

IPOSODIEMIA DA INAPPROPRIATA SECREZIONE DI ADH

P. Zamboli, L. De Nicola, R. Minutolo, C. Iodice, D. Avino, S. Mascia, P. D'Angiò, M. Calabria, G. Conte

Cattedra di Nefrologia, Seconda Università degli Studi di Napoli-Presidio Ospedaliero S.M.d.P. degli Incurabili di Napoli, ASL Napoli 1, Napoli

Hyponatremia secondary to inappropriate antidiuretic hormone secretion

The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) is a disorder of sodium and water balance characterized by hypotonic hyponatremia and impaired water excretion in the absence of renal insufficiency, adrenal insufficiency or any recognized stimulus for the antidiuretic hormone (ADH). An inappropriate increase in ADH release of any cause produces hyponatremia by interfering with urinary dilution, thereby preventing the excretion of ingested water. Despite being the most common cause of hyponatremia in hospitalized patients, SIADH remains a diagnosis of exclusion. SIADH should be suspected in any patient with hyponatremia, hyposmolarity, urine osmolality above 100 mosmol/kgH₂O, urine sodium concentration usually above 40 mEq/L, and clinical euvolemia. A number of modalities can be used to correct hyponatremia in SIADH, with water restriction and salt administration being the most important. The rate of correction is dependent upon the degree of hyponatremia and the presence or absence of symptoms. Patients with severe neurological symptoms require prompt correction; however, excessively rapid correction should be avoided because it can lead to the late onset of neurological complications from osmotic demyelination. (G Ital Nefrol 2008; 25: 554-61)

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Hyponatremia,
Antidiuretic
hormone (ADH),
Syndrome of
Inappropriate
antidiuretic
hormone
secretion (SIADH)

PAROLE CHIAVE:

Iponatremia,
Ormone
Antidiuretico
(ADH),
Sindrome da
Inappropriata
Secrezione di
ADH (SIADH)

✉ Indirizzo degli Autori:

Prof. Luca De Nicola
Professore Associato di Nefrologia
Seconda Università degli Studi di
Napoli
Presidio Ospedaliero S.M.d.P. degli
Incurabili di Napoli,
ASL Napoli 1
Via M. Longo, 50
80138 Napoli
e-mail: luca.denicola@unina2.it

CASO CLINICO

Un paziente di 81 anni, con anamnesi patologica remota positiva per ipertensione arteriosa (nota da circa 15 anni e trattata con ramipril 10 mg/die) e recente posizionamento di *pace-maker* per blocco trifascicolare, giungeva, in data 6/8/2007, presso il pronto soccorso (PS) di un presidio ospedaliero della provincia di Caserta per comparsa di obnubilamento del sensorio. L'esame obiettivo toracico e cardiaco risultavano nella norma, la pressione arteriosa (PA) era 150/80 mmHg, nulla da segnalare all'ECG. In anamnesi, 2 scariche di feci liquide. Agli esami di laboratorio, riscontro di sodiemia di 123 mEq/L. Veniva proposto il ricovero che i familiari rifiutavano. Il paziente veniva, pertanto, reindirizzato al domicilio con diagnosi di "iponatremia e verosimile gastroenterite" e con indicazione a praticare terapia infusiva con soluzione fisiologica ipertonica sotto il controllo del medico di famiglia.

Tornato al domicilio, il paziente non praticava la terapia prescritta e nei giorni successivi si assisteva ad un progressivo scadimento delle condizioni generali. Veniva così ricoverato presso l'unità di medicina interna del suddetto presidio ospedaliero in data 11/8/2007 per disorientamento temporo-spaziale ed elevati valori pressori. Al momento del ricovero, presenza di ritmo sinusale all'ECG con blocco di branca destra ed emblocco anteriore sinistro; all'Rx torace, accentuazione del disegno polmonare e prevalenza ventricolare sinistra; sodiemia 120 mEq/L. Nel corso della degenza, veniva effettuata TC cerebrale dalla quale risultava la presenza di diffusa ipodensità della sostanza bianca periventricolare da riferire a sofferenza corticale-sottocorticale cronica su base vascolare e presenza di alcuni nuclei di più netta ipodensità a sede periventricolare bilateralmente, compatibili con esiti di accidenti vascolari. L'iponatremia veniva trattata in corso di ricovero con terapia non meglio precisata (non riportata sul foglio di dimissione). Il paziente veni-

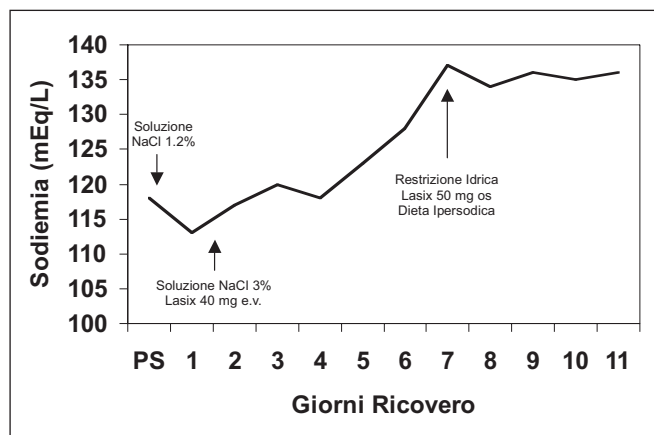


Fig. 1 - Andamento dei valori della sodiemia durante il ricovero.

