QUIZ 88

"Nasello...troppo insipido!!!

Rosario, un uomo di 54 anni, viene inviato all'endocrinologo per l'insorgenza improvvisa di poliuria e polidipsia risalente a circa un mese prima, in assenza di apparenti cause scatenanti. Il paziente riferisce frequenti minzioni diurne (circa una ogni ora) e nicturia (5-6 risvegli ogni notte), la diuresi delle 24 ore è di circa 6500 ml, l'introito di liquidi stimato intorno ai 7000 ml/die.

All'anamnesi si riscontra solo un'ipertensione arteriosa in terapia con olmesartan 20 mg/amlodipina 5 mg. Il paziente nega traumi degni di nota.

Agli esami di routine: glicemia 97 mg/dl, azotemia 30 mg/dl, creatinina 0.9 mg/dl, uricemia 6.1 mg/dl, Na 142 mEq/l, K 4.1 mEq/l, Ca 9.7 mg/dl, P 3.0 mg/dl, Hb 13.5 g/dl, MCV 83.7 fl, Hct 41%, PS urine 1.004 (v.n. 1.005-1.028), osmolarità urinaria (OsmU) 250 mOsm/l.

Si decide di sottoporre il paziente al Test di Deprivazione Idrica (TDI). L'osmolarità urinaria raggiunge il plateau alla 13^ ora (11^ ora: 251 mOsm/l; 12^ ora: 250 mOsm/l; 13^ ora: 270 mOsm/l con Na 145 mEq/l). Un'ora dopo la somministrazione di 1 mcg di Desmopressina (DDAVP) sc: OsmU 390 mOsm/l.

Quale delle seguenti rappresenta la più valida opzione per la gestione del caso clinico di Rosario?

1) *Prescrivere terapia con diuretico dell'ansa.*
2) *Richiedere un dosaggio della vasopressina per conferma diagnostica.*
3) *Prescrivere Desmopressina e richiedere RMN encefalo e ipofisi.*
4) *Non prescrivere al paziente alcuna terapia specifica, ma consigliare semplicemente una riduzione dell'introito di liquidi.*

La Risposta corretta è la n°3

Prescrivere Desmopressina e richiedere RMN encefalo e ipofisi

Perché:

Nel caso di Rosario l'assenza di elementi anamnestici e laboratoristici degni di nota e il riscontro di una poliuria ipotonica di moderata entità hanno permesso di escludere le altre cause di poliuria (quali diabete mellito, ipercalcemia e ipopotassiemia croniche) e hanno orientato il sospetto diagnostico verso tre delle quattro sindromi capaci di determinare tale condizione: la polidipsia primaria, il diabete insipido (DI) ipotalamico/neuroipofisario (o centrale) e il DI nefrogeno (la quarta sindrome è rappresentata dal diabete insipido della gravidanza). L'attuale test diagnostico di riferimento è ancora rappresentato dal TDI.

Dopo 8-9 ore dall'inizio della deprivazione idrica il test prevede la misurazione dell'OsmU con cadenza oraria fino al raggiungimento di una fase di plateau (variabilità tra le ultime 3 misurazioni inferiore a 30 mOsm/l) e la successiva somministrazione di 1 mcg di desmopressina (DDAVP) sc,

seguita da un'ulteriore misurazione dell'osmolarità urinaria. I risultati del test andranno quindi interpretati nel seguente modo:
- Soggetto normale: concentrazione delle urine presente (OsmU >800 mOsm/l nella fase di plateau); minimo o nessun incremento dopo la somministrazione di DDAVP.
- Polidipsia primaria: concentrazione delle urine presente, ma non ai livelli del soggetto normale (valori intorno a 400-800 mOsm/l nella fase di plateau); risposta minima alla DDAVP (in genere non oltre il 10%).
- Diabete insipido centrale: incapacità a concentrare le urine (nella fase di plateau OsmU 100-200 mOsm/l nei rari deficit completi, intorno a 200-500 mOsm/l nelle forme parziali); incremento dell'OsmU (fino al 400% nei deficit completi, di entità variabile, in genere del 10-70%, nelle forme parziali) dopo la somministrazione di DDAVP.
- Diabete insipido Nefrogeno (congenito o acquisito): incapacità a concentrare le urine (nella fase di plateau OsmU 100-200 mOsm/l nella resistenza completa, parziale concentrazione delle urine nelle forme parziali); nessun incremento dell'OsmU (o lieve incremento nelle forme parziali) dopo la somministrazione di DDAVP.

