



Diabetes insípida y embarazo

Oswaldo Gutiérrez Cruz,* Ricardo Careaga Benítez**

Nivel de evidencia: III

RESUMEN

La diabetes insípida es una enfermedad poco frecuente; ocurre en dos a seis embarazos de cada 100,000. Sus causas son múltiples y permiten clasificarla en central y neurogénica. Se distingue por inducir sed intensa, poliuria, síntomas neurológicos e hipernatremia. No afecta la fertilidad de las pacientes. Se ha vinculado con preeclampsia, hígado graso y síndrome HELLP. Se comunica el caso, atendido en el Hospital General de Cholula, Puebla, México, de una mujer de 19 años de edad, primigesta, con embarazo de 37.2 semanas, con el antecedente de haber padecido a los cuatro años de edad histiocitosis de células de Langerhans; a partir de entonces y hasta el año 2005 se trató con desmopresina intranasal. Acudió a valoración ginecoobstétrica de control, en la que se le solicitaron estudios de laboratorio y gabinete. El parto fue eutócico y se obtuvo un producto femenino de 1,900 g, con una calificación Apgar de 7/9. La diabetes insípida es un padecimiento que debe tomarse en cuenta debido a su vinculación con las urgencias obstétricas.

Palabras clave: diabetes insípida, histiocitosis, desmopresina.

ABSTRACT

Diabetes insipidus is an uncommon pathology; its incidence varies from two to six cases in 100,000 pregnancies. It has multiple etiologies and it is classified in central and neurogenic. Patients with diabetes insipidus generally show intense thirst, polyuria, neurologic symptoms and hypernatremia. It does not seem to alter the patient's fertility. Diabetes insipidus is usually associated with pre-eclampsia, HELLP syndrome, and fatty liver disease of pregnancy. This is a report of a case seen at the Hospital General de Cholula, in Puebla, Mexico. A 19 year-old female, with 37.2 weeks of pregnancy, had a history of Langerhans cell histiocytosis since she was four years. Patient was treated with intranasal desmopressin until 2005. She went to an obstetric evaluation; laboratory and cabinet studies were obtained. A healthy 1,900 g female was obtained through vaginal delivery, with a 7/9 Apgar score. We should be familiarized with this uncommon pathology because of its association with several obstetric emergencies.

Key words: diabetes insipidus, histiocytosis, desmopressin.

RÉSUMÉ

Le diabète insipide est une maladie peu fréquente ; elle se présente dans deux à six grossesses sur 100,000. Ses causes sont multiples et permettent de le classer en central et neurogénique. Il se distingue par le fait d'induire soit intense, polyurie, symptômes neurologiques et hypernatrémie. Il ne touche pas la fertilité des patientes. Il a été lié avec pré-éclampsie, foie gras et syndrome de HELLP. On communique le cas, traité à l'Hôpital Général de Cholula, Puebla, Mexique, d'une femme de 19 ans, primigeste, avec grossesse de 37.2 semaines, avec l'antécédent d'avoir souffert à l'âge de quatre ans histiocytose des cellules de Langerhans ; depuis lors et jusqu'à l'an 2005 elle a été traitée avec desmopressine intranasale. Elle s'est rendue à valorisation gynéco obstétrique de contrôle, dans laquelle on lui a demandé des études de laboratoire et cabinet. L'accouchement a été eutocique et on a obtenu un produit féminin de 1900 g, avec un score Apgar de 7/9. Le diabète insipide est une souffrance qui doit être prise en compte du fait de son lien avec les urgences obstétriques.

Mots-clés : diabète insipide, histiocytose, desmopressine.

RESUMO

A diabetes insípida é uma doença pouco freqüente: acontece em duas a seis gravidezes de cada 100,000. Suas causas são várias e permitem classificá-la em central e neurogênica. Distingue-se por induzir sede intensa, poliúria, sintomas neurológicos e hipernatremia. Não afeta a fertilidade das pacientes. É relacionada com pré-eclampsia, fígado graxo e síndrome de HELLP. Comunica-se o caso atendido no Hospital General de Cholula, Puebla, México, de uma mulher de 19 anos de idade, primigrávida, com gravidez de 37,2 semanas, com o antecedente de ter padecido aos quatro anos de idade histiocitosis de células de Langerhans; a partir de então e até o ano 2005 tratou-se com desmopresina intranasal. Foi a avaliação ginecoobstétrica de controle, na que foram solicitados estudos de laboratório e gabinete. O parto foi eutócico e se obteve um produto feminino de 1900 g, com uma calificação Apgar de 7/9. A diabetes insípida é uma doença que deve se considerar devido à sua vinculação com as urgências obstétricas.

