

MeB – Pagine Elettroniche

Volume II

Giugno 1999

numero 6

IL PUNTO SU

Il diabete insipido

Giorgio Bartolozzi

Negli ultimi 20 anni le nostre conoscenze sui meccanismi che regolano il bilancio dell'acqua, sia in salute che in malattia, sono grandemente aumentati.

Il contenuto in acqua, sia al di dentro che al di fuori delle cellule, deve essere, per quanto è possibile, costante perché tutte le funzioni cellulari possano avvenire normalmente. Nell'uomo esistono 3 fattori che influenzano il contenuto dell'acqua dell'organismo, spesso interagendo fra loro:

- la secrezione di vasopressina
- la sete
- la funzione renale

LA VASOPRESSINA

Il **lobo posteriore dell'ipofisi** fa parte di un'unità funzionale, la **neuroipofisi**, alla quale partecipano accanto al lobo ipofisario posteriore, i nuclei supraottico e paraventricolare dell'ipotalamo. Gli assoni, da questi nuclei, passando per il peduncolo ipofisario, raggiungono l'eminenza mediana e il lobo posteriore. La neuroipofisi sintetizza e secerne l'ormone antidiuretico (argina-vasopressina-AVP) e l'ossitocina. Si tratta di due peptidi, formati da 8 aminoacidi, che si differenziano solo per due aminoacidi. L'AVP (il cui gene è stato localizzato sul cromosoma 20) ha soprattutto un effetto antidiuretico, perché per avere un effetto pressorio è necessario raggiungere livelli 100-1.000 volte quelli di norma presenti nel sangue. L'emivita dell'AVP è molto breve; gli stimoli alla sua secrezione sono l'aumentata osmolarità del plasma (percepita dagli osmocettori ipotalamici) e la diminuzione del volume circolante (percepita dai barorecettori del seno carotideo dell'arco aortico). Piccoli cambiamenti nella concentrazione dei soluti (in altre parole dell'osmolarità del plasma) sono sufficienti per facilitare la regolazione dell'ormone da parte delle cellule dell'ipofisi posteriore: mentre, se c'è un aumento della osmolarità, quale si verifica in caso di forti perdite di acqua extracellulare, si attua un'increzione di V, al contrario un abbassamento della osmolarità inibisce la liberazione della V nella circolazione generale.

Il principale organo bersaglio della V è il tubulo collettore renale, sul cui recettore V₂ (recettore antidiuretico) la V si lega e attiva un sistema adenilciclasico che stimola a sua volta le protein-chinasi intracellulari. Questo recettore è anche responsabile dell'effetto vasodilatatore dell'ormone, dell'aumento di attività del fattore VIII della coagulazione e dell'aumentata concentrazione del fattore Willebrand nel plasma. Le

protein-chinasi controllano la sistemazione e l'inserzione delle proteine dei cosiddetti "**canali dell'acqua**", altrimenti conosciute con il nome di **acquaporine**, che, sistemate sulla membrana cellulare permettono il passaggio dell'acqua dal lume del tubulo all'interno delle cellule che tappezzano il tubulo collettore, vincendo il gradiente osmotico, fino a ottenere un aumento della concentrazione ionica delle urine. L'acquaporina 4, e forse anche la 3, regolano il passaggio successivo dell'acqua dalla cellula all'interstizio, fino alla circolazione generale.

L'**osmolarità plasmatica**, successiva a questa fine regolazione, varia entro limiti molto ristretti fra 282 e 295 mmol/kg.

LA SETE

La perdita di liquidi extracellulari attiva, come abbiamo visto la secrezione di V, ma raggiunti le 4 pmol/L la V non è più capace di trattenere acqua. A questo punto il bilancio dell'acqua è mantenuto dal senso della sete, cioè dal bisogno difficilmente resistibile di bere liquidi. E' stato ormai accertato che il senso della sete è, come la secrezione di V, sotto il diretto controllo dell'osmolarità: un aumento dell'osmolarità induce la sensazione impellente della sete.

