

NEFROLOGO IN CORSIA

# Utilizzo di tolvaptan in un caso di iponatremia grave da SIADH in corso di meningite



**Cristiana Rollino**<sup>1</sup>, Rosanna Balbiano<sup>2</sup>, Pietro Caramello<sup>2</sup>, Dario Roccatello<sup>1</sup>

(1) SC di Nefrologia e Dialisi, Ospedale S.G. Bosco, Torino

(2) Divisione di Malattie Infettive, Ospedale Amedeo di Savoia, Torino

Cristiana Rollino; Divisione di Nefrologia; Ospedale S.G. Bosco; Piazza Donatore di Sangue, 3; 10154 Torino; mail: [cristiana.rollino@libero.it](mailto:cristiana.rollino@libero.it)

Mail autore corrispondente: [Cristiana Rollino](mailto:Cristiana.Rollino)

## Abstract

L'introduzione in commercio dei vaptani, inibitori del recettore V2 della vasopressina, ha aggiunto uno strumento terapeutico efficace per la correzione della Sindrome da Inappropriata Secrezione di ADH (SIADH).

Descriviamo il caso di una paziente affetta da AIDS, diagnosticata a seguito di neuro-toxoplasmosi e malattia da CMV (meningite, miocardite e retinite). Durante il ricovero per meningite fu rilevata un'iponatremia molto severa (114 mEq/L), trattata inizialmente con restrizione dell'acqua libera senza risultato. Diagnosticata una SIADH (Osmolarità plasmatica 240 mOsm/kg, sodiuria >30 mEq/24 h, euvolemia, assenza di ipocorticosurrenalismo ed ipotiroidismo), fu prescritto tolvaptan (15 mg/die). Dal primo giorno di somministrazione si assistette a forti escursioni dei valori di Na plasmatico (119-143 mEq/L), non limitati dal dimezzamento della dose di tolvaptan. Soltanto l'aggiustamento finale a 2 mg/die permise una correzione stabile della natremia.

La grave compromissione dello stato di coscienza, che ha determinato in questa paziente un mancato accesso libero all'acqua, rende ragione dell'oscillazione della natremia e della difficile gestione del vaptano. Solo l'adeguamento posologico a dosi inferiori a quelle disponibili in commercio ha permesso di ottenere una correzione stabile da natriemia.

## Abstract

Vaptans, vasopressin V2 receptor antagonists, are new drugs indicated in the treatment of Inappropriate ADH Secretion Syndrome (SIADH).

We report a case of SIADH in a patient affected by AIDS. During a hospitalization for an ongoing CMV meningitis she developed a severe hyponatremia (114 mEq/L), which was initially treated with restriction of free water. When the diagnosis of SIADH was done (plasma Osmolarity 240 mOsm/kg, urinary sodium >30 mEq/24 h, normal volemia, lack of hypocorticosurrenalism and hypothyroidism), tolvaptan was given at the dose of 15 mg/day. Important fluctuations of plasma Na were observed thereafter (119-143 mEq/L). The progressive reduction of the drug (to 2 mg/die) allowed a stable correction of natremia.

Unconsciousness determined the impossibility of the patient to freely access to water, thus explaining the fluctuations of natremia and the difficult management of the drug. Only a posology reduction to doses lower than those available for sale allowed a stable correction of natremia.

## Introduzione

Si definisce iponatriemia la riduzione del sodio plasmatico a valori inferiori a 136 mEq/L. L'iponatriemia è severa quando il Na è <125 mEq/l. Anche valori di sodiemia inferiori a 138 mEq/L si associano a un maggiore rischio di morte [1].

La SIADH (Sindrome da Inappropriata Secrezione di ADH) rappresenta il 30-40% delle cause di iponatriemia osservate in contesto ospedaliero [2]. Può essere secondaria a patologie neoplastiche, infettive, interventi chirurgici non solo neurochirurgici, farmaci (ossitocina, clorpropamide, clofibrato, carbamazepina, vincristina, vinblastina, ciclofosfamide, oppiacei, FANS, acetaminofene, aloperidolo, amitriptilina, inibitori del reuptake della serotonina, ecstasy) [3].

Talora, l'iponatriemia non si risolve con i provvedimenti di prima scelta, quali la restrizione dell'acqua libera e la riduzione della posologia dell'eventuale diuretico in corso. La demeclocina, che agisce con meccanismo non noto, ma non è disponibile in Italia.

L'introduzione in commercio dei vaptani, classe di farmaci inibitori del recettore V2 della vasopressina, ha aggiunto uno strumento terapeutico in grado di controllare questo disordine elettrolitico talora molto severo. Tuttavia, l'impiego di questi farmaci è per il momento limitato e non esiste ancora un'esperienza sufficientemente diffusa per poter considerare semplice e priva di imprevisti la gestione dei pazienti trattati.

Presentiamo un caso clinico di SIADH trattata con tolvaptan in corso di meningite secondaria ad AIDS.