va dimesso in data 27/8/2007 con la diagnosi di "episodio di TIA ischemico in vasculopatia cerebrale cronica ed ipertensione arteriosa essenziale" e veniva consigliata terapia domiciliare con ramipril 5 mg/die, bisoprololo 2.5 mg/die, ticlopidina 250 mg/die e pantoprazolo 20 mg/die.

Dopo circa 3 settimane dalla dimissione (nella serata del 17/9/2007), il paziente giungeva presso il PS del nostro presidio ospedaliero per fluttuazione del livello di coscienza ed incapacità a deambulare associate ad iponatremia (venivano portati in visione esami ematochimici praticati al domicilio nei giorni precedenti che mostravano valori di sodiemia di 116 mEq/L). Gli esami praticati in PS mostravano una sodiemia di 118 mEq/L. Il paziente veniva ricoverato nel reparto di medicina interna e, dopo consulenza nefrologica, veniva iniziata terapia infusiva con soluzione fisiologica 1.2% (1 litro di soluzione fisiologica NaCl 0.9% addizionato di 3 fiale di NaCl da 20 mEq) ad una velocità di infusione di 80 mL/ora. Il giorno dopo, gli esami ematochimici mostravano creatininemia 0.7 mg/dL, BUN 8 mg/dL, uricemia 2.6 mg/dL, sodiemia 113 mEq/L, potassiemia 4.1 mEq/L, osmolalità plasmatica 253 mOsm/KgH₂O, sodiuria 202 mEq/L e potassiuria 40 mEq/L (su circa 1000 mL di diuresi raccolti in circa 12 ore). Peso specifico urinario di 1015, equilibrio acido-base nella norma. L'osmolalità urinaria non era valutabile per motivi tecnici. In alternativa, veniva richiesto il dosaggio dell'ADH plasmatico che risultava pari a 5.0 pg/mL (valori normali 0.1-4.7). Funzionalità tiroidea e surrenalica risultavano anch'esse nella norma. Dal punto di vista clinico, il paziente presentava PA 150/70 mmHg, assenza di segni di deplezione o di sovraccarico di volume, confusione mentale, disorientamento temporo-spaziale, disartria. Veniva iniziata, quindi, terapia infusiva con soluzione fisiologica NaCl 3% e furosemide 40 mg per endovena alla velocità di 40 mL/h. Alla TC *total body* non risultavano processi

espansivi, ma solo un nuovo focolaio ischemico a livello cerebrale. Nei successivi 3 giorni, si assisteva ad un progressivo incremento dei valori della sodiemia da 113 mEq/L a 137 mEq/L (Fig. 1), normalizzazione dell'osmolalità plasmatica e scomparsa della sintomatologia clinica. Veniva pertanto sospesa la terapia infusiva e cominciata restrizione idrica (<1 litro/die) associata a terapia diuretica per os (50 mg/die) e dieta ipersodica. Nei giorni seguenti, la sodiemia si manteneva stabile tra 130-145 mEq/L. In tale fase, un nuovo dosaggio dell'ADH mostrava valori pari a 0.8 pg/mL. Il paziente veniva, pertanto, dimesso con la diagnosi di "iposodiemia da transitoria inappropriata secrezione di ADH (SIADH) secondaria ad eventi ischemici cerebrali in paziente con vasculopatia cerebrale cronica, ipertensione arteriosa, portatore di *pace-maker*".

TEST DI VERIFICA

1) Quale era il valore di sodiemia del paziente dopo infusione di soluzione NaCl 1.2%?

- 118 mEq/L
- 137 mEq/L
- 120 mEq/L
- 113 mEq/L
- 116 mEq/L.

2) I valori di sodiemia del paziente hanno cominciato a risalire:

- Dopo infusione di soluzione NaCl 3%
- Dopo infusione di soluzione NaCl 1.2%
- Dopo l'inizio di terapia diuretica e.v.
- b + c
- a + c.

3) Quale terapia veniva prescritta al paziente al termine delle infusioni?

- Restrizione idrica
- Terapia diuretica
- Compresse di sale
- a + b
- a + b + c.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

DEFINIZIONE DI SIADH

La sindrome da inappropriata secrezione di ADH (SIADH) è caratterizzata da una ipercreazione assoluta o relativa di ADH che non viene inibita dall'ipotoni-

cità plasmatica. La secrezione di ADH risulta essere pertanto inappropriata rispetto al livello di osmolalità plasmatica.

