



disponibile su www.sciencedirect.com



journal homepage: www.elsevier.com/locate/itjm



ARTICOLO ORIGINALE

SIADH e iponatriemie al Policlinico di Modena nel periodo gennaio 2006 - settembre 2008

Hospitalizations for hyponatremia and syndrome of inappropriate antidiuretic hormone hypersecretion at the Policlinic of Modena, Italy from January 2006 to September 2008

Lucio Brugioni*, Daniela Dareggi, Chiara Ognibene, Cristina Gozzi, Elisa Amorotti, Renato Zandomeneghi

Medicina Interna e Area Critica (Direttore: Prof. Renato Zandomeneghi), Policlinico di Modena

Ricevuto il 25 novembre 2008; accettato il 6 ottobre 2009
disponibile online il 27 aprile 2010

KEYWORDS

SIADH;
Hyponatremia;
Inappropriate
antidiuretic hormone
hypersecretion.

Summary

Introduction: Hyponatremia is the most common electrolyte imbalance among hospitalized patients. The cause is not always identified, but 30-40% of cases are the result of the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone hypersecretion (SIADH). The aim of this study was to determine the frequency of hyponatremia in our hospital, its underlying causes (in particular the proportion of cases caused by SIADH), and approaches to treatment.

Materials and methods: We retrospectively analyzed all nonpediatric hospitalizations occurring between 1 January 2006 and 30 September 2008 in which the discharge diagnosis was hyponatremia or SIADH.

Results: A total of 64 cases were reviewed; 56 of the patients were aged > 60. The hyponatremia was classified as severe (< 125 mEq/L) in 36/64 cases (56%) (most involving patients aged >70); moderate (129-125 mEq/L) in 22 (34%); and mild (134-130 mEq/L) in 6 (9%). Neurologic symptoms were present in 11 patients with severe hyponatremia (confusion, hallucinations, coma) and 9 with moderate hyponatremia (weakness, impaired memory). Thirteen had hypovolemic hypotonic hyponatremia, 16 had hypervolemic hypotonic hyponatremia, and 35 had normovolemic hypotonic hyponatremia, including 23 who met the criteria for SIADH: 5 patients with neoplastic disease, 6 with pulmonary disorders, 3 with drug-related hyponatremia (a selective serotonin reuptake inhibitor in 1 case, a tricyclic antidepressant in 1, carbamazepine in 1), 2 whose SIADH developed after surgery, 4 with head trauma, 1 receiving noninvasive ventilatory support, and 2 elderly patients whose SIADH appeared idiopathic. Thirteen patients had hyponatremia related

* Corrispondenza: Medicina Interna e Area Critica, Policlinico di Modena, via del Pozzo 71 - 41124 Modena.
E-mail: brugioni.lucio@policlinico.mo.it (L. Brugioni).

to the use of diuretics (thiazides in 7 cases), and one other had long-standing untreated hypothyroidism. In most cases, treatment consisted of infusion of hypertonic saline (sometimes with fluid restriction and/or furosemide administration).

Discussion: Over one third (36%) of the adults hospitalized in the Policlinic of Modena for hyponatremia during the 3-year study had SIADH, a figure that is consistent with literature data. In most cases, the cause of hyponatremia can be identified on the basis of simple laboratory tests and complete patient histories.

© 2010 Elsevier Srl. All rights reserved.

Introduzione

L'iponatremia è definita come una riduzione dei valori di sodio plasmatico al di sotto di 135 mEq/L [1]. È il più comune disturbo elettrolitico presente nei pazienti ospedalizzati ed è segno di numerose patologie [2,3]. Tale disionia, potenzialmente minacciosa per la vita, in particolar modo se marcata, deve essere corretta [4,5].

Mentre nelle ipernatriemie è sempre presente un'ipertonicità plasmatica, le iponatriemie possono essere associate a bassa, elevata o normale tonicità. Le iponatriemie con ipotonicità plasmatica, o ipo-osmolari, risultano essere le forme più comuni: fra queste la SIADH (sindrome da inappropriata secrezione di ADH) rappresenta la causa del 30-40% di tutte le iponatriemie ed è una delle cause più frequenti di iponatremia nell'adulto.

