QUIZ 140

Più sale e meno acqua...

Il signor D., un uomo di 64 anni con storia di un adenocarcinoma polmonare con metastasi encefaliche, in terapia con pembrolizumab, viene ricoverato per epatite acuta colestatica.

Il paziente è affetto da diabete mellito di tipo 2 in terapia insulinica ed è stato sottoposto nei mesi precedenti a radiochirurgia su due lesioni encefaliche.

Durante il ricovero, l'endocrinologo viene chiamato per il riscontro agli esami ematici di iponatremia severa (Na 117 mmol/L, range 136-146) ed ipokaliemia (K 2.8 mmol/L, range 3.5-5.1). La sodiemia corretta per iperglicemia è pari a 120 mmol/L e l'osmolarità plasmatica è nei limiti di norma.

Durante consulenza endocrinologica il signor D. è sveglio, vigile, orientato nel tempo e nello spazio, collaborante e non presenta disturbi della deambulazione. La pressione arteriosa è pari a 125/80 mmHg e la frequenza cardiaca è 70 bpm.

Al momento della valutazione il paziente è in terapia con prednisone 37.5 mg, levetiracetam, micofenolato, pantoprazolo ed è stata impostata supplementazione di potassio per via orale. Per l'iposodiemia severa vengono richiesti gli esami di approfondimento mostrati nella tabella sottostante e nel frattempo vengono impostate restrizione idrica e infusione lenta di soluzione ipertonica. Il giorno successivo la sodiemia non aumenta (Na 122 mmol/L), ma il Signor D. si sente molto meglio e vorrebbe ritornare a casa e proprio non capisce la preoccupazione dei medici.

Esame	Risultato	Unità di misura	Intervallo di riferimento
Glicemia Trigliceridi	**185** **285**	mg/dL mg/dL	74-106 <150
Colesterolo totale TSH	**1391** 0.5	mg/dL mUI/L	<190 0.34-4.8
FT3	3.56	pmol/L	3.38-6.45
FT4	8.75	pmol/L	7.8-17.3
Urea	**50.8**	mg/dL	17-43
Sodiuria	59.3 190	mmol/L mmol/24h	- 40-220
Potassiuria	25.6 64	mmol/L mmol/24h	- 25-125

A questo punto, quale sembrerebbe l'ipotesi diagnostica più probabile nel caso del Signor D.?

1. *SIADH*
2. *Pseudoiponatremia*
3. *Insufficienza surrenalica*
4. *Cerebral salt-wasting syndrome*

La Risposta corretta è la n°2

Pseudoiponatremia

Perché:

Gli esami biochimici eseguiti, con il riscontro di una severa ipercolesterolemia, e il fatto che il paziente fosse paucisintomatico, orientano verso la diagnosi di pseudoiponatremia. La pseudoiponatremia è un artefatto di laboratorio, che può essere causato da un'anomala concentrazione di lipidi plasmatici. Infatti, per procedere all'analisi dei campioni, il siero viene diluito con un volume sempre identico di diluente, assumendo che la frazione solida sia pari al 7% del volume. Se la frazione solida è aumentata, come nei casi di iperlipidemia o di iperproteinemia, l'aggiunta di un dato volume di diluente, risulta in una maggiore diluizione del campione, portando così a sottostimare la concentrazione degli ioni presenti. L'ipercolesterolemia, al contrario dell'eccesso di trigliceridi, non porta il campione ematico ad avere un aspetto particolarmente lipemico che allerterebbe immediatamente il personale infermieristico e di laboratorio. Per misurare la sodiemia "vera", nei casi di pseudoiponatremia, è sufficiente utilizzare una tecnica che non preveda la diluizione del campione, come la potenziometria diretta con un lettore di emogas. Utilizzando quest'ultima tecnica, la natremia del signor D. è risultata pari a 134 mmol/L, l'infusione di NaCL è stata prontamente sospesa e la natremia nei giorni successivi è risultata stabilmente nel range di riferimento, ovvero compresa tra 135-137 mmol/l. Nei pazienti con severa colestasi è stata descritta la presenza di una forma di colesterolo, la lipoproteina X, che si forma quando dai dotti biliari colestatici vi è un reflusso verso la circolazione sistemica di colesterolo non esterificato e fosfolipidi. Alti livelli di lipoproteina X possono causare un'iperviscosità che verrebbe peggiorata ponendo il paziente in restrizione idrica.