La SIADH è la causa più comune di iponatremia nei pazienti ospedalizzati, sebbene anche l'iponatremia con deplezione del volume extra-cellulare si verifichi frequentemente in tale tipologia di pazienti (1). Categorie particolarmente a rischio di sviluppo di iponatremia associata a SIADH sono gli anziani e soprattutto quelli residenti nelle case di riposo (2).

CAUSE DI SIADH

Le cause di SIADH sono molteplici (Tab. I) ma possono essere schematizzate in due grandi gruppi: secrezione ectopica ed inappropriata secrezione ipotalamo-ipofisaria. La secrezione ectopica deriva da tessuti neoplastici (microcitoma polmonare, carcinoma pancreatico e duodenale, linfomi, sarcomi) oppure da processi infiammatori del polmone (TBC, polmoniti, ascessi). La secrezione inappropriata ipotalamo-ipofisaria può essere prodotta da varie patologie neoplastiche, vascolari, traumatiche o granulomatose del sistema nervoso centrale. In tal caso, la ipersecrezione di ADH sarebbe secondaria alla distruzione di afferenze nervose (di tipo inibitorio) regolanti la funzione dei neuroni del sistema neuroipofisario o all'aumento della pressione intracranica (3).

FISIOPATOLOGIA DELL'IPONATREMIA NELLA SIADH

L'inappropriato rilascio di ADH prodotto da una qualsiasi causa provoca iponatremia a seguito dell'interferenza con la diluizione urinaria, prevenendo così l'escrezione dell'acqua ingerita. L'effetto antidiuretico massimale indotto dall'ADH (incapacità a produrre urina libera da soluti), determina un accumulo graduale di acqua libera, una progressiva espansione di volume e, di conseguenza, una iponatremia diluizionale. In corso di SIADH, il grado dell'espansione di volume e dell'iponatremia viene però limitato dal fenomeno della "escape dall'ADH" che tende a proteggere l'organismo dalla progressiva ritenzione di acqua. È stato dimostrato che l'escape dall'antidiuresi è dovuto ad una riduzione nell'espressione dell'aquaporina 2 (4). Tale "down-regulation" è dovuta all'espansione di volume ed è indipendente dalle variazioni dell'osmolalità plasmatica.

TEST DI VERIFICA

4) La SIADH è:

- a. La causa più comune di iponatremia nei pazienti affetti da IRC
- b. Una sindrome paraneoplastica
- c. Caratterizzata da normale osmolalità plasmatica
- d. Caratterizzata da iponatremia iperosmolare
- e. La causa più comune di iponatremia nei pazienti ospedalizzati.

5) L'iponatremia in corso di SIADH è dovuta a:

- a. Eccessivo introito di liquidi
- b. Ridotto apporto di sale con la dieta
- c. Alterata diluizione urinaria
- d. Eccessiva diluizione urinaria
- e. Utilizzo di elevati dosaggi dei diuretici dell'ansa.

6) Quale tra le seguenti non è tra le cause di SIADH:

- a. Microcitoma polmonare
- b. Sindrome di Guillain-Barrè
- c. Utilizzo di "ecstasy"
- d. Deplezione di volume
- e. Asma.

QUADRO CLINICO DELLA SIADH

Le manifestazioni cliniche sono caratterizzate prevalentemente dalla sintomatologia neurologica legata alla iponatremia. La riduzione acuta dell'osmolalità plasmatica determina, infatti, uno spostamento di acqua verso l'interno delle cellule cerebrali con comparsa di edema cerebrale. I sintomi sono variabili, si presentano generalmente solo quando la concentrazione sierica di sodio è inferiore a 125 mEq/L, dipendono da età e sesso del paziente e dall'entità e dalla rapidità dell'alterazione. Le persone anziane ed i bambini presentano sintomi più frequentemente (5). È inoltre documentato che la soglia di sodiemia a livello della quale compaiono le complicanze neurologiche è più alta nelle donne rispetto agli uomini (6). La severità dell'impegno clinico è in stretta relazione alla velocità e all'entità della riduzione dell'osmolalità plasmatica piuttosto che con il valore assoluto della sodiemia (7). Se l'iponatremia è di grado severo e si è sviluppata rapidamente (nell'arco di 48 ore), i sintomi neurologici sono particolarmente severi (confusione, allucinazioni, convulsioni, coma e postura da decerebrazione) e possono condurre alla morte attraverso un arresto respiratorio. L'iponatremia di grado moderato, invece, dà origine a sintomi neurologici meno severi

TABELLA I - CAUSE DI SINDROME DA INAPPROPRIATA SECREZIONE DI ADH (SIADH)

