

Diabetes insipidus – komplikácia histiocytózy Langerhansových buniek

MUDr. Miroslav Fabini, MUDr. Adriana Polovková, MUDr. Martin Smelý, MUDr. Tomáš Louda

Oddelenie vnútorného lekárstva, NsP Poprad

Histiocytóza je neoplastická histiocytová porucha s vysokou klinickou variabilitou a schopnosťou infiltrovať neurohypofýzu. Diabetes insipidus a histiocytóza Langerhansových buniek je potenciálne život ohrozujúca kombinácia s postupným a často nepozorovaným začiatkom.

Kľúčové slová: histiocytóza, Langerhansove bunky, diabetes insipidus, neurohypofýza, antidiuretický hormón

Diabetes insipidus – complication of Langerhans cells histiocytosis

Histiocytosis is a neoplastic histiocytic disorder with high clinical variability and the potential to infiltrate the neurohypophysis. Diabetes insipidus and Langerhans cell histiocytosis is a potentially life-threatening combination with a gradual and often unnoticed onset.

Key words: histiocytosis, Langerhans cells, diabetes insipidus, neurohypophysis, antidiuretic hormone

Via pract., 2024;21(1):38-40

Úvod

Histiocytóza Langerhansových buniek (LCH) je neoplastická histiocytová porucha, ktorá najčastejšie postihuje kosti a kožu, ale môže tiež postihnúť kostnú dreň, pečeň, slezinu, pľúca, hypofýzu a centrálny nervový systém ako ďalšie orgány. Neoplastické bunky sa podobajú dendritickým Langerhansovým bunkám v koži a sliznici. Histiocytóza Langerhansových buniek (LCH) je maligna histiocytová porucha myeloidného pôvodu. Nie je odvodená od epidermálnych Langerhansových buniek, s ktorými je určitá morfológická podobnosť. Aktivácia dráhy mitogénom aktívovanej proteínkinázy (MAPK) je kľúčovou hnacou silou tejto neoplastickej poruchy. Aj keď je LCH zriedkavá, je najčastejšou neoplastickou histiocytovou poruchou. Môže postihnúť pacientov všetkých vekových skupín, hoci najčastejšie sa LCH vyskytuje u detí vo veku od jedného do troch rokov.

Historické pomenovania ako histiocytóza-X, Lettererova-Siweova choroba, Handova-Schüllerova-Christianova choroba, difúzna retikuloendotelioza by sa už nemali používať. WHO poskytla klasifikáciu novotvarov histiocytových a dendritických buniek vo svojej klasifikácii hematologických malignít z roku 2017, ale neklasifikovala nemaligné poruchy (1).

LCH je zriedkavé ochorenie, ktoré môže postihnúť mnoho orgánových systémov. Ochorenie má veľmi variabilnú klinickú manifestáciu, od izolovaných lézií najčastejšie postihujúcich kosti až po

diseminovanú formu, pri ktorej môže byť zasiahnutý každý orgánový systém (2). Prezentovať sa môže v každom veku s rôznym stupňom systémového postihnutia. Aj napriek úspešnej liečbe u pacientov pretrvávajú dlhodobé endokrinologické a neurologické komplikácie znižujúce kvalitu života. Incidencia LCH sa pohybuje od 2,6 do 8,9 prípadov ročne na milión detí mladších ako 15 rokov. Presný výskyt LCH u dospelých je definovaný oveľa menej, jediný dostupný údaj je pre diseminovanú formu ochorenia, s ročnou incidenciou: 0,07 : 1 000 000 (3). Iné štúdie vypočítali incidenciu 1,60 na milión osôb za rok, 4,46 pre deti a 1,06 pre dospelých s výraznou prevahou výskytu u mužov (4).

LCH v kostiach, lymfatických uzlinách, pečeni alebo slezine možno odlíšiť od lymfómov, solídnych nádorov alebo primárnych nádorov centrálného nervového systému. Kožné postihnutie môže napodobňovať vaskulitídu, kožný lymfóm alebo iné histiocytové poruchy. Pľúcne postihnutie môže mať charakter rôznych intersticiálnych pľúcnych ochorení. Kostné lezie sa vyskytujú až u 80 % pacientov. V minulosti sa kostné lezie označovali ako eozinofilný granulóm. Klinicky sa prejavujú nočnou bolesťou, opuchom a poruchou chôdze (5). Centrálna forma diabetes insipidus (DI) spôsobená postihnutím stopky hypofýzy sa vyskytuje v 25 % prípadov LCH. Avšak pri generalizovanej forme je incidencia DI až 50 %. Keďže ide o ochorenie, ktoré je najčastejšie diagnostikované v detskom

veku, k rozvoju DI dochádza v 2/3 až po stanovení diagnózy LCH. Vo zvyšnej 1/3 prípadov je DI primárnou manifestáciou LCH a k definitívnej diagnóze LCH dochádza súbežne alebo dodatočne.