La SIADH, descritta per la prima volta nel 1957 da Schwartz nei pazienti con carcinoma broncogeno, è caratterizzata da una secrezione di ormone antidiuretico (ADH o AVP, arginina, vasopressina) indipendentemente dall'osmolarità plasmatica.

Per porre diagnosi di SIADH si annoverano i seguenti criteri maggiori:

- diminuita osmolarità plasmatica (< 275 mOsm/L);
- aumentata osmolarità urinaria (> 100 mOsm/L);
- euvolemia clinica;
- sodio urinario > 40 mmol/L;
- normale funzionalità tiroidea e surrenalica;
- non uso recente di diuretici.

Alcuni soggetti sono maggiormente a rischio di SIADH, in particolar modo gli anziani, residenti in case di cura od ospedalizzati: in questi pazienti, un'alterata regolazione dei meccanismi di secrezione dell'ADH determina un aumento dell'effetto di farmaci già di per sé capaci di stimolare la secrezione di tale ormone [3,5,6].

Nonostante le cause di SIADH siano numerose, è possibile suddividerle in cinque gruppi:

- malattie neoplastiche (tumori polmonari quali microcistoma, mesotelioma, eteroplasia del tratto gastrointestinale, dell'apparato genitourinario, sarcomi, linfomi);
- malattie polmonari (polmoniti a eziologia batterica, virale, tubercolosi, aspergillosi, asma, fibrosi cistica);
- patologie del sistema nervoso centrale (meningiti, encefaliti, emorragie subaracnoidee, trauma cranico);
- farmaci (clorpropamide, inibitori selettivi del reuptake della serotonina – SSRI, antidepressivi triciclici, carbamazepina, ciclofosfamide ecc.);
- idiopatica.

L'iponatremia severa (sodiemia < 125 mEq/L), soprattutto se insorta in tempi rapidi, può avere conseguenze

estremamente gravi, tra cui confusione mentale, allucinazioni, coma fino all'arresto respiratorio. Vi possono essere sintomi più lievi (correlati a un'iposodiemia meno marcata) quali cefalea, difficoltà di concentrazione, crampi muscolari e astenia.

Tra i pazienti con iposodiemia asintomatica, più verosimilmente cronica, sono maggiormente presenti episodi di cadute a terra [7], con conseguenze anche gravi, soprattutto nei soggetti anziani e/o in terapia anticoagulante.

Scopo del lavoro

L'iposodiemia è la disionia più frequente tra i pazienti ospedalizzati. Spesso questa diagnosi viene omessa oppure non vengono correttamente identificate le cause.

Il presente studio raccoglie i dati relativi ai pazienti che presentavano "iposodiemia" alla diagnosi di dimissione, ricoverati nel periodo gennaio 2006-settembre 2008 presso il Policlinico di Modena.

L'obiettivo era stabilire, innanzitutto, il tipo di iposodiemia e le relative cause; si è cercato di individuare la presenza di iposodiemia correlata a SIADH sulla base dei criteri maggiori di Schwartz et al, Janicic e Verbalis [3,5,8,9].

Fra i casi raccolti si è ricercato il tipo di trattamento dell'iposodiemia, per confrontarlo con quello suggerito dalla comunità scientifica internazionale, sulla base di trial ed evidenze cliniche.

Materiali e metodi

Il pazienti coinvolti nello studio sono stati ricoverati nei reparti del Policlinico di Modena (escluso il reparto di Pediatria) nel periodo gennaio 2006-settembre 2008. Il numero totale dei pazienti nella cui diagnosi di dimissione compariva "iposodiemia" era pari 58; 6 presentavano invece la diagnosi di "SIADH".

In questi pazienti sono stati valutati: età, sesso, patologie concomitanti e motivo del ricovero.

Sono stati inoltre raccolti i dati relativi alla sodiemia iniziale, alla presenza/assenza di ipo-osmolarità plasmatica derivata, alla coesistenza di euvolemia sulla base dei dati clinici e anamnestici (assenza di edemi declivi; ascite; presenza di normotensione; idratazione di cute e mucose; assenza in anamnesi di diarrea, febbre e vomito prolungato; presenza di segni di insufficienza cardiaca acuta).