Palavras chave: diabetes insípida, histiocitosis, desmopresina.

La diabetes insípida se define como la deficiencia de arginina vasopresina (central o neurógena) o la resistencia renal a sus efectos (periférica o nefrógena); con cualquiera de las formas hay un amplio espectro de gravedad. La diabetes insípida central puede ser idiopática o causada por una enfermedad neoplásica (adenoma, e histiocitosis x), sarcoidosis y traumatismos y operaciones craneales.

Su incidencia en el embarazo parece ser similar a la de la población de mujeres no embarazadas: dos a seis por cada 100,000. La diabetes insípida se distingue por poliuria, aumento de sed y polidipsia. La osmolaridad urinaria está inadecuadamente disminuida. La administración durante el embarazo de desmopresina, un análogo sintético de la vasopresina, parece inocua; se administra por vía subcutánea o intranasal y tiene un efecto antidiurético durante 12 a 24 horas.¹

Dado que el umbral de la sed disminuye, las mujeres con diabetes insípida central preexistente, por lo común, experimentan un aumento en la sed y requieren reposición hormonal adicional durante el embarazo.

CASO CLÍNICO

Se comunica el caso de una paciente de 19 años de edad que refirió haber padecido desde los cuatro años histiocitosis, que fue tratada con quimioterapia, y diabetes insípida desde los cinco, manejada, a partir de entonces y hasta el año previo, con desmopresina intranasal cada 24 horas. A los ocho años de edad sufrió una luxación del codo derecho y a los nueve años varicela.

Con respecto a sus antecedentes ginecoobstétricos, era eumenorreica, con menarquia a los 15 años de edad

y ciclos de 28 x 3; inició su vida sexual a los 18 años y sólo había tenido una pareja sexual; la fecha de su última menstruación fue el 15 de octubre del 2005 y la fecha probable de parto el 22 de julio del 2006.

Se corroboró el embarazo con la prueba de gonadotropina coriónica en la orina al mes de gestación. A las 16 semanas tuvo una cervicovaginitis que no se trató. La paciente negó haber llevado un control prenatal adecuado. Se le hizo una ultrasonografía el 19 de junio del 2006, que reveló un embarazo de 34.2 semanas por organometría, placenta grado III y oligohidramnios moderado.

Al día siguiente, un nuevo ultrasonido realizado por un médico radiólogo indicó embarazo de 34.4 semanas de gestación por organometría, placenta normoinserta corporal anterior con maduración grado II de escala de granum y líquido amniótico normal (figura 1).



Figura 1. Madurez placentaria grado II.

Estudios de laboratorio

El día 22 de junio se le practicaron diversos estudios de gabinete, como una biometría hemática, cuyos resultados fueron: hemoglobina 8.4, hematócrito 26, CMHC 32, hipocromía++, anisocitosis++, microcitosis++, leucocitos 11,000, linfocitos 26, monolitos 6, eosinófilos 2, basófilos 1, segmentados 62, bandas 3, plaquetas 236. Los resultados de la química sanguínea fueron: glucosa 73, urea 30.5, BUN 14.2, creatinina 0.7, ácido úrico 7. Los electrolitos séricos fueron: sodio 141, potasio 4.3, cloro 111. El examen ge-

* Residente de cuarto año de la especialidad de ginecoobstetricia.

** Médico ginecoobstetra.
Hospital Ángeles de México.

Correspondencia: Dr. Ricardo Careaga Benítez. Hospital Ángeles del Pedregal. Camino a Santa Teresa 1055, colonia Héroes de Padierna, CP 14000, México, DF.

Recibido: octubre, 2006. Aceptado: marzo, 2007.

