

Una rara causa di diabete insipido centrale

INTRODUZIONE

Il diabete insipido centrale è una patologia rara, caratterizzata da poliuria ipotonica con polidipsia, conseguente a ridotta o assente produzione o secrezione dell'ormone anti-diuretico (ADH) a livello rispettivamente ipotalamico o ipofisario. La diagnosi di malattia è relativamente semplice, mentre può essere più complesso il suo inquadramento eziologico, in considerazione delle possibili diverse cause sottostanti (genetiche o acquisite) (1), talvolta estremamente rare, come in questo caso.

PRESENTAZIONE DEL CASO

Un uomo di 40 anni giungeva presso l'ambulatorio di Endocrinologia per l'insorgenza da circa due mesi di polidipsia e poliuria ingravescenti, con introito idrico stimato attorno a 10-12 L/die. Inoltre, aveva notato la comparsa nell'ultima settimana di una tumefazione latero-cervicale sinistra dolorabile alla palpazione.

Gli esami emato-chimici richiesti dal medico di medicina generale escludevano diabete mellito e documentavano ionemia e indici di funzione renale nella norma. Il paziente negava pregressi traumi cranici e non assumeva nessuna terapia continuativa.

Dal punto di vista obiettivo la tumefazione latero-cervicale sinistra era di circa 3 cm, di consistenza dura e fissa rispetto ai tessuti sottostanti.

INDAGINI DIAGNOSTICHE

Per indagare la polidipsia e la poliuria, si eseguiva ambulatorialmente test dell'assetamento (tabella 1). Il paziente deve iniziare l'assetamento due ore prima del tempo 0 e alla quinta ora è prevista la somministrazione di desmopressina 4 µg im o 2 µg ev, che può essere anticipata in caso di calo ponderale > 3% del peso iniziale, aumento dell'osmolarità plasmatica > 300 mOsm/kg o ipernatremia.

Il paziente giungeva assetato da circa un'ora e mezza con una diuresi di 1250 mL; presentava insorgenza di ipernatremia e iperosmolarità plasmatica già alla 2° ora, per cui si anticipava la somministrazione di desmopressina, con successiva contrazione della diuresi. Il risultato era compatibile con diabete insipido centrale.

Tabella 1: test dell'assetamento

Tempo	Peso (kg)	Diuresi (mL)	P-Na (vn 136-145 mmol/L)	U-Osm (vn 300-900 mOsm/kg)	P-Osm (vn 275-295 mOsm/kg)	P-Copeptina (vn 3-12 pmol/L)
0h	66,4	1250	148	58	294	1.8
1h	66,1	500	/	63	/	/
2h	65,7	520	153	68	307	/
Pre DDAVP	/	/	151	/	307	1.85
Post 2h DDAVP	/	/	152	155	308	/

In considerazione di questo e della tumefazione latero-cervicale sospetta per tumore primitivo o secondario, si decideva di ricoverare il paziente presso il reparto di Endocrinologia per eseguire ulteriori accertamenti.

Agli esami ematochimici emergeva una lieve linfopenia con valori normali di sotto-popolazioni linfocitarie, emocromo, indici di flogosi, funzione epatica, profilo proteico, immunoglobuline totali e frazionate, senza deficit degli ormoni dell'adeno-ipofisi.



A completamento del test di assetamento, si eseguiva test di stimolo con arginina (0.5 g/kg in 500 mL di soluzione fisiologica 0.9% in 30 min), che a 60 minuti evidenziava valori di copeptina (surrogato dell'ADH) < 3.5 pmol/L, a conferma di una forma centrale completa di diabete insipido (tabella 2).

