

Centrální diabetes insipidus u dospělých osob – první příznak histiocytózy z Langerhansových buněk a Erdheimovy-Chesterovy choroby.

Popis tří případů a přehled literatury

Z. Adam¹, K. Balšíková², M. Krejčí¹, L. Pour¹, S. Štěpánková³, P. Svačina², M. Hermanová⁴, J. Vaníček⁵, P. Krupa⁵, J. Staníček⁶, R. Koukalová⁶, J. Neubauer⁷, A. Křivanová¹, J. Mayer¹, R. Hájek¹

¹ Interní hematologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.

² II. interní klinika Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny Brno, přednosta prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

³ Interní hepatogastroenterologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jan Lata, CSc.

⁴ I. patologicko-anatomický ústav Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny Brno, přednostka doc. MUDr. Markéta Hermanová, Ph.D.

⁵ Klinika zobrazovacích metod Lékařské fakulty MU a FN u sv. Anny Brno, přednosta doc. MUDr. Petr Krupa, CSc.

⁶ Oddělení PET CT Masarykova onkologického ústavu Brno, přednosta prim. MUDr. Karol Bolčák, Ph.D.

⁷ Radiologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Vlastimil A. Válek, CSc.

Souhrn: V dospělosti vzniklý centrální diabetes insipidus je velmi vzácný. U dospělých (na rozdíl od dětí) jsou častější příčinou zánětlivé procesy a infiltrace neoplazmiemi, které nevycházejí z nervové tkáně, než primární tumory vycházející z nervové tkáně. Vzácné histiocytární neoplazie (histiocytóza z Langerhansových buněk, xantogranulomatóza a Erdheimova-Chesterova choroba) mají speciální afinitu právě k hypotalamu a ke stopce hypofýzy, a to nejen u dětských forem histiocytóz, ale také u histiocytóz vzniklých v dospělosti. Popisujeme tři případy centrálního diabetes insipidus vzniklého v dospělosti. U dvou pacientů byl diabetes insipidus prvním projevem histiocytózy z Langerhansových buněk. U jednoho pacienta byl diabetes insipidus prvním projevem Erdheimovy-Chesterovy nemoci. MR zobrazení ve všech třech případech prokázalo patologický infiltrát a rozšíření stopky hypofýzy. V diferenciální diagnostice se osvědčilo PET-CT vyšetření, které buď na základě akumulace značené glukózy, či na základě CT zobrazení prokázalo další extrakraniální patologické změny. U 1. pacienta se histiocytóza z Langerhansových buněk ještě projevila infiltrací perianální krajiny s intenzivní kumulací fluorodeoxyglukózy (FDG) – SUV 8,6 a zánětlivým procesem v oblasti dásní, který byl neodlišitelný od paradontitidy. Histologie infiltrátu z perianální infiltrace prokázala histiocytózu z Langerhansových buněk. Po čtyřech cyklech 2-chlordeoxyadenosinu (5 mg/m² 5 dní po sobě) vymizela na MR zobrazení infiltrace stopky hypofýzy. U 2. pacienta PET-CT zobrazení prokázalo jen hraniční kumulaci FDG v ORL oblasti, ale současně provedené CT zobrazení prokázalo cystickou přestavbu plicního parenchymu a nodularity, korelující s obrazem plicní formy histiocytózy z Langerhansových buněk (LCH). Bronchoalveolární laváž prokázala zvýšený počet CD1a a S100 pozitivních elementů odpovídajících plicní formě LCH, která postihovala také stopku hypofýzy a vnější zvukovod. Ve 3. případě PET-CT prokázalo zvýšenou aktivitu v kostech dlouhých končetin a lopatě kosti kyčelní v blízkosti sakroiliakálního skloubení. Punkce ložiska v lopatě kosti pánevní prokázala infiltraci pěnímy histiocyty, imunohistochemicky odpovídající Erdheimově-Chesterově nemoci. Další zobrazovací vyšetření potvrdila i další znaky této nemoci. U tohoto pacienta byla provedena i punkce infiltrátu v hypofýze, diagnózu neobjasnila, ale způsobila vznik kompletního panhypopituitarizmu. Centrální diabetes insipidus v dospělosti může být prvním projevem zatím nepoznaného extrakraniálního onemocnění, v našem případě histiocytárních neoplazií a PET-CT má excelentní potenciál detekovat extrakraniální projevy nemoci. Proto by rizikovou biopsií infiltrátu stopky hypofýzy mělo vždy předcházet kompletní vyšetření cílené na odhalení extrakraniálních projevů nemoci, které mohou postihovat hypofýzu.

Klíčová slova: histiocytóza z Langerhansových buněk – Erdheimova-Chesterova choroba – diabetes insipidus centralis – PET-CT – 2-chlordeoxyadenosin – cladribin

Úvod

Centrální diabetes insipidus je vzácnou endokrinní poruchou, charakterizovanou polydipsií a polyurií s poruchou koncentrační schopnosti ledvin. Způsobuje dehydrataci, hypotenzi a někdy i synkopu [1,2].

Centrální diabetes insipidus je způsoben částečným nebo absolutním defi-

tem vazopresinu. Příčinou je destrukce neuronů v hypothalamicko-hypofyzární oblasti, které za fyziologických podmínek produkují vazopresin [3,4].

Dle rozsahu postižení neurohypofyzárních buněk lze rozlišit kompletní a parciální formu centrálního diabetes insipidus. Rozlišení dle klinických příznaků není příliš spolehlivé, velmi

orientačně lze říct, že při kompletním diabetes insipidus je diuréza kolem 15 až 20 l/den, při parciálním bývá diuréza menší, kolem 8–10 l/den. K rozlišení kompletní a parciální formy centrálního diabetes insipidus pomáhá výsledek koncentračního testu.

Etiologie centrálního diabetes insipidus je velmi různorodá (tab. 3). Dělí se

Central diabetes insipidus in adult patients – the first sign of Langerhans cell histiocytosis and Erdheim-Chester disease.**Three case studies and literature review**

Summary: Central diabetes insipidus with an onset in adulthood is very rare. Unlike in children, central diabetes insipidus in adults is more frequently caused by inflammatory processes and neoplastic infiltrations that do not originate from the neuronal tissue than primary neuronal tissue tumours. Rare histiocytic neoplasias (Langerhans cell histiocytosis, xanthogranulomatosis and Erdheim-Chester disease) have a specific affinity to hypothalamus and the pituitary stalk not only in paediatric patients but also when occurring in adults. We describe 3 cases of central diabetes insipidus with an onset in adulthood. Diabetes insipidus was the first sign of Langerhans cell histiocytosis in 2 patients, and it was the first sign of Erdheim-Chester disease in one patient. MR imaging showed pathological infiltration and dilated pituitary stalks in all 3 patients. PET-CT proved useful in differential diagnosis, showing further extracranial pathological changes either on the basis of significant glucose accumulation or on the basis of CT imaging. The Langerhans cell histiocytosis in the first patient has also manifested itself as an infiltration of the perianal area with intensive accumulation of fluorodeoxyglucose (FDG) – SUV 8.6 and gingival inflammation indistinguishable from parodontosis. Histology of the perianal infiltrate confirmed Langerhans cell histiocytosis. Infiltration of the pituitary stalk disappeared from the MR image after 4 cycles of 2-chlorodeoxyadenosin (5 mg/m² 5 consecutive days). The PET-CT of the 2nd patient showed only borderline accumulation of FDG in the ENT area, while simultaneously performed CT imaging showed cystic restructuring of the pulmonary parenchyma and nodulations consistent with pulmonary Langerhans cell histiocytosis. Bronchoalveolar lavage identified higher number of CD1 and S100 positive elements, consistent, once again, with pulmonary LCH also affecting pituitary stalk and ear canal. The PET-CT of the third patient showed increased activity in the long bones and ilium near the sacroiliac joint. Biopsy of the focus in the ilium confirmed foam histiocyte infiltration immunochemically corresponding to Erdheim-Chester disease. Additional imaging assessments revealed the presence of further signs of the disease. Pituitary infiltrate biopsy in this patient did not elucidate the diagnosis but resulted in complete panhypopituitarism. Central diabetes insipidus in adulthood might be the first sign of so far undiagnosed extracranial disease, in our case of histiocytic neoplasias, and PET-CT has an excellent potential to detect extracranial symptoms of these conditions. Therefore, the high-risk pituitary stalk infiltrate biopsy should always be preceded by comprehensive examination aimed at identification of extracranial manifestations of the pituitary gland diseases.

Key words: Langerhans cell histiocytosis – Erdheim-Chester disease – diabetes insipidus centralis – PET-CT – 2-chlorodeoxyadenosine – cladribine

na primární (vrozené) formy diabetes insipidus, manifestované již od raného dětství, a sekundární (získané) formy, které vznikají na podkladě různých patologických procesů v mozku a hypofýze. Idiopatický centrální diabetes insipidus nemá organický podklad, diagnostikuje se po vyloučení všech ostatních organických příčin.

