

Granulomatóza s polyangiitidou manifestující se jako diabetes insipidus

Ondřej Pátek¹, Miroslava Horáčková¹, Lenka Vítová¹, Rudolf Horváth², Jaromír Háček³, Otto Schück¹

¹Interní klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha

²Oddělení revmatologie dětí a dospělých FN v Motole, Praha

³Ústav patologie a molekulární medicíny 2. LF UK a FN v Motole, Praha

Souhrn

Popis případu ukazuje překvapivou prezentaci plicní granulomatózy s polyangiitidou (GPA) s příznaky diabetes insipidus (DI) při granulomatózní infiltraci podvěsku mozkového. Pituitární hormonální dysfunkce podmíněná granulomatózou podvěsku mozkového je vzácná. V několika studiích bylo prokázáno, že pituitární dysfunkce se vyskytuje u přibližně 1 % pacientů s GPA. Většinou se však projeví u pacientů s již diagnostikovaným onemocněním. Námi popisovaný pacient neměl žádné klinické projevy GPA v respiračním traktu, onemocnění se manifestovalo polyurií a polydipsií. Až při podrobnějším vyšetření těchto příznaků byl zjištěn ložiskový plicní proces, který byl diagnostikován jako GPA.

Klíčová slova: diabetes insipidus – granulomatóza s polyangiitidou – granulomatózní infiltrace podvěsku mozkového – pituitární hormonální dysfunkce

Granulomatosis with polyangiitis manifested as diabetes insipidus

Summary

The case report shows a surprising presentation of pulmonary granulomatosis with polyangiitis (GPA) through symptoms of diabetes insipidus (DI) with granulomatous infiltration of the pituitary gland. The pituitary hormonal dysfunction as a result of granulomatosis of the pituitary gland is rare. Several studies have demonstrated that the incidence of the pituitary dysfunction reaches approx. 1 % of the patients with GPA. However it is mostly presented in patients with the disease already diagnosed. The patient described by us had no clinical expressions of GPA in the respiratory tract. He presented with polyuria and polydipsia. It was not until a more detailed examination of these symptoms was performed that a focal lung disease was detected and diagnosed as GPA.

Key words: diabetes insipidus – granulomatosis with polyangiitis – granulomatous infiltration of the pituitary gland – pituitary hormonal dysfunction

Popis případu

47letý muž byl po stížnosti na stálou žízeň a jím pozorované větší objemy moči doporučen k nefrologickému vyšetření. Diuréza měřená za 24hodinové období se pohybovala od 10 do 12 litrů. Adekvátně této polyurii pacient přijímal větší objemy tekutiny per os. Při monitorování parametrů vnitřního prostředí za pobytu na nemocničním lůžku jsme jenom jednou zachytili hypernatremii 148 mmol/l provázenou vzestupem sérové osmolality na 313 mmol/kg. Frakční exkrece bezsolutové vody byla 4,38 % a frakční exkrece osmoticky aktivních látek byla 1,72 %.

V anamnéze pacienta jsme nezjistili údaje o jakémkoli interním onemocnění. Doposud byl zcela zdrav a nebral žádné léky. Jeho screeningová laboratoř (krevní obraz s diferenciálním rozpočtem bílých krevních elementů; sérové elektrolyty Na, K, Cl; dále Ca a P; bilirubin a jaterní

testy – AST, ALT, ALP, GMT; urea, kreatinin, kyselina močová, celková bílkovina, albumin, ranní glykemie, HbA_{1c}, cholesterol, biochemické vyšetření moči a mikroskopie močového sedimentu) nevykazovala patologické odchylky. Výjimkou byl výsledek CRP 25 mg/l spolu se zvýšenou sedimentací červených krvinek (FW 40 mm/hod, resp. 60 mm za 2 hod).

Při rutinně prováděném RTG plic bylo vysloveno podezření na vícečetný nodulární proces pravé plíce, který se potvrdil při HRCT (high resolution CT) plicního parenchymu (obr. 1). V rámci diferenciální diagnózy bylo provedeno laboratorní imunologické vyšetření a prokázána pozitivita c-ANCA (cytoplazmatická granulózní fluorescence protilátek proti cytoplazmě neutrofilů) a metodou ELISA bylo prokázáno významné zvýšení ANCA PR3 44,1 U/ml (protilátky proti cytoplazmě neutrofilů se specifitou proti proteináze 3). Při videoasistované torakoskopii byla získána plicní tkáň z oblasti patologické

kého ložiska. V centru excize byl zastižen chronický granulomatózní nekrotizující proces a v arteriích menšího a středního kalibru proliferace intimy až do obrazu obliterující endarteriitidy (obr. 2 a obr. 3).

