



QUIZ 267

One step at a time, one punch at a time, one test at a time!

Un pugile di 33 anni lamenta xerostomia, in assenza di xeroftalmia, persistente da 4 anni. Si associano sindrome poliurica-polidipsica (SPP) con bilancio idrico in pari (circa 7-10 L/die), nicturia e predilezione per bevande fredde.

Riferisce inoltre ripetuti screening reumatologici nel corso dell'ultimo anno (VES, ANA, ENA, reuma test, Ab anti-CCP, LAC), risultati negativi.

In anamnesi:

- non familiarità per patologie endocrinologiche
- non abitudine tabagica, né eccesso alcolico
- reumatismo articolare acuto in età pediatrica
- asma allergica in terapia al bisogno con antistaminici
- pregressa assunzione di steroidi anabolizzanti per circa due mesi

Ai controlli biochimici richiesti dal MMG e portati in visione in prima visita endocrinologica:

- Na 145 mmol/L, K 4,2 mmol/L, glicemia 86 mg/dl, creatinina 1,1 mg/dl, HCT 45,9%, TSH reflex 1,2 mUI/L, PS Ur 1,007 in assenza di glicosuria.

Obiettivamente peso 67 kg, statura 167 cm, parametri vitali di norma, mucose ipoidratate.

Si richiedevano pertanto i seguenti ulteriori accertamenti di approfondimento volti a indagare la causa della SPP:

- Ca tot 10 mg/dl, albumina 51 g/L, p-Osm 302 mOsm/kg, copeptina 1,4 pmol/L, u-Na 19 mmol/L, u-Osm 130 mOsm/kg.

In presenza di tali esiti, non dirimenti, veniva data indicazione a eseguire un test all'arginina (35 g in SF 0,9% 500 cc ev in 30 min) presso la nostra Divisione, con evidenza di copeptina plasmatica 3,9 pmol/L a 60 min. Un ulteriore test di conferma con salina ipertonica al 3%, registrava concentrazioni di copeptina pari a 4,4 pmol/L al raggiungimento di s-Na 151 mmol/L (su EGAv).

A completamento diagnostico, la RM ipotalamo-ipofisi con mdc risultava di norma, in presenza di funzionalità antero-ipofisaria conservata.

Sulla base degli esiti degli accertamenti eseguiti, e in particolare dei valori di copeptina riscontrati, quale è a tuo parere la diagnosi corretta?

1. *Diabete mellito*
2. *Diabete insipido nefrogenico*
3. *Polidipsia primaria*
4. *Diabete insipido centrale*

La risposta è la numero 4

Diabete insipido centrale

Perché

L'evidenza di SPP (diuresi >50 ml/kg/die e introito idrico >3 L/die) impone una diagnosi differenziale tra diabete insipido centrale (deficit di vasopressina-AVP), nefrogenico (resistenza all'AVP) e polidipsia primaria (PP). Questi disturbi sono infatti accomunati da un quadro clinico simile, caratterizzato da poliuria ipotonica (indicativamente $u\text{-Osm} <800$ mOsm/kg) e polidipsia, secondaria (ovvero compensatoria) o talora primaria [1].

I test diagnostici utili a tale scopo sono stati oggetto di numerosi studi volti a ponderarne l'accuratezza [2-5], in particolare dopo l'ingresso in commercio di affidabili metodiche di determinazione per i livelli plasmatici di copeptina (CT-proAVP). Questo glicopeptide di origine ipotalamica è infatti secreto in quantità equimolari con l'AVP ed il suo dosaggio è gravato da minore variabilità preanalitica.

Pertanto, tranne alcuni pazienti affetti da PP agevolmente inquadrabili in presenza di concomitanti iponatriemia e poliuria ipotoniche ($Na \leq 135$ mmol/L e $u\text{-Osm} \leq 280$ mOsm/kg), nei casi rimanenti è oggi indicata la determinazione basale dei livelli circolanti di copeptina.

Diversi studi hanno dimostrato come già valori basali $\geq 21,4$ pmol/L identifichino con ottima accuratezza i casi di resistenza all'AVP, rendendo superfluo un test di stimolo [2].