Primární mozkové tumory jsou zodpovědné asi za 50 % případů centrálního diabetes insipidus u dětí a za 30 % u dospělých [5,6]. U dětí se uvádí, že asi 15 % případů centrálního diabetes insipidus je způsobeno histiocytózou z Langerhansových buněk [6]. Pro dospělé jsme podobný údaj v literatuře nenašli.

Moderní zobrazovací metody (MR i CT) mají klíčovou roli při detekci těchto procesů. MR mozku může identifikovat zesílení stopky hypofýzy, a dokonce v ní detekovat patologický signál. MR nálezy jsou však nespecifické. Diagnózu může ověřit pouze histologický rozbor tohoto infiltrátu. Získat však reprezentativní histologický vzorek ze stopky hypofýzy není jednoduché a bez rizika, a tak se v praxi doporučuje provést celkové vyšetření s cílem odhalit nemoc, která by mohla souviset s postižením hypofýzy, jak dále rozvedeme v diskuzi.

Cílem následujícího popisu 3 případů je upozornit na málo známou skutečnost, že příčinou centrálního diabetes insipidus může být maligní histiocytární onemocnění a že PET-CT může odhalit extrakraniální projevy ne-

moci, která způsobila centrální diabetes insipidus.

Popisy případů**Kazuistika 1 – muž, narozený roku 1973**

Muž, narozen roku 1973, měl jako první příznak nemoci diabetes insipidus v roce 2005 ve věku 27 let. Později byl zjištěn i hypogonadismus. Byl sledován na endokrinologickém oddělení FN u sv. Anny v Brně. Uvádíme pouze endokrinologické výsledky, ostatní laboratorní nálezy byly bez pozoruhodností. Osmolalita/S 282 mmol/kg, ionty/S – norma (výsledky jsou po terapii adiuretinem, výsledky bez terapie nejsou k dispozici). Testosteron 6,28 nmol/l (10,40–52,40), FSH 1,9 U/l (1,4–18,1), LH 1,9 U/l (1,5–9,3), ostatní hypofýzární hormony v normě.

Tab. 1. Zevní příčiny renálního diabetes insipidus.

Elektrolytové poruchy

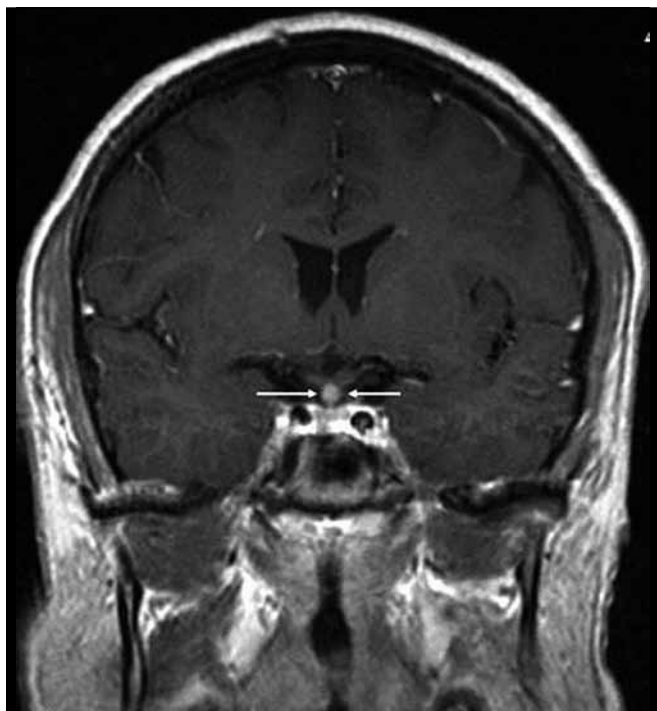
- hyperkalcemie
- hypokalemie

Léky

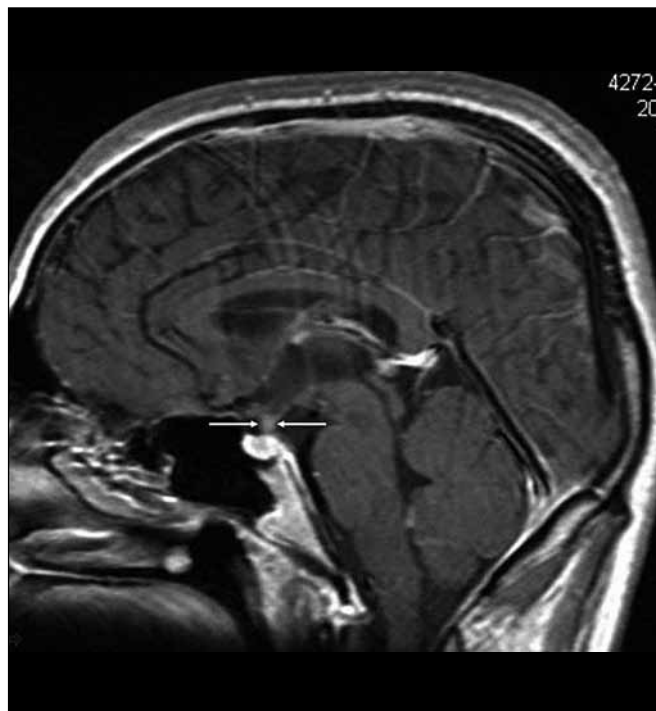
- lithium
- amphotericin
- demeklocyklin
- methoxyfluran

Tab. 2. Diferenciální diagnostika polyurie. Podle [8].

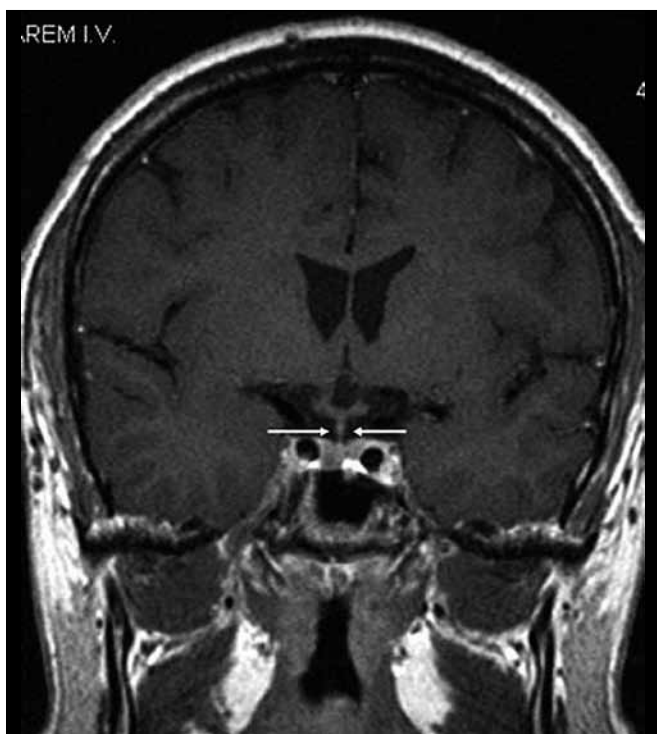
	Noční odnětí tekutin	Test s ADH
centrální DI	< 300 U-osm	> 350–600 U-osm
nefrogenní DI	< 300 U-osm	< 300 U-osm
psychogenní polydipsie	> 500 U-osm	> 500 U-osm
U-osm – osmolarita moče (mOsm/kg H ₂ O)		



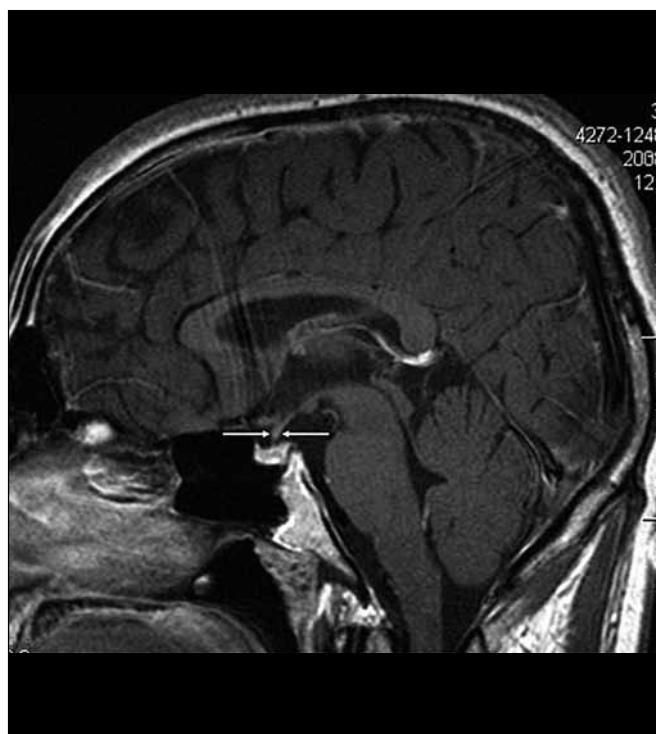
Obr. 1. Kulovité zbytnění, infiltrace stopky hypofýzy při Langerhansově histiocytóze, se syčením kontrastní látkou. Řez v koronární rovině, T1 vážený MR obraz po aplikaci k. l.



