
Katarina Krstić¹, Sanja Ognjanović, Dušan Ilić,
Bojana Popović, Valentina Elezović Kovačević,
Milica Opalić Palibrk, Lena Radić, Đuro Macut

PARCIJALNI DIJABETES INSIPIDUS: KOMPLEKSNOŠT U DIFERENCIJALNOJ DIJAGNOZI

Muškarac star 43 godine je hospitalizovan u Klinici za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma UKCS u aprilu 2024. godine zbog poliurijsko-polidipsičnog sindroma.

Na prijemu navodi da poslednja dva meseca unosi veće količine tečnosti, a poslednjih mesec dana i mokri učestalo. Ima pojačan osećaj žeđi tokom dana i noći. Noću mokri 5–8 puta u zavisnosti od unosa tečnosti. Tokom jednodnevnog merenja u kućnim uslovima popio je 5500mL, a izmokrio 7.250mL. Ambulantno je uradio MR selarne regije, kojim se verifikuje descenzija supraselarne cisterne u selarnu jamu (dif dg parcijalna “empty sella”), adenohipofiza CC dijametra 3mm, lako nehomogene strukture, bez jasne diferencijacije fokalnih zona. Ne diferencira se fiziološki hipersignal neurohipofize, stalk je odgovarajućeg položaja i dijametra. Samostalno je odradio i biohemijske analize: zadovoljavajuća glikoregulacija (glc 5.06, HbA1c 5.97%), urea 5.4, Cr 105, uredni elektroliti (Na 142.6, K 4.36), osmolalnost seruma 294mOsmol/kg, osmolalnost urina 378mOsmol/kg, specifična težina urina 1015. Navodi da ima hipertenziju poslednje tri godine. Na terapiji Norvasc tbl 5mg pritisak je adekvatno regulisan. U porodičnoj anamnezi navodi da je majka imala karcinom larinksa, koji su imali i njeni srodnici, a otac metastatski karcinom nepozntoga primarnog porekla, sestra se leči zbog anemije.

Pacijent je na prijemu u dobrom opštem stanju, eupnoičan, acijanotičan, afebrilan. Koža i vidljive sluznice normalno prebojene, bez znakova hemoragijskog sindroma i bez periferne limfadenopatije. Metodom konfrontacije širina vidnog polja bez ispada. Nalaz nad srcem i plućima uredan; TA 120/80mmHg, fr 72/min, bez ortostaze. Abdomen b.o.

Laboratorijske analize: u KKS je verifikovana patološka leukocitarna formula, neutropenija sa limfocitozom i blaga normocitna anemija uz normalne trombocite (visoki ukupni leukociti za stepen neutropenije; Le $9.3 \cdot 10^9/L$, Ne $0.5 \cdot 10^9/L$, Ly $3.6 \cdot 10^9/L$, Hgb 111g/L, MCV 98 fL, Tr $253 \cdot 10^9/L$), normalan CRP (1.6 mg/L), zadovoljavajuća retrogradna glikoregulacija (glc 5.7mmol/l, HbA1c 5.5%), bla-

¹ Katarina Krstić, Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, UKCS.

ga hiperkreatinemija (Cr 109 $\mu\text{mol/L}$), uz normalnu ureu (urea 4.7 mmol/L), bez elektrolitnog disbalansa (Na 140 mmol/L , K 4.3 mmol/L , Cl 104 mmol/L , Ca 2.42 mmol/L , PO₄ 1.30 mmol/L , Mg 0.91 mmol/L), granične vrednosti ALT (ALT 43 U/L), uz normalne vrednosti ostalih parametara hepatograma, povišena LDH (663 U/L). Od dodatnih analiza uzeti su ACE i hitotriozidaza, koji su normalnih vrednosti. Uzet je bazni hormonski status, koji je kompletno uredan (TSH 1.94 mIU/L, fT₄ 14.2 pmol/L, fT₃ 5.03 pmol/L, negativna organ specifična antitela, FSH 6.0 IU/L, LH 2.5 IU/L, uk. testosteron 14.13 nmol/L, SHBG 23.8 nmol/L, PRL 202 mIU/L, ACTH 3.9 pmol/L, kortizol 373 nmol/L, IGF-1 158.6 ng/mL). Sproveden je test žeđanja tokom kog osmolalnost seruma sa 298 raste do 305 mOsmol/kg uz serumski Na do 149 mmol/L, dok osmolalnost urina raste sa 482 do 528 mOsmol/kg. Po davanju DDAVP osmolalnost urina raste do 683 mOsmol/kg, ali iz tehničkih razloga nisu prikupljena još dva uzorka kako je po protokolu planirano.

