

# Il diabete insipido centrale: più luci e meno ombre

MOHAMAD MAGHNIÉ

Clinica Pediatrica dell'Università di Pavia, IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia

*Il diabete insipido centrale non è certamente un problema corrente. Tuttavia la ricchezza dei dati innovativi contenuti in questo articolo, basato anche su una larga esperienza personale, lo rende di notevole interesse generale. Le molte luci che la genetica, la medicina molecolare e il neuro-imaging gettano su questo argomento si estendono a tutto il capitolo della patologia ipofisaria e a quello dell'autoimmunità. I criteri del sospetto diagnostico sono preziosi per la pratica ambulatoriale; le puntualizzazioni diagnostiche possono essere molto utili nella pratica ospedaliera.*

In questi ultimi quindici anni la nostra conoscenza dei meccanismi di controllo dell'omeostasi idrica è aumentata in modo sostanziale. La valutazione del livello circolante della vasopressina, di quello urinario dell'acquaporina-2, l'applicazione della biologia molecolare allo studio di patologie associate a poliuria e polidipsia per definire anomalie di geni che codificano per la vasopressina e per il suo recettore nonché la comprensione dei meccanismi di trasmissione dei segnali intracellulari a livello del tubulo renale hanno permesso di caratterizzare in maniera molto più accurata il tipo di disordine responsabile del diabete insipido. L'avvento di mezzi diagnostici come la risonanza magnetica nucleare e la sua applicazione in questa patologia hanno permesso di dare un contributo essenziale alla diagnosi e alla prognosi delle affezioni che interessano la neuroipofisi.

Discuteremo in breve la fisiologia e la fisiopatologia dell'omeostasi idrica e in particolar modo affronteremo il problema principale della diagnosi e della prognosi del diabete insipido centrale. Si tratta di una problematica aperta, ma che può essere affrontata serenamente alla luce delle nuove acquisizioni.

## FISIOLOGIA DELL'ORMONE ANTIIDIURETICO

### Sintesi dell'ormone antidiuretico

*L'ormone antidiuretico o argininoso-*

## CENTRAL DIABETES INSIPIDUS: A STEP FORWARD

*(Medico e Bambino 20, 361-368, 2001)*

### Key words

*Central diabetes insipidus, Posterior pituitary hyperintensity, Pituitary stalk, Anterior pituitary gland, Magnetic resonance imaging*

### Summary

*Diabetes insipidus is a multifactorial disease caused by the lack of secretion of vasopressin, its physiologic suppression following excessive water intake, or kidney resistance to its action. The clinical and laboratory diagnosis is confirmed by standard tests, but recent advances in molecular biology and imaging techniques have shed a new light on the physiopathological aspects. Magnetic resonance imaging (MRI) allowed identification of the posterior pituitary gland in vivo and hypothalamic-pituitary abnormalities. The lack of posterior pituitary hyperintensity at MRI is the hallmark of hypothalamic-posterior pituitary disorders and may represent the early stage of occult local tumors. Evidence of posterior pituitary hyperintensity does not necessarily indicate that functional integrity of the hypothalamic-neurohypophyseal axis is preserved. Thickened pituitary stalk is a common finding of several local inflammatory and autoimmune diseases or germinoma. A progressive increase in the size of the anterior pituitary gland should alert physicians to the possibility that a germinoma is present, whereas a decrease can suggest the presence of an inflammatory or autoimmune process. Most children with acquired central diabetes insipidus have abnormal findings on MRI, which may change over time, and at least half develop anterior pituitary hormone deficiencies.*

*pressina (AVP) e l'ossitocina sono sintetizzati insieme alle loro proteine di trasporto (neurofisina II e I) dai neuroni magnocellulari dei nuclei supraottici e paraventricolari, i cui assoni si proiettano nell'ipofisi posteriore. L'AVP viene immagazzinato in granuli secretori ed è disponibile al rilascio grazie a un meccanismo di esocitosi  $Ca^{++}$ -dipendente; controlla l'osmolarità sierica e la perdita di acqua libera agendo sui recettori del tubulo distale. L'ossitocina è implicata*

*nei meccanismi di induzione del parto e dell'eiezione del latte agendo su recettori localizzati in corrispondenza della muscolatura uterina e delle cellule mioepiteliali dei dotti mammari.*

### Meccanismo d'azione

L'effetto antidiuretico dell'AVP dipende dalla sua capacità di legare ai recettori renali  $V_2$  del tubulo distale e dei dotti collettori. Ne risultano un aumento della permeabilità all'acqua, il riassorbimento di NaCl a livello

dei tubuli collettori corticali ed extramidollari, della permeabilità all'acqua e all'urea nei tubuli collettori papillari, e il riassorbimento di  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  e  $\text{K}^+$  a livello del tratto discendente delle anse di Henle.

### Regolazione del rilascio

La secrezione di AVP è controllata da variazioni dell'equilibrio omeostatico e dipende da: 1. osmolalità plasmatica (controllo osmotico); 2. volume plasmatico (controllo emodinamico); 3. nausea (controllo emetico).

Vi sono altri fattori o mediatori di minore importanza.

**1. L'osmolalità plasmatica** è il maggiore fattore regolatore del rilascio di AVP e della sete. Specifici osmorecettori localizzati nell'ipotalamo anteriore sono estremamente sensibili alle variazioni dell'osmolalità plasmatica, e di conseguenza al  $\text{Na}^+$ , che rappresenta più del 95% della totale pressione osmotica (urea e glucosio sono stimoli deboli). Per un aumento di 1% della osmolalità plasmatica (3 mOsm/kg/ $\text{H}_2\text{O}$ ) ci sarebbe un incremento di 1 pg/ml di AVP. Per valori di osmolalità plasmatica < 280 mOsm/kg/ $\text{H}_2\text{O}$ , l'AVP risulta minimo (1-2 pg/ml) e, in caso di aumento > 280-295 mOsm/kg/ $\text{H}_2\text{O}$ , si osserva un incremento progressivo di AVP (5 pg/ml), che determina una massima azione antidiuretica (> 800 mOsm/kg/ $\text{H}_2\text{O}$ ). Per valori superiori si attiva il centro della sete (osmorecettori distinti da quelli che intervengono nel rilascio di AVP), che promuove l'assunzione di acqua.