LA FUNZIONE RENALE

Per avere una buona risposta alla V è necessario che la funzione renale, del tubulo collettore in particolare, sia efficiente. In caso d'insufficienza renale cronica il rene perde la capacità di concentrazione urinaria per l'incapacità delle cellule del tubulo collettore di rispondere alla V.

Col nome di diabete insipido s'intende una situazione con eliminazione renale di grandi quantità di liquidi diluiti. Questa condizione, caratterizzata da eccessivi introiti di acqua e da poliuria ipotonica, può essere dovuta a un'insufficiente liberazione di ormone antidiuretico (AVP) in risposta a normali stimoli fisiologici (**diabete insipido centrale o neurogenico**) o a insufficienza del rene a rispondere all'AVP (**diabete insipido nefrogenico**).

TIPI DI DIABETE INSIPIDO

a) Diabete insipido centrale o neurogenico

Questa malattia viene comunemente definita come un'altezza della concentrazione delle urine, originata da una deficiente secrezione di vasopressina osmoregolatrice (Vedi tabella n.1)

Tabella n.1 Cause di diabete insipido centrale	
Familiare (5% dei casi)	• autosomico dominante • sindrome diabete insipido, diabete mellito, atrofia ottica e sordità (DIDMOAD)
Malformazione cerebrale (raro)	• in associazione alla displasia setto-ottica • sindrome di Laurence. Biedl. Moon
Acquisito (oltre il 90% dei casi)	• traumi (neurochirurgia, traumi cronici) • tumori (craniofaringioma, germinoma, glioma ottico) • lesioni cerebrali ipossico-ischemiche • neuroipofisite linfocitica • da granuloma (tbc, sarcoidosi, istiocitosi) • infezioni (congenite da CMV e tocoplasmosi, encefaliti, meningite) • vascolari (aneurismi, malformazioni)

Esiste un ampio raggio di gravità: da forme lievi che possono sfuggire al riconoscimento fino a forme caratterizzate da 400 mL/kg/24 ore. Tuttavia anche in questi casi un bilancio dell'acqua normale e una normonatremia sono essere mantenute con un adeguato apporto di liquidi. I pazienti con DI centrale, ai quali venga negata l'acqua, presentano sete intensa e ipernatremia.

b) Diabete insipido nefrogenico

I sintomi sono sovrapponibili a quelli dei soggetti con DI centrale

La causa essenziale di questa forma di DI è legata alla resistenza totale o più spesso parziale dei tubuli alla vasopressina; da questo la mancata risposta. Se ne riconosce una forma legata al sesso, rara, caratterizzata da poliuria, conseguente disidratazione, stipsi, febbre, irritabilità e insufficienza a crescere. Nei soggetti con questo tipo di diabete insipido sono state riscontrate molte mutazioni o delezioni del gene che codifica il recettore antidiuretico (V2), localizzato sull'Xq28. Il recettore V2 è una classica proteina transmembrana con 7 domini; le alterazioni genetiche sono localizzate sul dominio transmembrana e sui segmenti esterni e interni del recettore. E' stata descritta anche una forma autosomico recessiva (Vedi Tabella n.2).

Tabella n.2 Cause di diabete insipido nefrogenico	
Familiare	• forma recessiva legata al sesso (difetto del gene del recettore V2) • forma con ereditarietà di tipo autosomico recessivo (difetto del gene acquaporina "AQP2")
Acquisito	• farmaci (litio, tetracicline scadute) • uropatia postostruttiva

c) Polidipsia primaria

L'eccessiva introduzione di liquidi, riducendo la secrezione di vasopressina, induce poliuria. I pazienti usualmente rimangono normonatremici, nonostante gli elevati introiti di liquidi; l'osmolarità plasmatica può essere bassa o normale. Le cause di polidipsia primaria sono riportate nella Tabella n.3.