Na osnovu kliničke prezentacije, rezultata testa i MR hipofize, na kom nedostaje "bright spot" neurohipofize, što ukazuje na nedostatak antidiuretskog hormona u sekretornim granulama, postavljena je dijagnoza parcijalnog dijabetesa insipidusa i u terapiju je uveden dezmopresin u dozi od 100mcg uveče (1/2 tablete).

Zbog nalaza krvne slike konsultovan je hematolog, a zbog nalaza perifernog razmaza, gde je dobijeno 16% blasta i 38% ćelija monocitne loze, pacijent je hitno preveden u Kliniku za hematologiju UKCS, gde je postavljena dijagnoza akutne mijeloidne leukemije sa neuroleukemijom. Otpočeto je specifično onkološko lečenje, koje je praćeno komplikacijama u vidu aplazije, koštane srži i apsergiloze pluća. Konačno je u septembru 2024.godine, nakon pretrage Međunarodnog registra nađen donor i učinjena je nesrodna alogena transplantacija MČH koja je protekla bez komplikacija. Prethodno je sprovedeno terapijsko zračenje CNS-a (kraniospinalnog aksisa) u sklopu pretransplantacionog protokola. Kontrolni mijelogram ukazuje na kompletnu remisiju.

Diskusija

Diabetes insipidus (DI) je poremećaj koji karakteriše velika diureza (>3L/24h) hipoosmolalnog urina (<300mOsm/kg). U fiziološkim uslovima, ukoliko osmolalnost padne ispod 280 mOsm/kg, sekrecija vazopresina je suprimovana, što dovodi do izlučivanja hipoosmolalnog urina (<100 mOsm/kg). Kod zdravih osoba, nivo osmolalnosti, pri kome dolazi do maksimalne antidiureze (295mOsm/kg), je u isto vreme i prag žeđi. Kada osmolalnost plazme pređe ovaj prag dolazi do sekrecije vazopresina uz maksimalnu koncentraciju urina u meduli bubrega.

Postoje centralni diabetes insipidus (nastaje zbog smanjene sinteze antidiuretskog hormona; 80% arginin vazopresin sekretujućih nerona mora biti oštećeno da bi došlo do nastanka DI) i nefrogeni DI (nastaje zbog bubrežne rezistencije na cirkulišući ADH).

Zbog čestog mešanja Diabetesa insipidusa i Diabetesa mellitusa 2022. godine je na predlog velikog broja evropskih i svetskih udruženja endokrinologa, a uz podršku pacijenata, došlo do promene terminologije, te je centralni DI preimenovan u “Deficit arginin vazopresina (AVP-D)”, a nefrogeni DI u “Arginin vazopresin rezistencija (AVP-R)”.

Centralni diabetes insipidus je redak endokrini poremećaj koji pogađa gotovo 1 na 25.000 ljudi, ili oko 0,004% opšte populacije. Javlja se jednako kod oba pola, može se razviti u bilo kom uzrastu, pri čemu se nasledni oblici javljaju ranije u životu.

Antidiuretski hormon (ADH, arginin vazopresin (AVP)) je nonapeptid koji se kao preprohormon (prepropressophysin) prvenstveno sintetise u supraoptičkim, a u manjoj meri i u paraventricularnim jedrima hipotalamusa. Zatim se putem aksona transportuje do neurohipofize, gde se skladišti u sekretornim granulama, odakle se otpušta u sistemsku cirkulaciju. Pre sekrecije, preprohormon se enzimski razlaže na neurofizin i kopeptin, koji su biološki inertni, i aktivni hormon AVP. Navedene komponente se otpuštaju u plazmu u ekvimolarnim koncentracijama.