**2. Il controllo emodinamico** interviene per il 3% nel controllo dell'omeostasi, in quanto la secrezione di AVP si verifica dopo una riduzione di almeno il 10% del volume totale (emorragia) o dopo un calo del 20-30% della pressione arteriosa. Le modificazioni emodinamiche sono trasmesse a partire da recettori o barorecettori siti a livello degli atri cardiaci e del circolo polmonare.

**3. La nausea** è un potente stimolo al rilascio di AVP attraverso una zona "trigger" localizzata a livello del midollo allungato in sinapsi con la regione ipotalamica.

### DIABETE INSIPIDO

Il diabete insipido è una condizione caratterizzata dall'assunzione di una notevole quantità di liquidi e dall'escrezio-

### CAUSE DEL DIABETE INSIPIDO CENTRALE

#### I. Acquisito

1. Idiopatico
2. Infiammatorio/autoimmune
  - Infundibulo-ipofisite linfocitaria
  - Infundibulo-neuroipofisite linfocitaria
  - Infundibulo-ipofisite necrotizzante
  - Ipfisite linfocitaria (?)
  - Poliendocrinopatia autoimmune
3. Infezioni
  - Meningiti
  - Virali (varicella? ecc.)
4. Granulomatosi
  - Istiocitosi a cellule di Langerhans
  - Xanthoma disseminatum
  - Sarcoidosi
  - Wegener
  - Tubercolosi
5. Vascolare
  - Aneurisma della carotide interna
  - Occlusione dell'arteria ipofisaria inferiore (?)
  - Ischemia o encefalopatia cerebrale (asma grave, ostruzione delle vie respiratorie)
6. Tumori della regione ipotalamo-ipofisaria: germinoma, craniofaringioma ecc.
7. Post-chirurgico o post-traumatico (associato a frattura cranica)
8. Leucemia

#### II. Congenito associato a malformazioni cerebrali

Oloprosencefalia, Sindrome EEC (estrodactyly-ectodermal dysplasia-clefting)  
Empty sella (sella vuota)  
Ectopia della neuroipofisi, ipoplasia ipofisaria, agenesia del peduncolo (familiare associato a ipopituitarismo)

#### III. Familiare

Autosomico dominante (20p13); sporadico  
X-linked  
DIDMOAD (DIDM + atrofia ottica + sordità neurosensoriale; 4p16.1?)  
Altro (?)

Tabella I

ne di una eccessiva quantità di urine, diluite, con peso specifico inferiore a 1005 e osmolalità urinaria inferiore a quella plasmatica; il rapporto osmolalità urinaria/osmolalità plasmatica è <1 nelle forme complete.

Questa condizione patologica si verifica in seguito alla riduzione quantitativa della sintesi di AVP o alla resistenza alla sua azione.

Si distinguono tre forme:

1. diabete insipido centrale secondario a un difetto quantitativo dell'ormone antidiuretico;
2. diabete insipido nefrogenico, secondario a una resistenza dei recettori  $\text{V}_2$  renali all'azione dell'AVP o a un difetto post-recettoriale. La forma più frequente è quella X-linked secondaria alla mutazione del gene Xq28. La forma autosomica recessiva post-recettoriale secondaria a mutazione del gene che codifica per i canali dell'acqua (acquaporina-2) è rara;

3. polidipsia primaria nelle sue forme psicogenica e dipsogenica.

### Eziopatogenesi del diabete insipido centrale

Il diabete insipido centrale dipende da un difetto di sintesi e/o rilascio di AVP da parte dei nuclei ipotalamici paraventricolari e sopraottici in seguito alla loro distruzione o degenerazione.

Nella maggioranza dei casi si tratta di una condizione acquisita; la forma familiare genetica autosomica dominante è rara (Tabella I).

La forma acquisita è predominante e prevalentemente secondaria a processi infiammatori di natura indeterminata<sup>1-11</sup>. Questa condizione è stata per lo più considerata idiopatica dalla vecchia letteratura, fino all'avvento della risonanza magnetica nucleare. Questa tecnica ha permesso di identificare un ispessimento del peduncolo ipofisario (con infiltrato

CARATTERISTICHE DI 79 PAZIENTI AFFETTI DA DIABETE INSIPIDO CENTRALE

Cause del diabete insipido	Numero pazienti	Percentuale	Sesso (F/M)	Numero pazienti con deficit ipofisi anteriore
<b>Idiopatico</b>	<b>41</b>	<b>52</b>	<b>23/18</b>	<b>20</b>
Peduncolo ispessito	18	23	8/10	17
Peduncolo normale	19	24	12/7	2
Malformazioni SNC	4	5	3/1	1
<b>Istiocitosi a cellule di Langerhans</b>	<b>12</b>	<b>15</b>	<b>7/5</b>	<b>9</b>
<b>Neoplasie intracraniche</b>	<b>18</b>	<b>23</b>	<b>6/12</b>	<b>17</b>
Germinoma	6	8	3/3	6
Craniofaringioma	6	8	2/4	6
Post-chirurgico	6	8	1/5	5
<b>Familiare</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>5/0</b>	<b>-</b>
<b>Post-trauma</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>1/1</b>	<b>2</b>
<b>Poliendocrinopatia autoimmune</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>0/1</b>	<b>-</b>

da voce bibliografica 11

Tabella II

linfocitario all'esame biptico), non rilevabile precedentemente con la tomografia assiale computerizzata.

Si considera dunque ragionevole un'origine infiammatoria/autoimmune nella maggior parte dei cosiddetti casi idiopatici<sup>2,4,5,12</sup>. Un'altra condizione è rappresentata dalla istiocitosi a cellule di Langerhans con interessamento cutaneo e/o scheletrico.

Talvolta l'istiocitosi a cellule di Langerhans può essere limitata alla regione ipotalamo-peduncolo ipofisario (Tabella II). La comparsa di poliuria e polidipsia in seguito o in corso di infezioni virali specifiche è molto suggestiva e necessita di studi mirati<sup>11</sup>.

Altre cause sono le lesioni espansive della regione ipotalamo-ipofisaria.

Di queste il germinoma rappresenta la forma più insidiosa, in quanto le sue manifestazioni cliniche e radiologiche sono sovrapponibili alle lesioni di natura infiammatoria<sup>1,11,13</sup>. Nelle forme tumorali, poliuria e polidipsia insorgono generalmente dopo i 5 anni di età. Nelle forme idiopatica, familiare e secondaria ad istiocitosi a cellule di Langerhans l'esordio può essere precoce (Figura 1).