Este artículo debe citarse como: Gutiérrez CO, Careaga BR. Diabetes insípida y embarazo. Ginecol Obstet Mex 2007;75:224-9.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

neral de orina arrojó: pH 6, densidad 1.008, proteínas +, leucocitos 1-3 por campo, bacterias+, eritrocitos 5-10 por campo, TP 10.6, TPT 28.1. En cuanto a las pruebas de función hepática, los resultados fueron: TGP 9, TGO 22, BT 0.4, fosfatasa alcalina 288, DHL 652 y osmolaridad sérica 299 mOsm. Se solicitó un estudio de osmolaridad urinaria.

La paciente acudió a valoración al servicio de urgencias del Hospital General de Cholula, Puebla, el 3 de julio del 2006, refiriendo actividad uterina regular, de ocho horas de evolución, adecuada motilidad fetal y salida de tapón mucoso cinco horas antes. Negó síntomas de vasoespasmo.

Exploración física

A la exploración física de la paciente, se encontró una tensión arterial de 110/70 mmHg, frecuencia cardiaca de 80/min, frecuencia respiratoria de 18/min y temperatura de 36°C. La mujer estaba tranquila, consciente, con exoftalmos, palidez de tegumentos + (figura 2), hidratación adecuada, estado cardiopulmonar sin afectación, abdomen globoso a expensas de útero grávido, frecuencia cardiaca fetal de 150/min, FU a 28 cm de la SP, PC, SL, DI. Mediante el tacto vaginal se corroboró un cuello uterino anterior corto, con 7 cm de dilatación y producto encajado. Las membranas estaban íntegras.

Se condujo la labor con oxitocina a 5 mU/minuto durante una hora. Posteriormente, por parto eutócico se obtuvo un producto femenino con calificación Apgar de 7/9, peso de 1,900 g y talla de 48 cm, con doble circular de cordón al cuello. El líquido amniótico era meconial ++.

Un día después se efectuaron estudios de control. La biometría hemática arrojó los siguientes resultados: hemoglobina 8.2, hematócrito 25.8, leucocitos 24,200, linfocitos 16, monocitos 6, eosinófilos 1, basófilos 1, segmentados 73, bandas 2, plaquetas 245. Los del examen general de orina fueron: densidad 1.009, proteínas positivo trazas, leucocitos 13-15 por campo y bacterias ++. En cuanto a la química sanguínea, fueron: glucosa 84, urea 28.1, BUN 13.1 y creatinina 1.3. Los electrolitos séricos fueron: sodio 131, potasio 4.6 y cloro 104. La osmolaridad sérica: 276 mOsm.

Se solicitó una interconsulta al servicio de medicina interna, donde se valoró como asintomática, a pesar



Figura 2. Paciente con exoftalmos.

de haber abandonado un año antes su tratamiento con desmopresina para la diabetes insípida. Se le indicó recolección de orina de 24 horas y se egresó con cita a ginecoobstetricia y a medicina interna.

DISCUSIÓN

El término "histiocito" se refiere a las células monolito-macrófago, células de Langerhans-células dendríticas, que forman parte del sistema fagocítico mononuclear y del sistema efector de inmunorregulación.

Ambas líneas celulares surgen de la médula ósea (son CD34+) y responden al factor estimulante de colonias granulocito-macrófago (FEC-GM), interleucina 3 y al factor de necrosis tumoral alfa.

Las células de Langerhans que maduran en la epidermis migran por los linfáticos de la dermis a los ganglios linfáticos, o regiones de linfocitos T, para completar su evolución dentro de las células dendríticas.² Tienen en el citoplasma unos gránulos de estructura trilaminar derivados de la membrana citoplasmática, conocidos como gránulos de Birbeck.³

La histiocitosis de células de Langerhans puede ocurrir a cualquier edad, con un pico de incidencia entre uno y cuatro años. Un 60% de los casos se manifiesta antes de los tres años de edad. La prevalencia en niños es de 0.2 a 0.5 por cada 100,000. La distribución por género es similar, con un leve predominio en el sexo masculino 1.8:1.⁴

Dentro de la clasificación de las histiocitosis infantiles propuestas por la Sociedad Internacional de Histiocitosis, encontramos tres clases:

A) Histiocitosis de células de Langerhans.

1. Enfermedad de Hand-Schüller-Christian (incluye la tríada clásica: lesiones líticas del cráneo, exoftalmos y diabetes insípida).

2. Enfermedad de Lettere-Siwe (síntomas complejos: fiebre, dermatitis seborreica progresiva, otitis media purulenta, linfadenopatías, hepatoesplenomegalia).