Osnovna uloga ADH je održavanje osmotske ravnoteže. Hiperosmolarna stanja najjače podstiču izlučivanje ADH. U prednjem delu hipotalamusa smešteni su osmoreceptori koji su osetljivi na promene osmolaliteta krvi. ADH svoj osnovni efekat ostvaruje na nivou bubrega, tako što se vezuje za V2 receptore u distalnim i sabirnim kanalčićima, čime se pokreće intraćelijska fosforilacijska kaskada, što rezultira fosforilacijom akvaporina-2 i reapsorpcijom vode u bubregu. Do povećanog stvaranja ADH dovodi i hipovolemija. Baroreceptori u levoj pretkomori, karotidnoj arteriji i aortnom luku detektuju volumen arterijske krvi i putem n. vagusa direktno stimulišu izlučivanje ADH, koji se vezuje za V1 receptore na glatkim mišićima krvnih sudova i pokreće fosforilaciju. Ukupni efekat ove signalne kaskade je kontrakcija glatkih mišića krvnih sudova, što dovodi do povećanja ukupnog perifernog otpora i time povećanja krvnog pritiska.

Urođeni i stečeni činioci koji mogu da dovedu do centralnog diabetes insipidusa (Tabela 1)

UROĐENI	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Autozomno dominantno - mutacija u AVP genu ▪ Autozomno recesivno – Wolframov sindrom (mutacija WFS1 gena)
STEČENI	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Idiopatski – 50% ▪ Trauma – operacija hipofize, povrede, zračenje ▪ Primarni tumori – kraniofaringeom, maningeom, germinom, Cista Ratkeovog špaga, adenom hipofize, astrocitom ▪ Metastatski tumori – limfomi, leukemije, karcinom dojke, karcinom pluća ▪ Informatorni/autoimuni – limfocitni hipofizitis, hipofizitis udružen sa IgG4 ▪ Vaskularni – hemoragije, Sheehan’s sindrom ▪ Infektivni – meningitis, encephalitis, HIV, tuberkuloza, toxoplazmoza ▪ Granulomatozna oboljenja – sarkoidoza, histiocitoza ▪ Ostalo – disfunkcija osmoreceptora, hidrocefalus, lekovi/toksini

Okolo 50% bolesnika sa centralnim DI ima idiopatsku formu. Mnogi od ovih pacijenata mogu imati autoimunu destrukciju neurohipofize kao najverovatniji uzrok centralnog DI.

Trauma ili hirurški tretman neurohipofize praćeni su pojavom DI nakon 1–4 dana. Bolest može biti trajna ili dolazi do oporavka koji je definitivni ili tranzitoran; u drugom slučaju oporavak traje nekoliko dana i završava se permanentnim DI. Ovakav trifazni obrazac u dinamici sekrecije vazopresina je karakterističan za traumatski DI.

Metastaze u hipofizi predstavljaju retke komplikacije uznapredovale maligne bolesti. Još 1857. godine obdukcijom je identifikovan prvi slučaj metastatskog melanoma u hipofizu. Zatim je 1913. godine Cushing objavio ovaj jedinstven fenomen kao uzrok insipidnog dijabetesa. Hipofizne metastaze su retke i čine 1% svih operisanih tumora hipofize i <1% svih intrakranijalnih metastatskih lezija. Većina slučajeva je asimptomatska i otkrije se slučajno prilikom obdukcije ili kod pacijenata u terminalnoj fazi maligne bolesti. Kod 20–30% pacijenata sa hipofiznim metastazama je to prva manifestacija maligne bolesti. Svaki tip karcinoma može da metastazira u hipofizu. Kod žena je to najčešće rak dojke (50%), a kod muškaraca karcinom pluća (46%). Diabetes insipidus se javlja kod 50% pacijenata sa pituitarnim metastazama. Metastatsko širenje u zadnji režanj hipofize i infundibulum je posledica hematogenog širenja preko donje hipofizne arterije. Pacijenti sa pituitarnim metastazama imaju lošu prognozu i većina umire unutar 12 meseci od postavljanja dijagnoze.