La forma familiare autosomica dominante è secondaria a una mutazione del gene che codifica per l'AVP-neurofisina-

Il, precursore dell'AVP localizzato a livello del cromosoma 20p13<sup>14</sup>.

Le manifestazioni cliniche sono variabili e non necessariamente presenti nei primi anni di vita. L'esame autoptico di pochi casi dimostra la presenza di una degenerazione selettiva e post-natale dei neuroni ipotalamici.

Il diabete insipido centrale veramen-

te idiopatico (con peduncolo normale) rappresenta attualmente meno del 25% delle condizioni associate a poliuria e polidipsia studiate mediante indagine radiologica mirata, anche se effettuata a distanza di un tempo piuttosto lungo dall'esordio della sintomatologia<sup>11</sup>; in passato la frequenza era considerata del 30-60%<sup>15-20</sup>. La valutazione precoce mediante risonanza magnetica nucleare e

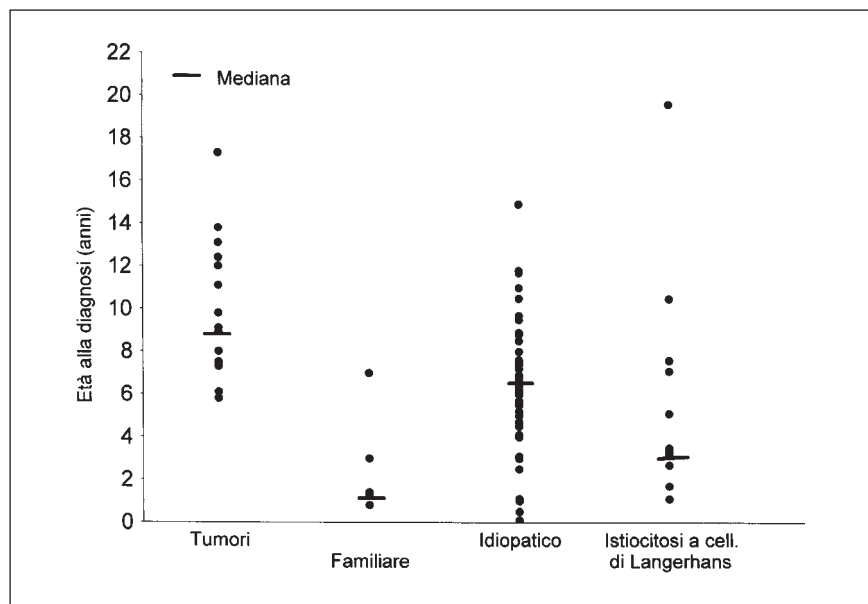


Figura 1. Distribuzione dei pazienti in relazione all'età e alla eziologia di diabete insipido centrale: le forme tumorali iniziano quasi sempre dopo i cinque anni di età. Le forme familiari sono le più precoci, ma possono farsi evidenti anche solo durante la fanciullezza.

RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE, HCG, CITOLOGIA E ISTOLOGIA IN 10 PAZIENTI  
CON DIABETE INSIPIDO CENTRALE E PEDUNCOLO ISPESSITO

Pz	Età alla diagnosi (anni)	Sesso	Spessore. peduncolo (RMN)	hCG/Citologia (liquor)	Spessore peduncolo (biopsia)	hCG/Citologia (biopsia)	Istologia	Adenoipofisi (biopsia)
1	7.2	F	+++	Non eseguito	+++	Non eseguito	Germinoma	Aumentata
2	8	F	+	Negativo	+++	Negativo	Germinoma	Normale
3	9.1	F	+	Negativo	++	13.5 mU/ml	Germinoma	Aumentata
4	11.1	M	Normale	Negativo	+++	9.8 mU/ml	Germinoma	Aumentata
5	13.1	M	++	8.7 mU/ml	++	8.7 mU/ml	Germinoma	Normale
6	13.8	M	+++	Non eseguito	+++	Non eseguito	Germinoma	Aumentata
7*	6	M	+++	Negativo	+++	Negativo	Infiltrazione	Ridotta linfocitaria
8	7.5	F	+	Negativo	+++	Negativo	Infiltrazione linfocitaria	Ridotta
9	8	F	+	Negativo	+++	Negativo	Infiltrazione linfocitaria	Ridotta
10**	10.5	F	+++	Non eseguito	+++	Non eseguito	Istiocitosi di Langerhans	Normale

RMN=Risonanza Magnetica Nucleare

hCG/Citologia = Dosaggio hCG ed esame citologico nel liquor; valore normale hCG < 5 mU/ml

\* Paziente con infiltrato infiammatorio cerebrale

\*\* Trattata con radioterapia

Tabella III

l'utilizzo della risonanza magnetica nucleare dinamica potrebbero ridurre ulteriormente questa percentuale<sup>21</sup>.

#### Quadro clinico

Le manifestazioni cliniche sono variabili a seconda della causa e dell'età d'insorgenza. I sintomi principali sono rappresentati da poliuria e polidipsia, ma nei primi mesi di vita (forme congenite o genetiche) possono essere sottovalutati, in quanto prevalgono lo scarso accrescimento staturale-ponderale fino a condizioni di distrofia molto grave, l'irritabilità e l'irrequietezza, il pianto frequente, il vomito, la stitichezza, la cute secca e pastosa e l'ipertermia moderata e non spiegabile. Nelle età successive l'esordio è generalmente improvviso in quanto la poliuria si manifesta dopo una distruzione di oltre l'80-90% dei neuroni ipotalamici. L'associazione di poliuria e polidipsia con arresto della crescita non è patognomonica di lesione tumorale, come si è ritenuto per lungo tempo<sup>22,23</sup>; le forme infiammatorie sono sovrapponibili in molti casi<sup>22,23</sup>. Possono essere presenti sintomi di ipertensione endocranica e disturbi visivi. Nel bambino più grande è suggestiva la tendenza a inge-

rire acqua fredda. È presente nicturia a differenza di quanto si osserva nella polidipsia primaria.