Tabella n.3 Cause di polidipsia primaria

- Forma compulsiva o abituale
- In associazione con alterazioni psicologiche
- Da farmaci: litio, carbamazepina
- Lesioni ipotalamiche

MANIFESTAZIONI CLINICHE

La poliuria, la sete intensa e la polidipsia secondaria sono i sintomi cardine, presenti invariabilmente nel DI. L'urina è priva di colore e il suo volume può essere enorme (4-10 litri), tanto che la minzione deve necessariamente avvenire ogni 30-60 minuti, sia di giorno che di notte. Nell'infanzia sono frequenti gli episodi d'ipertermia, d'improvvisa perdita di peso e di collasso. Il quadro si aggrava col tempo. In un bambino che abbia già acquistato il controllo dello sfintere urinario nella notte, il DI può manifestarsi inizialmente con l'enuresi. I bambini con DI sudano poco e la pelle è pallida e secca.

Tabella n.4 Caratteristiche di 135 casi di diabete insipido centrale

Cause	Età all'inizio in anni Mediana Variazione	N.maschi	N.femmine	%del tot.
Istiocitosi	2 1-30	3	2	4
Tumore cerebrale primitivo post-intervento	15 6-50	9	11	15
Tumore cerebrale primitivo post-intervento	18 7-58	3	15	15
Idiopatico	20 <1-66	20	14	25
Trauma cranico	22 5-48	15	9	18
Encefalomalacia	43 15-73	3	4	5
Rottura di aneurisma cerebrale	39	1	0	1
Post-ipofisectomia	42 24-68	4	8	9
Sarcoidosi	42	0	1	1
Cancro metastatico	56 32-72	6	5	8
TOTALE		58%		42%

DIAGNOSI E DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Prima di iniziare le prove per individuare la causa del DI, prove spesso invasive e costose, è sempre bene che sia ben identificato il volume delle urine nelle 24 ore, per confermare o rigettare la diagnosi di poliuria.

In caso di conferma della poliuria, in primo luogo vanno eseguite prove, come la glicemia, la calcemia, la potassiemia e la creatininemia che servono a escludere altre cause di poliuria. Per la diagnosi di DI è bene venga eseguita la determinazione dell'osmolarità nelle urine e nel sangue.

Il peso specifico va da 1.001 a 1.005 e le milliosmole sono fra 50 e 200 mOsm/kg. In caso di DI centrale e nefrogenico, in corso di grave disidratazione il peso specifico può arrivare a 1.010 e le mOsm a 300.

In queste due forme di DI, durante la prova della sete (da non eseguire mai a domicilio), il paziente deve essere tenuto sotto una stretta osservazione per evitare gravi disidratazioni: dopo qualche ora nel plasma si ha un'elevazione dell'osmolarità (>288 mOsm/L), mentre nelle urine l'osmolarità rimane bassa e non proporzionata a quella del plasma. La somministrazione di ADH o di DDAVP porta la concentrazione urinaria a livelli più alti nel DIC che non nel DI nefrogenico.

Tabella n.5 Interpretazione della prova della sete e della prova con ADH (o desmopressina) in pazienti poliurici (osmolarità urinaria (mmol/kg))

Prova della sete	Dopo desmopressina	Diagnosi
<300	>750	Diabete insipido centrale
<300	<300	Diabete insipido nefrogenico
>750	>750	Polidipsia primaria

Il dosaggio dell'ADH con metodiche RIA è sempre utile, specialmente durante la prova della sete.

Fatta la diagnosi di DI è necessario procedere alla diagnosi eziologica, per la quale la Rx del cranio e la RM sono essenziali.

In seno al DI è necessario differenziare fra il DIC e il DI nefrogenico: la prova con ADH è diagnostica. IL DIC va inoltre differenziato dalla **polidipsia primaria o psicogena**, nella quale alla prova della sete le urine aumentano progressivamente di concentrazione.

