

# Diabetes insipidus, Lungenzysten und Abduzensparese

Philippe Rochat<sup>a</sup>, Peter Wiesli<sup>a</sup>, Stefan Duewell<sup>b</sup>, Beat Frauchiger<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Medizinische Klinik, Kantonsspital Frauenfeld, <sup>b</sup> Institut für Radiologie, Kantonsspital Frauenfeld


## Summary


### Diabetes insipidus, lung cysts and abducens nerve palsy

A 22-year-old smoker presenting with dry cough and diabetes insipidus reported a history of transient abducens nerve palsy 15 months previously. The results of chest x-rays and bronchoalveolar lavage prompted the diagnosis of Langerhans cell histiocytosis with involvement of the lung and posterior pituitary gland. Smoking cessation resulted in disappearance of the cough. Ten months later symptomatic hypogonadotropic hypogonadism developed, suggesting involvement of the anterior pituitary gland. The pathophysiology, diagnostic workup and treatment of Langerhans cell histiocytosis are briefly discussed.

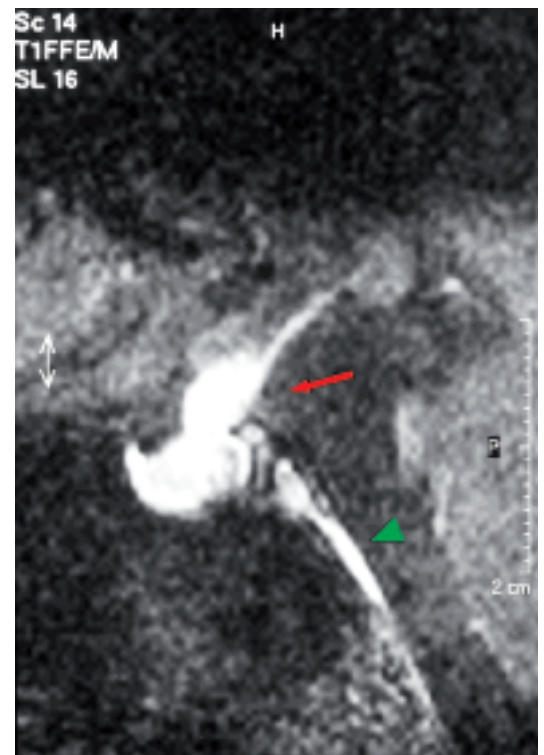
## Fallbeschreibung

Ein bis dahin gesunder 22-jähriger Raucher wachte eines Morgens nach einer zweiwöchigen Episode mit intermittierenden okzipitalen Kopfschmerzen mit Doppelbildern auf. In einem auswärtigen Spital wurde eine rechtsseitige Abduzensparese ohne weitere neurologische Ausfälle festgestellt. Ein Schädel-MRI, visuell evozierte Potentiale und die Liquoranalyse ergaben Normalbefunde. Die Serologie und die PCR auf Borrelien im Liquor waren negativ. Es wurden intravenös Steroide verabreicht, und die Abduzensparese verschwand innert weniger Tage.

Nach 15 Monaten wurde uns der Mann wegen seit fünf Monaten bestehender Beschwerden mit Polyurie, Polydipsie und trockenem Husten zugewiesen. Die Eintrittsuntersuchung zeigte einen 178 cm grossen und 77,6 kg schweren Patienten in ordentlichem Allgemeinzustand mit einem Blutdruck von 150/95 mm Hg und einer Herzfrequenz von 64/min. Das Routinelabor zeigte keine Auffälligkeiten. Der Durstversuch ergab einen Gewichtsverlust von 3,5 kg (4,5% des Anfangsgewichtes) innert acht Stunden. Die Diurese (550–1100 ml/h) und die Urinosmolalität (102–178 mosmol/kg) blieben unverändert, während die Blutosmolalität von 291 auf 313 mosmol/kg (Normalwerte: 280–300 mosmol/kg) angestiegen war. Nach der Verabreichung von Desmopressin stieg die Urinosmolalität von 178 auf 507 mosmol/kg, und die Diurese sank auf 70 ml/h. Die Schilddrüsenhormone, die Spiegel der Hypophysenvorderlappenhormone sowie von Cortisol und Testosteron waren im Normalbereich. Ein erneutes Schädel-MRI zeigte neu einen verdickten Hypophysenstiel (Abb. 1 , roter Pfeil) ohne Kompression der umliegenden Strukturen. Das