Nel caso di Rosario è stata posta diagnosi di diabete insipido centrale parziale (OsmU di 270 mOsm/L nella fase di plateau con incremento del 44% dopo somministrazione di DDAVP), che dovrà quindi essere seguita da:

1) Ricerca della noxa patogena del deficit di ADH (RMN ipotalamo-ipofisi), eventualmente seguita da una valutazione della funzione antero-ipofisaria.

2) Prescrizione di DDAVP (la terapia più utilizzata e fisiologica, capace di ricoprire pure un ruolo diagnostico nei casi dubbi).

Una valida alternativa al TDI sarebbe invece il test da carico di soluzione salina ipertonica con dosaggio della copeptina recentemente proposto da Fenske ed al. [5]. Tale test sembra avere maggiore accuratezza diagnostica rispetto al TDI ed è già utilizzato in alcuni Centri; tuttavia non ha ancora ottenuto un consenso unanime in letteratura. Se ulteriormente validato, potrà diventare il nuovo test di riferimento per la diagnosi differenziale delle sindromi da poliuria-polidipsia.

La risposta n. 1 è errata perché i diuretici dell'ansa non trovano indicazione per il trattamento del DI. I diuretici tiazidici, in associazione con una dieta povera di sodio, possono essere utilizzati per le forme meno gravi di DI centrale e per il DI nefrogenico.

La risposta n. 2 è errata perché propone un dosaggio della vasopressina dopo aver completato il DPI, che non risulterebbe di alcuna utilità. Alcuni protocolli prevedono di dosare l'ormone nella fase di plateau del TDI o in seguito alla somministrazione di soluzione salina ipertonica. Negli ultimi anni è stata invece dimostrata la superiorità del dosaggio della copeptina (prodotto del clivaggio del pre-pro-ormone da cui origina l'ormone antidiuretico, secreta in quantità equimolare rispetto a quest'ultimo, ma molto più stabile) rispetto a quello della vasopressina.

La risposta n. 4 indica un approccio corretto nella gestione di un caso di polidipsia psicogena, ma che risulterebbe errato nel caso di Rosario.

Bibliografia di riferimento

1) Williams textbook of Endocrinology, 13th Edition, 2016.
2) Nigro N, Grossmann M, Chiang C, Inder W. The polyuria-polydipsia syndrome: a diagnostic challenge. Intern Med J. 2018 Mar;48(3):244-253.
3) Di Iorgi N, Napoli F, Allegri AE, Olivieri I, Bertelli E, Gallizia A, Rossi A, Maghnie M. Diabetes insipidus-diagnosis and management. Horm Res Paediatr. 2012;77(2):69-84.
4) Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Fenske W. Copeptin as a biomarker and a diagnostic tool in the evaluation of patients with polyuria-polydipsia and hyponatremia. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2016 Mar;30(2):235-47.
5) Fenske W, Refardt J, Chifu I, et al. A copeptin-based approach in the diagnosis of diabetes insipidus. N Engl J Med 2018; 379:428-39.
6) 6) Gubbi S, Hannah-Shmouni F, Koch CA, Verbalis JG. Diagnostic Testing for Diabetes Insipidus. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, Kaltsas G, Koch C, Kopp P, Korbonits M, McLachlan R, Morley JE, New M, Perreault L, Purnell J, Rebar R, Singer F, Trence DL, Vinik A, Wilson DP, editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-2019 Feb 10.