Un altro dato riguardava l'uso, al domicilio o durante la degenza, di diuretici tiazidici o dell'ansa (in questo caso veniva usualmente riscontrata la compresenza di ipokaliemia).

Venivano inoltre registrati, qualora presenti, i valori di uricemia e di sodio urinario.

In caso di trattamento con farmaci capaci di determinare un incremento nella secrezione di AVP o un aumento della sensibilità recettoriale per AVP, questi venivano specificati.

Risultati

Tra i casi esaminati, 6 pazienti presentavano iposodiemia lieve (sodiemia 130-134 mEq/L), 22 iposodiemia moderata (sodiemia 125-129 mEq/L) e 36 iposodiemia marcata (sodiemia < 125 mEq/L) (fig. 1).

Tra i pazienti con iposodiemia severa (sodiemia < 125 mEq/L), 11 casi presentavano sintomi neurologici rilevanti quali sopore, confusione mentale, sindrome vertiginosa.

Nei pazienti con iposodiemia moderata sono stati riscontrati prevalentemente malessere, e astenia (9 casi); in quelli con iposodiemia lieve non si sono evidenziati sintomi rilevanti.

35 pazienti avevano un'iposiemia ipo-osmolare euvolemica; 16 un'iposiemia ipo-osmolare ipervolemica; 13 un'iposiemia ipo-osmolare ipovolemica (fig. 2).

Fra i 35 casi di iposodiemia ipo-osmolare euvolemica, in 23 poteva essere formulata la diagnosi di SIADH sulla base dei criteri diagnostici precedentemente riportati.

Fra le cause di SIADH sono stati individuati: 5 pazienti con patologie neoplastiche; 6 con malattie polmonari; 3 facenti uso di farmaci (antidepressivi triciclici, SSRI e carbamazepina); 2 postchirurgici; 4 con traumi cranici; 1 in corso di ventilazione non invasiva; 2 indeterminati (fig. 3).

In 13 pazienti è stata rilevata un'iposiemia, ipo o euvolemica, associata all'uso di diuretici: nella maggior parte (7 casi) si trattava di diuretici tiazidici.

In 1 caso è stata riscontrata un'iposiemia correlata a una condizione di ipotiroidismo prolungato non trattato (la patogenesi di tale iponatriemia si basa su una riduzione della gittata cardiaca e del filtrato glomerulare renale determinata dall'ipotiroidismo, con conseguente aumento della secrezione di AVP in risposta a stimoli emodinamici).

È noto in letteratura che un'uricemia < 4 mg/dL, in presenza di iposodiemia, ha un valore predittivo positivo per SIADH variabile dal 73 al 100%. Nella casistica in oggetto, i pazienti con uricemia < 4 mg/dL erano 26, 15 dei quali

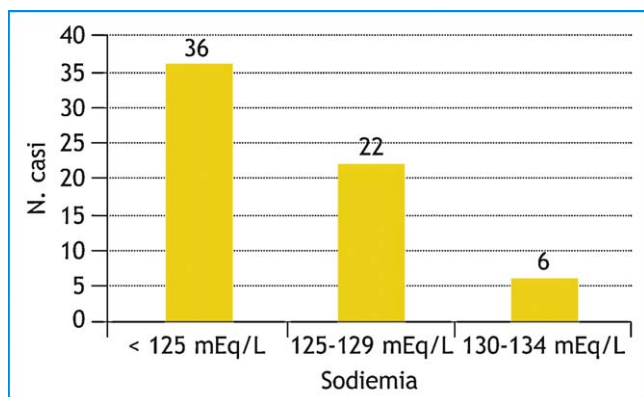


Figura 1 Valori di sodiemia nei casi valutati.