Obr. 2. Kulovité zbytnění, infiltrace stopky hypofýzy při Langerhansově histiocytóze, se syčením kontrastní látkou. Řez v sagitální rovině, T1 vážený MR obraz po aplikaci k. l.



Obr. 3. Stejná rovina vyšetření jako na obr. 1, ústup zbytnění stopky hypofýzy po léčbě Langerhansovy histiocytózy, v MR obraze ad normam.



Obr. 4. Stejná rovina vyšetření jako na obr. 2, ústup zbytnění stopky hypofýzy po léčbě Langerhansovy histiocytózy, v MR obraze ad normam.

Kortizol/S < 5,5 nmol/l (118,6–618),
ACTH < 10 pg/ml (0,0–46).

V březnu roku 2007 byla provedena
excise a histologické vyšetření verukózních

útvarů v perianální krajině a byla
potvrzena kožní forma LCH.

V rámci iniciačního stanovení rozsahu
postižení bylo v dubnu roku 2007 prove-

děno PET-CT vyšetření, které však vyjma
zvýšené aktivity v oblasti perianální
(SUV 8,6) nepotvrdilo další patologická
ložiska.

Provedená vyšetření potvrdila pouze infiltraci perianální oblasti s verukózními morfami kolem anu a postižení CNS. Vzhledem k mladému věku jsme měli podezření, že paradontitida bude souviset také s histiocytózou. Naše podezření na současné poškození gingivy touto nemocí nebylo potvrzeno, nebylo však provedeno histologické vyšetření dásní s cíleným barvením na CD1a pozitivní buňky. Bez tohoto cíleného vyšetření není tato forma postižení dásní diagnostikovatelná.

Vzhledem k tomu, že 2-chlordeoxyadenosin (2-CDA) prochází i do CNS v účinných koncentracích, byly podány 4 cykly 2-CDA a provedena radioterapie cílená na infiltraci perianální krajiny v dávce 20 Gy. Léčba byla ukončena v červenci roku 2007. Uvedené 4 cykly 2-CDA vedly k vymizení infiltrátu v oblasti stopky hypofýzy, jak potvrdily MR kontroly (obr. 1–4), ale sekrece anti-diuretického hormonu se neobnovila. Poškození této oblasti je zřejmě u pacienta nevratné. Při poslední kontrole v květnu roku 2009 je pacient 22 měsíců (rok a 10 měsíců) od ukončení léčby bez recidivy nemoci se zcela negativním PET-CT nálezem.

Kazuistika 2 – muž, narozený roku 1974

Muž, narozený roku 1974, byl až do roku 2007 zcela zdravý. Na podzim náhle začaly potíže – zvýšená žízeň a celková tělesná slabost, pro které byl vyšetřován v endokrinologické ambulanci FN u sv. Anny Brno a v prosinci roku 2007 byl diagnostikován parciální centrální diabetes insipidus a centrální hypogonadismus.

Uvádíme pouze endokrinologické výsledky, ostatní laboratorní nálezy byly bez pozoruhodností. Osmolalita/S 297 ... 296 mmol/kg, Na/S 142 ... 147 ... 145 ... 146 mmol/l (výsledky nejsou učebnicové, ale bude to asi tím, že se jednalo o parciální centrální diabetes insipidus). Testosteron 7,56 nmol/l (9,90–27,80), FSH 6,2 U/l (1,4–18,1), LH 5,6 U/l (1,5–9,3). Ostatní hypofyziální hormony v normě.

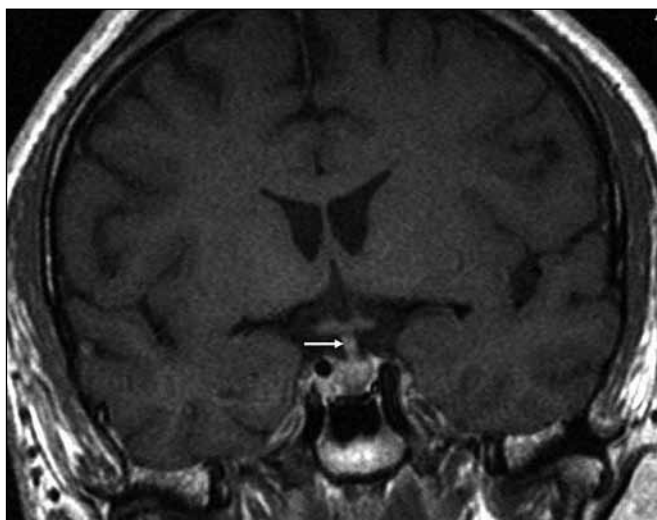
Při prvním MR vyšetření nebyl prokázán jednoznačný infiltrát v oblasti infundibula hypofýzy (obr. 5–7). Teprve kontrolní MR zobrazení, provedené o sedm měsíců později, prokázalo patologickou infiltraci (obr. 8, 9).

Dalším zdravotním problémem, který vznikl současně s diabetes insipidus, byl oboustranný výtok z uší. Byl ošetřován na ORL v místě bydliště

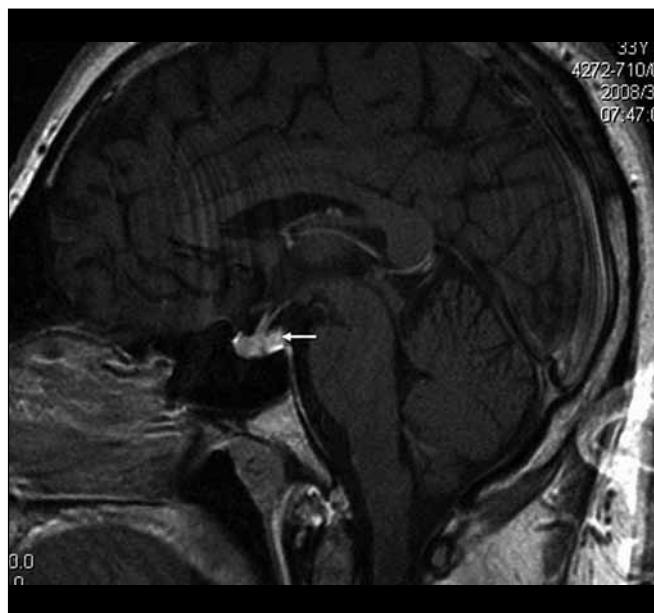
s diagnózou otitis externa, zatím bez histologického vyšetření, přičemž chronický zánět zevního zvukovodu je jedním z typických projevů histiocytózy z Langerhansových buněk.

V rámci diferenciálně diagnostické rozvahy byly hledány extrakraniální příznaky nemoci, které by mohly kauzálně souviset s diabetes insipidus, a proto bylo provedeno PET-CT vyšetření. Výsledek PET-CT nasměroval další diagnostický proces, a proto jej zde v celém rozsahu uvádíme.

CT zobrazení: V lokalitě infundibula náznak hypodenzního ložiska velikosti 1 cm. V maxilárních dutinách ohraničené hypodenzní struktury typu polypů do 2 cm. Na krku bez patologie. Oboustranně v plicním parenchymu převážně v horních lalocích a více na periferii jsou mnohočetné drobné cystické struktury různého tvaru, velikosti 0,5–0,9 mm, některé s poměrně dobře vyznačenou stěnou. Současně jsou patrné menší acinární opacity a okrsky zesíleného intersticia. Pleurální prostor bez výpotku, v mediastinu nejsou zvětšené uzliny, v pravém hilu uzliny do 1,1 cm. Hraniční šířka až lehce rozšířené pravé srdeční oddíly a truncus pulmonalis. Játra nezvětšená, jsou v nich



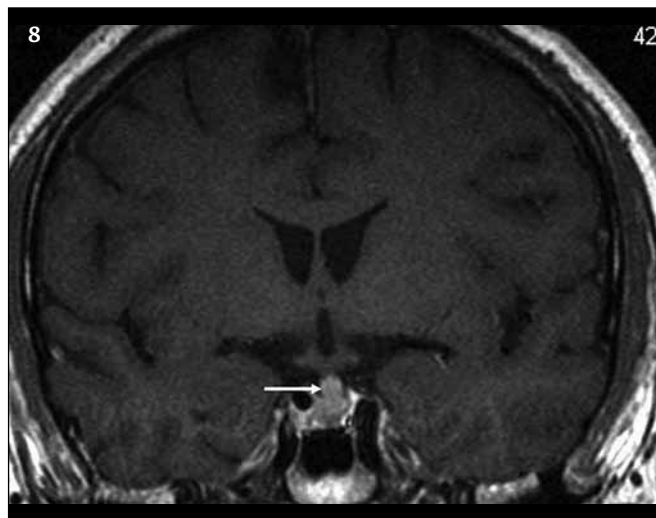
Obr. 5. Při MR vyšetření v březnu roku 2008 byla patrná absence normálního hypersignálu v T1 váženém obraze, obvykle patrná v oblasti neurohypofýzy, a ložiskové zbytnění tkáně zde. Stopka hypofýzy byla v té době normální. T1 vážený MR obraz po aplikaci kontrastní látky ukazuje spíše normální vzhled stopky hypofýzy, snad jen nepatrné sporné zesílení v koronární rovině v březnu roku 2008.