3. Granuloma eosinofílico (lesión ósea aislada).

B) Histiocitosis de otros fagocitos mononucleares, como la linfocitosis hemofagocítica (LHH).

C) Procesos malignos histiocitarios.⁵

Los órganos más afectados son, en orden descendente: hueso cortical, piel, sistema nervioso central, médula ósea, mucosa oral, ganglios, bazo, hígado, pulmones, intestino y timo. La histiocitosis de células de Langerhans puede ser limitada o localizada, que por lo general tiene una evolución clínica benigna con remisión espontánea, o extensa o diseminada, con un curso progresivo y ocasionalmente mortal.⁴ Cantersen y col. tipificaron el estadio I con lesión única, el II con lesiones múltiples y el III con enfermedad concomitante.⁶

En más del 30% de los niños se observan lesiones cutáneas que en muchas ocasiones son el primer signo de enfermedad, las cuales se distinguen por pápulas pardo-eritematosas o amarillentas y descamativas, localizadas en el tronco, el cuero cabelludo, la región lumbosacra y las áreas intertriginosas, que pueden confluir formando placas de apariencia xantomatosa, o ulcerarse dejando cicatrices hipocrómicas.

En 80 al 100% de los pacientes, principalmente niños mayores y adultos jóvenes, ocurren lesiones óseas que se manifiestan como un edema doloroso. El cráneo es el sitio más afectado, seguido por los huesos largos de los miembros superiores y los huesos planos.⁴ Es posible que las lesiones destructivas de la región mastoidea den lugar a infecciones del oído y, en consecuencia, a otorrea crónica.⁷ El exoftalmos, en caso de aparecer, suele ser bilateral y se debe a la acumulación de tejido granulomatoso retroorbitario; puede afectar a las encías. Las lesiones infiltrativas se confunden en ocasiones con candidiasis.⁸

La alteración endocrinológica más frecuente es la diabetes insípida. En la mayoría de los casos sucede un año después del inicio del padecimiento, sobre todo en los individuos con lesiones líticas del cráneo y enfermedad multisistémica.⁴

Hace tiempo, en el Instituto Nacional de Pediatría se llevó a cabo un estudio que abarcó un periodo de 30 años e incluyó 224 casos con diagnóstico anatomopatológico de histiocitosis de células de Langerhans. Quince pacientes tuvieron una alteración endocrinológica, ninguno de los cuales recuperó la función hipofisaria dañada; 12 sobrevivieron –y reciben terapia sustitutiva–, dos fallecieron y uno abandonó el tratamiento.⁹

El manejo del enfermo debe ser individualizado, de acuerdo con los órganos o sistemas afectados, la edad y los riesgos percibidos. En la histiocitosis de células de Langerhans cutánea localizada, los esteroides tópicos constituyen la primera opción terapéutica, y se reservan la monoquimioterapia tópica o sistémica y la fotoquimioterapia para casos resistentes.

En la histiocitosis de células de Langerhans multisistémica sin signos de disfunción orgánica, se recomienda iniciar con esteroides sistémicos. Si existe disfunción, se sugiere poliquimioterapia. La principal ventaja de este procedimiento es que induce remisiones en los periodos críticos de riesgo, con mejorías parciales en 50 al 60% de los enfermos. La prednisona, la vinblastina y el etopóxido son los agentes más efectivos. La ciclosporina y la 2-clorodeoxyadenosina, inhibidores selectivos de la respuesta inmunitaria, deben reservarse para los pacientes que no responden al tratamiento convencional.⁴

El trasplante de médula ósea surgió como una opción terapéutica adecuada y produjo tasas de supervivencia de 60% en niños luego de cinco años, en comparación con 10% de los que sólo se manejaron con quimioterapia.¹⁰

La hormona vasopresina es un nonapéptido secretado por las neuronas directamente hacia la circulación sistémica. Ésta se produce en los cuerpos celulares del núcleo supraóptico y paraventricular del hipotálamo y es transportada por los axones neuronales hasta la terminación en el lóbulo posterior de la hipófisis.