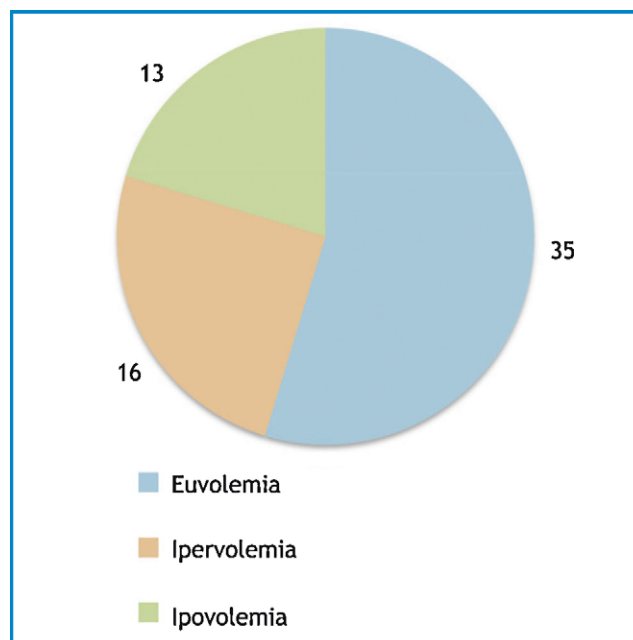


Figura 2 Valutazione dello stato di volemia nei casi esaminati.

presentavano SIADH (57,6%). Nei restanti casi si trattava di pazienti con iposodiemia ipervolemica.

Il 64% dei pazienti con iposodiemia severa (< 125 mEq/L) aveva età \geq 70 anni.

Solo in 2 pazienti si è osservata un'iposiemia associata a iperosmolarità: in entrambi la glicemia era elevata e i valori di sodiemia si normalizzavano in seguito alla sua correzione. Si ricorda che per ogni incremento di 100 mg/dL nei valori di glicemia, si ha una riduzione della sodiemia da 1,6 a 2,4 mEq/L [10–12].

Nella casistica in oggetto non è stato possibile identificare da quanto tempo persistesse l'iponatriemia. La maggior parte dei pazienti, infatti, proveniva dal domicilio e non disponeva, quindi, di dati di laboratorio relativi a una sodiemia recente.

Gli autori dichiarano che lo studio presentato è stato realizzato in accordo con gli standard etici stabiliti nella Dichiarazione di Helsinki, e che il consenso informato è stato ottenuto da tutti i partecipanti prima del loro arruolamento allo studio.

Discussione

Dallo studio condotto è emerso quanto segue.

- La maggior parte dei pazienti (36 su 58 totali) presentava un'iponatriemia severa. Un terzo di questi (11 casi) aveva una sintomatologia neurologica importante, caratterizzata da sopore, confusione mentale, sindrome vertiginosa, che in alcuni casi determinava cadute a terra ripetute. Nei pazienti con iposodiemia moderata era più frequente il riscontro di astenia, lipotimia, malessere. Nei pazienti con iposodiemia lieve non è stato possibile rilevare segni/sintomi correlati a tale disionia.
- Rivalutando le cartelle cliniche, fra i 35 casi che presentavano iposodiemia ipo-osmolare euvolemica, in 23 è stato

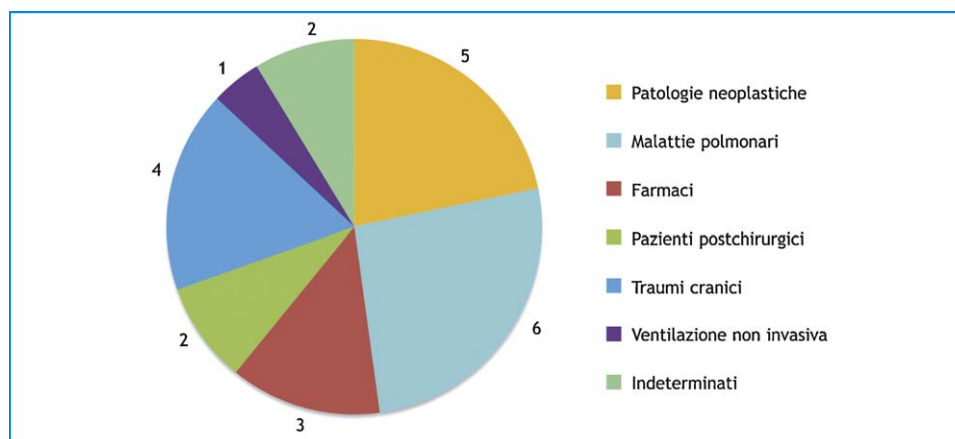


Figura 3 Cause di SIADH.