La diagnosi di iposurrenalismo poteva essere esclusa come causa di iponatremia considerando la terapia in atto con prednisone ad alto dosaggio per le metastasi encefaliche.

La SIADH (sindrome da inappropriata antidiuresi) è una secrezione di vasopressina inappropriata, in quanto avviene indipendentemente dall'osmolarità sierica o dalla volemia. Cause frequenti di SIADH nei pazienti ospedalizzati includono l'anestesia generale, la nausea, il dolore, lo stress e le terapie farmacologiche. Le cause più comuni di SIADH sono le neoplasie, come i carcinomi polmonari, le patologie polmonari, quali polmoniti e quelle del sistema nervoso centrale (ad esempio le emorragie subaracnoidee). I criteri diagnostici sono i seguenti:

Criteri Principali

- Osmolalità sierica efficace < 275 mOsm/kg
- Osmolalità urinaria > 100 mOsm/kg in presenza di ridotta osmolalità plasmatica efficace
- Euvolemia clinica
- Concentrazione urinaria di sodio > 30 mmol/L con normale apporto dietetico di sale ed acqua
- Assenza di insufficienza surrenalica, tiroidea, pituitaria o renale
- Assenza di uso recente di diuretici

Criteri supplementari

- Acido urico sierico < 0.24 mmol/L (< 4 mg/dL)
- Urea sierica < 3.6 mmol/L (< 21.6 mg/dL)
- Mancata correzione dell'iponatremia dopo infusione di salina 0.9%
- Escrezione frazionale del sodio > 0.5%
- Escrezione frazionale dell'urea > 55%
- Escrezione frazionale dell'acido urico > 12%
- Correzione dell'iponatremia tramite restrizione idrica

La “Cerebral salt-wasting syndrome” è una condizione piuttosto rara che si può osservare nei pazienti con disordini intracranici (es. emorragie subaracnoidee, post-interventi neurochirurgici) ed è caratterizzata da una profonda natriuresi. Le principali differenze tra “Cerebral salt-wasting syndrome” e SIADH sono: la sodiuria molto aumentata nella “Cerebral salt-wasting syndrome” (>>30 mmol/l) rispetto alla SIADH (>30 mmol/L), alti livelli di urea sierica (che invece rimane normale-bassa nella SIADH), pressione arteriosa normale o ipotensione ortostatica (che non è comune in caso di SIADH) e bassa pressione venosa centrale (normale nella SIADH). La SIADH e la “cerebral salt-wasting syndrome” sono entrambe diagnosi di esclusione, da prendere in considerazione una volta escluse altre cause di iponatremia. Sebbene la SIADH sia più frequente, è fondamentale riconoscere una “cerebral salt-wasting syndrome”, in quanto il suo trattamento si basa sulla somministrazione di fluidi, mentre, nel caso della SIADH, il paziente viene posto in restrizione idrica. Entrambe potevano essere sospettate sulla base dei livelli di sodiuria e della storia oncologica del paziente. Il fatto che il paziente non esibisse i sintomi tipici dell’iponatremia severa e il riscontro di una severa ipercolesterolemia facevano sospettare una pseudoiponatremia, confermata dai normali livelli di sodio ottenuti utilizzando una tecnica senza diluizione del campione ematico.

Biliografia di riferimento

1. Cui H, He G, Yang S, Lv Y, Jiang Z, Gang X, Wang G Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion and Cerebral Salt-Wasting Syndromes in Neurological Patients Front Neurosci. 2019 Nov 8;13:1170.
2. Peri A. Management of hyponatremia: causes, clinical aspects, differential diagnosis and treatment. Expert Rev Endocrinol Metab. 2019 Jan;14(1):13-21.
3. Sbardella E, Isidori AM, Arnaldi G et al. Approach to hyponatremia according to the clinical setting: Consensus statement from the Italian Society of Endocrinology (SIE), Italian Society of Nephrology (SIN), and Italian Association of Medical Oncology (AIOM). J Endocrinol Invest. 2018 Jan;41(1):3-19.
4. Verbalis JG, Greenberg A, Burst V, Haymann JP, Johannsson G, Peri A, Poch E, Chiodo JA 3rd, Dave J Diagnosing and Treating the Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion. Am J Med. 2016 May ;129(5):537

AUTORI

Sara Piccini e Miriam Cellini,
UO Endocrinologia, Diabetologia e Andrologia Medica
IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano
sara.piccini@humanitas.it