La incidencia de diabetes insípida es de dos a seis por cada 100,000 embarazos.^{11,12} En una paciente no gestante, la osmolaridad normal es de 285 mOsm/kg; en el emba-

razo, este padecimiento se relaciona con una disminución de la osmolaridad de 9 a 10 mOsm/kg desde el inicio del primer trimestre hasta la conclusión del mismo.

La diabetes insípida se distingue por una inapropiada pérdida de líquidos, resultado de una falla en la absorción tubular renal. Se distingue por poliuria (definida por una pérdida urinaria de tres litros en 24 horas), polidipsia e hiperosmolaridad sérica.

Se puede dividir en dos grupos: en la central (hipotalámica) hay lesiones de la hipófisis posterior, con una inadecuada producción de vasopresina. Los diagnósticos diferenciales son con operación hipofisaria, traumatismo, infección e infiltración de la neurohipófisis por tumores de células inflamatorias. Típicamente, se manifiesta con poliuria masiva de cuatro a cinco litros por día, en tanto que la diabetes insípida periférica (nefrogénica) por una resistencia a la acción de la vasopresina.¹³

La diabetes insípida nefrogénica transitoria puede vincularse en el embarazo con la preeclampsia, el síndrome HELLP y el hígado graso.¹⁴ Es posible que las altas concentraciones de vasopresina placentaria contribuyan a la asociación con la preeclampsia.¹⁵ Puede provocar síntomas neurológicos casi al final del embarazo, con gran excreción de orina diluida, intensa sed e hipernatremia.¹⁶

Los principales síntomas de hipernatremia son neurológicos e incluyen alteraciones en el estado mental, debilidad, irritabilidad neuromuscular, déficit neurológico focal, y ocasionalmente coma o ataques. La mortalidad se relaciona con cifras mayores de 180 mmol/L.¹⁷

En las mujeres, la diabetes insípida no afecta la fertilidad, el curso del embarazo ni la conclusión del mismo;^{18,19} sin embargo, se ha encontrado que en 58% de las pacientes que ya la padecían previamente hubo un deterioro, 15% se mantuvo igual y 20% mejoró, aunque algunas de estas últimas sufrieron preeclampsia.¹⁹

En embarazos normales, la osmolaridad sérica arroja cifras inferiores a 280 mOsm/kg y el sodio sérico menores a 140 mEq/L, en tanto que el sodio urinario es de 30 a 90 mOsm/L. Cuando la osmolaridad urinaria, que debe ser mayor de 600 mOsm/L,^{11,17} es menor que la sérica, hay que sospechar la existencia de diabetes insípida.^{16,17}

El tratamiento de elección para la diabetes insípida es la administración del análogo de la hormona conocido como 1-desamino-8-arginina-vasopresina (DDAVP). Su vida media es de 12 a 24 horas. Este análogo ha sido desaminado en la porción N-terminal de la cisteína y tiene una sustitución del aminoácido número 8, L-arginina, por su isómero, la D-arginina, lo que le confiere mayor actividad que la hormona antidiurética original. Actúa sobre los mismos receptores V2 de la membrana del túbulo colector de la neurona, lo que favorece la reabsorción selectiva de agua libre de solutos. Este efecto se logra mediante la estimulación de la adenilciclase y la síntesis de AMPc, que activa a la proteincinasa intracelular, seguidas de fosforilaciones proteínicas. Las acciones clínicas más notables son la disminución de los volúmenes urinarios y la elevación de la osmolaridad de la orina.²⁰

Se recomienda usar el acetato de desmopresina en dosis de 10 a 40 mcg intranasales dos veces al día, o la administración subcutánea de 1 a 4 mcg diarios.^{1,13,21}

CONCLUSIONES

La diabetes insípida es una enfermedad rara que ocurre en dos a seis casos por cada 100,000 embarazos; sin embargo, es necesario conocerla debido a que puede coexistir con preeclampsia, hígado graso o síndrome HELLP, que son urgencias obstétricas cuyo diagnóstico y tratamiento deben efectuarse de manera oportuna. La osmolaridad, tanto sérica como urinaria, juega un papel importante en el conocimiento de esta enfermedad.

En estas pacientes, el trabajo de parto transcurre comúnmente de manera normal; no obstante, en ocasiones puede haber distocia, atonía uterina y hemorragia posparto.¹ La distocia dinámica sucede por hipersensibilidad a la oxitocina.²² Afortunadamente, en esta paciente no ocurrieron complicaciones causadas por su padecimiento de base, aunque es importante conocerlas para poder tratarlas con rapidez.