Tumori	Patologie Polmonari	Patologie Sistema Nervoso	Farmaci	Altro
Ca Polmone	Polmoniti virali	Encefaliti	Clorpropamide	AIDS
Microcitoma	Polmoniti batteriche	Meningiti	ISRS	Esercizio prolungato
Mesotelioma	Ascessi polmonari	Ascessi cerebrali	Antidepressivi triciclici	Anestesia generale
Orofaringe	Tubercolosi	Accidenti Cerebro-Vascolari	Clofibrato	Nausea
Ca App. Gastro-intestinale	Aspergillosi	Ematoma sub-durale	Carbamazepina	Dolore
Stomaco	Asma	Emorragia sub-aracnoidea	Vincristina	Stress
Duodeno	Fibrosi cistica	Tumori cerebrali	Nicotina	
Pancreas	Pneumotorace	Trauma cranico	Narcotici	
Ca App. Genito-urinario	Ventilaz. pressione positiva	Idrocefalo	Antipsicotici	
Uretere		Trombosi seni cavernosi	Ifosfamide	
Vescica		Sclerosi Multipla	Ciclofosfamide	
Prostata		Sindrome di Guillan-Barrè	FANS	
Endometrio		Sindrome di Shy-Drager	Ecstasy	
Timoma		Delirium tremens	Desmopressina	
Linfomi		Porfiria acuta intermittente	Ossitocina	
Sarcoma di Ewing		Atrofia cerebrale/cerebellare	Vasopressina	
		Ipossia neonatale		
		Febbre Montagne Rocciose		
		Psicosi acute		
		Neuropatie periferiche		

Ca = carcinoma; App.= apparato; ISRS = inibitori del re-uptake della serotonina

TABELLA II - CRITERI DIAGNOSTICI PER LA SINDROME DA INAPPROPRIATA SECREZIONE DI ADH SIADH

Criteri Diagnostici Essenziali	Criteri Diagnostici Supplementari
Riduzione Osmolalità Plasmatica (<270 mOsm/kgH ₂ O)	Ridotta Uricemia (<4 mg/dL)
Osmolalità Urinaria >100 mOsm/kgH ₂ O	Ridotto BUN (<10 mg/dL)
Euolemia	Alterato test da carico di acqua*
Sodio Urinario >40 mEq/L in condizioni di normale introito di sale con la dieta	Valori ematici di ADH elevati o inappropriati alla condizione di iposmolalità plasmatica
Normale Funzione Tiroidea e Surrenalica	Mancata correzione dell'iponatremia dopo infusione di soluzione salina 0.9% ma miglioramento della sodiemia dopo restrizione idrica
Non Recente Utilizzo di Diuretici	

* Incapacità ad eliminare almeno l'80% di un carico di acqua di 20 mL/kg-peso nell'arco di 4 ore e/o incapacità a diluire le urine a valori <100 mOsm/kgH₂O dopo il suddetto carico di acqua

quali astenia, crampi muscolari, mal di testa, torpore psichico, difficoltà nel concentrarsi e difficoltà di memoria. La maggioranza dei pazienti con iponatremia, soprattutto se cronica e di grado lieve, possono essere asintomatici, sebbene alcuni studi suggeriscano che alcuni deficit neurologici possono essere più frequenti nei pazienti con valori di sodiemia cronicamente ridotti rispetto ai soggetti normosodiemici (8).

DIAGNOSI DI SIADH

La SIADH dovrebbe essere sospettata in ogni paziente che presenti iponatremia, iposmolalità plasmatica (<270 mOsm/kgH₂O), osmolalità urinaria >100 mOsm/kg (9).

Sebbene sia la principale causa di iposodiemia nei pazienti ospedalizzati, la SIADH è una diagnosi di

esclusione. Per porre tale diagnosi è, infatti, necessario escludere altre cause di ridotta capacità di diluizione, come malattie renali, ipofisarie, surrenaliche, tiroidee, cardiache o epatiche. Inoltre, è necessario escludere la presenza di stimoli non osmotici alla secrezione di ADH, in particolare alterazioni emodinamiche quali ipotensione ed ipovolemia.

In Tabella II sono schematizzati i criteri per la diagnosi di SIADH che qui andiamo ad analizzare:

- l'osmolalità sierica deve essere valutata al fine di escludere la pseudo-iponatremia, un artefatto di laboratorio caratterizzato da normale osmolalità plasmatica che si verifica quando i livelli di lipidi o proteine sierici sono elevati, e l'iponatremia ipertonica, che si verifica quando soluti osmoticamente attivi presenti nel compartimento ematico (ad esempio, glucosio e mannitolo) richiamano acqua dal compartimento intracellulare. A tal proposito, occorre sottolineare che per ogni incremento di 100 mg/dL della glicemia, il valore della sodiemia si riduce di 1.6-2.4 mEq/L;