Centralni dijabetes insipidus (CDI) je retka prijavljena komplikacija akutne mijeloidne leukemije (AML), javlja se u manje od 0.6%, slučajeva AML. Početak CDI tipično prethodi dijagnozi AML za 1–2 meseca. Međutim, CDI se može javiti u vreme dijagnoze AML ili kao početna manifestacija relapsa AML. Pretpostavlja se da CDI povezan sa AML predstavlja nepovoljan prognostički indikator AML, čak i kada se simptomi CDI ublažavaju primenom dezmopresina (DDAVP). Smatra se da mehanizam uključuje leukemijsku infiltraciju hipofize, što se ne vidi uvek na MRI. U jednoj studiji, čak 61,4% pacijenata sa CDI usled AML nije imalo promene na MRI, a na obdukciji 46% pacijenata sa AML imalo je perihipofizalnu leukemijsku infiltraciju u odsustvu očiglednog CDI. U poslednje vreme brojne serije slučajeva su ukazale na citogenetske aberacije hromozoma 3 i 7 kod pacijenata sa AML udruženom sa CDI. Obe aberacije rezultiraju prekomernom ekspresijom ektopične virusne integracije 1 (EVI-1). Pretpostavlja se da prekomerna ekspresija ovog gena ometa hipotalamusnu sekreciju ADH ili dovodi do njegove inaktivacije. DI može nastati zbog infiltracije, infarkta, infekcije, krvarenja ili tromboze hipofize. U studiji CDI povezanog sa AML, Ladigan je sa saradnicima analizirao 51 slučaj odraslih sa mijeloidnim malignitetima i pridruženim CDI. Prosečna starost pacijenata je 48 godina, dok je prosečna starost svih pacijenata sa AML 65 godina. AML udružen

sa CDI je češći u ženskoj populaciji (59% žena) u poređenju sa blagom prevagom muškaraca u svim AML. Većina (45/51) ovih slučajeva je *de novo* otkrivena AML, pri čemu pacijenti nemaju odranije poznatu primarnu neoplazmu koštane srži. Preostali slučajevi se sastoje od mijelodisplastičnog sindroma (MDS), koji je uobičajeni prekursor AML-a, ili od AML transformisane od aplastične anemije, MDS-a ili hronične mijelomonocitne leukemije (CMML).

Primarni simptomi zajednički za AVP-D i AVP-R uključuju polidipsiju, poliuriju i nokturiju. Poliurija se definiše kao izlučivanje urina veće od 3L dnevno. Urin je obično najviše koncentrovan ujutru zbog nedostatka unosa tečnosti tokom noći i povećane sekrecije AVP-a tokom kasnog perioda spavanja. Kao rezultat toga, prvi znak blagog do umerenog gubitka sposobnosti koncentracije urina često je nokturija. Međutim, nokturija je često nespecifična i može biti sekundarna zbog drugih faktora. Kod pacijenata sa tumorima centralnog nervnog sistema (CNS), pored klasičnih simptoma, mogu se javiti i glavobolje i oštećenja vida. Pacijenti sa AVP-D mogu razviti smanjenu gustinu kostiju u lumbalnoj kičmi i vratu femura. Mehanizam za ovo nije jasan. Dodatni simptomi kod pacijenata sa AVP-D mogu uključivati nespecifične simptome kao što su slabost, letargija, umor i bolovi u mišićima.

Pre sprovođenja funkcionalnog testiranja potrebno isključiti je druga stanja kod kojih se javljaju pojačan osećaj žeđi i mokrenje. Dijagnoza se postavlja na osnovu hipotonične poliurije, uz prisustvo hiperosmolalne plazme. Koncentracija natrijuma u plazmi je na gornjoj granici normale u kranijalnom i nefrogenom DI, ali je snižena u primarnoj polidipsiji.