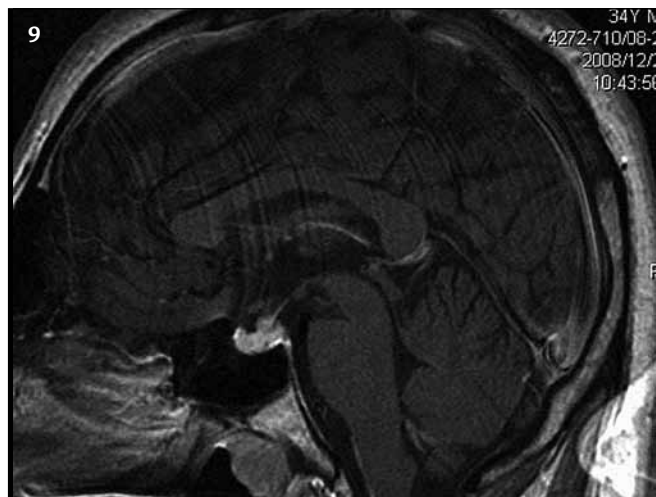
Obr. 6. MR vyšetření, T1 vážený obraz ukazuje sagitální rovinu téhož vyšetření. Je patrný rovněž normální vzhled stopky, chybí však normální hypersignální tkáň neurohypofýzy, na jejím místě je nejasný ložiskový infiltrát.



▲ Obr. 7. Ukazuje tentýž pohled v T2 váženém MR obraze a sagitální rovině jako na obr. 6.



▼ Obr. 8. Kontrolní MR vyšetření za 9 měsíců (T1 vážený MR obraz po aplikaci kontrastní látky – v koronární rovině), došlo prokazatelně k ložiskové infiltraci stopky hypofýzy a původní infiltrát v oblasti neurohypofýzy se mění, je jakoby lehce zmenšený. Čili ložisková infiltrace stopky se vytvořila v období mezi vyšetřeními.



► Obr. 9. Kontrolní MR vyšetření za 9 měsíců od prvního (T1 vážený MR obraz po aplikaci kontrastní látky – v sagitální rovině), kdy došlo prokazatelně k ložiskové infiltraci stopky hypofýzy a původní infiltrát v oblasti neurohypofýzy se mění, je jakoby lehce zmenšený. Čili ložisková infiltrace stopky se vytvořila v období mezi vyšetřeními.

3–4 drobné útvary, které imponují jako cysty, orgány v pánvi a lymfatické uzliny bez patologie. Na skeletu žádné strukturální změny. PET bez patologického ložiska, lehce zvýšená aktivita v oblasti nosohltanu, což nelze jednoznačně hodnotit.

Pro podezření na plicní formu histiocytózy z Langerhansových buněk odeslán na I. kliniku TRN 1. LF UK a VFN Praha, kde provedli bronchoalveolární laváž. V aspirované tekutině zjištěna zvýšená celková buněčnost a 10% CD1a a také S100 pozitivních elementů. Tento nálezní potvrdil histiocytózu z Langerhansových buněk.

Vzhledem k tomu, že jde o kombinované postižení CNS a plic, plánujeme zahájit léčbu 2-chlordeoxyadenosinem (2-CDA). Zatím však bylo zahájení léčby odloženo, protože mladý muž chce mít děti a stanovení diagnózy jej

zastihlo právě v době procesu in vitro fertilizace.

Tč. se alespoň po domluvě s ORL lékařem pokusíme upřesnit původ ušních potíží, průběh by odpovídal postižení této oblasti histiocytózou, ale je třeba histologické verifikace.

Kazuistika 3 – muž narozený roku 1965

Muž narozený roku 1965 byl až do roku 2004 (do svých 39 let) zcela zdravý. V roce 2004 byl zjištěn centrální diabetes insipidus. První CT vyšetření sice údajně neprokázalo infiltraci hypofýzy, ale v roce 2005 se objevila typická infiltrace infundibula hypofýzy. Uvádíme pouze endokrinologické výsledky: osmolalita 322 mmol/kg, Na 147 mmol/l. Moč: osmolalita 72 mmol/kg. Hypofyzární hormony při prvním vyšetření v normě. Následně byla provedena

biopsie stopky hypofýzy, jejíž výsledek byl nespecifický, navíc po biopsii došlo k rozvoji kompletního panhypopituitarismu s nutností substituční terapie.

Hormony: FSH 1,9 U/l (1,4–18,1), LH 2,1 U/l (1,5–9,3), testosteron 2,34 nmol/l (10,4–52,4), tyreotropin 1,17 mU/l (0,32–5,00), fT_4 7,71 pmol/l (9,14–23,81), kortizol ráno 110,3 nmol/l (118,6–618), adrenokortikotropin < 10,0 pg/ml (0,0–46), růstový hormon < 0,12 mU/l (0,28–22,10).

Jinak v následujících čtyřech letech při substituční léčbě žil zcela spokojeně a bez dalších příznaků nemoci. Teprve v roce 2008 se objevily nové příznaky nemoci – neurologické potíže s lehkou pravostrannou hemiparézou.

Výsledek PET-CT nasměroval další diagnostický proces, a proto jej zde v celém rozsahu uvádíme.

CT zobrazení: Zesílené měkkotkáňové struktury v levém maxilárním sinu, vzhledem ke sklerotickým změnám okolního skeletu suspektní infiltrace. Zřetelná sklerotizace mediální části levé jařmové kosti a suspektní přesah patologických změn na baze orbit. Plicní parenchym a mediastinum v normě, místy pleurální změny. V břiše zvýšení denzity perirenálního tuku, zneostření kontur ledvin, bez lymfadenopatie. Cirkulární zesílení stěny břišní aorty místy až na 8 mm, méně výrazný je nález na hrudní aortě a na společných ilických tepnách. Struktura skeletu je zřetelně nepravidelná, s nápadnými sklerotickými ložisky, místy v terénu prořídle struktury (zřetelné zesílené skeletu levé maxilární dutiny a jařmové kosti vlevo, hlavic obou humerů a těla obratle Th₄, obou lopat kyčelních, vlevo v blízkosti sakroiliakálního skloubení, levé kosti stydké, levé sedací kosti). Je výrazné postižení skeletu obou dolních končetin, výrazně nepravidelná, převážně sklerotická struktura diafýz dlouhých kostí dolních končetin. FDG-PET sken prokázal difuzně zvýšenou aktivitou fluorodeoxyglukózy (FDG) v místech CT strukturálních změn skeletu (levá maxila – SUV 8,9; Th₄ – SUV 2,6; strop acetabula – SUV 3,0; sakroiliakální spojení – SUV 2,4; trochanter vpravo – SUV 3,8. Zvýšená kumulace FDG také v zesílených stěnách hrudní a bederní aorty.

Zvýšená kumulace v dlouhých kostech a na pánvi byla zřetelná i při scintigrafii skeletu technecium pyrofosfátem. Trepanobiopsie ložiska v lopatě kosti pánevní prokázala přítomnost pěnítych histiocytů s expresí CD antigenů odpovídající Erdheimově-Chesterově nemoci.

V tomto případě se však později objevily i další infiltrace v mozku. K nám byl poslán z endokrinologie pro suspektní LCH. Všechny výsledky (zobrazení skeletu s typickou zvýšenou aktivitou techneciumpyrofosfátu v dlouhých kostech a zřetelným zesílením kortikalis na RTG snímcích, fibrotické změny v retroperitoneu, nález pěnítych his-

tiocytů – foamy histiocytes – v kostní dřeni) odpovídaly Erdheimově-Chesterově nemoci, o níž jsme již referovali.