- una osmolalità urinaria inappropriatamente elevata (>100 mOsm/kgH₂O) rispetto all'osmolalità plasmatica (<270 mOsm/kgH₂O) è fortemente indicativa di SIADH. La normale risposta all'iponatremia consiste, infatti, nella completa soppressione dell'ADH cui consegue la produzione di urine massimamente diluite con una osmolalità <100 mOsm/kgH₂O (peso specifico <1003); valori di osmolalità urinaria superiori sono indicativi di un'incapacità ad eliminare acqua libera dovuta ad una secrezione continua di ADH. La presenza di una osmolalità urinaria inappropriatamente elevata rappresenta, pertanto, un criterio diagnostico per la SIADH. La presenza di una iponatremia con urine diluite (<100 mOsm/kgH₂O) dovrebbe far nascere, invece, il sospetto di una polidipsia primaria, nella quale l'escrezione dell'acqua libera è normale, ma l'introito di acqua è talmente elevato da superare le capacità escretive;

- la presenza di una normale volemia è considerata essenziale per la diagnosi di SIADH poiché la deplezione di volume, qualsiasi ne sia la causa, stimola "appropriatamente" la secrezione di ADH. Nel caso, invece, di espansione del volume extracellulare associata a riduzione del volume ematico efficace (come ad esempio nella cirrosi), l'iponatremia è accompagnata dalla presenza di edemi;

- la concentrazione urinaria di sodio nella SIADH dipende dall'apporto alimentare, dato che è ben mantenuto il bilancio tra entrate ed uscite di sodio. Quindi, di solito la concentrazione urinaria di sodio è alta nella SIADH (>40 mEq/L). Pertanto, la presenza di normali concentrazioni di sodio nelle urine come criterio diagnostico per la SIADH serve ad escludere cause di iponatremia ipovolemica (caratterizzate da sodiuria <25 mEq/L);

- le concentrazioni di BUN e acido urico sono in genere diminuite in corso di SIADH, a differenza di quanto avviene nella iponatremia ipovolemica dove sono invece aumentate. L'iniziale ritenzione di liquidi e l'espansione di volume in corso di SIADH determina, infatti, la comparsa di ipouricemia (<4 mg/dL) e di ridotti valori di BUN (<10 mg/dL) a causa di un'aumentata escrezione di acido urico e urea con le urine (10). Si presume che l'iniziale espansione di volume provochi una riduzione del riassorbimento prossimale di sodio cui consegue una riduzione nel riassorbimento sia dell'acido urico che dell'urea. Tuttavia, nei pazienti anziani affetti da SIADH, il BUN è raramente così basso a causa della ridotta frazione escreta dell'urea che si verifica fisiologicamente con l'invecchiamento (11); pertanto, l'assenza di un BUN ridotto non può essere utilizzata per escludere la SIADH nei pazienti di età avanzata;

- in caso di incertezza diagnostica, si può ricorrere al test da carico di acqua (20 mL per kg di peso corporeo) che risulta essere alterato se il paziente non è capace di espellere almeno l'80% del carico nell'arco di 4 ore e/o se non riesce a diluire le urine (osmolalità urinaria <100 mOsm/kgH₂O);

- il riscontro di valori aumentati di ADH conferma la diagnosi clinica di SIADH. Tuttavia, la valutazione dei livelli plasmatici di ADH non è raccomandata come esame di routine per tale diagnosi in quanto la presenza di una osmolalità urinaria >100 mOsm/kgH₂O è solitamente indicativa di un eccesso di ADH in circolo (12). Nelle situazioni in cui non è possibile effettuare la valutazione dell'osmolalità urinaria (come nel caso del nostro paziente), il dosaggio dell'ADH diviene, invece, necessario per porre la diagnosi di SIADH. Sebbene i livelli circolanti di ADH siano spesso molto elevati in corso di SIADH, tali valori possono anche rientrare nel range di normalità (fino a 10 pg/mL) ed essere diagnostici, in quanto il riscontro di una concentrazione dosabile di ADH è un dato anomalo in una condizione di ipoosmolalità plasmatica.

TRATTAMENTO SIADH

L'unica terapia definitiva per la SIADH consiste nella cura della patologia sottostante. La maggior parte dei casi dovuti a patologie neoplastiche o all'utilizzo di specifici farmaci si risolve rispettivamente con la terapia antineoplastica e con la sospensione dei medicinali imputati. Curare la patologia di base in maniera definitiva non è però sempre possibile, per cui diviene necessario trattare le manifestazioni della SIADH ed in particolare l'iponatremia. Inoltre, nel caso in cui l'iponatremia si presenti in maniera acuta e sintomatica, il suo trattamento diviene prioritario rispetto ad

andare a cercare la causa della SIADH. Nel caso in cui, invece, l'iponatremia sia cronica ed asintomatica, la causa della SIADH può essere ricercata prima che la terapia dell'iponatremia venga iniziata.

In letteratura non vi sono dati relativi al trattamento dell'iposodiemia derivanti da trials randomizzati controllati, ma le raccomandazioni terapeutiche attualmente utilizzate a livello internazionale derivano da *case series* (13). I fattori più importanti che dettano la gestione dell'iponatremia sono la sua severità, la rapidità di insorgenza, la sua durata e la presenza o meno di sintomi.