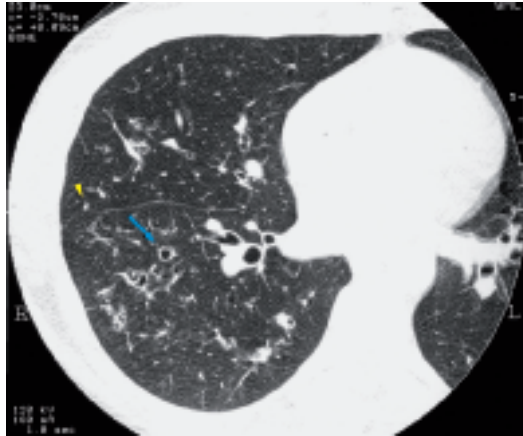
Thoraxröntgenbild wies diffuse retikulonoduläre Veränderungen auf, die den im hochauflösenden CT (high resolution CT, HRCT) des Thorax sichtbaren multiplen zystischen Veränderungen und zentrilobulären Knötchen entsprachen (Abb. 2 ). Die grosse Lungenfunktionsprüfung ergab normale dynamische und statische Lungenwerte. In der bronchoalveolären Lavage (BAL) liess sich eine Vermehrung der CD1a-Zellen auf 5% feststellen; die histologische Untersuchung der transbronchialen Lungenbiopsie zeigte eine fokale fibrosierende Alveolitis und eine fokale Akkumulation von Histiocyten. Diese Befunde waren vereinbar mit einer Langerhans-Zellhistiozytose mit Beteiligung der Lungen, der Neurohypophyse und möglicherweise auch des Nervus abducens 15 Monate zuvor. Der Patient konnte auf unsere Empfehlung hin das Zigarettenrauchen sistieren. Unter der Desmopressinsubstitution fühlte er sich wohl.

Zehn Monate später trat ein symptomatischer hypogonadotroper Hypogonadismus auf. Im erneut durchgeführten MRI des Schädels war



**Abbildung 1**

Sagittales kontrastmittelverstärktes T<sub>1</sub>-gewichtetes MRI: Verdickung des Hypophysenstiels (roter Pfeil) sowie eine angedeutete Verdickung der Dura mater (grüner Pfeilkopf).



**Abbildung 2**

High resolution CT (HRCT) der unteren Lungenabschnitte: dickwandige Lungenzysten (blauer Pfeil) und zentrilobuläre Knötchen (gelber Pfeilkopf).

die Hypophysenstielverdickung rückläufig. Eine Testosteronsubstitution wurde begonnen. Der Patient wird zurzeit zwecks einer frühzeitigen Erfassung allenfalls noch auftretender weiterer Ausfälle der Hypophysenvorderlappenhormone regelmässig medizinisch nachkontrolliert.

## Diskussion

Die Langerhans-Zellhistiozytose besteht in der Proliferation von Histiocyten mit einer Infiltration der verschiedensten Organe, insbesondere von Lungen, Knochen, Haut, Hypophyse, Leber, Lymphknoten und Schilddrüse. Sie betrifft vor allem junge Erwachsene. Die exakte Inzidenz ist unklar. Früher ging man von einem gehäuften Auftreten beim männlichen Geschlecht aus, aufgrund der wachsenden Verbreitung des Zigarettenkonsums bei Frauen zeigten spätere Untersuchungen jedoch eine ziemlich gleichmässige Geschlechterverteilung [1]. Die einzige konsistente epidemiologische Assoziation bestand zum Zigarettenrauchen. Es besteht der Verdacht, dass bombesinähnliche Peptide und Glykoproteine im Tabak zu einer vermehrten Differenzierung der Monozyten-Makrophagen-Linie führen, verbunden mit der Ausbildung von Langerhans-Zellen, die sich in der Lunge akkumulieren [2, 3]. Ein Zusammenhang dieser Tabakinhaltsstoffe mit dem Befall anderer Organe wird kontrovers diskutiert und eine virale Genese (u.a. durch das humane Herpesvirus-6), insbesondere