Po histologické konfirmaci diagnózy nekrotizující ANCA asociované plicní vaskulitidy jsme provedli podrobné laboratorní nefrologické vyšetření (clearance kreatininu, proteinurie a albuminurie z 24hodinového sběru moči, sériové vyšetření močového sedimentu). Toto vyšetření nesvědčilo pro postižení ledvin vaskulitidou.

Pro podezření na postižení podvěsku mozkového granulomatózním procesem bylo provedeno zobrazení

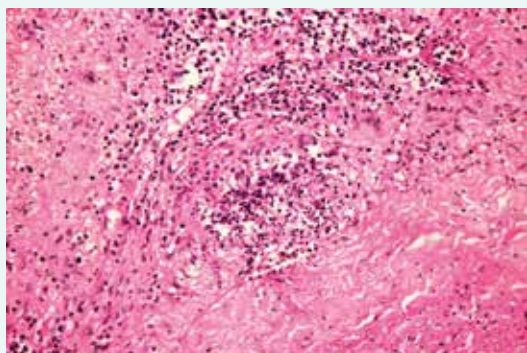
magnetickou rezonancí (magnetic resonance imaging – MRI) mozku. Zobrazila se zvětšená hypofýza 13 × 10 mm, která se vyklenovala kranálně směrem do supraselární cisterny. Ve střední části bylo po podání kontrastní látky patrné drobné, méně se sytící ložisko velikosti 3 mm (obr. 4). Vzhledem k nálezů zvětšené hypofýzy jsme provedli vyšetření hormonů hypotalamohypofyzární osy. Laboratorně nebyla prokázána suprese ani nadprodukce vyšetřovaných hypofyzárních hormonů (FSH, LH, prolaktin, TSH) ani porucha sekrece kortizolu.

Na základě dosažených výsledků jsme provedli modifikovaný vodní deprivací test. Na začátku tohoto vy-

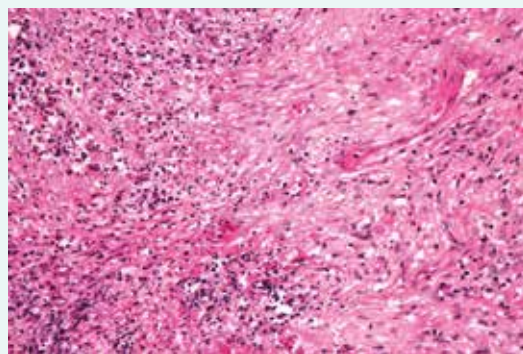
Obr. 1. HRCT plic v době diagnózy: vícečetný ložiskový proces pravé plic – ložiska velikosti 5–20 mm, uložena peribronchiálně i subpleurálně. Vyšetření provedeno na radiodiagnostickém pracovišti nemocnice Hořovice.



Obr. 2. Histologický nález z biopsie plicního ložiska: dominuje granulomatózní zánět s převahou histiocytů a příměsí zánětlivé celulizace (lymfocyty, plazmatické buňky, polymorfonukleáry) a ojediněle obrovských mnohojader- ných buněk, zánět je centrován na malé a střední cévy, postihuje i jejich stěnu



Obr. 3. Histologický nález z biopsie plicního ložiska: zánět je centrován na malé a střední cévy, postihuje i jejich stěnu, která je místy fibrinoidně prosáklá



Obr. 4. MRI mozku a hypofýzy: T1 v dynamické sekvenci po podání 10 ml Prohance i. v. Hypofýza je zvětšena 13 × 10 mm, vyklenuje se kranálně směrem do supraselární cisterny, ve střední části je zobrazené drobné ložisko velikosti 3 mm, méně se sytící po kontrastní látce.



šetření jsme změřili močovou osmolalitu (U_{Osm}), která byla 114 mmol/kg a ve chvíli, kdy pacient nebyl schoopen dále žíznit, což bylo po 6 hod odnětí tekutin, jsme zjistili U_{Osm} 268 mmol/kg.