Incidenca postihnutia CNS je pri LCH variabilná. Zaznamenané boli infiltrácie meningov, ponsu, bazálnych ganglií a bielej hmoty mozoka (6). V súbore 163 pacientov s LCH boli meningeálne lézie zistené u 29 % pacientov a postihnutie choroid-plexus u 6 % pacientov (7). V inej štúdii boli epifýzy zväčšené a často mali cystické zmeny (8). V diagnostike postihnutia hypofýzy LCH sa používa MRI zobrazenie, kde sa považuje strata zadnej svetlej škrvny hypofýzy za jedno s pomocných diagnostických kritérií (9). V dôsledku infiltrácie neurohypofýzy môže nastať porucha tvorby antidiuretického hormónu, čoho klinickým dôsledkom je diabetes insipidus.

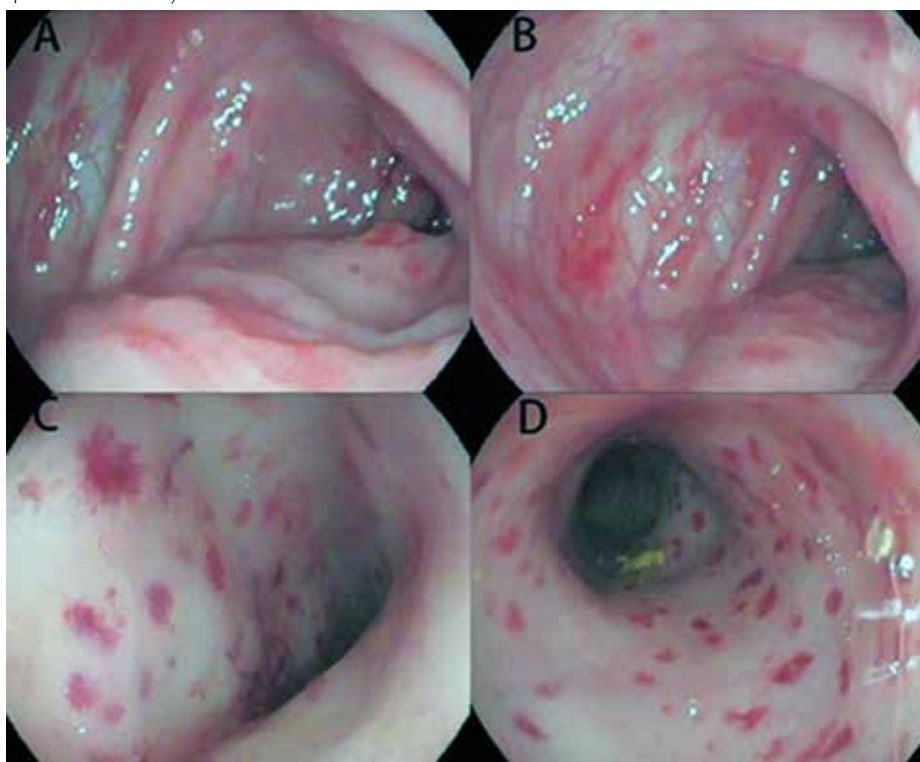
Diabetes insipidus centralis (DIC) je porucha, ktorá ovplyvňuje reguláciu tektutín v tele. Táto forma diabetes insipidus je charakterizovaná nedostatočnou produkciou antidiuretického hormónu (ADH), ktorý sa tvorí v magnocelulárnych neurónoch v supraoptických a paraventriculárnych jadrách hypotalamu. Najdôležitejšiu úlohu v rámci regulácie vylučovania ADH má osmoregulácia, na ktorej sa podieľajú osmoticky aktívne látky (sodík, draslík, glukóza) vytvárajúce osmotický gradient medzi vnútro- a mimobunkovým priestorom. Osmoreceptory udržujú osmolalitu