## Caso clinico

La paziente AB, di anni 40 aa, era portatrice di infezione da HIV da circa 10 anni, sebbene avesse taciuto questa condizione e non fosse quindi mai stata trattata (all'anamnesi remota uso di stupefacenti).

Nel 2011 isteroannessiectomia e riscontro di HCV positività (genotipo 1b).

Dall'Agosto 2011 comparvero febbre persistente, calo ponderale, dispnea da sforzo. Ad Ottobre 2011, in seguito a comparsa di disartria, disturbi motori, mnemonici e comportamentali, la paziente veniva condotta in DEA, dove veniva rilevata l'infezione da HIV.

Al momento della diagnosi era in atto una fase di attiva replicazione virale e un quadro di grave immunodepressione (CD4 19/μl, HIV RNA 216000 cp/ml). Alla RMN encefalo "sfumata ipointensità di segnale del ginocchio del corpo calloso, quadro compatibile con encefalite da HIV". L'esame chimico fisico del liquor cefalorachidiano evidenziava ipoglicorachia (19 mg/dl) iperproteinorachia (339 mg/dl), 2 linfociti/μl. Le ricerche virologiche e batteriologiche sul liquor mostravano: Toxoplasma DNA positivo, HIV RNA 211.564 cp/ml, CMV DNA 297.480 cp/ml. Venivano escluse un'infezione tubercolare, da Criptococco e da virus erpetici. La paziente veniva trattata per la neuro-toxoplasmosi e per l'encefalite da CMV con buona risposta e a Gennaio 2012 veniva iniziata terapia antiretrovirale con emtricitabina, tenofovir, atazanavir, maraviroc, ritonavir, ben tollerata. I controlli liquorali successivi mostravano negativizzazione del DNA per Toxoplasmosi, CMV DNA 1863 cp/ml e JCV 312 cp/ml; la RMN encefalo era nella norma.

La paziente veniva dimessa a fine Gennaio 2012 in discrete condizioni generali.

Il 12 Aprile 2012 veniva nuovamente ricoverata per controlli: all'esame del liquor glicorachia normale, iperproteinorachia (213 mg/dl), cellule 10/μl (leucociti mononucleati). CMV DNA 492.635 cp/ml. HIV RNA non determinabile. Al controllo su sangue periferico CD4

38 / $\mu$ l, HIV RNA <20 cp/ml. Era inoltre evidente iponatriemia (122 mEq/l). Per il quadro clinico di encefalite da CMV veniva reintrodotta terapia con ganciclovir a dosaggio pieno. Inoltre fu impostato assetamento e infusione di soluzione fisiologica. In terza giornata di ricovero insorgenza improvvisa di stato soporoso durato alcune ore con TC encefalo negativa, interpretata dal neurologo come episodio di assenza: veniva iniziata terapia con levetiracetam. Durante il ricovero iposodiemia molto severa (114 mEq/L) senza sovraccarico idrico. Progressivo peggioramento delle condizioni generali con insorgenza di stato confusionale e rallentamento ideomotorio. Gli esami ematochimici mostravano emocromo nella norma (GB 6130/mm<sup>3</sup> -neutrofili 86%, linfociti 4%, monociti 10%-), GR 4390000/  $\mu$ l, Hb 12 g/dl, piastrine 196000/  $\mu$ l, PCR negativa, creatinina 0,6 mg/dl, K 3,8 mEq/l, Mg 1,7 mEq/l, glicemia 85 mg/dl. Esame urine indifferente.

Data la diagnosi di meningoencefalite da CMV, veniva avviata terapia antivirale per CMV (ganciclovir), antifungina (fluconazolo), anticomiciale (levetiracetam), ASA, amiodarone, metoprololo, ramipril, profilassi per Pneumocistis (atovaquone) oltre alla terapia con antiretrovirali già in corso (emtricitabina, tenofovir, atazanavir, maraviroc, ritonavir). L'iponatriemia fu inizialmente trattata con restrizione dell'acqua libera e infusioni saline ed essendo la paziente non vigile con nutrizione parenterale ed infusioni di soluzione fisiologica per il mantenimento di uno stato di normoidratazione.

Persistendo l'iponatriemia ed essendo stata diagnosticata una SIADH (Osmolarità plasmatica 240 mOsm/kg, sodiuria 578 mEq/24 h, euvoemia, assenza di ipocorticosurrenalismo ed ipotiroidismo), fu prescritto tolvaptan alla dose minore disponibile in commercio (15 mg/die). Il primo giorno di somministrazione, 8 ore dopo l'assunzione della prima compressa, il valore della natriemia risultava molto aumentato (Na 119 mEq/L alle h 8, 143 mEq/L alle h 16). Nei giorni successivi la dose di tolvaptan fu dimezzata: pur con questa dose si osservavano imponenti sbalzi della natriemia (da 130 a 153 mEq/L). Soltanto l'aggiustamento finale a 2 mg/die (richiesto alla farmacia tramite e ottenuto sminuzzamento e incapsulamento del farmaco) permise una correzione stabile della natriemia (a 136 mEq/L), che si mantenne per una settimana. Il progressivo decadimento fisico con insorgenza di coma (GCS 5) determinarono il decesso dopo 34 giorni.