Tabella 2: Test di stimolo con arginina					
Tempo	P-Copeptina (pmol/L)	Glicemia (mg/dL)	P-Na (mmol/L)	P-Osm (mOsm/kg)	U-Osm (mOsm/kg)
0'	1.3	74	144	288	64
30'	1.6	/	/	/	/
45'	1.8	/	/	/	/
60'	1.5	/	/	/	/
90'	1.3	/	/	/	/
120'	1.6	92	147	307	127

Si eseguiva, pertanto, RM dell'ipofisi con mezzo di contrasto (MdC), che mostrava assente iperintensità in T1 della neuroipofisi e notevole ispessimento del peduncolo con intensa impregnazione post-contrasto (figura 1).

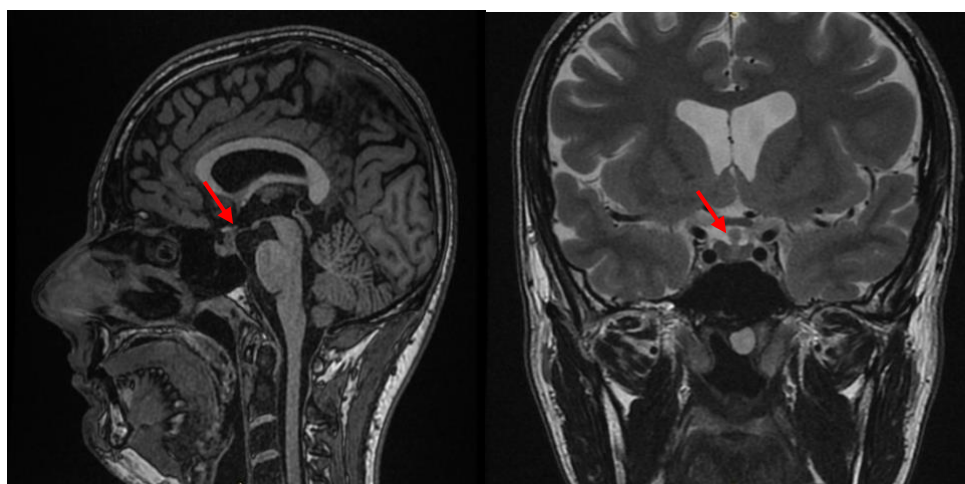


Figura 1: RM ipofisi con mezzo di contrasto

Per lo studio della tumefazione latero-cervicale sinistra, si eseguiva ecografia del collo, che evidenziava normali dimensioni ed ecostruttura della tiroide, senza lesioni focali; in corrispondenza della tumefazione clinica (IV livello) si rilevava un conglomerato di linfonodi globosi, di dimensioni complessive di 34x24x25 mm, privi di centro chiaro e con vascolarizzazione a canestro; al III livello omolaterale era presente un altro linfonodo globoso di 26x14x16 mm; non linfadenopatie latero-cervicali di rilievo a destra.

Il paziente veniva sottoposto a biopsia escissionale di linfonodo latero-cervicale sinistro e nell'attesa dell'esame istologico, si eseguivano:

- TC *whole body* con MdC: conferma del reperto patologico in sede sovra-claveare sinistra, associato a linfadenomegalie anche lungo la catena giugulare interna destra e iperplasia timica (figura 2);
- PET-TC con ¹⁸F-FDG: patologia linfo-proliferativa a sede sovra-diaframmatica, con sospetta localizzazione singola extra-linfonodale al fegato.