Opět jsme zvolili vstupně sběr hemopoetických kmenových buněk z periferní krve po stimulačním režimu cyklofosamid + etoposid a zahájili léčbu 2-chlordeoxyadenosin (2-CDA), zpočátku v monoterapii 5 mg/m² s.c. 5 dní po sobě, po 3. cyklu bylo provedeno kontrolní MR zobrazení. Vzhledem k tomu, že pouze jedno ložisko v mozku regredovalo a ostatní zůstala beze změny, byla pro další tři cykly použita kombinace uvedené dávky CDA + 300 mg cyklofosmidu a 24 mg dexamazonu i.v. po 5 dní. Efekt této modifikace zatím čeká na zhodnocení. Dle pacienta je menší slabost pravostranných končetin. Jedenkrát měsíčně je aplikován zoledronát.

Diskuze

Diferenciální diagnostika centrálního diabetes insipidus, nefrogenního diabetes insipidus a psychogenní polyurie

U člověka je antidiuretickým hormonem arginin-vazopresin. V přítomnosti ADH jsou sběrné kanálky nefronu propustné pro vodu a může se uplatnit osmotický tlakový gradient mezi intersticiem dřene ledviny se zvýšenou osmolalitou a hypoosmolární tekutinou ve sběrných kanálkách. Účinek vazopresinu je v ledvinách zprostředkován V2 receptorem. Komplex ADH s V2 receptorem aktivuje přeměnu ATP na cAMP, který vede ve finále k aktivaci vodního kanálu aquaporinu 2 (AQP 2), zajišťujícího rychlý průnik vody [7].

Nefrogenní diabetes insipidus se projevuje necitlivostí či sníženou citlivostí distálního úseku nefronu na ADH. Nemoc se tedy projevuje vodní polyurií, která nereaguje na ADH, resp. DDAVP. Vrozené formy se manifestují v raném dětském věku. Získaná forma vzniká na podkladě postižení tubulárních buněk. Možné příčiny jsou některá farmaka a dále patologické stavy elektrolytového metabolismu (tab. 1). Většinou se ale nejedná o izolovanou poruchu citli-

vosti tubulárních buněk na ADH, nýbrž o součást širší tubulární dysfunkce typu např. Fanconiho syndromu.

Lithium se hromadí v tubulárních buňkách sběrných kanálků a snižuje účinnost ADH patrně snížením exprese aquaporinu 2. Snížením exprese AQP2 se vysvětluje i vznik nefrogenního diabetes insipidus při hypokalemii. Při léčbě nefrogenního diabetes insipidus se zkouší thiazidová diuretika a omezený přísun soli. Principem je zmenšit objem ECT, a tím zvýšit tubulární resorpci sodíku a vody v proximálním tubulu. V této části tubulu není resorpce vody závislá na ADH.

U centrální formy diabetes insipidus je nutno odlišit **psychogenní (primární) polydipsii**, která je způsobena velkým příjmem vody a fyziologickým potlačením produkce ADH. Jedinci s psychogenní polydipsií nemívají známky dehydratace. Sérová osmolarita a koncentrace Na v séru bývá v normě nebo na dolní hranici normy a tito jedinci jsou schopni vytvářet moč, jejíž osmolarita převyšuje osmolaritu séra.

Funkční testy, které se používají v diferenciální diagnostice, jsou jednak noční odnětí tekutin na 12 hod a jednak test s exogenním podáním ADH. Obvykle používáme DDAVP v dávce 10 µg intranazálně (dvě kapky do každého nosního průduchu), ev. 4 µg intramuskulárně. V obou typech testů se měří a porovnává U-osm (tab. 2). Test s nočním odnětím tekutin provádíme jen u jedinců, jejichž 24hodinová diuréza nepřesahuje 5 litrů, abychom nezpůsobili iatrogenní dehydrataci [8,9].

Histopatologické složení hypofýzy

Hypofýza je uložena v tureckém sedle a sestává z předního laloku – adeno-hypofýzy a zadního laloku – neurohypofýzy. Adenohypofýza je epiteliálního původu, vzniká vzestupem orgánového základu ze stropu hltanu (z Rathkeho výchlípků). Stopka hypofýzy vzniká z ventromediálního hypotalamu a je vlastně výběžkem hypotalamu. Adenohypofýza se vyznačuje acinárním uspořádáním, jednotlivé buněčné typy jsou

definovány na základě hormonální produkce: buňky somatotropní, kortikotropní, tyreotropní, laktotropní a gonadotropní.

Neurohypofýza je neuroektodermálního původu, je tvořená specializovanou nervovou tkání sestávající z modifikovaných gliových buněk označovaných jako pituicyty a z axonálních zakončení hypotalamohypofyzárních drah z neuronů supraoptických a paraventriculárních jader hypotalamu produkujících oxytocin a vazopresin, které jsou axonálním transportem nesené na místo sekrece, tj. do neurohypofýzy.

Nejčastějšími hypofyzárními tumory jsou adenomy hypofýzy představující benigní epitelové nádory adenohypofýzy. Karcinomy adenohypofýzy jsou velmi vzácné. V neurohypofýze se vzácně vyskytují gangliocyty, low grade astrocytomy neurohypofýzy, tzv. pituicytomy a histogeneticky nejasné nádory z granulárních buněk.

Z extrakraniálních nádorových chorob mají histiocytární choroby speciální afinitu k hypotalamu a hypofýze. Nejčastější to bývá histiocytóza z Langerhansových buněk u dětí, méně často je tomu u dospělých a zcela výjimečně i další vzácné histiocytární choroby infiltrují hypotalamus a stopku hypofýzy – Erdheimova-Chesterova choroba a xantogranulom (tab. 3).

Zobrazení normální stopky hypofýzy a patologické nálezy

Normální stopka hypofýzy se nálevkovitě zužuje, v úrovni chiasma opticum měří kolem 3 mm a při vyústění do hypofýzy jen 1–2 mm. Intenzita signálu z normální stopky hypofýzy v T1 váženém MR obraze je obvykle nižší než u chiasma opticum a nižší než u neurohypofýzy. Stopka nemá vyvinutou hematocelickou bariéru a má relativně vysoký signál v T1 váženém obraze. Deviace infundibula může být fyziologická, nemusí tedy vždy znamenat patologii. Normálně je v T1 váženém MR obraze hyperintenzní signál zadního laloku hypofýzy – neurohypofýzy, předpokládá se, že je to způsobeno neurosekrečními

Tab. 3. Příčiny centrálního diabetu insipidus. Volně upraveno dle [93].

tumory adenohypofýzy

- adenom hypofýzy
- karcinom hypofýzy

tumory neurohypofýzy

- gangliocytom
- astrocytom neurohypofýzy (pituicytom)
- nádor z granulárních buněk

tumory nehypofyzárního původu v této oblasti

- kraniofaryngeom
- meningeom
- chordom a chondrom
- nádory z germinálních buněk
- histiocytární choroby:
 - a) histiocytóza z Langerhansových buněk
 - b) Erdheimova-Chesterova choroba
 - c) xantogranulomatóza

- metastázy solidních nádorů
- lymfomy s postižením CNS
- leukemie s infiltrací CNS

cystická ložiska

- cysta Rathkeho výchlípky
- arachnoideální cysty
- epidermoidní/dermoidní cysty

zánětlivé choroby s autoimunitní komponentou

- lymfocytická hypofyzitida (nemoc častější u žen a spojená i s jinými autoimunitními chorobami – lupus apod.)

granulomatózní zánětlivé choroby

- granulomatózní hypofyzitida (idiopatická)
- neurosarkoidóza (obvykle přítomné i extrakraniální projevy)
- Wegenerova granulomatóza

granuly vazopresinu a lipoidními částicemi (lysozomy) v pituicytech, které jsou uloženy převážně v neurohypofýze.

Nejčastějším MR nálezem u nemocných s centrálním diabetes insipidus, nezávisle na histologickém typu infiltrátu, je ztráta fyziologického hyperintenzivního signálu z oblasti neurohypofýzy v T1 váženém obraze, zesílení a infiltrace stopky hypofýzy a případně hypotalamická patologická ložiska [10,11]. Tento nález však bývá popisován také u germinomů [12–18].

Možné příčiny centrálního diabetu insipidus

Primární CNS tumory a diseminace extracerebrálních neoplazií

Choroby, které mohou způsobit centrální diabetes insipidus a vést k zesílení stopky hypofýzy, uvádíme v tab. 3. U dětí tvoří primární mozkové tumory asi 50 % případů centrálního diabetu insipidus, u dospělých je tento počet podstatně nižší, maximálně 30 % [18–28]. U dětí mohou být příčinou také vrozené malformace CNS [29,30].