Anamnesi positive per progressi interventi chirurgici, traumi (di solito associati a frattura cranica), manifestazioni cutanee o polmonari, malattie renali devono essere attentamente valutati. La diagnosi di diabete insipido può essere mascherata da una associazione con iposurrenalismo (cortisolo necessario all'eliminazione dell'acqua libera) o da una condizione di ipo-adipsia.

#### DIAGNOSI DI DIABETE INSIPIDO

Nei primi mesi di vita la poliuria e la poliuria possono essere sottovalutate da genitori e pediatra. Prevalgono lo scarso accrescimento staturale-ponderale, l'irritabilità e l'irrequietezza, il pianto frequente, il vomito, la stitichezza, la cute secca e pastosa nonché la febbre intermittente. L'anamnesi familiare e l'informazione circa l'ipotetica data di esordio, la predilezione per un tipo di bevande nonché le caratteristiche della polidipsia (diurna, notturna) sono orientative per la diagnosi. L'esordio precoce

e l'eventuale associazione a dismorfismi orienteranno verso una possibile patologia malformativa della linea mediana. L'esordio improvviso, e relativamente tardivo, suggerisce una causa acquisita; frequentemente si associa a difetti ipofisari multipli.

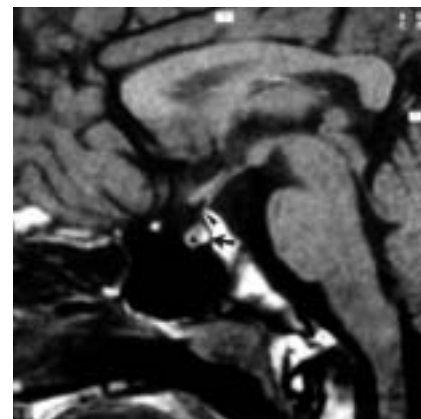
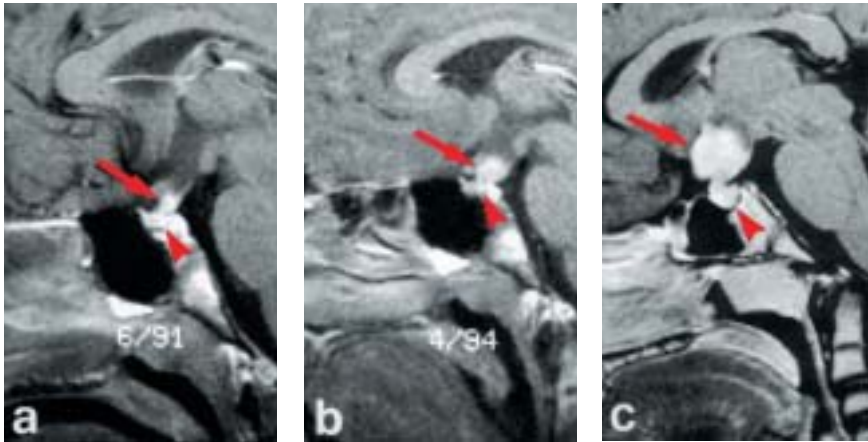
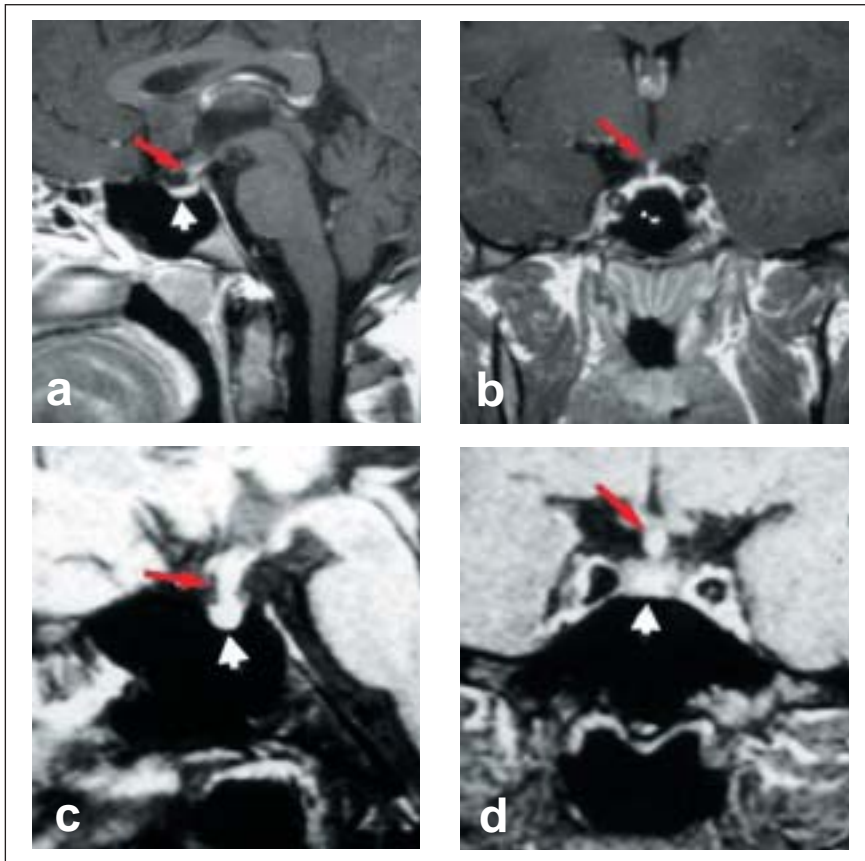


Figura 2. Sezione RMN sagittale di un soggetto sano. L'adenipofisi è isointensa rispetto al tessuto cerebrale (triangolo) e di dimensione normale; il peduncolo è di dimensione normale (testa di freccia); immagine iperintensa della neuroipofisi (freccia).



**Figura 3.** Sezione RMN sagittale di un soggetto con diabete insipido centrale secondario a un processo infiammatorio evolutivo (a-b). Ispessimento del peduncolo (freccia); assenza dell'immagine iperintensa della neuroipofisi e adenoipofisi di dimensione ridotta (testa di freccia). Il quadro RMN nella figura 3c corrisponde a un germinoma con evidenza di massa (freccia), assenza della immagine di iperintensità della neuroipofisi e dimensione normale della adenoipofisi (testa di freccia).