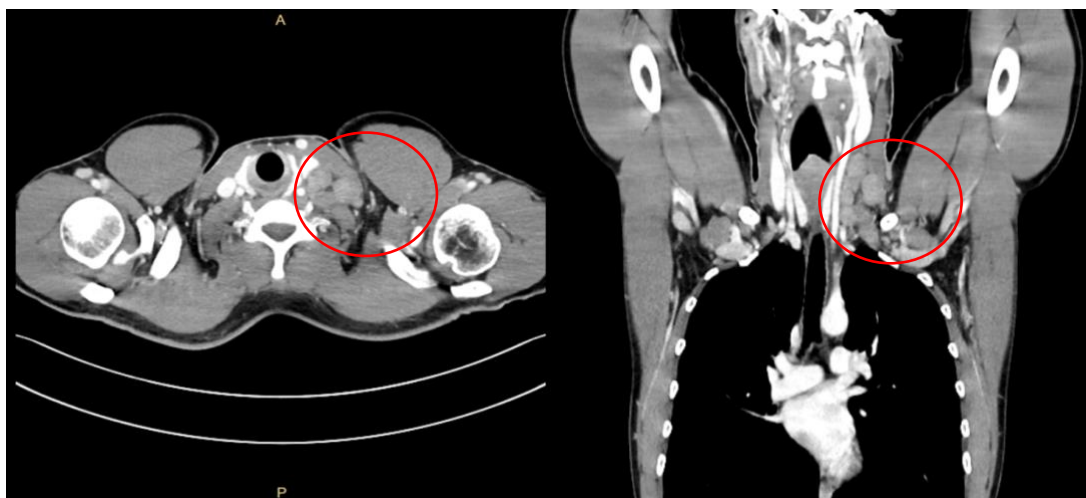


Figura 2: TC *whole body* con MdC

L'esame istologico evidenziava la presenza di elementi istioidi con nucleo reniforme e citoplasma chiaro, occasionali cellule giganti multi-nucleate e numerosi granulociti eosinofili e per l'immuno-fenotipo degli istiociti (S100 e CD1a positivi) deponeva per istiocitosi a cellule di Langerhans.

Tale diagnosi era coerente sia con il diabete insipido centrale sia con le concomitanti linfadenomegalie latero-cervicali, due manifestazioni cliniche di questa malattia, che può avere una presentazione estremamente variabile e interessare qualsiasi organo o sistema.

TRATTAMENTO E FOLLOW-UP

Per il diabete insipido centrale si avviava terapia con desmopressina in compresse sublinguali, al dosaggio iniziale di 30 µg per 3 volte al giorno, mantenendo un buon bilancio idro-elettrolitico. La funzione dell'adeno-ipofisi anteriore si manteneva conservata ai periodici controlli.

Per l'istocitosi a cellule di Langerhans il paziente veniva indirizzato ai colleghi ematologi, che completavano le indagini di stadiazione, eseguendo biopsia osteo-midollare (esclusa localizzazione midollare) e RM addominale (l'iper captazione epatica alla PET-TC era un angioma). Il paziente iniziava, infine, chemioterapia:

- induzione con vinblastina associata a prednisone (due cicli di 6 somministrazioni una volta alla settimana);
- mantenimento con vinblastina (una somministrazione ogni 21 giorni) associata a prednisone e mercaptopurina, per una durata complessiva di dodici mesi.

Si otteneva una risposta completa con remissione di malattia, come dimostrato alla PET-TC con ¹⁸F-FDG negativa per aree di ipermetabolismo patologico. Al contrario, permaneva il diabete insipido centrale, come generalmente accade nei casi secondari a istiocitosi a cellule di Langerhans, che non regrediscono nonostante la guarigione dalla patologia di base (3,4).

DISCUSSIONE

Il diabete insipido centrale è una condizione rara, con una prevalenza di 1:25000 persone, legata ad una compromissione della produzione o secrezione dell'ADH. Va distinto dal diabete insipido nefrogenico, determinato da resistenza recettoriale renale all'azione dell'ADH, e dalla polidipsia psicogena, patologia di natura psichica che porta a eccessivo introito di liquidi con conseguente poliuria.

La diagnosi biochimica di diabete insipido è relativamente semplice, mediante test dell'assetamento o misurazione di copeptina plasmatica dopo test di stimolo osmotico con soluzione ipertonica o non-osmotico con arginina. Tuttavia, il corretto inquadramento eziologico può risultare più complesso, anche per la rarità di alcune patologie responsabili di diabete insipido (tabella 3) (1,2).