plazmy v rozmedzí 284 – 295 mmol/kg. Na regulácii sa podieľajú aj baroreceptory a volumreceptory reagujúce na hypotenziu. Patogeneticky je diabetes insipidus spôsobený poškodením neurónov tvoriacich ADH (10). Na vznik polyúrie musí byť znížených aspoň 80 %. Klinický obraz zahŕňa polyúriu, polydipsiu (v prípade zachovaného pocitu smädu), enurézu, stratu hmotnosti, prejavy dehydratácie až poruchu vedomia. Vzhľadom na častý výskyt iných príčin polydipsie, ako napríklad dipsogénneho diabetes insipidus, je potrebný komplexný diagnostický prístup. Indikáciou na vyšetrenie je polydipsia (3 l/24 h), polyúria hypoosmolárneho moču (viac ako 100 ml/kg/deň) (pod 300 mosmol/kg). V úvode je potrebná 24-hodinová bilancia tekutín, základné vyšetrenie krvi vrátane mineralogramu, osmolarity séra a moču. Netreba zabudnúť na vyšetrenie glykémie a renálnych parametrov vzhľadom na potrebu vylúčiť diabetes mellitus a nefropatiu. Následne sa pristupuje k reštrikcii tekutín alebo takzvanému smädomu testu, pri ktorom pacientovi pod lekárskej dohľadom obmedzíme prísun tekutín a pravidelne monitorujeme koncentrácie Na, osmolaritu séra a moču, tlak krvi a pulzovú frekvenciu. Diagnóza DI sa potvrdí, ak dochádza k vzostupu osmolarity plazmy nad 295 mosmol/kg pri pretrvávajúcej nízkej osmolarite moču. Na odlišenie od nefrogénnej formy sa podáva dezmozpresín, po ktorom sa pri DIC osmolarita moču zvýši (11). Pri potvrdenom DIC je následne vhodné ďalšie dovyšetrenie v zmysle zobrazovacích metód – magnetická rezonancia so zameraním na hypofýzu, ako aj komplexné vyšetrenie hormónov hypofýzy (ACTH a kortizolu, TSH a fT4, LH, FSH, PRL a IGF-1). Liečba získanej formy diabetes insipidus centralis sa zameriava na nápravu nedostatku vazopresínu. Pacienti môžu byť liečení už spomínaným syntetickým dezmozpresínom v dávke od 60 ug až po 360 ug denne s ohľadom na koncentrácie minerálov a osmolaritu séra. Liečba si vyžaduje postupnú titráciu pre riziko rozvoju anasarkey a dilučnej hyponatriémie pri predávkovaní, dôležitou súčasťou je nastavenie vhodnej bilancie tekutín (12). Získaná forma diabetes insipidus centralis je komplexným zdravotným stavom, ktorý vyžaduje starostlivý prístup, dôkladnú diagnostiku a liečbu.

Obrázok 1. Infiltrácia kostí a hypofýzy (zdroj: <https://jbsr.be/articles/10.5334/jbsr.2245>)



Obrázok 2. Infiltrácia hrubého čreva a rekta (zdroj: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2021.545771>)



Kazuistika

V prezentovanom prípade ide o LCH s postihnutím neurohypofýzy a následným centrálnym diabetes insipidus.

Pacient narodený v roku 1970 bol prijatý na oddelenie vnútorného lekárstva s cieľom diagnostiky polyúrie a polydipsie. Pacient bol sledovaný pre histiocytózu z Langerhansových buniek, v PET obraze mal opísaný tumor os sacrum, diagnosticky mal diagnózu stanovenú zo vzorky pľúc v roku 2011. Po 3 cykloch CHT dosiahol ochorenie remisiu, t.č. je pacient v sledovaní onkológa so stabilným nálezom. Z ďalších diagnóz bola prítomná spastická paraparéza až paraplégia pre kompletné priečne poškodenie miechy pri poúrazovej kompresívnej fraktúre L1, s neuropatickou bolesťou od Th10. Vzhľadom na intenzívnu neuropatickú bolesť bol v dlhodobej liečbe