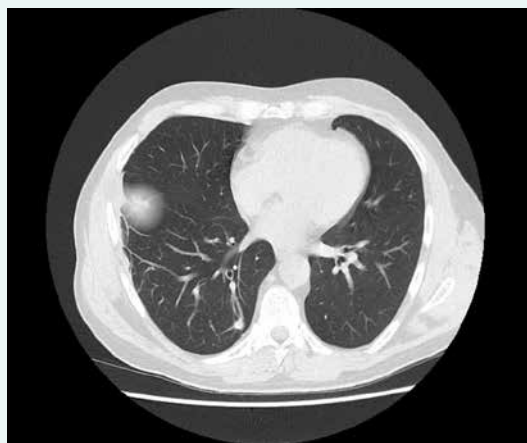
Pro indukční imunosupresivní (IS) terapii jsme volili pulzní podání 1 g metylprednisolonu ve 3 po sobě následujících dnech, s následným podáním 6 pulzů 1 g cyklofosfamidů (CFS) s odstupem jednoho měsíce mezi jednotlivými aplikacemi. Po ukončení pulzní terapie metylprednisolonom navázala perorální terapie kortikosteroidy (prednison 60 mg za den). Po 2 měsících jsme začali snižovat dávku prednisonu. Po ukončení indukční IS terapie bylo docíleno dávky prednisonu 20 mg/den. Kromě toho dostával obden profylakticky 80 mg trimetoprimu a 400 mg sulfametoxazolu ve fixním kombinovaném přípravku (prevence infekce *Pneumocystis jirovecii*).

Po ukončení indukční IS terapie byl proveden restageing (HRCT plic, MRI mozku, echokardiografie, spirometrie, biochemické a imunologické laboratorní vyšetření) a při uspo-

kojivých nálezech byl pacient převeden na pokračující terapii azatioprinem v dávce 50 mg 2krát denně a dále byla snižována dávka prednisonu až do úplného vysazení po 16 měsících kortikoterapie. Nález na HRCT plic po ukončení indukční fáze IS terapie ukazuje obr. 5.

V průběhu indukční a pokračující IS terapie jsme sledovali clearance kreatininu, frakční exkreci bezsolutové vody, frakční exkreci osmoticky aktivních látek, frakční exkreci sodíku, diurézu za 24 hod, močovou osmolalitu, ANCA-PR3, CRP a albumino-kreatininový močový kvocient. Výsledky tohoto průběžného monitorování jsou uvedeny v tab.

Obr.5. HRCT plic po ukončení indukční fáze imunosupresivní léčby



Obr. 6. MRI mozku a hypofýzy po ukončení indukční fáze léčby

T1 v dynamické sekvenci po podání 10 ml Prohance i. v. V porovnání s předchozím vyšetřením došlo k regresi velikosti hypofýzy, nyní má normální velikost i intenzitu. Popisované ložisko s výpadem syčení je v regresi velikosti.



Tab. Dynamika laboratorních testů v průběhu indukční a pokračující IS terapie GPA

vyšetření	září 2014	březen 2015	září 2015
C_{Kr} (ml/s/1,73 m ²)	2,22	1,83	1,87
EF_{BSV} (%)	4,37	2,24	1,72
EF_{Na} (%)	0,7	1,3	1,47
EF_{Osm} (%)	1,72	2,7	2,76
diuréza/24 hod (ml)	10 022	4 233	3 283
U_{Osm} (mmol/kg)	135	301	420
ANCA-PR3 (U/ml)	44	2	3,2
CRP (mg/l)	25	3,6	1,8
$U_{\text{Alb}}/U_{\text{Kr}}$ (mg/mmol)	2,21	0,82	1,0

ANCA-PR3 – ANCA-PR3, protilátky proti cytoplazmě neutrofilů se specifitou proti proteináze 3 C_{Kr} – clearance kreatininu CRP – C-reaktivní protein EF_{BSV} – frakční exkrece bezsolutové vody EF_{Na} – frakční exkrece sodíku EF_{Osm} – frakční exkrece osmoticky aktivních látek U_{Osm} – osmolalita ranní moči $U_{\text{Alb}}/U_{\text{Kr}}$ – albumino-kreatininový močový poměr

Po dokončení indukční IS terapie bylo provedeno kontrolní MRI mozku, kde byla popsána regrese velikosti hypofýzy, která byla již normální velikosti i intenzity. Po aplikaci kontrastní látky se jevílo dříve popisované méně se sytící ložisko velikostí v regresi. Na sagitálních nativních T1 sekvencích nebyl patrný typický hypersignál v oblasti neurohypofýzy (obr. 6).