Oproti dětské populaci jsou však u dospělých častější případy, kdy primární extrakraniální maligní choroba metastazuje do CNS a způsobí cent-

rální diabetes insipidus. Opakovaně tyto případy byly popsány u karcinomu prsu [31–35], karcinomu plic [36–38] a také u karcinomu ledviny [34,39] a u medulárního karcinomu štítné žlázy [40]. V CNS, a tedy i v oblasti hypofýzy jak u dětí, tak u dospělých se mohou vyskytnout germinální tumory [41].

Ale i maligní lymfomy a leukemie občas při diseminaci způsobí centrální diabetes insipidus [42–46] a zcela výjimečně i plazmocytom [47].

Afinita histiocytárních chorob k hypotalamu a stopce hypofýzy

Poměrný výskyt diabetu insipidus u pacientů s lymfomy a leukemiemi je však podstatně nižší než poměrný výskyt centrálního diabetu insipidus u pacientů s histiocytárními chorobami, které mají zatím nevysvětleně vysokou afinitu k hypotalamu a ke stopce hypofýzy. Centrální diabetes insipidus je dominujícím příznakem formy histiocytózy z Langerhansových buněk. Tuto formu starší literatura nazývala Handova-Schüllerova-Christianova nemoc (tab. 4). Učebnice tuto formu nemoci přiřazují dětskému věku, protože v tomto věku je mnohem častější než u dospělých [48–50]. Centrální diabetes insipi-

Tab. 4. Klasické formy histiocytózy z Langerhansových buněk.

Nemoc Lettererova-Siweho

Vzniká obvykle v raném věku, do 2 let.

Vyznačuje se postižením kůže a sliznic až generalizovaným exantémem, otoky, generalizovanou lymfadenopatií, anémií, někdy pancytopenií, postižením jater, sleziny i plic, střeva a někdy lytickými kostními ložisky.

Nemoc Handova-Schüllerova-Christianova

Je typická pro věk 2–6 let.

Je charakterizována následující triádou:

- 1) polyurie – diabetes insipidus
- 2) exoftalmus a retroorbitální infiltráty
- 3) lytické defekty plochých kostí

Mohou však být i kožní projevy jako u předchozí formy.

Infiltrace hypotalamické pituitární oblasti LCH granulomy způsobuje nejen diabetes insipidus, ale také deficit hormonů předního laloku hypofýzy. Častý je deficit růstového hormonu a v těchto případech se jeho substituce považuje za vhodnou. Nemoc, i když vyléčená, může mít trvalé neuropsychické důsledky v dospělosti: snížení intelektu, obtížné učení, horší výsledky ve škole, emoční poruchy. Proto musí být všichni nemocní s diabetes insipidus komplexně vyšetřeni a sledováni endokrinologem.

Eozinofilní kostní granulom

dospělý věk, starší děti

izolované jedno nebo i více kostních lytických ložisek

dus se může objevit jako první příznak histiocytózy z Langerhansových buněk i u dospělých, jak je patrné z popisovaných případů i citované literatury [22,51–58]. Infiltrace stopky hypofýzy někdy je na MR zobrazení zřetelná ihned zpočátku nemoci, jindy se infiltrát stopky hypofýzy odhalí až při kontrolním vyšetření po určitém čase od prvních příznaků centrálního diabetes insipidus [59–65].

Erdheimova-Chesterova nemoc patří do skupiny xantogranulomatózních histiocytóz, pro které jsou typické pění histiocyty. I tato skupina histiocytárních chorob může postihnout CNS a opět je zde zřetelná afinita k hypotalamu a stopce hypofýzy [66–71].

Autoimunitní příčiny centrálního diabetes insipidus

Z oblasti autoimunitních chorob může stopku hypofýzy a hypofýzu poškodit lymfocytární hypofýsitis, jejíž první projev může být diabetes insipidus [65,72–77] nebo diabetes insipidus následkem protilátek proti vazopresinu [12]. U autoimunitní etiologie je častá koincidence s jinými autoimunitními chorobami.

Granulomatózní choroby způsobující centrální diabetes insipidus

Výjimečným procesem, který může také poškodit hypofýzu, je fibromatóza [78].

Také granulomatózní choroby se mohou projevit diabetes insipidus, v první řadě je nutno zmínit sarkoidózu, přičemž výjimečně může být diabetes insipidus prvním příznakem této nemoci [79–83]. Méně publikací je o diabetes insipidus ve spojení s Wegenerovou granulomatózou [84,85], a dokonce i s granulomatózní vaskulitidou Churgova-Straussova typu [86]. Z granulomatózních chorob je dále třeba zmínit i TBC.

Poškození mozku traumatem, zánětem a dalšími příčinami, které způsobí centrální diabetes insipidus
Z dalších příčin vedoucích k centrálnímu diabetes insipidus lze uvést záněty mozku (encefalitidy, meningitidy). Nežádka vzniká centrální diabetes insipidus po úrazech a traumatech mozku. Při traumatickém původu jsou obvykle zřetelné tři fáze. Počáteční polyurie, která trvá několik hodin až dnů, je následována normalizací díky uvolnění ADH z poškozené tkáně a pak následuje trvalý diabetes insipidus, jehož úplnost závisí na rozsahu poškození tkáně.

Po chirurgickém odstranění supraselárních tumorů nebo po transsfenoidálním hypofýzektomii vzniká pooperační centrální diabetes insipidus až u 20 % nemocných (taktéž může mít třífázový průběh jako kraniotraumat). Nelze opomenout ani vaskulární etiologii (aneuryzma, mozkový infarkt, kr-

vácení do centrálního mozkového systému, Sheehanův syndrom) a syndrom prázdné selly [87,88].

Termín idiopatický diabetes insipidus se používá pro případy, kdy během pěti let sledování a vyšetřování není prokázána žádná z výše uvedených příčin centrálního diabetes insipidus.

Diferenciálně diagnostický postup

Příčiny diabetes insipidus mohou být tedy velmi pestré. Standardním postupem je v první linii MR zobrazení mozku se zaměřením na hypotalamus, infundibulum a stopku hypofýzy. Pokud se najde patologický infiltrát, je vždy zásadní zahájit pátrání, zda nejsou přítomny extrakraniální příznaky některého z výše uvedených onemocnění, které může způsobit postižení hypofýzy. Signifikantní zesílení stopky hypofýzy může být považováno za relativní indikaci k provedení biopsie a k histologickému ověření procesu. Provedení biopsie však není bez rizika, jak nakonec můžeme ilustrovat na 3. pacientovi, u něhož se po biopsii stopky hypofýzy rozvinul kompletní panhypopituitarismus, aniž by tento proces vedl ke stanovení diagnózy. Komplikace při tomto zákroku jsou popisovány jinými autory [89–92].

Proto považujeme za vhodnější pečlivé kompletní vyšetření s cílem detekovat extrakraniální projevy nemoci, které vedly k rozšíření stopky hypofýzy.

U našich nemocných chceme vyzvednout přínos PET-CT vyšetření, které ve všech třech případech signalizovalo přítomnost patologického extrakraniálního procesu v těle, jehož histologické vyšetření pak vedlo ke stanovení diagnózy. V prvním případě byla aktivita fluorodeoxyglukózy vysoká v pouze v oblasti perianální (SUV 8,6), kde byl i makroskopicky zřetelný patologický infiltrát, jehož histologie prokázala histiocytózu z Langerhansových buněk, jiné ložisko této nemoci nebylo v těle doposud odhaleno. Ve druhém případně PET-CT metodou CT zobrazilo patologickou strukturu plic, typicky odpovídající plicní formě histiocytózy u Langerhansových buněk. Následná bronchoalveolární laváž pak potvrdila diagnózu. Kumulace fluorodeoxyglukózy nedosahovala jednoznačně patologických hodnot, ale vyšší kumulace byla v oblasti nazofaryngu. Zda tato hraničně zvýšená kumulace FDG odpovídá zánětu nebo infiltraci ORL oblasti, ukáží další vyšetření. Připomínáme, že tento pacienta má diagnózu otitis externa s výtokem z obou uší a tyto potíže začaly ve stejnou dobu jako diabetes insipidus. Ve 3. případě PET-CT zobrazilo četné patologické odchylky, mimo jiné i změny kostní struktury a zvýšené vychytávání glukózy v oblastech s patologickou změněnou kostní strukturou. Punkce lopaty kosti kyčelní trepanobiopsií a histologické vyšetření vzorku prokázalo patologickou infiltraci penitými histiocyty.

Závěr pro praxi

Považuje celotělové PET-CT vyšetření optimální postup při nálezu centrálního diabetes insipidus a infiltrace v oblasti stopky hypofýzy, hypofýzy či hypotalamu. PET-CT může prokázat extrakraniální manifestaci nemoci. Odběr vzorku z extrakraniálního patologického ložiska k histologickému vyšetření může stanovit diagnózu, a tedy i příčinu diabetes insipidus.