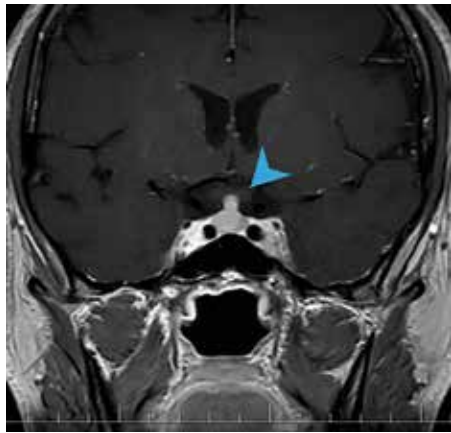
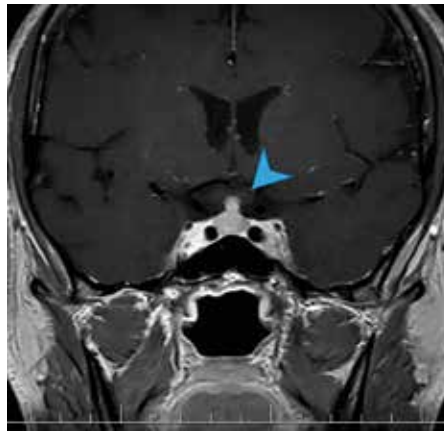
nasadený naloxón, oxykodón, pregabalín, sertralín a solifenícín pri diagnóze neurogénneho močového mechúra.

Pacient asi mesiac pozoroval zvýšenie príjmu tekutín a diurézy, niekedy aj cez 5 litrov. Udáva pocit výrazného smädu, miernu redukciu hmotnosti. Predhospitalizačne realizovaný laboratórny skrining a USG brucha s primeraným nálezom.

Pre zhoršujúce sa ťažkosti, najmä pocit smädu, prišiel pacient na pohotovostnú službu, následne bol odoslaný na príjem na naše oddelenie. Úvodom hospitalizácie sme realizovali laboratórnu diagnostiku a vstupná natriémia bola v norme – 141 mmol/l, osmolalita moču 143 mosmol/kg a osmolalita séra 296 mosmol/kg. Príjem tekutín a diuréza pacienta sa podľa jeho zápisov i našej dokumentácie pohybovala v rozmedzí od 4000 do 5000 ml, s vyrovná-

Tabuľka 1. Vývoj laboratórnych parametrov pacienta

Dátum	Nátrium sérum	Osmolarita v moči	Na v moči	Diuréza P/V	Poznámky
6. 12.	141 mmol/l			Príjem	
7. 12.	144 mmol/l	121 mmol/kg	20	2720/5450	
8. 12.	148 mmol/l	6.06 hod 134 mmol/kg	24		
8. 12.	147 mmol/l	8.06 hod			
8. 12.	146 mmol/l	10.39 hod		1850/900	smärový test
8. 12.	136 mmol/l	18.11 hod			
9. 12.	133 mmol/l	580 mmol/kg	40		dezmopresín
10. 12.	132 mmol/l	489 mmol/kg	51	4260/4660	
11. 12.	149 mmol/l	136 mmol/kg	31	2020/3600	
12. 12.	137 mmol/l				

Obrázok 3. MRI nálež pacienta (zdroj: MRI NsP Poprad)**Obrázok 4.** MRI nálež pacienta (zdroj: MRI NsP Poprad)

nou bilanciou. Objektívny nálež bol v norme. I keď je v dospelosti vzniknutý centrálny diabetes insipidus vzácny (13), už vstupná osmolalita moču pod 300 mosmol/kg a séra 295 mosmol/kg vzbudzuje podozrenie na danú diagnózu. Vzhľadom na uvedené sme vyšetrili i ostatné hormóny adenohipofýzy, TSH 1,197 mIU/l, F4 13,20 pmol/l, prolaktín 259,22 mIU/l, ACTH 6,8 ng/l, kortizol 304,3 nmol/l, ktoré boli v norme. Na spodnej hranici normy bol STH 0,23 mIU/l, LH 1,64 mIU/ml a FSH 1,73 mIU/ml, testosterón znížený 2,42 nmol/l – hodnoty naznačujúce hypogonadotropný hypogonadizmus.

Následne sme pristúpili k smärovému testu s monitoringom vitálnych funkcií a diurézy, hmotnosť pacienta sme nesledovali pre sťažnosť na mobilitu. Napriek odstavenému príjmu je diuréza v nočných hodinách 1800 ml, vzostup osmolality séra na 305 mosmol/kg, vzostup natriémie 147 mmol/l a pokles osmolality moču na 131 mosmol/kg, smärový test sme boli nútení predčasne ukončiť pre pacientom udávanú triašku, zimnicu a palpitácie. Test sme skončili podaním dezmopresínu v dávke 120 µg, evidovali sme vzostup osmolality moču na 558 mosmol/kg a následne 580

mosmol/kg, pokles osmolality séra na 280 mosmol/kg, pokles natriémie na 133 mmol/l. Počas nasledujúceho dňa došlo aj k redukcii príjmu tekutín na 1850 ml pri výdaji 900 ml. Doplnené bolo MRI hypofýzy s opisom ložiskovej lézie TU povahy v oblasti adenohipofýzy a stopky hypofýzy, s rozmerom kraniokaudálne 12 mm, ventrodorzálne 8 mm, laterolaterálny rozmer lézie je 12,5 mm, bez zjavných známkov kompresie optochiazmy.