Diskuse

Onemocnění se u pacienta klinicky manifestovalo polyurií a polydipsií. Tuto polyurii jsme kvalifikovali jako vodní. Nejčastěji je vodní polyurie způsobena primární polydipsií. Jen vzácněji lze prokázat nálezy svědčící pro absenci nebo nedostatek antidiuretického hormonu (ADH) způsobené jeho nedostatečnou sekrecí z neurohypofýzy nebo ještě vzácněji poruchou jeho vazby na příslušné receptory ve sběrném kanálku ledvin. U našeho nemocného byla polyurie způsobena nadměrným ledvinovým vylučováním bezsolutové vody. Vzhledem k tomu, že při vodním deprivacním testu trvajícím 6 hod došlo ke zvýšení U_{osm} o 154 mmol/kg (ze 114 na 268 mmol/kg), soudíme, že nedošlo k úplnému potlačení produkce ADH. Proto se domníváme, že se jedná o parciální centrální diabetes insipidus (DI).

Granulomatóza s polyangiitidou (GPA), jakožto systémová vaskulitida, je onemocnění, které může postihovat cévy jakékoliv lokalizace, tedy i podvěsku mozkového. V dostupných studiích je popisována prevalence hypofyzárního postižení u GPA asi 1,1–1,3 % [1,2]. V literatuře je mezi lety 1966 a 2015 dokumentováno pouze 51 pacientů s postižením hypofýzy. Z nich se většina vyskytla u již známých případů GPA [1,3]. Dysfunkce hypotalamohypofyzární osy se nejčastěji prezentuje jako DI (49–71 %) [1]. Z dostupné literatury jsme dohledali pouze 6 pacientů s GPA, kteří se prezentovali iniciálně jako izolovaný DI [1,4–7]. Iniciální prezentace GPA příznaky DI je tedy velmi vzácná, postihuje pouze asi 12 % pacientů s pituitární lézí (6 z 51 případů). Pituitární postižení se nejčastěji vyskytuje u nemocných s již známou diagnózou GPA [2,4,8–14]. Studie z roku 1992, která sledovala 160 pacientů s GPA po dobu 24 let, demonstrovala v době diagnózy u 8 % pacientů různá postižení centrálního nervového systému a klinicky manifestovaný DI pouze u 1 pacienta [15]. Nejčastějšími iniciálními projevy onemocnění, se kterými nemocní vyhledali lékařskou pomoc, bylo v 90 % postižení horních nebo dolních cest dýchacích. Nejčastější bylo postižení otorinolaryngologické oblasti (73 %), dále plicní postižení (45 %), z toho bylo 34 % pacientů asymptomatických, tedy pouze s RTG nálezem. Ledvinové postižení vaskulitidou bylo přítomno pouze u 18 % nemocných a bylo v naprosté většině asymptomatické [15].

Diagnózu DI v souvislosti s histologicky prokázanou plicní GPA u našeho pacienta opíráme nejenom o patologický náález zvětšené hypofýzy s centrální lézí na MRI mozku, ale také o následně dokumentovaný efekt IS terapie na vodní polyurii, která v průběhu léčby a po jejím ukončení zcela ustoupila. Kontrolní nefrologické vyšet-

ření vyloučilo přítomnost poruchy tubulární funkce charakteru DI. Pro souvislost DI s GPA rovněž svědčí náález na kontrolním zobrazení magnetickou rezonancí, na němž byla kromě resoluce ložiskového postižení selární krajiny zjištěna přetrvávající absence typické hyperintenzity v oblasti neurohypofýzy v T1 sekvencích. Náález hyperintenzivního signálu v zadní části hypofýzy je u zdravé populace zcela fyziologický. U osob s DI je tento signál snížen nebo chybí. Experimentální studie prokázaly, že intenzita signálu koreluje s obsahem vazopresinu (ADH) v neurohypofýze [16]. Soudíme, že tyto změny na hypofýze mohou být permanentní, nemusí mít však permanentní dopad na funkci hypotalamohypofyzárního systému.