possibile identificare la presenza di SIADH e individuarne le cause sulla base di specifici criteri diagnostici citati in precedenza. In 2 casi è stato possibile porre diagnosi di SIADH, ma senza individuare le cause determinanti (si ricorda che la SIADH può anche avere una genesi "idiopatica"): in entrambi si trattava comunque di pazienti molto anziani (84 e 88 anni), in cui il rischio di SIADH aumenta, soprattutto se residenti in case di cura [1,7]. I pazienti con diagnosi di SIADH alla dimissione dai reparti erano 6: in 2 di questi, in considerazione dei criteri diagnostici sopra riportati, non si trattava di SIADH. Un paziente era stato ricoverato per scompenso cardiaco congestizio con edemi declivi, era in trattamento diuretico già al domicilio e presentava un'alcalosi metabolica: tutte queste condizioni, in particolar modo la presenza di un quadro clinico di ipervolemia e quindi di un'espansione del volume del compartimento extracellulare, escludono la diagnosi di SIADH. L'altro paziente, noto per AIDS e linfoma non Hodgkin e dimesso con diagnosi di SIADH, presentava una lesione espansiva frontale che determinava sindrome diencefalica e ipocorticosurrenalismo da deficit di ACTH: questa condizione, come descritto nell'introduzione, può provocare di per sé un'iposodiemia ipo-osmolare euvolemica, anche se, solitamente, nell'ipocortisurrenalismo secondario gli elettroliti plasmatici sono normali. Non è chiara la genesi dell'iposodiemia in tale paziente, benché sicuramente un'ipocortisolemia sia stata accertata durante la degenza e sottoposta a terapia sostitutiva. È inoltre noto che, come criterio essenziale per la diagnosi di SIADH, vi è la normale funzione tiroidea e surrenalica.

- Tra le cause di SIADH maggiormente riscontrate fra i pazienti esaminati si è osservata una predominanza di patologie polmonari fra cui polmoniti, tubercolosi in corso di trattamento, microcitoma polmonare (12 casi). Nelle ultime due condizioni spesso si trattava verosimilmente di iposodiemie croniche lievi, diventate sintomatiche in seguito a un'ulteriore riduzione dei valori di sodiemia. In un caso, descritto anche in letteratura, è stata osservata una SIADH in seguito a ventilazione non invasiva. Le iposodiemie da traumi cranici commotivi, con o senza segni di emorragia subdurale, e/o da interventi neurochirurgici (4 casi) erano spesso severe, a insorgenza acuta e si manifestavano con una sintomatologia neurologica importante

(confusione mentale, rallentamento psicomotorio, amnesia, sopore). Si segnalano, inoltre, le SIADH correlate all'uso di farmaci (3 casi), principalmente antidepressivi triciclici o SSRI, responsabili, in alcuni casi, di un aumentato rilascio di AVP, mentre in altri, di un'aumentata sensibilità recettoriale all'ormone. In un caso è stata osservata un'iposodiemia SIADH-indotta correlata a linfoma non Hodgkin. In un altro era presente polmonite in corso di leucemia linfatica cronica.

