

Il sodio è crollato a terra come il paziente...e adesso?!

Un uomo di 40 anni, dopo cena la Vigilia di Natale, avverte un capogiro, perde i sensi e cade a terra sbattendo la testa. Dopo una lenta ripresa di coscienza, viene ricoverato per trauma cranio-encefalico (TCE) complicato da alcuni focolai contusivo-emorragici, senza indicazioni chirurgiche a carattere d'urgenza. Risultando affetto da emofilia A, viene trattato in acuto con fattore VIII della coagulazione, con successivo parziale riassorbimento dei suddetti focolai. Nessuna altra malattia di rilievo in anamnesi o trattamento in cronico. Trascorsi una decina di giorni, a quadro clinico stabilizzato e dopo una infruttuosa disamina diagnostica in merito alle cause dell'accaduto, viene dimesso al domicilio nonostante un primo riscontro in corso di ricovero di iponatriemia lieve (s-Na 133 mmol/L). Quattro giorni dopo segue un nuovo accesso in Pronto Soccorso per cefalea frontale, nausea e vomito. All'esame obiettivo: GCS 15, non deficit neurologici, PAO 125/70 mmHg, FC 84 bpm R, normale stato di idratazione delle mucose. All'emogasanalisi venosa (EGAv) riscontro di iponatriemia severa (s-Na 112 mmol/L), confermata come ipotonica agli accertamenti di laboratorio (s-Na 116 mmol/L, s-K 4,2 mmol/L, glicemia 97 mg/dL, p-Osm efficace calcolata 246 mOsm/Kg, s-creatinina 0,8 mg/dl, s-urea 27 mg/dl). Alla TC encefalo: completo riassorbimento dell'iperdensità ematica nelle sedi precedentemente descritte. Il paziente viene quindi trattato in urgenza con 3 boli di soluzione salina ipertonica al 3%, seguiti da rapido miglioramento clinico e biochimico (s-Na 121 mmol/L). Nelle prime ore di ricovero i livelli di natriemia risultano stabili (s-Na 120 mmol/L, p-Osm 240 mOsm/Kg, u-Osm 395 mOsm/Kg, u-Na 88 mmol/L, u-K 22 mmol/L) e le funzionalità basali tiroidea e dell'asse HPA sono le seguenti: TSH 0,73 μ UI/ml, fT3 2,6 pg/ml, fT4 12,9 pg/ml, ACTH 14 pg/ml, cortisolo mattutino 168 μ g/L. Al momento della visita, il paziente si presenta asintomatico e clinicamente è apprezzabile un normale volume extracellulare.

Qual è il Vostro sospetto clinico circa la causa del quadro di iponatriemia ipotonica e pertanto il trattamento più adeguato al nostro paziente?

1. *Pseudoiponatriemia senza necessità di trattamento specifico*
2. *Ipocortisolismo secondario con necessità di trattamento con idrocortisone*
3. *Sindrome da Inappropriata Antidiuresi (SIAD) con indicazione a restrizione idrica*
4. *Cerebral Salt Wasting Syndrome (CSWS) con necessità di infusione di cristalloidi*

La risposta esatta è la n3

Sindrome da Inappropriata Antidiuresi (SIAD) con indicazione a restrizione idrica

Perché:

Il caso clinico desidera approfondire un particolare problema diagnostico-terapeutico rappresentato dall'iponatriemia ipotonica di nuovo riscontro nel paziente traumatizzato cranico. TCE anche lievi-moderati possono esitare in una severa compromissione funzionale, solitamente transitoria, sia dell'antero che della postero-ipofisi. In particolare, l'iponatriemia ipotonica euvolemica rappresenta l'alterazione elettrolitica di più frequente riscontro in questi pazienti (15-20% dei TCE), con comparsa in genere nella prima settimana dopo il trauma e frequente spontanea risoluzione. Nonostante la SIAD ne costituisca la causa sottostante nella maggioranza dei casi (60% circa), spesso il carattere di urgenza che connota l'accesso in Pronto Soccorso di questi pazienti impedisce di ottenere, prima di qualunque trattamento, gli esami urinari necessari per un'accurata diagnosi di esclusione secondo i criteri di Bartter e Schwartz.