IPONATREMIA ACUTA-SINTOMATICA

Nei pazienti sintomatici con iponatremia severa (sodiemia <125 mEq/L) ed acuta (durata <48 ore), l'intervento terapeutico è indispensabile (14) e prevede l'infusione di soluzione salina ipertonica al 3%. L'obiettivo è quello di elevare i valori di sodiemia di 1-2 mEq/L/ora (13). Numerosi esperti ritengono, tuttavia, che l'entità della correzione non debba superare il valore di 8-12 mEq/L nell'arco delle prime 24 ore e di 18-25 mEq/L nelle prime 48 ore (1, 15, 16). Una tipologia di approccio consiste di puntare ad ottenere la scomparsa dei sintomi neurologici (cosa che si riesce ad ottenere generalmente con un incremento della sodiemia di meno di 10 mEq/L) e di ridurre successivamente la velocità di correzione (17). In fase di correzione, i valori della sodiemia vanno comunque monitorati ogni 2-3 ore e l'entità delle infusioni deve essere eventualmente riaggiustata sulla base di questi.

Molto discusso è l'impiego della furosemide in associazione alle infusioni di soluzione ipertonica. Alcuni esperti consigliano il concomitante utilizzo di furosemide (20-40 mg e.v.) in quanto ritengono che essa determini eliminazione di acqua libera (interferendo con il meccanismo a controcorrente mediante l'inibizione del riassorbimento del cloruro di sodio a livello del tratto ascendente spesso dell'ansa di Henle e generando, in tal modo, uno stato di resistenza all'ADH), prevenga l'espansione del volume extracellulare e aumenti la velocità di correzione della sodiemia (13). Altri Autori raccomandano, invece, di evitare l'utilizzo della furosemide e di riservarlo ai soli pazienti con espansione di volume (15, 16).

Altrettanto controverso è il metodo da utilizzare per determinare la velocità di infusione della soluzione salina ipertonica (18). Il metodo tradizionale consiste nello stimare il deficit di sodio, ma tale metodo non ha una chiara base fisiologica in quanto la SIADH è caratterizzata da un eccesso di acqua piuttosto che da una carenza di sodio (13). Un altro sistema consiste nel calcolare l'effetto di un litro di soluzione ipertonica sui

livelli plasmatici di sodio e successivamente di quantificare il volume di infusione necessario (13). Tale formula predice le variazioni della sodiemia in maniera abbastanza accurata ma è complicata dal fatto di dover effettuare 2 calcoli. Altre formule utilizzano le quantità di sodio e acqua infusi ed escreti, il che aggiunge precisione al calcolo ma ne aumenta la complessità (19, 20). Una strategia più semplice consiste nell'infondere una salina ipertonica al 3% ad una velocità di 1-2 mL per kg di peso corporeo per ora in modo tale da ottenere un incremento della sodiemia di 1-2 mEq/L/ora (15). Si può invece dimezzare tale velocità di infusione (0.5 mL/kg peso/ora) nei pazienti con sintomatologia moderata.

IPONATREMIA CRONICA-LIEVEMENTE SINTOMATICA

Il trattamento dell'iponatremia cronica associata a sintomi aspecifici è oggetto di discussione. Alcuni Autori riportano un elevato rischio di complicanze neurologiche se i pazienti non vengono trattati aggressivamente (21), mentre altri Autori riportano un aumento della morbilità e mortalità in seguito ad una rapida correzione dell'iponatremia (22). A differenza dei pazienti con iponatremia acuta, infatti, quelli affetti da iponatremia di più lunga durata presentano un aumentato rischio di demielinizzazione osmotica (mielinolisi pontina ed extrapontina) se i livelli di sodiemia vengono corretti più di 12 mEq/L nell'arco di 24 ore (23). Pertanto, al fine di bilanciare i rischi dell'iponatremia cronica con quelli di una rapida correzione, numerosi esperti raccomandano una moderata velocità di correzione (0.5-1 mEq/L/ora). L'entità della correzione non deve, tuttavia, superare gli 8 mEq/L nell'arco delle prime 24 ore e i 18 mEq/L nelle prime 48 ore. Alcuni esperti sconsigliano l'uso della soluzione ipertonica al 3% in tale tipologia di iponatremia. Uno stretto monitoraggio della velocità di correzione (valutazione della sodiemia ogni 2-3 ore) è, comunque, raccomandato anche in questo caso al fine di evitare una eccessiva correzione (17).