Závěr

Granulom hypofýzy při GPA je velmi vzácný. Klinická manifestace v podobě DI je ještě vzácnější. V diferenciální diagnóze příčiny DI centrálního typu je však třeba tuto možnost brát v úvahu, zejména, je-li u pacienta již diagnostikována GPA.

Literatura

1. Sampei S, Watanabe R, Ishii T et al. Granulomatosis with polyangiitis preceded by central diabetes insipidus. *Intern Med* 2014; 53(15): 1725–1726.
2. Slabu H, Arnason T. Pituitary granulomatosis with polyangiitis. *BMJ Case Rep* 2013; 2013. pii: bcr2013008656. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2013-008656>.
3. Ball GV, Bridges SL. *Vasculitis*. Oxford University Press: Oxford 2002. ISBN 978-0192630537.
4. De Parisot A, Puéchal X, Langrand C et al. Pituitary involvement in granulomatosis with polyangiitis: report of 9 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(16): e748. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000000748>.
5. Miesen WM, Janssens EN, van Bommel EF. Diabetes insipidus as the presenting symptom of Wegener's granulomatosis. *Nephrol Dial Transplant*. 1999; 14(2): 426–429.
6. Garovic VD, Clarke BL, Chilson TS et al. Diabetes insipidus and anterior pituitary insufficiency as presenting features of Wegener's granulomatosis. *Am J Kidney Dis* 2001; 37(1): E5.
7. Al-Fakhouri A, Manadan A, Gan J et al. Central diabetes insipidus as the presenting symptom of granulomatosis with polyangiitis. *J Clin Rheumatol*. 2014; 20(3): 151–154.
8. Yong TY, Li JY, Amato L et al. Pituitary involvement in Wegener's granulomatosis. *Pituitary* 2008; 11(1): 77–84.
9. Kapoor E, Cartin-Ceba R, Specks U et al. Pituitary dysfunction in granulomatosis with polyangiitis: the Mayo Clinic experience. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(11): 3988–3994.
10. 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(1): 80–82.
11. Czarnecki EJ, Spickler EM. MR demonstration of Wegener granulomatosis of the infundibulum, a cause of diabetes insipidus. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; 16(4 Suppl): 45968–45970.
12. Tenorio Jimenez C, Montalvo Valdivieso A, López Gallardo G et al. Pituitary involvement in Wegener's granulomatosis: unusual biochemical findings and severe malnutrition. *BMJ Case Rep* 2011; 2011. pii: bcr0220113850. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bcr.02.2011.3850>.
13. Spísek R, Kolouchová E, Jenšovský J et al. Combined CNS and pituitary involvement as a primary manifestation of Wegener granulomatosis. *Clin Rheumatol* 2006; 25(5): 739–742.

14. Tappouni R, Burns A. Pituitary involvement in Wegener's granulomatosis. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(12): 2057–2058.

15. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992; 116(6): 488–498.

16. Fujisawa I. Magnetic resonance imaging of the hypothalamic-neurohypophyseal system. *J Neuroendocrinol* 2004; 16(4): 297–302.

doc. MUDr. Miroslava Horácková, CSc.

✉ miroslava.horackova@fnmotol.cz,
horackov@email.cz

Interní klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha

www.fnmotol.cz

Doručeno do redakce 28. 6. 2016

Přijato po recenzi 11. 7. 2016

TĚLOVÝCHOVNÉ LÉKAŘSTVÍ 2016

Konference

České společnosti tělovýchovného lékařství

ve spolupráci s Českou pneumologickou a ftizeologickou společností ČLS JEP



6. – 8. 10. 2016, Hradec Králové

- Zdravotně náročné sporty a plíce (horolezectví, potápění, letecké sporty)
- Diferenciální diagnostika chronické námahové dušnosti nejen u sportovců – pohled pneumologa, kardiologa a tělovýchovného lékaře
- Spiroergometrie – pohled kardiologa, pneumologa a tělovýchovného lékaře
- Současný pohled na plicní rehabilitaci
- Asthma bronchiale a fyzická aktivita, doping, námahový bronchospasmus
- Sport a pohybový aparát
- Regenerace a výživa ve sportu
- Pohybová aktivita a kardiovaskulární onemocnění
- Metabolická onemocnění a pohybová aktivita
- Sportovní psychologie

www.konference.cstl.cz



t: +420 735 791 460, e: amca@amca.cz, www.amca.cz