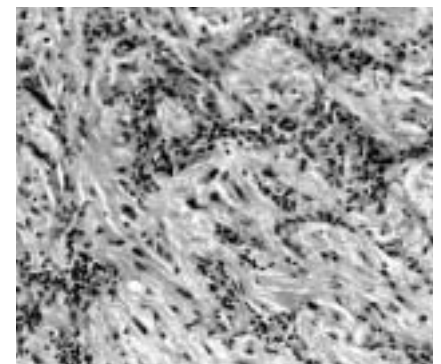
**Figura 4.** Sezione RMN sagittale (a) e coronale (b) di un soggetto con diabete insipido centrale secondario a istiocitosi a cellule di Langerhans (a-b). Ispessimento del peduncolo (freccia nera); assenza dell'immagine iperintensa della neuroipofisi e adenoipofisi di dimensione ridotta (testa di freccia bianca). Sezione RMN sagittale (c) e coronale (d) di un soggetto con diabete insipido centrale secondario a poliendocrinopatia autoimmune. Ispessimento del peduncolo (freccia nera); assenza dell'immagine iperintensa della neuroipofisi e adenoipofisi di dimensione normale (testa di freccia bianca).

**Iter diagnostico**

**1.** Quantificazione dell'apporto idrico nelle 24 ore (la raccolta delle urine nei piccoli pazienti può richiedere una cateeterizzazione). Un volume urinario > 50-60 ml/kg/24 ore nei primi 10 anni di vita e >30-40 ml/kg/24 ore nelle età successive depone per una poliuria.

**2.** Valutazione del Na<sup>+</sup> plasmatico e dell'osmolalità plasmatica e urinaria al mattino. I pazienti con diabete insipido centrale o nefrogenico tendono alla disidratazione cronica e i valori di Na<sup>+</sup> e di osmolalità plasmatica tendono ad essere elevati. Valori di Na<sup>+</sup> > 143 mEq/l, di osmolalità plasmatica > 295 mOsm/kg/H<sub>2</sub>O e di osmolalità urinaria inferiore a quella plasmatica sono suggestivi di una forma centrale o nefrogenica. In caso di polidipsia primaria i valori plasmatici sono tendenzialmente normali o ridotti.

**3.** Prova di assetamento della durata di 7 ore (12-14 nei casi di polidipsia primaria) da effettuarsi nei casi in cui il valore del Na<sup>+</sup> e dell'osmolalità plasmatica siano inferiori a quelli sopra indicati. La prova di deprivazione idrica richiede un attento monitoraggio del peso del paziente (interrompere per perdite > 3-5%), del Na<sup>+</sup>, dell'osmolalità plasmatica e urinaria e dei livelli plasmatici di AVP. Nel caso di diabete insipido centrale completo e di diabete insipido nefrogenico il rapporto osmolalità urinaria/plasmatica rimane inferiore a 1 (valore normale > 1,5). L'aumento dell'osmolalità urinaria fino a valori superiori a quella plasmatica indica una condizione di polidipsia primaria ma non esclude una forma di diabete insipido parziale. In tal caso il dosaggio plasmatico di AVP, al termine del test di assetamento, è spesso



**Figura 5.** Risultato istologico di infiltrato linfoplasmacellulare perivascolare con presenza di alcuni granulociti e macrofagi compatibile con un processo infiammatorio/autoimmune aspecifico in soggetto con diabete insipido centrale (stesso paziente di figura 3 a-b).

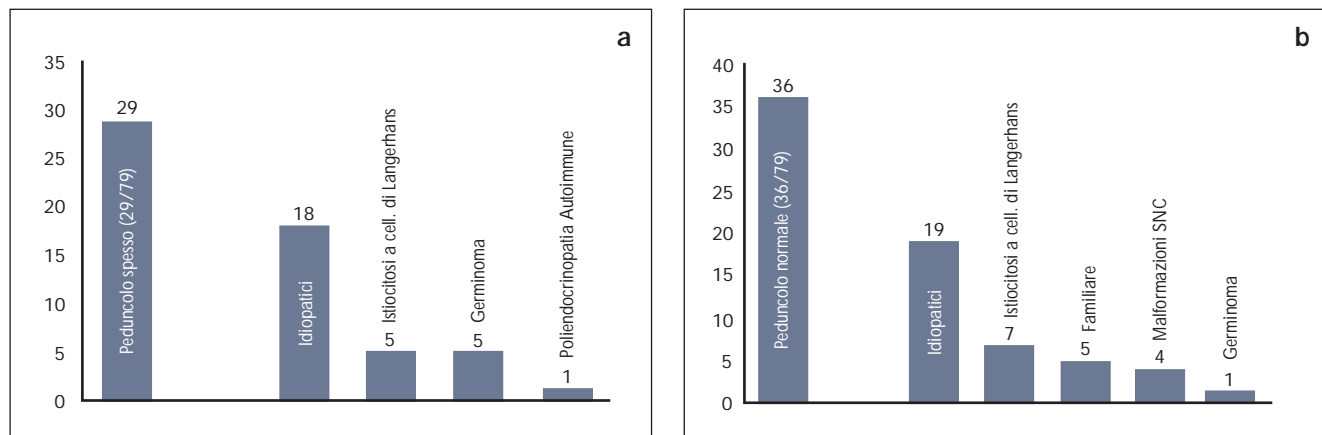


Figura 6. Distribuzione dei pazienti in relazione al riscontro al primo esame di risonanza magnetica nucleare di un peduncolo ispessito (29 pazienti, figura 6a) o normale (36 pazienti, figura 6b) su un totale di 79 pazienti con diabete insipido centrale di varia origine. Come si vede, non c'è correlazione tra specifiche eziologie e ispessimento o meno del peduncolo.

dirimente, senza dover ricorrere all'utilizzo della soluzione salina NaCl al 3-5%. La conferma diagnostica si ottiene utilizzando appositi diagrammi.

**4. Prova con desmopressina (DDAVP).** La somministrazione per via nasale di 5-10 µg di DDAVP determina una riduzione della polidipsia e contrazione della diuresi nel caso di diabete insipido centrale; nessuna modifica si osserva nella forma nefrogenica. Nei casi di polidipsia primaria l'assunzione di liquidi continua, con conseguente riduzione del valore plasmatico del Na<sup>+</sup> (rischio di iponatriemia).