Nel nostro caso, la presenza di sintomatologia neurologica all'ingresso con riscontro di iponatriemia severa su EGAv escludono un quadro di pseudoiponatriemia. Tale condizione, secondaria a eccessiva concentrazione di lipidi o proteine nel siero del paziente, con conseguente alterata

diluizione del campione da parte del laboratorio e refertazione di livelli di sodio falsamente ridotti, non si associa infatti a sintomatologia clinica da ipotonicità plasmatica e non è riscontrabile all'EGA in assenza di analoghe procedure preanalitiche (Risposta 1 errata).

Pertanto, dopo un trattamento in acuto con boli di salina ipertonica al 3%, mandatori in caso di sintomatologia neurologica moderata-severa, si rende necessaria un'adeguata diagnosi differenziale per un corretto approccio terapeutico al paziente.

L'ipocortisolismo secondario è causa, nel 10-15% dei TCE, di un quadro di iponatriemia ipotonica euvolemica clinicamente indistinguibile dalla SIAD. Per la sua esclusione le Consensus di Esperti suggeriscono di basarsi sul monitoraggio dei livelli mattutini di cortisolo, dosati possibilmente in più occasioni, ritenendo in tale setting livelli dell'ormone $<100 \mu\text{g/L}$ (276 nmol/L) inadeguati per contesto clinico. Al contrario, l'esecuzione di test di stimolo con ACTH a basse dosi o Insulin Tolerance Test non risulta indicata, in considerazione, rispettivamente, della recente insorgenza del deficit e dell'elevato rischio epilettogeno. L'associazione di segni clinici suggestivi per ipocortisolismo (ipoglicemia o ipotensione) renderebbero infine la diagnosi più verosimile (Risposta 2 errata).

Al contrario, l'elevata incidenza di SIAD post-TCE, in presenza di un volume extracellulare conservato e stante la risoluzione della sintomatologia neurologica all'accesso, può giustificare l'indicazione ad un regime di restrizione idrica con stretto monitoraggio dei valori di natriemia (ogni 4-6 h fino a stabilizzazione in corso di trattamento costante). Infatti, nonostante le segnalazioni di casi trattati in acuto con tolvaptan o supplementazione di urea, la restrizione idrica viene indicata dalle Linee Guida e dalle Consensus Internazionali di Esperti come il trattamento più sicuro per i pazienti paucisintomatici affetti da iponatriemia ipotonica di grado moderato-severo. In particolare, il trattamento a breve termine con V2R-antagonisti, che rappresenta comunque un'opzione terapeutica di rilievo e di sicura efficacia, deve tenere conto di un maggior rischio di ipercorrezione ad esso associato ($>10 \text{ mmol/L}$ nelle prime 24 h e $>8 \text{ mmol/L}$ nel corso delle 24 h successive). Inoltre, nel nostro caso, l'indice di Furst ($u\text{-Na} + u\text{-K} / s\text{-Na}$) <1 sembrerebbe associarsi a clearance di acqua libera conservata e quindi predire una buona risposta alla restrizione idrica (indicativamente 500 cc in meno rispetto all'output urinario) (Risposta 3 corretta). Bisogna sottolineare che invece la restrizione di liquidi potrebbe non risultare indicata in pazienti affetti da emorragia subaracnoidea, nei quali si raccomanda il mantenimento di un'adeguata pressione di perfusione cerebrale. Infine, la CSWS risulta una causa poco verosimile del quadro biochimico del nostro paziente, principalmente poiché associata a ridotto volume extracellulare ed in secondo luogo per la sua minor incidenza a seguito di TCE ($<5\%$ dei casi) (Risposta 4 errata).

Bibliografia di riferimento

1. Tudor RM and Thompson CJ. Posterior pituitary dysfunction following traumatic brain injury: review. *Pituitary*. 2019 Jun;22(3):296-304
2. Fleseriu M, *et al.* Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Nov;101(11):3888-3921
3. Kleindienst A, *et al.* Hyponatremia in Neurotrauma: The Role of Vasopressin. *J Neurotrauma*. 2016 Apr 1;33(7):615-24
4. Spasovsky G, *et al.* Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Eur J Endocrinol*. 2014 Feb 25;170(3):G1-47
5. Hannon MJ, *et al.* Pituitary dysfunction following traumatic brain injury or subarachnoid haemorrhage - in "Endocrine Management in the Intensive Care Unit". *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011 Oct;25(5):783-98Autori

Autori

Alessandro Maria Berton, Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Torino
alessandromaria.berton@unito.it