Tato práce vznikla a byla podporována v rámci projektu MŠMT: LC 06027 a VZ 0021622434.

Literatura

1. Dufka A, Šálek T. Recidivující synkopa jako vedoucí symptom u parciálního centrálního diabetes insipidus. *Interní Med* 2007; 4: 195–197.
2. Votava F. Diferenciální diagnostika polyurie a polydipsie. *Čes Slov Pediatr* 2001; 56: 655–659.
3. Loh JA, Verbalis JG. Disorders of water and salt metabolism associated with pituitary disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; 37: 213–234.
4. Müssig K, Beschoner R. Rare differential diagnosis of diabetes insipidus. *Dtsch Med Wochenschr* 2008; 133: 2159–2160.
5. Saborio P, Tipton GA, Chan JC. Diabetes insipidus. *Pediatr Rev* 2000; 21: 122–129.
6. Hamilton BE, Salzman KL, Osborn AG. Anatomic and pathologic spectrum of pituitary infundibulum lesions. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188: W223–W232.
7. Reeves WB, Bichet DG, Andreoli TE. Posterior pituitary and water metabolism. In: Wilson JD (ed). *William's Textbook of Endocrinology*. 9th ed. Philadelphia: W.B. Saunders 1998.
8. Tesař V, Schück O, Teplan V. *Klinická nefrologie*. Praha: Grada 2006.
9. Schück O. Poruchy metabolismu vody a elektrolytů v klinické praxi. Praha: Grada 2000.
10. Prosch H, Grois N, Prayer D et al. Central diabetes insipidus as presenting symptom of Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 43: 594–599.
11. Grois N, Prayer D, Prosch H et al. Course and clinical impact of magnetic resonance imaging findings in diabetes insipidus associated with Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 43: 59–65.
12. Maghnie M, Ghirardello S, De Bellis A et al. Idiopathic central diabetes insipidus in children and young adults is commonly associated with vasopressin-cell antibodies and markers of autoimmunity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65: 470–478.
13. Czernichow P, Garel C, Léger J. Thickening of pituitary stalk on magnetic resonance imaging in children with diabetes insipidus. *Horm Res* 2000; 53 (Suppl 3): 61–64.
14. Roberts CC, Banks KP, Hesselink JR et al. Imaging of the pineal region and spine: self-assessment module. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 186 (Suppl 3): S224–S226.
15. Samarasinghe S, Vokes T. Diabetes insipidus. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006; 6 (Suppl 9): S63–S74.
16. Sheen KC, Chang CC, Chang TC et al. Thickened pituitary stalk with central diabetes insipidus: report of 3 cases. *J Formos Med Assoc* 2001; 100: 198–204.
17. Varan A, Cila A, Akyüz C et al. Radiological evaluation of patients with pituitary langerhans cell histiocytosis at diagnosis and at follow-up. *Pediatr Hematol Oncol* 2008; 25: 567–574.
18. Liška J. Klinické a hormonální nálezy u 27 dětí s centrálním diabetes insipidem. *Vox Pediatr* 2007; 7: 36–37.
19. Sinayová M, Kúsek M, Dorička A. Diabetes insipidus ako první příznaky panhypopituitarismu. *Čs Pediatr* 2007; 62: 341.
20. Gomboš V, Semanová Z, Rosenberger J et al. Mikroadenom hypofýzy s klinickým obrazem hypopituitarismu a diabetes insipidus komplikovaný akutnou renální insuficiencí. *Aktuality v nefrologii* 2007; 13: 164.
21. Prosch H, Grois N, Böklerink J et al. Central diabetes insipidus: Is it Langerhans cell histiocytosis of the pituitary stalk? A diagnostic pitfall. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46: 363–366.
22. Demareel P, Van Gool S. Paediatric neuroradiological aspects of Langerhans cell histiocytosis. *Neuroradiology* 2008; 50: 85–92.
23. Ghirardello S, Garrè ML, Rossi A et al. The diagnosis of children with central diabetes insipidus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007; 20: 359–375.
24. Ghirardello S, Malattia C, Scagnelli P et al. Current perspective on the pathogenesis of central diabetes insipidus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005; 18: 631–645.
25. Scheithauer BW, Kovacs K, Horvath E et al. Pituitary blastoma. *Acta Neuropathol* 2008; 116: 657–666.
26. Yap L, Crooks D, Warnke P. Low grade astrocytoma of the pituitary stalk. *Acta Neurochir (Wien)* 2007; 149: 307–311.
27. Zachariah S, Byrne P, Hyer S. Adult-onset diabetes insipidus caused by congenital midline brain abnormalities. *Br J Hosp Med (Lond)* 2008; 69: 227.
28. Zhang HW, Sun W, Yang J et al. Diagnosis and treatment of pituitary microadenoma: report of 80 cases. *Neurol Res* 2008; 30: 587–593.
29. Vosáhl J, Kolská M, Lebl J. Diabetes insipidus u chlapce s vrozenou anomálií CNS. *Diabet Metabol Endokrin Výž* 2001; 4: 47.
30. Mohn A, Fahlbusch R, Dörr HG. Panhypopituitarismus associated with diabetes insipidus in a girl with suprasellar arachnoid cyst. *Horm Res* 1999; 52: 35–38.
31. Bobilev D, Shelef I, Lavrenkov K et al. Diabetes insipidus caused by isolated intracranial metastases in patient with breast cancer. *J Neurooncol* 2005; 73: 39–42.
32. Sturm I, Kirschke S, Krah D et al. Panhypopituitarism in a patient with breast cancer. *Onkologie* 2004; 27: 480–482.
33. Dogan M, Karakilic E, Zorlu F et al. Breast cancer with diabetes insipidus. *Exp Oncol* 2008; 30: 324–326.