Nel caso di diabete insipido centrale è in alcuni casi necessario utilizzare mezzi diagnostici complementari, finalizzati alla individuazione o alla esclusione di una eventuale condizione acquisita: istiocitosi a cellule di Langerhans (Rx o scintigrafia ossea); germinoma (esame citologico del liquor e dosaggio di hCG) (Tabella III); sarcoidosi (Rx torace, dosaggio ACE nel plasma e liquor). La valutazione della funzione dell'ipofisi anteriore è molto importante per la frequente associazione con deficit adenoipofisari e in particolare di ormone della crescita. Il dosaggio dell'acquaporina-2 nelle urine e la valutazione degli anticorpi anti-ipotalamo riservata sono di difficile attuazione in maniera sistematica.

#### Diagnosi radiologica

La RMN nel 95-100% dei soggetti normali permette di distinguere la neuroipofisi, iperdensa (nel tempo di rilassamento T1), dalla adenoipofisi, normodensa, rispetto al tessuto cerebrale.

Nel diabete insipido centrale questa differenziazione non è possibile e questo conferisce all'immagine un significato disfunzionale (Figura 2).

L'importanza di questa indagine radiologica deriva dalla dimostrazione dell'immagine di iperintensità della neuroipofisi nel 95-100% dei soggetti normali<sup>24</sup> e dalla sua mancata identificazione nei pazienti con diabete insipido centrale<sup>25,10,14</sup>, questo le conferisce un ruolo di tipo funzionale<sup>25</sup>. La mancata dimostrazione di tale immagine in un paziente con diabete insipido centrale manifesto, in assenza di altri segni, deve suggerire la presenza di una lesione occulta a carico del sistema nervoso centrale. È interessante rilevare come in pazienti con diabete insipido autosomico dominante familiare, nonché, in rari casi di diabete insipido idiopatico, tale iperintensità possa essere presente anche in assenza di livelli circolanti di vasopressina<sup>2</sup>; questo è da attribuirsi a un difetto di rilascio di vasopressina-neurofisiina-II mutato, il cui accumulo potrebbe essere responsabile di una degenerazione retrograda di natura tossica dei nuclei ipotalamici<sup>26</sup>.

Un altro riscontro radiologico importante è rappresentato dall'identificazione di un ispessimento del peduncolo ipofisario associato alla mancata visualizzazione della neuroipofisi, dimostrato in corso di diabete insipido secondario a istiocitosi a cellule di Langerhans<sup>2,3,11</sup>, germinoma<sup>1,11,13</sup>, diabete insipido idiopatico<sup>10,11</sup>, post-infettivo<sup>11,27</sup>, infiammatorio cronico<sup>5,11</sup> (Figura 3-4).

L'ispessimento interessa più frequen-

temente la porzione prossimale del peduncolo. Nell'adulto è stato riscontrato anche nella granulomatosi di Wegener, xanthoma disseminatum, sarcoidosi, tubercolosi, metastasi, nonché nella neuro-infundibulo-ipofisite<sup>4,9,11,28,29</sup>. La condizione di infundibulo-ipofisite necrotizzante determina un effetto massa per un contemporaneo interessamento dell'ipofisi anteriore<sup>29</sup>.

La presenza di una ipofisi anteriore di dimensione aumentata e di un peduncolo ipofisario ispessito è suggestiva di un germinoma mentre l'associazione con ipofisi anteriore di dimensione ridotta è più suggestiva di una condizione infiammatoria. La condizione associata ad ispessimento transitorio o persistente del peduncolo e deficit ormonale dell'ipofisi anteriore può essere definita come una infundibulo-ipofisite linfocitaria (Figure 3b, Figura 5). Laddove l'ipofisi anteriore non è interessata, il termine infundibulo-neuroipofisite linfocitaria rimane più appropriato<sup>11</sup>.

La distribuzione dei pazienti in relazione al riscontro di un peduncolo ispessito o normale al primo esame di risonanza magnetica nucleare è rappresentata nelle Figure 6a e 6b, come da lavoro già pubblicato<sup>11</sup>.

Nel caso di diabete insipido traumatico si può osservare una sezione del peduncolo associata alla scomparsa della immagine di iperintensità della neuroipofisi<sup>11,30</sup>.

L'identificazione di anomalie della linea mediana (oloprosencefalia, agenesia del setto pellucido ecc.) suggerisce un'origine malformativa<sup>11</sup>.

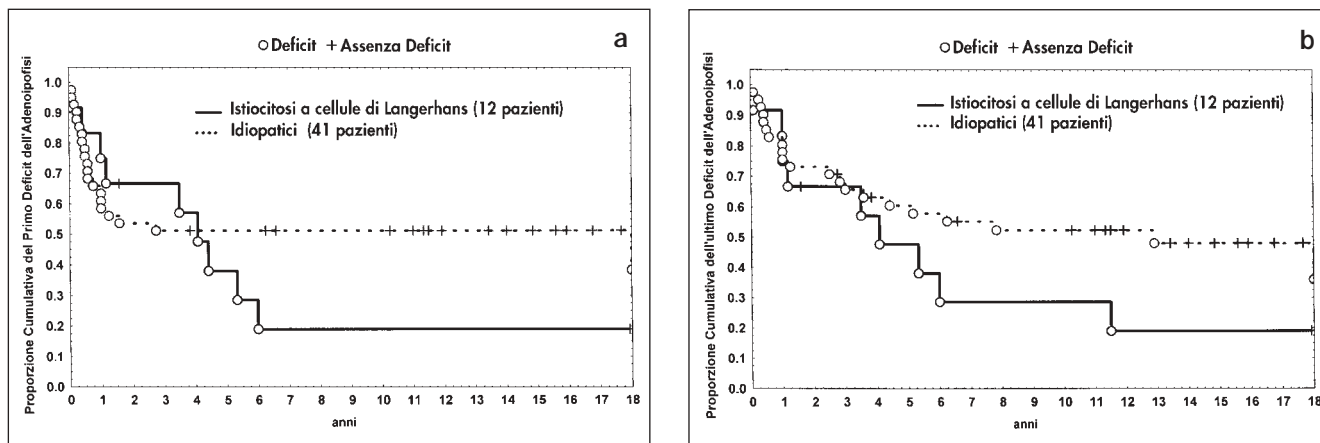


Figura 7. Il deficit di ormoni adenoipofisari compare precocemente (tempo medio di 0,5 anni, range 0,1-18 anni) nel caso delle forme "idiopatiche" rispetto alla istiocitosi a cellule di Langerhans (tempo medio di 3,5 anni, range 0,1-6 anni; Figura 7a). La comparsa di deficit ormonali aggiuntivi durante il follow-up è possibile anche a distanza di lungo tempo (tempo medio di 7,7 anni, range 0,1-18 anni) nel caso delle forme "idiopatiche" rispetto alla istiocitosi a cellule di Langerhans (tempo medio di 6 anni; Figura 7b).