Il *gold standard* diagnostico nei casi rimanenti è rappresentato dal riscontro di copeptina $\leq 4,9$ pmol/L in presenza di ipertonicità plasmatica, documentata da natriemia ≥ 149 (sufficiente ≥ 147 in soggetti fragili) [3]. Se non presente basalmente, si può provocare tale condizione con somministrazione endovenosa di soluzione salina ipertonica al 3% secondo un protocollo ormai standardizzato (250 ml a bolo in 15 min, seguiti da infusione in continuo a 9 ml/kg/h con controlli seriati di natriemia su EGAv ogni 30 min). Questo test si è dimostrato nettamente più accurato di quello dell'assetamento, ma con potenziali effetti collaterali quali nausea e cefalea [3].

Pertanto, il test con arginina (0,5 g/kg, fino a massimo 40 g, in SF 0,9% 500 cc ev in 30 min con determinazione di copeptina a 60 min dall'avvio dell'infusione) [4] è stato recentemente proposto quale valutazione di prima linea in uno *stepwise approach*, che riserva l'ipertonica ai casi dubbi, oppure quando questa risulti controindicata (ad es., scompenso cardiaco cronico, cirrosi epatica, epilessia o gravidanza) [5].

La stimolazione con arginina (utilizzando l'originale cut-off di copeptina stimolata $\leq 3,8$ pmol/L) ha comunque mostrato, in uno studio condotto su una popolazione più ampia, un'accuratezza inferiore a quella del test con ipertonica (74,4% vs 95,6%) [5]. Tuttavia, utilizzando cut-off diversi (≤ 3 pmol/L e $>5,2$ pmol) si è ottenuta anche con il test all'arginina un'elevata specificità nella diagnosi di deficit di AVP e di PP, rispettivamente. Pertanto, gli esperti nel campo, consigliano che vengano sottoposti a test con ipertonica i pazienti con livelli di copeptina stimolati con arginina compresi tra i suddetti valori limite [5].

Nel nostro paziente, poi inquadrato come deficit di AVP isolato e potenzialmente secondario a traumatismi ripetuti, era già stata esclusa un'eventuale forma di resistenza periferica sulla base del solo prelievo basale di copeptina (1,4 pmol/L) (risposta n. 2. errata), ma non era stato raggiunto uno stimolo sufficiente in corso di test all'arginina per escludere con sicurezza una forma neurogena (3,9 pmol/L). Il successivo test all'ipertonica, in presenza di livelli di natriemia ≥ 149 mmol/L, ha invece chiarito la presenza di un'insufficiente capacità secretoria residua di AVP (copeptina 4,4 pmol/L), escludendo quindi la diagnosi di PP (risposta n. 3 errata). Infine, la diagnosi di diabete mellito risulta evidentemente non corretta sia per i livelli di glicemia basale di norma che per l'assenza di poliuria osmotica (risposta n. 1 errata).

Bibliografia di riferimento

1. Berton AM, Prencipe N, Varaldo E et al (2023) Test diagnostici per il diabete insipido: un aggiornamento. *L'Endocrinologo* 24, 593–600
2. Timper K, Fenske W, Kühn F et al (2015) Diagnostic accuracy of copeptin in the differential diagnosis of the polyuria-polydipsia syndrome: a prospective multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 100:2268–2274
3. Fenske W, Refardt J, Chifu I et al (2018) A copeptin-based approach in the diagnosis of diabetes insipidus. *N Engl J Med* 379:428–439
4. Winzeler B, Cesana-Nigro N, Refardt J et al (2019) Arginine stimulated copeptin measurements in the differential diagnosis of diabetes insipidus: a prospective diagnostic study. *Lancet* 394:587–595
5. Refardt J, Atila C, Chifu I et al (2023) Arginine or Hypertonic Saline-Stimulated Copeptin to Diagnose AVP Deficiency. *N Engl J Med* 389:1877-1887

AUTORI

Alessandro Maria Berton

S.C. Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo U., Dipartimento di Medicina Generale e Specialistica, A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino, Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Torino

alessandromaria.berton@unito.it

SIE Società Italiana di Endocrinologia ©Tutti i diritti riservati

Tutti i contenuti sono soggetti alle leggi sulla proprietà intellettuale e protetti da copyright e da diritti d'autore È vietata, senza il previo consenso scritto di SIE la riproduzione o la trasmissione, anche parziale, del materiale