bei der kindlichen Form, vermutet. Für die Diagnose zeigt das HRCT der Lunge, bezeichnenderweise bei Rauchern, typische Zysten mit verdickter Wand. Die bronchoalveoläre Lavage und die transbronchiale Lungenbiopsie können helfen, die Langerhans-Zellhistiozytose von der Sarkoidose abzugrenzen. Ein spontaner Pneumothorax tritt in bis zu 25% der Fälle auf.

Bei unserem Patienten konnte eine Infiltration der Lungen mit trockenem Husten und eine Beteiligung der Neurohypophyse mit Diabetes insipidus und später auch des Hypophysenvorderlappens mit Entwicklung eines hypogonadotropen Hypogonadismus festgestellt werden. Der Befall von Hirnnerven, allerdings als seltene Manifestation, wurde schon beschrieben [4]. Möglicherweise war die transiente Abduzensparese ebenfalls durch die Langerhans-Zellhistiozytose verursacht worden.

Ein Rauchstopp ist die wichtigste therapeutische Massnahme und führt bei vielen Patienten mit einer Langerhans-Zellhistiozytose zur Stabilisation oder sogar zur Verbesserung der Symptome. Obwohl nur wenige Daten zur Effizienz von Steroiden vorliegen, wurden diese früher häufig eingesetzt. Ihre Indikation wird bei Patienten, bei denen sich trotz des Rauchstops ein progressiver Verlauf oder schwere systemische Symptome zeigen, weiterhin diskutiert. Eine medikamentöse Immunsuppression mit Chemotherapeutika oder eine Lungentransplantation stellen für gewisse Patienten eine durch den Spezialisten zu indizierende Therapieoption dar. Die Prognose wird vor allem durch den Rauchstopp beeinflusst. Respiratorische Probleme und das Vorhandensein einer pulmonalarteriellen Hypertonie bilden die Hauptfaktoren für die Morbidität und Mortalität der Patienten [5]. Asymptomatische oder nur minimal symptomatische Patienten scheinen den günstigsten Krankheitsverlauf zu haben, jedoch fehlt es an guten prognostischen Markern zur Identifizierung von Hochrisikopatienten. Das Gesamtüberleben scheint im Vergleich zu altersspezifischen Kontrollen nach einer Beobachtungszeit von zwischen fünf und zehn Jahren vermindert.

## Schlussfolgerung

Die Langerhans-Zellhistiozytose ist eine seltene, aber wichtige Differentialdiagnose der Sarkoidose, insbesondere bei jungen Rauchern. Den wichtigsten Therapiefaktor stellt der Rauchstopp dar.

## Literatur

- 1 Travis WD, Borok Z, Roum JH, et al. Pulmonary Langerhans cell granulomatosis (histiocytosis X): a clinicopathologic study of 48 cases. *Am J Surg Pathol.* 1993;17:971–86.
- 2 Aguayo SM, Kane MA, King TE Jr, Schwarz MI, Grauer L, Miller YE. Increased levels of bombesin-like peptides in the lower respiratory tract of asymptomatic cigarette smokers. *J Clin Invest.* 1989;84:1105–13.
- 3 Youkeles LH, Grizzanti JN, Liao Z, Chang CJ, Rosenstreich DL. Decreased tobacco-glycoprotein-induced lymphocyte

proliferation in vitro in pulmonary eosinophilic granuloma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151:145–50.

- 4 Belen D, Colak A, Ozcan OE. CNS involvement of Langerhans cell histiocytosis. Report of 23 surgically treated cases. *Neurosurg Rev.* 1996;19:247–52.

- 5 Vassallo R, Ryu HR, Schroeder DR, Decker PA, Limper AH. Clinical outcomes of pulmonary Langerhans' cell histiocytosis in adults. *N Engl J Med.* 2002;346:484–90.