## Discussione

L'interesse di questo caso clinico consiste nell'individuazione del giusto dosaggio di tolvaptan, 2 mg/die, in grado di correggere in modo stabile una grave iponatriemia da SIADH.

La diagnosi di SIADH era pienamente giustificata dalla situazione clinica della paziente: si trattava infatti di una paziente con AIDS diagnosticata nell'Ottobre 2011 a seguito dello sviluppo di neuro toxoplasmosi e malattia da CMV (meningite, miocardite e retinite) con grave quadro di immunodepressione. Il quadro neurologico era fortemente compromesso da multiple concause: neuro-toxoplasmosi, meningoencefalite da CMV e, non meno importante, l'iponatriemia. Le manifestazioni neurologiche dell'iponatriemia spaziano infatti da malessere di modesta entità, cefalea, letargia e ottundimento fino a convulsioni e coma.

La diagnosi di SIADH fu confermata dai parametri ematici: quadro di euvoemia, osmolarità plasmatica inferiore a <280 mOsm/kg, osmolarità urinaria >100 mOsm/kg, sodiuria >30 mEq/l, funzione renale normale, assenza di ipocorticosurrenalismo e di ipotiroidismo [4].

L'assetamento, facile da ottenere in questa paziente che spontaneamente non era in grado di richiedere di bere, non aveva permesso di correggere neppure minimamente l'iponatriemia. Si era quindi deciso, sostenuti soprattutto dalla volontà della figlia, di som-

ministrare il vaptano, malgrado la gravissima situazione clinica, che poteva configurare come accanimento terapeutico ogni ulteriore trattamento medico.

Il tolvaptan è un antagonista selettivo del recettore V2 della vasopressina con affinità per il recettore V2 superiore rispetto a quella dell'arginina vasopressina nativa.

Il tolvaptan fu somministrato alla minima dose disponibile (15 mg/die) come da indicazioni di scheda tecnica. Malgrado ciò, si osservò un brusco rialzo della natriemia a pochissime ore di distanza: il controllo del pomeriggio, 8 h circa dopo la prima somministrazione, effettuato come da indicazioni [5], mostrò un valore di natriemia inaspettatamente elevato e tale oscillazione si ripeté nei giorni successivi, malgrado il dimezzamento della posologia del farmaco.

E' verosimile che la scarsa stabilità del valore di sodiemia sia dipesa in gran parte dal fatto che lo stato neurologico compromesso prevenisse il libero accesso all'acqua, come è invece raccomandato nei pazienti trattati, e quindi una correzione spontanea della tendenza all'ipernatriemia successiva. Soltanto la drastica riduzione del dosaggio quotidiano permise un controllo discreto e stabile della natriemia (140-136 mEq/L), persistito fino al decesso (circa due settimane dopo). Il farmaco fu infatti ridotto a 2 mg/die grazie all'intervento dei farmacisti ospedalieri, che, su nostra richiesta, polverizzarono la compressa, suddividendola poi in capsule da 2 mg ognuna delle quali somministrata quotidianamente.

L'utilizzo dei vaptani certamente aumenterà in futuro, anche in situazioni croniche non legate a SIADH, come per esempio lo scompenso cardiaco e la nefropatia policistica, situazione nelle quali il farmaco non è per ora ancora autorizzato [6]. Ci preme quindi sottolineare quanto sia importante lo stato di coscienza del paziente, tale cioè da consentire una spontanea richiesta di acqua, regolata dal fisiologico senso di sete oltre che la scelta di un dosaggio ottimale, che potrebbe essere assai inferiore a quello consigliato.

---

## Bibliografia

[1] Wald R, Jaber BL, Price LL et al. Impact of hospital-associated hyponatremia on selected outcomes. Archives of internal medicine 2010 Feb 8;170(3):294-302

[2] Adrogue HJ, Madias NE Hyponatremia. The New England journal of medicine 2000 May 25;342(21):1581-9

[3] Naticchia A, Ferraro PM, D'Alonzo S et al. [Hyponatremia: practical approach to diagnosis and treatment]. Giornale italiano di nefrologia : organo ufficiale della Società italiana di nefrologia 2011 May-Jun;28(3):305-13

[4] Rose BD, Post TW. Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders. 5th Ed, McGraw-Hill, New York 2001; 707-11.

[5] <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/nota-informativa-importante-su-samsca-tolvaptan-20052013>

[6] [http://www.ema.europa.eu/docs/it\\_IT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000980/WC500048716.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000980/WC500048716.pdf)