QUIZ 46

"Un caso particolare di poliuria e polidpsia"

Giunge in ambulatorio il paziente A.M., di anni 47, riferendo poliuria, nicturia e polidipsia da circa un anno. Il paziente è, inoltre, affetto da ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia, iperplasia nodulare tiroidea, disturbo psicotico maggiore per cui esegue terapia con Olmesartan, Amlodipina, Doxazosina, Biperidene, Litio, Venlafaxina, Carbamazepina, Levomepromazina.
Anamnesi negativa per traumi cranici ed eventi acuti.

La media dei bilanci idrici eseguiti a domicilio in tre giornate differenti è la seguente:

- Liquidi introdotti 5.0 L/24h (4,7; 5,1; 5,2)
- Volume urinario: 4.7 L/24h (4,3; 4,7; 5,1)

Gli esami laboratoristici di interesse sono i seguenti:

- Osmolarità Sierica 297 mOsm/Gg (v.n. 275-295)
- Osmolarità Urinaria 190 mosm/Kg (v.n. 300-800)
- Peso Specifico urine 1006 (v.n. 1005-1030)
- Natriemia 146 mmol/L (v.n. 136-145)
- Potassiemia 3.6 mmol/L (v.n. 3.5–5.1)
- Calcemia 9.3 mg/dl (v.n. 8.4-10.2)
- Albuminemia 4.2 g/dl (v.n. 3.5-5.2)
- Creatininemia 1.1 mg/dl (v.n. 0.7-1.2)
- TSH 0.85 uU/ml (v.n. 0.41-4.3)
- Ab anti-TPO e Ab anti-Tg negativi.

Il test della sete, richiesto dall'endocrinologo, ha permesso di escludere la potomania ed il successivo test alla desmopressina ha suggerito una diagnosi di diabete insipido nefrogeno.

Quale terapia instaurare?
L'Endocrinologo dovrebbe rispondere:

1. *Desmopressina ad alto dosaggio*
2. *Idroclorotiazidico*
3. *Amiloride*
4. *Consulenza psichiatrica con eventuale modifica di terapia e sospensione del litio*

La Risposta corretta è la n°4

Consulenza psichiatrica con eventuale modifica di terapia e sospensione del litio

Perché:
Il diabete insipido è un disordine caratterizzato da poliuria e conseguente polidipsia. Può essere dovuto a varie cause: alla carenza della vasopressina o ad un'alterata sensibilità del recettore della vasopressina a livello renale. Nella forma nefrogena vi è una mancata responsività da parte del nefrone distale allo stimolo della vasopressina. Nel diabete insipido di origine nefrogena si distinguono una forma congenita ed una acquisita. La forma congenita è determinata da mutazioni del gene codificante per il recettore V2 o per l'acquaporina 2; la forma acquisita, invece, è conseguenza di malattie renali croniche, del deficit cronico di potassio, di ipercalcemia o dell'uso di farmaci quali il carbonato di litio, la demeclociclina, e la colchicina.
Il litio viene utilizzato per il trattamento dei disturbi psicotici maggiori e presenta numerosi effetti collaterali. In particolare, il 20-30% dei pazienti trattati sviluppa poliuria e perdita renale di sodio, a causa di una severa down-regulation delle Acquaporina 2 e Acquaporina 3 (AQP2 e AQP3) e del canale ENaC a livello del dotto collettore renale.

In letteratura vi è un consenso generale secondo cui il litio utilizza come via di ingresso nelle cellule del dotto collettore il canale ENaC, analogamente al sodio, determinando in tal modo la down-regulation di alcune subunità di questo canale.
E' stato dimostrato che la riduzione dell'espressione sulla membrana apicale di AQP2 si riflette anche nella riduzione della sua escrezione urinaria.
In aggiunta alla ridotta espressione di AQP2, il trattamento cronico con il litio determina anche una ridotta espressione di AQP3 a livello della membrana baso-laterale delle cellule del dotto collettore renale.

Bibliografia di riferimento

1. Behl T., Kotwani A., Kaur I., Goel H. Mechanisms of prolonged lithium therapy-induced nephrogenic diabetes insipidus. Eur J Pharmacol. 2015 May 15;755:27-33.

2. Thomsen K., Shirley G.D. A hypothesis linking sodium and lithium reabsorption in the distal nephron. Nephrol Dial Transplant (2006) 21: 869–880

3. Marples D., Christensen S., Christensen E.l, et al. Lithium- induced downregulation of Aquaporin-2 water channel expression in rat kidney medulla. Journal of Clinical Investigation 95(4):1838-45 · May 1995