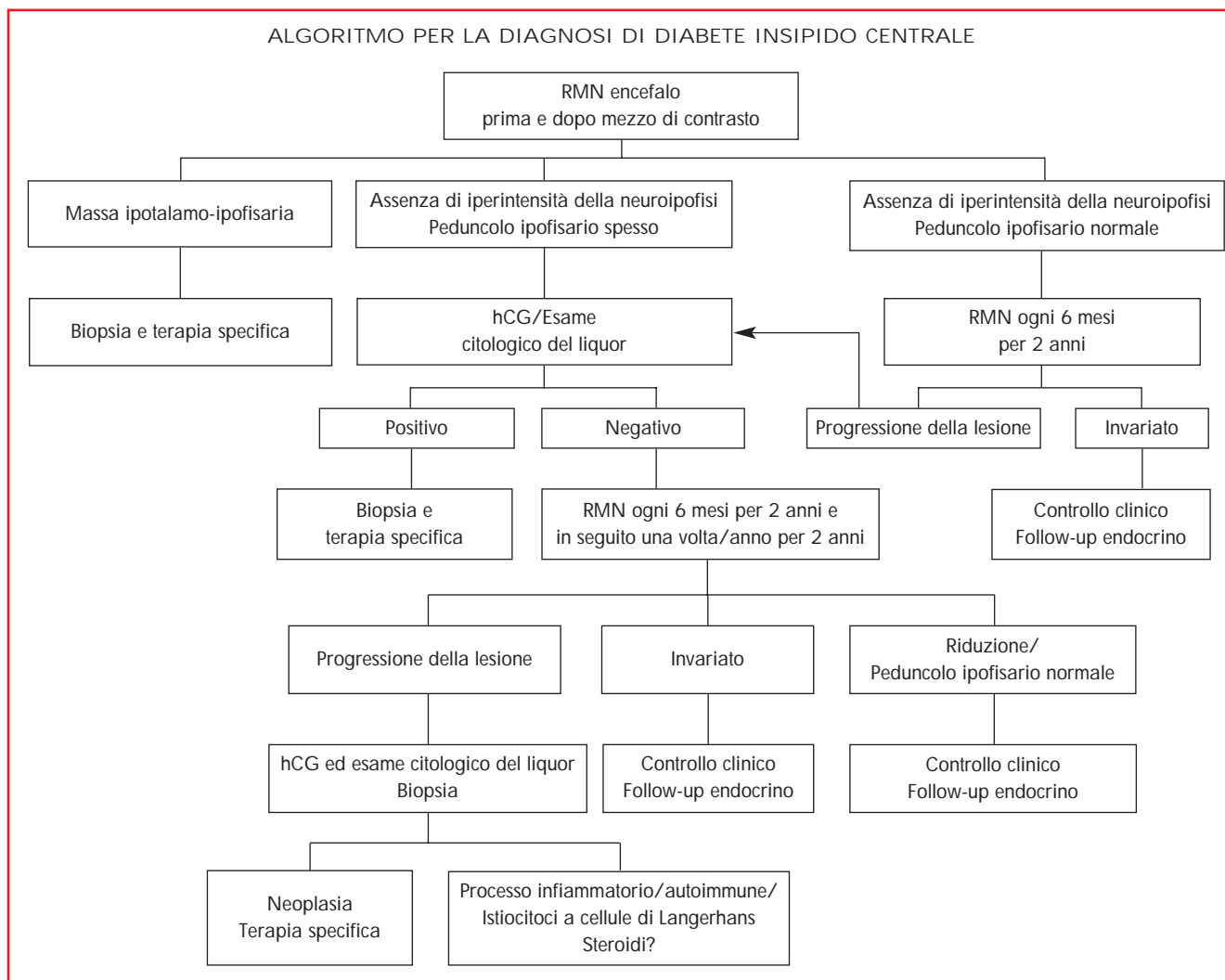


Figura 8

## FOLLOW-UP CLINICO-RADIOLOGICO

La comparsa di deficit ipofisari anteriori e in particolar modo il deficit di ormone della crescita è piuttosto frequente. Il deficit di ormone della crescita compare precocemente (tempo medio di 0,5 anni) nel caso delle forme "idiopatiche" rispetto alla condizione associata a istiocitosi a cellule di Langerhans (tempo medio di 3,5 anni) (Figura 7a). La comparsa di deficit ormonali aggiuntivi è possibile anche a distanza di lungo tempo (Figura 7b) e pertanto un attento follow-up clinico-endocrinologico è importante<sup>11</sup>.

L'outcome radiologico del peduncolo normale è imprevedibile con una possibile evoluzione rapida verso un germinoma o più frequentemente senza modifiche rispetto al peduncolo riscontrato ispessito alla prima indagine radiologica. La dimensione del peduncolo ispessito può variare e andare incontro a una risoluzione spontanea fino alla normalizzazione, alla parziale atrofia, all'ispessimento ulteriore o alla persistenza cronica dell'ispessimento. La biopsia del peduncolo ispessito deve essere limitata a casi selezionati. In particolare, quando lo spessore del peduncolo supera i 6,5 mm, la biopsia diventa necessaria soprattutto se le dimensioni dell'adenoiipofisi sono aumentate<sup>11</sup>. La valutazione ravvicinata nel tempo di indagini di risonanza magnetica nucleare, in mani esperte, può ridurre i tempi di diagnosi del germinoma<sup>11</sup>. L'immagine di iperintensità della neuroipofisi, laddove è documentabile<sup>2,31</sup>, scompare durante il follow-up<sup>11</sup>. Sugeriamo una linea di condotta per la diagnosi e il follow-up (Figura 8).

## TERAPIA

*Nel diabete insipido centrale si ricorre alla somministrazione di un derivato sintetico noto come desmopressina (Minirin/DDAVP), ottenuto grazie alla sostituzione dell'arginina in posizione 8 con la D-arginina. Possiede attività antidiuretica molto prolungata e non possiede effetti vasopressori.*

La posologia è variabile da 5-20 µg (1-4 spruzzi) ogni 12 ore per la forma nasale e da 0,1-0,3 mg ogni 8 ore per la forma orale.