IPONATREMIA CRONICA-ASINTOMATICA

I pazienti affetti da iponatremia cronica ed asintomatici presentano un basso rischio di complicanze neurologiche, ma un ben documentato rischio di demielinizzazione osmotica in caso di rapida correzione (23). Il trattamento di tale forma di iponatremia è, pertanto, finalizzato ad una correzione molto graduale dei livelli plasmatici di sodio. I principali interventi terapeutici da mettere in atto sono la restrizione idrica, un adeguato introito di sale e proteine, l'utilizzo della

TABELLA III - CALCOLO DELLA RESTRIZIONE IDRICA NEI PAZIENTI CON IPONATREMIA CRONICA

$(\text{Na}^+ + \text{K}^+)_{\text{ur}}$ Na^+_{pl}	Introito di liquidi
>1	<500 mL/die
=1	500-700 mL/die
<1	<1 litro/die

$(\text{Na}^+ + \text{K}^+)_{\text{ur}}$ = Sodio e Potassio urinari (mmol/L); Na^+_{pl} = Sodio plasmatico (mmol/L)

demeclociclina e degli antagonisti dei recettori dell'ADH.

La restrizione idrica rappresenta il principale intervento dell'iponatremia cronica e può essere calcolata sulla base dei livelli degli elettroliti urinari e plasmatici (Tab. III) (5, 24). Il massimo introito di liquidi tollerato è anche proporzionale al carico osmotico ingerito con la dieta, per cui dovrebbe essere consigliato un adeguato introito di sale e di proteine. La demeclociclina (300-600 mg per 2 volte/die, non in commercio in Italia) riduce l'osmolalità urinaria e aumenta i livelli plasmatici di sodio inibendo l'effetto dell'ADH sui tubuli renali; i suoi effetti non sono, tuttavia, prevedibili e può dare nefrotossicità. Una più recente opzione per il trattamento della SIADH, sebbene non ancora disponibile in Italia, è rappresentata dagli antagonisti recettoriali dell'ADH. La *Food and Drug Administration* ha approvato nel 2005 l'utilizzo del conivaptan per e.v. per il trattamento dell'iponatremia (25, 26), ma tale farmaco provoca frequentemente reazioni avverse nel sito di infusione. Altri antagonisti recettoriali ancora in fase di studio ma somministrabili per via orale sono il tolvaptan (2, 27), il satavaptan (28) e il lixivaptan (26). Alcuni problemi che si possono incontrare nell'utilizzo di tali farmaci sono rappresentati dal rapido incremento dei valori di sodiemia e dalla sensazione di bocca secca e sete che possono stimolare l'ingestione di acqua e rallentare la risalita dei livelli di sodiemia (27). Tali problemi sono, tuttavia, finora soltanto teorici in quanto i pochi *trials* a disposizione hanno attentamente monitorato i valori della sodiemia e non hanno associato agli antagonisti recettoriali la restrizione idrica.

TEST DI VERIFICA

7) La sintomatologia della SIADH:

- È prevalentemente neurologica
- È correlata alla patologia di base
- È più frequente negli anziani di sesso maschile
- È strettamente connessa ai soli valori di sodiemia

e. Tutte le precedenti.

8) In un soggetto che presenta iponatremia e ridotta osmolalità plasmatica si può fare diagnosi di SIADH se:

- L'osmolalità urinaria è $>100 \text{ mOsm/kgH}_2\text{O}$ e la sodiuria è $>40 \text{ mEq/L}$ in corso di terapia diuretica
- Viene clinicamente riscontrato uno stato di euvoemia
- a+b
- L'osmolalità urinaria è $<100 \text{ mOsm/kgH}_2\text{O}$ e il paziente è sotto terapia diuretica
- L'osmolalità urinaria è $>100 \text{ mOsm/kgH}_2\text{O}$ in presenza di euvoemia e sodiuria $>40 \text{ mEq/L}$.

9) Il trattamento dell'iponatremia acuta in corso di SIADH:

- Può essere effettuato con soluzioni saline isotoniche
- La correzione non deve superare il valore di 8-12 mEq/L nell'arco delle prime 24 ore e di 18-25 mEq/L nelle prime 48 ore
- Deve essere messo in atto solo dopo aver individuato la causa di SIADH
- Deve essere messo in atto solo se i valori di sodiemia sono $<120 \text{ mEq/L}$
- La correzione non deve superare i 18 mEq/L nell'arco delle prime 24 ore e i 18-24 mEq/L nelle prime 48 ore.

RIASSUNTO

La sindrome da inappropriata secrezione di ADH consiste in un'alterazione del bilancio idro-salino caratterizzata da iponatremia ipotonica e ridotta capacità di eliminare acqua libera in assenza di insufficienza renale, insufficienza surrenalica o di un qualsiasi stimolo riconosciuto per la secrezione di ormone anti-diuretico (ADH). L'inappropriato incremento nella secrezione dell'ADH provoca la comparsa di iponatremia andando ad interferire con la diluizione delle urine e prevenendo in tal modo l'eliminazione dell'acqua ingerita. Sebbene sia la principale causa di iponatremia nei pazienti ospedalizzati, la SIADH è una diagnosi di esclusione. Tale sindrome dovrebbe essere sospettata in ogni paziente che presenti

iponatremia, ipoosmolalità plasmatica, osmolalità urinaria >100 mOsm/kg ed uno stato di euvoemia. Tra i numerosi possibili approcci terapeutici all'iponatremia in corso di SIADH, la somministrazione di soluzioni saline e la restrizione idrica sono sicuramente i più importanti. La velocità di correzione dipende dal grado di severità dell'iponatremia, dalla rapidità di insorgenza e dalla presenza o meno di sintomi. I pazienti che presentano importante sintomatologia neurologica richiedono una rapida

correzione, sebbene un intervento troppo aggressivo potrebbe dar luogo a complicanze neurologiche quali la mielinolisi pontina