Se ha demostrado que la aplicación de desmopresina es inocua y eficaz en el tratamiento de esta enfermedad.

REFERENCIAS

1. Gleicher N. Tratamiento de las complicaciones clínicas del embarazo. 3ª ed. Argentina: Editorial Médica Panamericana, 2000;pp:506-8.
2. Mejía Domínguez A. Síndromes histiocíticos en pediatría. Criterios de clasificación y avances en la histiocitosis de células de Langerhans. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1997;54(1):59-64.
3. Videgaray F, Martínez M, Maldonado P. Histiocitosis de células de Langerhans y tuberculosis pulmonar, ¿asociación fortuita? Presentación de un caso y revisión de la literatura. *An Med Asoc Med Hosp ABC* 2002;47(1):38-43.
4. Cortés Vera SL. Histiocitosis de células de Langerhans. Informe de un caso y revisión de la literatura. *MedUNAB* 2002;5(14):95-99.
5. Vizcaya M, Urdaeta L, Ascano A. Histiocitosis X o de células de Langerhans. A propósito de un caso. *Rev Venez Oncol* 2005;17(2):103-6.
6. Gómez Llata S, Padrón Salazar N, González Hernández FJ. Histiocitosis de las células de Langerhans en un paciente lactante menor: reporte de un caso. *Rev Hosp Jua Mex* 2005;72(3):131-4.
7. Granados Sandoval E, Rocha Abrica J, Lázaro Vargas N. Histiocitosis X. Presentación de un caso con extensión multisistémica. *An Radiol Mex* 2005;4(1):61-65.
8. Behrman R, Kliegman R. *Nelson Textbook of pediatrics*. 16th edition. Philadelphia: Saunders, 2000;pp:1570-2.
9. Zapata Tarrés M, Leal Leal C, Rodríguez Jurado R. Histiocitosis de células de Langerhans: experiencia clínica y terapéutica en niños en el Instituto Nacional de Pediatría en 30 años. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2003;60(1):70-78.
10. Bourlon Cuéllar R, Sandía Zerpa MA. Linfocitosis hemofagocítica: a propósito de un caso. *Med Int Mex* 2005;21(6):481-5.
11. Hennawy A, Bassi T, Korandia N. Transient gestational diabetes insipidus: report of two cases and review of pathology and treatment. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003;14:349-52.
12. Hanson S, Powrie R, Larson L. Diabetes insipidus in pregnancy: A treatable cause of oligohydramnios. *Obstet Gynecol* 1997;89:816-7.
13. Barbey F, Bonny O, Rothuizen L. Pregnant women with de novo polyuria-polydipsia and elevated liver enzymes. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:2193-6.
14. Siristatidis C, Salamalekis E, Iakovidou H. Three cases of diabetes insipidus complicating pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;16:61-63.
15. Foyouzi N, Frisbaek Y, Norwitz E. Pituitary gland and pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2004;(31):873-92.
16. Brewster U, Hayslett J. Diabetes insipidus in the third trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005;105:1173-6.
17. Sherer D, Cutler J, Santoso P. Severe hypernatremia after cesarean delivery secondary to transient diabetes insipidus of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003;102:1166-8.
18. Valdés Carrillo R, Fernández Alech R, Valladares Hernández M. Afecciones hipofisarias durante la gestación: un seguimiento de cinco años. *Rev Cienc Med Pinar* 2005;8(2).
19. Creasy R, Resnik R. *Maternal-fetal medicine principles and practice*. 5th ed. Philadelphia: Saunders, 2004;pp:1093-4.
20. Mendoza Morfín F, Cárdenas Tirado H, Montero González P. Tratamiento con tabletas de desmopresina a pacientes con diabetes insípida central. *Cir Cir* 2002;70:93-97.
21. Lynn M, Pasquale J. External causes of metabolic disorders. *Emerg Med Clin North Am* 2005;23:827-41.
22. Dreyfus M, Lehmann M, Schellenger. *Pathologic endocrinie Cne et grossesse*. *Encycl Med Chir (Elsevier, Paris) Gynécologie/Obstétrique SO48C10*. 1996;pp:10-11.