Insididni dijabetes treba razlikovati od primarne polidipsije, u kojoj takođe postoji problem prekomernog unosa tečnosti i posledične poliurije, ali je nivo ADH normalan. Za dijagnozu i diferencijalnu dijagnozu se koristi kratki (osmočasovni) i produženi test deprivacije vode (test žeđanja), nakon čega se primenjuje DDAVP i.m. u dozi od 2mcg (u cilju otkrivanja porekla insipidnog dijabetesa, kranijalno ili nefrogeno), uz dalje praćenje osmolalnosti urina (Tabela br 2.). Pre testa je potrebno potvrditi normalnu funkciju štitaste i nadbubrežnih žlezda (s obzirom na to da hormoni štitaste žlezde i kortizol utiču na bilans vode i elektrolita). Ukoliko osmolalitet urina ostane nizak to implicira da postoji problem sa stvaranjem ADH. Ako nakon primene dezmpresina osmolalnost urina poraste $>750\text{mOsm/kg}$ tada je prisutan centralni dijabetes insipidus. Međutim, ukoliko nakon primene dezmpresina izostane porast osmolalnosti urina znači da je odgovor na ADH neadekvatan, što upućuje na nefrogeni DI. Često je teško razlikovati da li se radi o parcijalnom DI ili primarnoj polidipsiji, posebno nakon operacije hipofize (u slučaju da pacijent nema očuvan osećaj žeđi). U ovom slučaju natrijum u plazmi i osmolalnost plazme mogu biti od pomoći, u prisustvu poliurije, jer je kod PP natrijum često nizak bazno ($<135\text{mmol/L}$), uz nisku osmolalnost plazme ($<280\text{mOsm/kg}$), dok je u DI nivo Na viši ($>147\text{mmol/L}$), uz hiperosmolalnost plazme ($>300\text{mOsm/kg}$).

Tabela broj 2. Interpretacija testa deprivacije vode

Dijagnoza	Osmolalnost urina (mOsm/kg) nakon testa žeđanja	Osmolalnost urina (mOsm/kg) nakon primene dezmpresina
Normalno	>750	>750
Centralni DI	<300	>750
Parcijalni DI/ 1° polidipsija	300-750	<750
Nefrogeni DI	<300	<300

Očekivano tokom kratkog testa žeđanja se često dobija parcijalni odgovor (jer je medula bubrega smanjene koncentracione sposobnosti), zbog čega se primenjuje produženi test žeđanja (po Milleru i Mosesu). Povećanje osmolalnosti urina za 9% ili više nakon DDAVP ukazuje na parcijalni kranijalni DI. Normalan odgovor osmolalnosti urina u prisustvu visoke osmolalnosti plazme javlja se kod bolesnika sa sup-tilnim deficitom sekrecije vazopresina. Izostanak porasta osmolalnosti urina nakon DDAVP u prisustvu polidipsije i poliurije ukazuje na primarnu polidipsiju. Da bi se prevazišla niska senzitivnost pomenutog testa u dif dg PP i parcijalnog CDI predloženo je direktno merenje plazma AVP. Koncentracije AVP ispod normalnih ukazuju na CDI, iznad normalnih na nefrogeni DI, a normalnih vrednosti na PP. Međutim, brojni faktori su onemogućili da se određivanje AVP implementira u kliničku praksu, te je predloženo merenje kopeptina koji se sekretuje u ekvimolarnim koncentracijama. Nestimulisane vrednosti kopeptina su korisne u dif dg nefrogenog od centralnog DI (>21.4 pmol/L; 100% senzitivnost i specifičnost za potvrdu nefrogenog DI), dok je zbog značajnog preklapanja za dif dg PP i CDI potrebno uraditi stimulacioni test infuzijom hipertoničnog rastvora NaCl (Sol 3% NaCl). Stimulisane vrednosti plazma kopeptina <4.9pmol/l ukazuju na CDI (parcijalni ili totalni), dok nivo veći ili jednak 4.9pmol/L potvrđuje PP.

Magnetna rezonanca (MRI) se često koristi kod pacijenata kod kojih postoji sumnja na centralni DI. Dugo se smatralo da je odsustvo područja hiperintenziteta u zadnjoj hipofizi, takozvane svetle tačke, patognomično za CDI, jer se veruje da je rezultat AVP uskladištenog u neurosekretornim granulama. Međutim, odsustvo svetle tačke je potvrđeno kod 70% pacijenata sa CDI, ali i kod 39% pacijenata sa primarnom polidipsijom u prospektivnoj studiji koja je uključivala 92 pacijenta sa poliurijsko-polidipsičnim sindromom. Kod nekih pacijenata sa CDI je postojalo prisustvo svetle tačke. Druga tipična MRI karakteristika je zadebljana drška hipofize, takođe nije specifična za CDI. Međutim, otkrivanje ovih MRI nalaza zahteva precizniju evaluaciju poremećaja hipofize i hipotalamusa.