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

- Berghmans T, Paesmans M, Body JJ. A prospective study on hyponatraemia in medical cancer patients: epidemiology, aetiology and differential diagnosis. *Support Care Cancer* 2000; 8: 192-7.
- Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Incidence and prevalence of hyponatremia. *Am J Med* 2006; 119 (7 Suppl. 1): S30-5.
- Gaufin L, Skowsky WR, Goodman SJ. Release of antidiuretic hormone during mass-induced elevation of intracranial pressure. *J Neurosurg* 1977; 46: 627-37.
- Ecelbarger CA, Nielsen S, Olson BR, et al. Role of renal aquaporins in escape from vasopressin-induced antidiuresis in rat. *J Clin Invest* 1997; 99: 1852-63.
- Yeates KE, Singer M, Morton AR. Salt and water: a simple approach to hyponatremia. *CMAJ* 2004; 170: 365-9.
- Arief Al. Influence of hypoxia and sex on hyponatremic encephalopathy. *Am J Med* 2006; 119 (7 Suppl. 1): S59-64.
- Baran D, Hutchinson TA. The outcome of hyponatremia in a general hospital population. *Clin Nephrol* 1984; 22: 72-6.
- Renneboog B, Musch W, Vandemergel X, Manto MU, Decaux G. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. *Am J Med* 2006; 119: e1-8.
- Rose BD, Post TW. *Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders*, 5th ed. McGraw-Hill, New York, 2001; 707-11.
- Maesaka JK. An expanded view of SIADH, hyponatremia and hypouricemia. *Clin Nephrol* 1996; 46: 79-83.
- Musch W, Verfaillie L, Decaux G. Age-related increase in plasma urea level and decrease in fractional urea excretion: clinical application in the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 909-14. Epub 2006 Jul 6.
- Ellison DH, Berl T. Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med* 2007; 356: 2064-72.
- Adrogué HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000; 342: 1581-9.
- Ayus JC, Krothapalli RK, Arief Al. Treatment of symptomatic hyponatremia and its relation to brain damage. A prospective study. *N Engl J Med* 1987; 317: 1190-5.
- Janicic N, Verbalis JG. Evaluation and management of hyposmolality in hospitalized patients. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003; 32: 459-81, vii.
- Palmer BF, Gates JR, Lader M. Causes and management of hyponatremia. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 1694-702.
- Decaux G, Soupart A. Treatment of symptomatic hyponatremia. *Am J Med Sci* 2003; 326: 25-30.
- Liamis G, Kalogirou M, Saugos V, Elisaf M. Therapeutic approach in patients with dysnatraemias. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1564-9. Epub 2006 Jan 31.
- Barsoum NR, Levine BS. Current prescriptions for the correction of hyponatraemia and hypernatraemia: are they too simple? *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1176-80.
- Nguyen MK, Kurtz I. New insights into the pathophysiology of the dysnatremias: a quantitative analysis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 287: F172-80.
- Ayus JC, Arief Al. Chronic hyponatremic encephalopathy in postmenopausal women: association of therapies with morbidity and mortality. *JAMA* 1999; 281: 2299-304.
- Sterns RH. The treatment of hyponatremia: first, do no harm. *Am J Med* 1990; 88: 557-60.
- Laureno R, Karp Bl. Myelinolysis after correction of hyponatremia. *Ann Intern Med* 1997; 126: 57-62.
- Thurman JM, Haltermman TJ, Berl T. Therapy of dysnatremic disorders. In: Brady HR, Wilcox CS, ed. *Therapy in Nephrology and Hypertension*. Philadelphia: WB Saunders, 2003; 335-48.
- Ghali JK, Koren MJ, Taylor JR, et al. Efficacy and safety of oral conivaptan: a V1A/V2 vasopressin receptor antagonist, assessed in a randomized, placebo-controlled trial in patients with euvolemic or hypervolemic hyponatremia. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2145-52. Epub 2006 Mar 7.
- Lee CR, Watkins ML, Patterson JH, et al. Vasopressin: a new target for the treatment of heart failure. *Am Heart J* 2003; 146: 9-18.
- Schrier RW, Gross P, Gheorghide M, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2099-112. Epub 2006 Nov 14.
- Soupart A, Gross P, Legros JJ, et al. Successful long-term treatment of hyponatremia in syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion with satavaptan (SR121463B), an orally active, nonpeptide vasopressin V2 receptor antagonist. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 6: 1154-60. Epub 2006 Oct 11.