34. Gołkowski F, Trofimiuk M, Czepko R et al. Two rare cases of pituitary metastases from breast and kidney cancers. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007; 115: 537–540.
35. Lin CS, Lin SH, Chiang YH et al. Diabetes insipidus revealing an isolated pituitary stalk metastasis of breast cancer. *Eur J Neurol* 2007; 14: e11–e12.
36. Alacacioglu A, Oztup I, Fidan F et al. Diabetes insipidus caused by pituitary gland metastasis accompanied by iris metastasis of small cell lung cancer: case presentation and review of the literature. *Tumori* 2008; 94: 765–768.
37. Guillén Ponce C, Garrido López MP, Molina Garrido MJ et al. Panhypopituitarism as first manifestation of a lung cancer. *Clin Transl Oncol* 2007; 9: 53–55.
38. Harzallah L, Migaw H, Harzallah F et al. Diabetes insipidus and panhypopituitarism revealing pituitary metastasis of small cell lung carcinoma: a case report. *Ann Endocrinol (Paris)* 2005; 66: 117–120.
39. Gopan T, Toms SA, Prayson RA et al. Symptomatic pituitary metastases from renal cell carcinoma. *Pituitary* 2007; 10: 251–259.
40. Williams MD, Asa SL, Fuller GN. Medullary thyroid carcinoma metastatic to the pituitary gland: an unusual site of metastasis. *Ann Diagn Pathol* 2008; 12: 199–203.
41. Crawford JR, Santi MR, Vezina G et al. CNS germ cell tumor (CNSGCT) of childhood: presentation and delayed diagnosis. *Neurology* 2007; 68: 1668–1673.
42. Megan Ogilvie C, Payne S, Evanson J et al. Lymphoma metastasizing to the pituitary: an unusual presentation of a treatable disease. *Pituitary* 2005; 8: 139–146.
43. Kozáková D, Machálek K, Brtko P et al. Primary B-cell pituitary lymphoma of the Burkitt type: case report of the rare clinic entity with typical clinical presentation. *Čas Lék Čes* 2008; 147: 569–573.
44. Chang ET, Ju SC, Lee KF et al. Central diabetes insipidus and monosomy 7 in myeloid crisis of chronic myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 2006; 47: 1407–1408.
45. Otróck ZK, Salti I, Merheb M et al. Diabetes insipidus and thrombocytosis as the presenting symptoms of acute myeloblastic leukemia with monosomy 7. *Am J Hematol* 2006; 81: 152–153.
46. Piccin A, Raimondi R, Laspina S et al. Erythroleukaemia, diabetes insipidus and hypophyseal damage: Two case reports. *Leuk Res* 2007; 31: 1135–1139.
47. Sinnott BP, Hatipoglu B, Sarne DH. Intracellular plasmacytoma presenting as a non-functional invasive pituitary macroadenoma: case report & literature review. *Pituitary* 2006; 9: 65–72.
48. Mottl H, Koutecký J, Ganevová M. Strategie léčby histiocytózy z Langerhansových buněk u dětí. *Čes Slov Pediatr* 1994; 49: 81.
49. Mottl H, Mracek J, Kabelka Z et al. Histiocytóza z Langerhansových buněk u dětí. *Čs Pediatr* 1992; 47: 530–533.
50. Mottl H, Starý J. Histiocytóza z Langerhansových buněk u dětí – klinická diagnostika a současná léčba. *Čes Slov Pediatr* 2007; 62: 220–225.
51. D'Ambrosio N, Soohoo S, Warshall C et al. Craniofacial and intracranial manifestations of langerhans cell histiocytosis: report of findings in 100 patients. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 191: 589–597.
52. Grois N, Pötschger U, Prosch H et al. Risk factors for diabetes insipidus in langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46: 228–233.
53. Horn EM, Coons SW, Spetzler RF et al. Isolated Langerhans cell histiocytosis of the infundibulum presenting with fulminant diabetes insipidus. *Childs Nerv Syst* 2006; 22: 542–544.
54. Mahnel R, Tan KH, Fahlbusch R et al. Problems in differential diagnosis of non Langerhans cell histiocytosis with pituitary involvement: case report and review of literature. *Endocr Pathol* 2002; 13: 361–368.
55. Amato MC, Elias LL, Elias J et al. Endocrine disorders in pediatric – onset Langerhans Cell Histiocytosis. *Horm Metab Res* 2006; 38: 746–751.
56. Ouyang DL, Roberts BK, Gibbs IC et al. Isolated Langerhans cell histiocytosis in an adult with central diabetes insipidus: case report and review of literature. *Endocr Pract* 2006; 12: 660–663.
57. Adam Z, Pour L, Krejčí M et al. Histiocytóza z Langerhansových buněk u osob dospělého věku nemoc s mnoha tvářemi. Zkušenosti jednoho pracoviště a přehled projevů nemocí. *Vnitř Lék* 2008; 54: 1063–1081.
58. Ščudla V, Roček V, Dušek B et al. Multifokální eozinofilní granulom v dospělosti. *Vnitř Lék* 1987; 33: 1078–1086.
59. Halefoglu AM. Magnetic resonance imaging of thickened pituitary stalk proceeding to Langerhans cell histiocytosis in a child. *Australas Radiol* 2006; 50: 175–178.
60. Makras P, Alexandraki KI, Chrousos GP et al. Endocrine manifestations in Langerhans cell histiocytosis. *Trends Endocrinol Metab* 2007; 18: 252–257.
61. Makras P, Samara C, Antoniou M et al. Evolving radiological features of hypothalamo-pituitary lesions in adult patients with Langerhans cell histiocytosis (LCH). *Neuroradiology* 2006; 48: 37–44.
62. Maghnies M. Diabetes insipidus. *Horm Res* 2003; 59 (Suppl 1): 42–54.
63. Pomahačová R, Klabochová J. Diabetes insipidus. *Diferenciální diagnostika. Čes Slov Pediatr* 2002; 57: 465–466.
64. Pomahačová R. Diabetes mellitus centralis. *Vox Pediatr* 2004; 4: 33–35.
65. Rivera JA. Lymphocytic hypophysitis: disease spectrum and approach to diagnosis and therapy. *Pituitary* 2006; 9: 35–45.
66. Khamseh ME, Mollanai S, Hashemi F et al. Erdheim-Chester syndrome, presenting as hypogonadotropic hypogonadism and diabetes insipidus. *J Endocrinol Invest* 2002; 25: 727–729.
67. Kovacs K, Bilbao JM, Fornasier VL et al. Pituitary pathology in Erdheim-Chester disease. *Endocr Pathol* 2004; 15: 159–166.
68. Lachenal F, Cotton F, Desmurs-Clavel H et al. Neurological manifestations and neuroradiological presentation of Erdheim-Chester disease: report of 6 cases and systematic review of the literature. *J Neurol* 2006; 253: 1267–1277.
69. Sheu SY, Wenzel RR, Kersting R et al. Erdheim-Chester disease: A case report with multisystemic manifestation including testes, thyroid, and lymph nodes and review of literature. *J Clin Pathol* 2004; 57: 1225–1228.
70. Shimada S, Ono K, Hashizume Y et al. Intracranial lesion of Erdheim-Chester disease. *Hum Pathol* 2007; 38: 950–951.
71. Tritos NA, Weinrib S, Kaye TB. Endocrine manifestations of Erdheim-Chester disease (a distinct form of histiocytosis). *J Intern Med* 1998; 244: 529–535.
72. Abe T. Lymphocytic infundibulo-neurohypophysitis and infundibulo-panhypophysitis regarded as lymphocytic hypophysitis variant. *Brain Tumor Pathol* 2008; 25: 59–66.
73. Gellner V, Kurschel S, Scarpatetti M et al. Lymphocytic hypophysitis in the pediatric population. *Childs Nerv Syst* 2008; 24: 785–792.
74. Ikema T, Takasu N. Serial T1-weighted magnetic resonance imaging changes in a patient with central diabetes insipidus, possibly due to lymphocytic infundibulo-neurohypophysitis. *Eur J Endocrinol* 2005; 153: 989–990.
75. Folkerth RD, Price DL Jr, Schwartz M et al. Xanthomatous hypophysitis. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 736–741.
76. Takao T, Asaba K, Tanaka H et al. A case of lymphocytic infundibuloneurohypophysitis showing diabetes insipidus followed by anterior hypopituitarism associated with thrombocytopenia. *Endocr J* 2000; 47: 285–291.
77. Wang XL, Lu JM, Yang LJ et al. A case of relapsed autoimmune hypophysitis successfully treated with methylprednisolone

and azathioprine. *Neuro Endocrinol Lett* 2008; 29: 874–876.

78. Gursoy A, Cesur M, Aktaş B et al. Intracranial aggressive fibromatosis presenting as panhypopituitarism and diabetes insipidus. *Pituitary* 2005; 8: 123–126.

79. Bauer MP, Brouwer PA, Smit VT et al. The challenges of extrapulmonary presentations of sarcoidosis: A case report and review of diagnostic strategies. *Eur J Intern Med* 2007; 18: 152–154.

80. Bihan H, Christozova V, Dumas JL et al. Sarcoidosis: clinical, hormonal, and magnetic resonance imaging (MRI) manifestations of hypothalamic-pituitary disease in 9 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86: 259–268.

81. Bullmann C, Faust M, Hoffmann E et al. Five cases with central diabetes insipidus and hypogonadism as first presentation of neurosarcoidosis. *Eur J Endocrinol* 2000; 142: 365–372.

82. Tsao CY, Lo WD, Rusin JA et al. Isolated neurosarcoidosis presenting as headache and multiple brain and spinal cord lesions mimicking central nervous system metastases. *Brain Dev* 2007; 29: 514–518.

83. Tabuena RP, Nagai S, Handa T et al. Diabetes insipidus from neurosarcoidosis: long-term follow-up for more than eight years. *Intern Med* 2004; 43: 960–966.

84. Dutta P, Hayatbhat M, Bhansali A et al. Wegener's granulomatosis presenting as diabetes insipidus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006; 114: 533–536.

85. Düzgün N, Morris Y, Güllü S et al. Diabetes insipidus presentation before renal and pulmonary features in a patient with Wegener's granulomatosis. *Rheumatol Int* 2005; 26: 80–82.

86. Vomáčka Z, Ehrmann J, Škvařilová M et al. Granulomatous vasculitis of Churg-Strauss type in patient with diabetes insipidus. *Acta Univ Palack Olomouc Fac Med* 1993; 135: 17–19.

87. Agha A, Thornton E, O'Kelly P et al. Posterior pituitary dysfunction after traumatic brain injury. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5987–5992.

88. Schaefer S, Boegershausen N, Meyer S et al. Hypothalamic-pituitary insufficiency following infectious diseases of the central nervous system. *Eur J Endocrinol* 2008; 158: 3–9.

89. Charalampaki P, Reisch R, Ayad A et al. Endoscopic endonasal pituitary surgery: surgical and outcome analysis of 50 cases. *J Clin Neurosci* 2007; 14: 410–415.

90. Sudhakar N, Ray A, Vafidis JA. Complications after trans-sphenoidal surgery: our experience and a review of the literature. *Br J Neurosurg* 2004; 18: 507–512.

91. Grois N, Pötschger U, Prosch H et al. Risk factors for diabetes insipidus in langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46: 228–230.

92. Tashiro T, Sano T, Xu B et al. Spectrum of different types of hypophysitis. A clinicopathological study hypophysitis in 31 cases. *Endocr Pathol* 2002; 13: 183–195.

93. Lopes MB. Tumors of pituitary gland. In: Fletcher CD (ed). *Diagnostic histopathology of tumors*. London: Elsevier Limited 2007: 971–997.

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.

www.fnbrno.cz

e-mail: z.adam@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 23. 6. 2009

Přijato po recenzi: 17. 8. 2009

www.eOnkologie.cz