In caso di associazione di diabete insipido centrale con adipisia, la terapia con DDAVP deve essere possibilmente

costante e l'apporto idrico stabile e forzato. La somministrazione di liquidi dovrà tenere conto del volume urinario e di un controllo frequente della sodiemia.

## Ringraziamenti

*Si ringrazia il dott. Mauro Pocecco per aver gentilmente concesso le Figure 4c e 4d del paziente con diabete insipido centrale e polieneuropatia autoimmune.*

## Bibliografia

- Mootha SL, Barkovich AJ, Grumbach MM, et al. Idiopathic hypothalamic diabetes insipidus, pituitary stalk thickening, and the occult intracranial germinoma in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1362-7.
- Maghnie M, Villa A, Aricò M, et al. Correlation between magnetic resonance imaging of posterior pituitary and neurohypophyseal function in children with diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:795-800.
- Maghnie M, Aricò M, Villa A, et al. MR of the hypothalamic-pituitary axis in Langerhans cell histiocytosis. *Am J Neuroradiol* 1993;13:1365-71.
- Imura H, Nakao K, Shimatsu A, et al. Lymphocytic infundibuloneurohypophysitis as a cause of central diabetes insipidus. *N Engl J Med* 1993;329:683-9.
- Maghnie M, Genovese E, Sommaruga MG, et al. Evolution of childhood central diabetes insipidus into panhypopituitarism with a large hypothalamic mass: Is "lymphocytic infundibulo-neurohypophysitis" in children a different entity? *Eur J Endocrinol* 1998;139: 635-40.
- Verbalis JG, Robinson AG, Moses AM. Postoperative and post-traumatic diabetes insipidus. *Front Horm Res* 1985;13:247-65.
- Robinson AG, Fitzsimmons MD. Diabetes insipidus. *Advance Endocrinol Metab* 1994; 5:261-96.
- Robertson GL. Diabetes insipidus. *Endocrinol Metab Clinics North Am* 1995;24:549-72.
- Maghnie M. Le cause della sete intensa: recenti acquisizioni sul diabete insipido. *Medico e Bambino* 1996;7:428-34.
- Leger J, Velasquez A, Garel C, Hassan M, Czernichow P. Thickened pituitary stalk on magnetic resonance imaging in children with central diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1954-60.
- Maghnie M, Così G, Genovese E, et al. Central diabetes insipidus in children and young adults. *N Engl J Med* 2000;343:998-1007.
- Tien R, Kucharczyk J, Kucharczyk W. MR imaging of the brain in patients with Diabetes insipidus. *Am J Neuroradiol* 1991;12: 533-42.
- Fujisawa I, Asato R, Okumura R, et al. Magnetic resonance imaging of neurohypophyseal germinomas. *Cancer* 1991;68: 1009-14.
- Hansen LK, Rittig S, Robertson GL. Genetic basis of familial neurohypophyseal diabetes insipidus. *Trends Endocrinol Metab* 1997;8:363-72.

- Blotner H. Primary or idiopathic diabetes insipidus: a system disease. *Metabolism* 1958;3:191-200.
- Bode HH. Disorders of posterior pituitary. In: Kaplan SA, (ed). *Clinical Pediatric Endocrinology*. Philadelphia: WB Saunders, 1990:63-86.
- Pomerade R, Czernichow P, Rappaport R, et al. Le diabète pitresso-sensible de l'enfant. *Arch Fr Pédiatr* 1980;37:37-44.
- Czernichow P, Pomarede R, Brauner R, Rappaport R. Neurogenic diabetes insipidus in children. *Front Horm Res* 1985;13:190-209.
- Greger NG, Kirkland RT, Clayton GW, Kirkland JL. Central diabetes insipidus: 22 years experience. *Am J Dis Child* 1986; 140:551-4.
- Wang LC, Cohen ME, Duffner PK. Etiologies of central diabetes insipidus in children. *Pediatr Neurol* 1994;11:273-7.
- Maghnie M, Genovese E, Aricò M, et al. Evolving pituitary hormone deficiency is associated with pituitary vasculopathy: dynamic MR study in children with hypopituitarism, diabetes insipidus, and Langerhans cell histiocytosis. *Radiology* 1994;193:493-9.
- Sklar CA, Grumbach MM, Kaplan SL, Conte AF. Hormonal and metabolic abnormalities associated with central nervous system germinoma in children and adolescents and the effect of therapy: report of 10 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;52:9-16.
- Czernichow P, Pomarede R, Basmaciogullari A, Brauner R, Rappaport R. Diabetes insipidus in children. Anterior pituitary dysfunction in idiopathic types. *J Pediatr* 1985; 106:41-4.
- Brooks BS, El Gammal T, Allison JD, Hoffmann WH. Frequency and variation of the posterior pituitary bright signal on MR images. *Am J Neuroradiol* 1989;153:1033-8.
- Maghnie M, Sommaruga MG, Beluffi G, Severi F. Role of MR imaging in the evaluation of the functional status of the posterior pituitary gland: the view of a Pediatric endocrinologist. *Am J Neuroradiol* 1993;14:1443-5.
- Miller WL. Molecular genetics of familial central diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:592-5.
- Mena W, Royal S, Pass RF, Whitley RJ, Philips III JB. Diabetes insipidus associated with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 1993;122:911-3.
- Thodou E, Asa SL, Kontogeorgos G, Kovacs K, Horvath E, Ezzat S. Clinical case seminar: Lymphocytic hypophysitis: clinicopathological findings. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2302-11.
- Ahmed SR, Aiello DP, Page R, Hopper K, Towfigh J, Santen RJ. Necrotizing infundibulo-hypophysitis: a unique syndrome of diabetes insipidus and hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1499-504.
- Halimi R, Sigal D, Doyon S, et al. Post-traumatic diabetes insipidus: MR demonstration of pituitary stalk rupture. *J Comp Assist Tomogr* 1988;12:135-7.
- Maghnie M, Genovese E, Bernasconi S, Binda S, Aricò M. Persistent high MR signal of the posterior pituitary gland in central diabetes insipidus. *Am J Neuroradiol* 1997;18: 1749-52.