

## Un bilancio...ballerino!

In data 25/05/2021, G.P., paziente nota per macroadenoma ipofisario non secernente in aumento dimensionale, viene sottoposta ad asportazione della lesione sellare per via transnasosfenoidale. La paziente riferiva nel pre-intervento un bilancio idrico in parità (IN e OUT: ~3 litri/die, peso della paziente: 99 Kg).

Il decorso post-operatorio era caratterizzato dallo sviluppo di poliuria e polidipsia per cui la paziente assumeva desmopressina per via sublinguale dal 27 al 31/05/2021, con progressiva normalizzazione del bilancio idrico (livelli di sodio alla dimissione: 136 mEq/l).

Dopo le dimissioni, in seguito al riscontro, a un controllo degli esami ematici effettuato in data 04/06/2021, di iponatremia severa (Na 123 mEq/l), la paziente accedeva in PS dove veniva trattata con infusione di soluzione salina ipertonica 3%. Alla dimissione da PS veniva data indicazione a seguire regime di restrizione idrica. A seguito del controllo elettrolitico eseguito in data 07/06/2021 (Na: 142 mEq/l), veniva quindi sospesa la restrizione e data indicazione a libero accesso all'acqua.

Nelle settimane successive, per ricomparsa di polidipsia, poliuria (Quantità urine nelle 24 ore: 5500 ml, pari a 55 ml/Kg) e di nicturia si decideva di riprendere la terapia con desmopressina al dosaggio di 60 mcg/die.

Ad un controllo ambulatoriale di ottobre 2021, al fine di rivalutare il bilancio idro-elettrolitico, veniva programmata sospensione della terapia con desmopressina per 48 ore, con successiva raccolta delle urine delle 24 ore ed esecuzione di test di stimolo con soluzione salina ipertonica 3%. La paziente portava alla nostra attenzione un output urinario, in sospensione dalla terapia, di 4 litri/die (pari a 40 ml/kg), e il test con ipertonica 3% mostrava un picco di copeptina di 6.9 pmol/l con concentrazione di sodio al picco di 153 mEq/l.

### Quale è la diagnosi più probabile?

- 1) *Diabete insipido centrale parziale*
- 2) *Diabete insipido transitorio post-TNS*
- 3) *Polidipsia psicogena*
- 4) *Diabete insipido centrale permanente*

La risposta esatta è la n° 2

Diabete insipido transitorio post-TNS

Perché:

La paziente ha avuto un diabete insipido post-TNS con pattern trifasico a risoluzione tardiva.

Il diabete insipido post-TNS ha una prevalenza 14-30% a seconda delle casistiche. Si può presentare in forma isolata (permanente o transitorio) o con pattern bi- o tri-fasico (come nella nostra paziente): in questo caso vi è una prima fase di diabete insipido che insorge tra la I e III giornata, che tipicamente dura 5-7 giorni, seguita da SIAD con insorgenza tipica in VII o VIII giornata (di durata variabile 2-14 gironi) ed infine lo sviluppo di una nuova fase di diabete insipido, spesso permanente o, più raramente, transitorio (1-3). L'eventuale risoluzione di questa terza fase solitamente è precoce (< 2 settimane), ma in alcuni casi, come quello riportato, può avvenire a

distanza di alcuni mesi, motivo per il quale può essere utile rivalutare il paziente a distanza di 6-12 mesi. Ad ottobre 2021, dopo breve sospensione della terapia con desmopressina, la paziente presentava un bilancio idrico che si avvicinava a quello pre-intervento ed una normale risposta al test con soluzione salina ipertonica 3% (v.n. copeptina > 4.9 pmol/L), elementi che mostrano quindi risoluzione del quadro di diabete insipido (risposta 4 errata). A conferma, nelle settimane successive al test la paziente ha mantenuto un normale bilancio idro-salino, con un output urinario stabile di circa 2.5-3 litri al giorno e assenza di nicturia.

La diagnosi di diabete insipido centrale si basa, in paziente che presenta poliuria (definita come valori di diuresi > 50 ml/kg/die) e polidipsia, sull'esecuzione del test con soluzione salina ipertonica NaCl 3%, che risulta diagnostico per valori di picco di copeptina  $\leq$  4.9 pmol/L (al raggiungimento di valori di Na >149 mEq/l, accuratezza diagnostica 97%) (4). Valori di copeptina maggiori, in presenza di sintomatologia, depongono per polidipsia psicogena. In alternativa al test con soluzione salina ipertonica 3%, è possibile utilizzare il test con Arginina (cut off di copeptina dopo 60 minuti dall'infusione di arginina: 3.8 pmol/L), che mantiene una elevata accuratezza diagnostica, è di più facile esecuzione e risulta meno gravoso per il paziente (4, 5). Infine, dati recenti mostrano che anche il test al glucagone potrà rappresentare in futuro una valida alternativa (6). In questa paziente, l'assenza di poliuria al momento del test con soluzione salina ipertonica NaCl 3% permette di escludere un quadro di polidipsia psicogena (risposta 3 errata). Il test inoltre non è in grado di distinguere le forme di diabete insipido parziale da quelle complete (risposta 1 errata).

#### Bibliografia di riferimento

1. Schreckinger M, Walker B, Knepper J, Hornyak M, Hong D, Kim J-M, Folbe A, Guthikonda M, Mittal S, Szerlip NJ. Post-operative diabetes insipidus after endoscopic transsphenoidal surgery. *Pituitary* 2013;16(4):445–451.
2. Loh JA, Verbalis JG. Diabetes insipidus as a complication after pituitary surgery. *Nat Rev Endocrinol* 2007;3(6):489–494.
3. Hensen J, Henig A, Fahlbusch R, Meyer M, Boehnert M, Buchfelder M. Prevalence, predictors and patterns of postoperative polyuria and hyponatraemia in the immediate course after transsphenoidal surgery for pituitary adenomas: Polyuria and hyponatraemia after transsphenoidal surgery. *Clinical Endocrinology* 1999;50(4):431–439.
4. Christ-Crain M, Winzeler B, Refardt J. Diagnosis and management of diabetes insipidus for the internist: an update. *J Intern Med* 2021;290(1):73–87.
5. Winzeler B, Cesana-Nigro N, Refardt J, Vogt DR, Imber C, Morin B, Popovic M, Steinmetz M, Sailer CO, Szinnai G, Chifu I, Fassnacht M, Christ-Crain M. Arginine-stimulated copeptin measurements in the differential diagnosis of diabetes insipidus: a prospective diagnostic study. *The Lancet* 2019;394(10198):587–595.
6. Atila C, Gaisl O, Vogt DR, Werlen L, Szinnai G, Christ-Crain M. Glucagon-stimulated copeptin measurements in the differential diagnosis of diabetes insipidus: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *European Journal of Endocrinology* 2022;187(1):65–74.

#### Autori

Dr.ssa Beatrice Mantovani, Dr. Emanuele Ferrante

Università degli Studi di Milano

UO Endocrinologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico di Milano

[beatrice.mantovani@unimi.it](mailto:beatrice.mantovani@unimi.it)

[emanuele.ferrante@policlinico.mi.it](mailto:emanuele.ferrante@policlinico.mi.it)