Tabella 3: Cause di diabete insipido centrale (5)

Genetiche e congenite (< 10% dei casi)	Mutazioni del gene codificante per ADH (nella maggior parte dei casi con trasmissione autosomica dominante, più raramente autosomica recessiva, come nella sindrome di Wolfram, e recessiva X-linked). Malformazioni congenite.
Acquisite (> 90% dei casi)	Malattie granulomatose: istiocitosi a cellule di Langerhans, sarcoidosi, granulomatosi di Wegener. Malattie infiammatorie/autoimmuni: ipofisite linfocitaria. Malattie infettive: tubercolosi, sifilide, encefalite, meningite. Neoplasie primitive: cranio-faringioma, germinoma, astrocitoma, linfoma primitivo del SNC. Neoplasie secondarie: metastasi nella regione sellare, leucemie. Neurochirurgia (trans-cranica e trans-sfenoidale). Trauma cranico. Vascolari: emorragia cerebrale, ischemia ipofisaria. Indotte da farmaci/sostanze tossiche: difenilidantoina, etanolo. Idiopatico.

Tra le **cause acquisite** troviamo le **patologie granulomatose e infiammatorie**, comprendenti l'**istiocitosi a cellule di Langerhans**. Tale patologia è **molto rara**, con un'incidenza annuale di 1-2 casi per milione di adulti, ed è caratterizzata da una **proliferazione neoplastica di cellule del sistema reticolo-endoteliale associata a infiltrato infiammatorio, che può svilupparsi in qualsiasi organo e sistema**, con una maggiore frequenza a livello di ossa, cute, polmoni e ipofisi. La presentazione con diabete insipido centrale dipende dall'infiltrazione a livello ipotalamo/ipofisario.

Per la **diagnosi** è necessario integrare la presentazione clinica con alcuni aspetti radiologici peculiari a seconda dei siti coinvolti e con l'esame istologico.

Il **trattamento** è variabile, spaziando dalla semplice osservazione fino a trattamenti chirurgici, per esempio la rimozione di un singolo linfonodo patologico o di una lesione cutanea, e chemioterapici, nella maggior parte dei casi vinblastina o più raramente citarabina. La scelta terapeutica dipende dall'età del paziente, dalle sue condizioni cliniche, dalle eventuali comorbidità e dalla stratificazione del rischio (coinvolgimento di un singolo organo o patologia multi-sistemica, coinvolgimento di organi a rischio, quali midollo osseo, fegato e milza) (3,4).

TAKE HOME MESSAGES

Il diabete insipido centrale è di diagnosi biochimica relativamente facile e la gestione terapeutica con desmopressina permette una rapida normalizzazione del quadro clinico. Tuttavia, il corretto inquadramento eziopatogenetico, una volta escluse le cause traumatiche e neurochirurgiche, è complesso ma fondamentale, in quanto può sottendere patologie tumorali, infiammatorie o granulomatose, con interessamento sistemico e con necessità di ulteriori approcci terapeutici basilari per la prognosi a lungo termine.

CONFLITTO DI INTERESSI: gli autori non hanno conflitti di interessi.

CONSENSO INFORMATO: è stato ottenuto dal paziente il consenso informato scritto per la pubblicazione di questo articolo.

BIBLIOGRAFIA

1. Mutter CM, Smith T, Menze O, et al. Diabetes insipidus: pathogenesis, diagnosis, and clinical management. *Cureus* [2021, 13: e13523](#).
2. Winzeler B, Cesana-Nigro N, Refardt J, et al. Arginine-stimulated copeptin measurements in the differential diagnosis of diabetes insipidus: a prospective diagnostic study. *Lancet* [2019, 394: 587-95](#).
3. Allen CE, Merad M, McClain KL. Langerhans-cell histiocytosis. *N Engl J Med* [2018, 379: 856-68](#).



4. Rodriguez-Galindo C, Allen CE. Langerhans cell histiocytosis. *Blood* [2020, 135: 1319-31](#).
5. Verbalis JG. Acquired forms of central diabetes insipidus: mechanisms of disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [2020, 34: 101449](#).