Veoma je važno utvrditi da li se radi o centralnom ili nefrogenom insipidnom dijabetesu, jer je terapijski pristup drugačiji. Ukoliko se radi o centralnom DI, terapija izbora je dezmopresin, analog vazopresina. Kod nefrogenog DI se koriste tiazidni diuretici koji deluju na distalni tubul blokirajući kotransport natrijuma i hlorida. Povećano izlučivanje NaCl izaziva blagu hipovolemiju, što dovodi do povećane reapsorpcije natrijuma u proksimalnom sabirnom tubulu, a samim tim povećava i reapsorpciju vode. Na ovaj način se ublažava poliurija. Ukoliko se otkrije uzrok DI potrebno je lečiti osnovno oboljenje.

Ukoliko se radi o metastatskoj bolesti hipofize (nagla pojava DI, često ispad i drugih hipofiznih tropnih hormona, kod pacijenta sa dijagnostikovanom malignom bolesti) kompletna hirurška resekcija obično nije moguća jer su metastaze često difuzne i invazivne, ali je neophodna supstitucija deficitarnih ciljnih hormona i DDAVP. Operacija je indikovana kada supraselarno širenje metastaze rezultira oštećenjem optičke hijazme i pogoršanjem vida ili kada je za tačnu dijagnozu potrebna histološka potvrda selarnog tumora radi postavljanja dijagnoze primarnog tumora i izbora adekvatne terapije. Terapijski je moguće primeniti stereotaksičnu selarnu radiohirurgiju, koja predstavlja neinvazivnu i sigurnu metodu ublažavanja kompresivnih simptoma pituitarnih metastaza. Hirurška resekcija i zračenje hipofize služe u palijaciji, da bi poboljšali lokalne simptome, ali bez uticaja na preživljavanje.

Prikazali smo slučaj mladog bolesnika koji se prezentovao poliurično-poli-dipsičnim sindromom. U okviru sprovedenog detaljnog dijagnostičkog i diferencijalno-dijagnostičkog postupka potvrđeno je prisustvo uzročnog hematološkog oboljenja. Dijagnoza je postavljena promptno i pacijent je upućen na dalju hematološku evaluaciju. MRI selarne regije je ukazao na parcijalnu empty sellu, uz potisnutu adenohipofizu, bez bazalnog ispada tropnih hormona. Isključeni su drugi potencijalni uzroci neurohipofizitisa. Nakon sprovedene transplantacije MČH postignuta je kompletna remisija AML, uz kompletnu remisiju parcijalnog insipidnog dijabetesa.

Literatura:

1. C. Hui, M. Khan et al. Arginine Vasopressin Disorder (Diabetes Insipidus). StatPearls [Internet]. 2024 Jan.
2. B. Cuzzo, S. A. Padala et S. L. Lappin. Physiology, Vasopressin. StatPearls [Internet]. 2023 Aug.
3. M. Christ-Crain et O. Gaisl. Diabetes insipidus. Presse Med. 2021 Dec; 50(4): 104093.
4. J. Refardt, C. Atila et M. Christ-Crain. New insights on diagnosis and treatment of AVP deficiency. Rev Endocr Metab Disord. 2023 Dec 13; 25(3): 639–649.
5. Ilan Shimon. Metastatic Spread to the Pituitary. Neuroendocrinology. 2020 Feb. 110 (9–10): 805–808.

6. S. L Pritzl, D. R Matson et al. Concurrent Central Diabetes Insipidus and Acute Myeloid Leukemia. *Case Rep Hematol.* 2021 Feb 16; 2021: 8898671.
7. P. Lakshmanan,, H. Asnani, D. Knorr. Central Diabetes Insipidus Induced by Acute Myeloid Leukemia with DNMT3A Mutation. *Case Rep Endocrinol.* 2022 May 23; 2022: 2750146.
8. M. Portelaa, L. Pinalb, et al. Diabetes insipidus as an atypical presentation of acute myeloid leukemia. *Endocrinol Nutr.* 2012 Oct; 59(8): 516-7.