Nález pravdepodobne ukazoval na adenóm hypofýzy, jednak adenohipofýzy, jednak stopky hypofýzy a infundibula. Po kompletizácii laboratórnych a zobrazovacích vyšetrení sme pacienta nastavili na liečbu dezmopresínom a prepustili do starostlivosti endokrinológa a onkológa. V ďalšej ambulantnej diagnostike bude u pacienta prospešné doplnenie PET-CT, ktoré môže dokázať extrakraniálnu manifestáciu ochorenia, teda možný relaps ochorenia.

Diskusia a záver

Pri prvom manifestácii môže histologizácia extrakraniálneho patologického ložiska stanoviť diagnózu, a teda aj príčinu diabetes insipidus, ktorého etiológia býva

často hodnotená ako idiopatická a je sprevádzaná len minimálnymi morfológickými zmenami hypofýzy. V klinickom obraze u pacienta s novodiagnostikovaným diabetes insipidus, ako aj pri suspekci naň je vhodné zohľadňovať pravdepodobnosť koincidencie s histiocytózou a naopak v prípade histiocytózy myslieť na možnú komplikáciu v podobe diabetes insipidus.

Konflikt záujmov: Autori nie sú v konflikte záujmov.

Literatúra

- WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, revised 4th edition. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (Eds). Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC), 2017.
- Jarkovská R, Timr P. Histiocytózy. *Pediatr. Praxi.* 2013;14(5):303-306.
- Rodríguez-Galindo C, & Allen C, E., Langerhans Cell histiocytosis. *Blood.* 2020;135(16):1319-331. doi:10.1182/blood.2019000934.
- Liu H, Stiller CA, Crooks CJ, et al. Incidence, prevalence and survival in patients with Langerhans cell histiocytosis: A national registry study from England, 2013 – 2019. *Br J Haematol.* 2022;199(5):728-738. https://doi.org/10.1111/bjh.18459.
- Monsereenusorn C, Rodríguez-Galindo C. Clinical Characteristics and Treatment of Langerhans Cell Histiocytosis. *Hematology/Oncology Clinics of North America.* 2015;29(5):853-873. https://doi.org/10.1016/j.hoc.2015.06.005.
- Laurencikas E, Gavhed D, Stålemark H, et al. Incidence and pattern of radiological central nervous system Langerhans cell histiocytosis in children: a population-based study. *Pediatr Blood Cancer.* 2011;56(2):250-7.
- Prayer D, Grois N, Prosch H, et al. MR imaging presentation of intracranial disease associated with Langerhans cell histiocytosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2004;25(5):880-91.
- Grois N, Prosch H, Waldhauser F, et al. Pineal gland abnormalities in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2004;43(3):261-6.
- Kaltsas GA, Powles TB, Evanson J, et al. Hypothalamo-pituitary abnormalities in adult patients with langerhans cell histiocytosis: clinical, endocrinological, and radiological features and response to treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(4):1370-6.
- Marek J. Hypothalamo-neurohypofyzárny systém. In: Marek J, Hána V. *Endokrinologie.* Praha: Galén; 2017: s.166-173
- Košťálová L, Kovács L. Diabetes insipidus. In: Lazúrová I, Payer J. *Štandardné diagnostické a terapeutické postupy v endokrinológii.* Osveta; 2014: s.52-56.
- Čáp J. Léčba diabetes insipidus u dospělých. *Medicina pro praxi.* 2013;10(1):22-25.
- Adam Z, Balšíková K, Krejčí M, Pour L. Centrální diabetes insipidus u dospělých osob – první příznak histiocytózy z Langerhansových buněk a Erdheimovy-Chesterovy choroby. *Popis tří případů a přehled literatury.* *Vnitř Lék.* 2010;56(2):138-148.

MUDr. Miroslav Fabini

Oddelenie vnútorného lekárstva,
Nemocnica Poprad, a.s.
Banícka 803/28, 058 45 Poprad
fabini.m@nemocnicapp.sk