA, F.M. Macroadenomas não-funcionantes da hipófise: controle endócrino e oftalmológico. *Arquivo Brasileiro de Neurocirurgia*. São Paulo, v. 2, n. 16, p. 61-76, 1997.

NAVES, L. A. *et al.* Distúrbios na Secreção e Ação do Hormônio

Antidiurético. *Revista Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, São Paulo, v. 47, n. 1, p. 467-474, 2003.

NELSON, W. R. *Distúrbios do Hipotálamo e da Glândula hipofisária*. In: NELSON, W. R.; COUTO, G. C. *Medicina Interna de Pequenos Animais*. 3. ed. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2006. p. 636-641.

NICHOLS, R.; THOMPSON, L. *Afecções Pituitárias-Hipotalâmicas*. In: ETTINGER, J. S.; FELDMAN, C. E. *Tratado de Medicina Interna*

Veterinária. 2. ed. São Paulo: Manole, 1997. p. 1976-1984.

SABORIO, P.; GARY, A. T; CHAN, J. C. M. Central diabetes insipidus. *Pediatrics Rev* v. 21, n. 1, p. 856-862, 2000.

SODIKOFF, C.H. *Laboratory profiles of small animal diseases: a guide to laboratory diagnosis*. 1. ed. St. Louis: Mosby, 1995. 435p.

VIANA, F. A. B. *Guia Terapêutico Veterinário*. 2.ed. São Paulo: CEM, 2007. p. 336.