TRATTAMENTO

Impostata la diagnosi, il trattamento deve essere rivolto in primo luogo alla risoluzione del problema eziologico che ha portato al diabete insipido, almeno nei casi in cui questo sia possibile.

Per il trattamento della poliuria nel DIC la **desmopressina** o 1-desamino-8-D-arginina vasopressina (**DDAVP = Minirin, fiale, soluzione per via nasale, spray**) rappresenta il farmaco di prima scelta; l'attività antidiuretica della DDAVP è oltre 2.000 più alta dell'attività pressoria, per cui non ci sono preoccupazioni da questo lato. Nei bambini al di sotto dei due anni la dose è di 0,15-0,5 mg/kg/die in una o in due dosi:

la quantità e il ritmo necessari vanno infatti individualizzati. Nei bambini più grandi la dose sta fra 5 e 15 mg/die; per dosaggi superiori ai 10 mg/die è utilizzabile la confezione spray.

La DDAVP data per bocca è risultata particolarmente utile nell'infanzia, per cui molti pediatri ricorrono a questa via di somministrazione. Ovviamente la dose giornaliera è di molte volte superiore a quella che s'impiega per via nasale.

La DDAVP viene usata correntemente anche nella cura dell'emofilia A, per il suo effetto sull'attività del fattore VIII:

Nel DI nefrogenico la cura si basa sulla restrizione di cloruro di sodio e sulla somministrazione di diuretici tiazidici, come la **clorotiazide** (=la **idroclorotiazide** (=Esidrex, compresse da 25 mg, 2-3 mg/kg/die in due dosi) e il **clortalidone** (=Igroton, compresse da 25 mg, 1-2 mg/kg/die in una dose), che possono ridurre la quantità di urine nel 40% dei bambini con DI nefrogenico. I diuretici tiazidici agiscono aumentando la escrezione di sodio e riducendo la velocità di filtrazione glomerulare; può essere utile somministrarli con un farmaco, risparmiatore di potassio, come l'amiloride. Di recente è stata tentata con successo l'associazione di tiazide, indometacina e desmopressina, che insieme hanno ridotto il flusso urinario in oltre l'80% dei pazienti.

Nella polidipsia primaria può essere tentata la riduzione dell'assunzione di acqua, insieme a un trattamento psicologico

o psichiatrico.

Bibliografia

- Baylis PH, Chetham T - Diabetes insipidus - Arch Dis Child 79, 84-9, 1998
- Bishet DG - Nephrogenic diabetes insipidus - Am J Med 105, 431-42, 1998
- Goji K, Kuwahara M, Gu Y et al - Novel mutations in aquaporin-2 gene in female siblings with nephrogenic diabetes insipidus: evidence of disrupted water channel function - J Clin Endocrinol Metab 83, 3205-9, 1998
- Grant FD, Ahmadi A, Hosley CM, Majzoub JA - Two novel mutations of the vasopressin gene associated with diabetes insipidus and identification of an asymptomatic carrier infant - J Clin Endocrinol Metab 83, 3958-64, 1998
- Knoers NV, Deen PM - Aquaporin molecular biology and clinical abnormalities of the water transport channels - Curr Opin Pediatr 10, 428-34, 1998
- Maghnie M, Villa A, Arico M et al - Correlation between magnetic resonance imaging of posterior pituitary and neurohypophyseal function in children with diabetes insipidus - J Clin Endocr Metab 74, 795-800, 1992
- Moses AM - Osmotic thresholds for AVP release with the use of plasma and urine AVP and free water clearance - Am J Physiol 256, R892-7, 1989
- Schmitt S, Wichmann W, Martin E et al - Pituitary stalk thickening with diabetes insipidus preceding typical manifestations of Langerhans cell histiocytosis in children - Eur J Pediatr 152, 399-401, 1993