- La terapia effettuata consisteva (in 53 casi) nell'infusione di saline ipertoniche nelle 24 ore, talora associata a restrizione idrica. In alcuni casi, veniva inoltre infusa furosemide (20-40 mg/24 ore). In un caso è stato sospeso il farmaco responsabile dell'iposodiemia (carbamazepina); in alcuni (7), con iposodiemia lieve, non veniva intrapresa alcuna terapia. Il diuretico tiazidico veniva interrotto durante la degenza solo in un paziente. In altri casi (8), trattati con diuretici al domicilio (tiazidici e/o dell'ansa), la terapia diuretica veniva continuata durante la degenza. Non esistono dati sufficienti nei trial randomizzati per guidare il trattamento ottimale dei pazienti con iposodiemia, sia acuta sia cronica: i relativi rischi di demielinizzazione osmotica e di encefalopatia iponatriemica sono ancora oggetto di dibattito [11–13]. Il miglior metodo per determinare la velocità iniziale dell'infusione della salina ipertonica è anch'esso oggetto di controversie [10–12]. L'approccio tradizionale consiste nel calcolare l'effetto prodotto dall'infusione di 1 L di salina sulla sodiemia e poi stimare il volume necessario per l'infusione; questa formula (sodio infuso – sodio sierico/acqua corporea totale + 1) prevede le modificazioni della sodiemia abbastanza correttamente. Una strategia più semplice è quella di infondere salina al 3% (513 mEq/L di NaCl) alla velocità di 1-2 mL/kg/ora al fine di ottenere un incremento nella sodiemia da 1 a 2 mEq/L/h; una velocità raddoppiata (da 2 a 4 mL/kg/ora) può essere usata per un periodo limitato in paziente con coma e convulsioni; in caso di sintomi modesti è ragionevole infondere a una velocità dimezzata (0,5 mL/kg/h) [11,12,14]. Viene altresì raccomandato [5,11,15] l'uso di furosemide (20-40 mg per via endovenosa) in aggiunta alla salina perché promuove l'escrezione di acqua libera e previene l'espansione del volume extracellulare. I diuretici dell'ansa, inoltre, incrementano la

velocità di correzione dell'iposodiemia. La velocità di correzione deve essere monitorata ogni 2-3 ore con aggiustamenti, se necessari, della velocità di infusione. Nei casi esaminati non si sono mai registrati sintomi riferibili a un'eccessiva velocità nella correzione dell'iposodiemia (demielinizzazione osmotica). Infatti, nei casi riportati le terapie con salina, anche nei pazienti con iposodiemie severe e sintomi neurologici importanti, erano sempre lievemente ipertoniche (0,9% di NaCl o osmolarità: 300 mOsm/L, 154 mEq/L) con aggiunta di 20-40 mEq di NaCl (circa 174-194 mEq/L) e quindi non potenzialmente a rischio di effetti collaterali. Tale atteggiamento "prudenziale", insieme alla restrizione idrica (circa 500 mL/die) è, a nostro avviso, alla base della terapia delle iposodiemie lievi-moderate, ad andamento cronico e con scarsi sintomi in quanto, come noto, è più importante identificare con esattezza le cause [16].

Conclusioni

Lo studio condotto ha permesso di dimostrare che, nella maggior parte dei casi, attraverso un'anamnesi approfondita e semplici esami di laboratorio, è possibile stabilire la causa dell'iposodiemia, tappa fondamentale per indirizzare il trattamento ottimale.

In seguito allo studio effettuato nel periodo gennaio 2006-settembre 2008, si è riscontrato che i casi registrati di iposodiemia, correlati a SIADH, nel Policlinico di Modena (escluso il reparto di Pediatria) ammontano al 36% (dato sovrapponibile a quelli presenti in letteratura: circa il 30-40% di tutte le iponatriemie). Considerata l'elevata frequenza di SIADH è sempre utile, in caso di iposodiemia, pensare alla presenza di tale sindrome; semplici criteri ne permettono infatti la diagnosi. Non sempre tale patologia viene diagnosticata, come dimostrato dal presente studio.

In presenza di un'iponatremia, la giusta terapia si può orientare su diversi fronti: infusione di salina ipertonica, uso di diuretico, sospensione di farmaci che intervengono nel complesso meccanismo dell'ADH nel caso di SIADH. La giusta terapia è necessaria per garantire un miglioramento dello stato clinico del paziente in tempi brevi, anche in considerazione della grave sintomatologia clinica che un'iposodiemia può determinare.

Conflitto di interesse

Gli autori dichiarano di essere esenti da conflitto di interessi.

Bibliografia

- [1] Chang CH, Liao JJ, Chuang CH, Lee CT. Recurrent hyponatremia after traumatic brain injury. *Am J Med Sci* 2008;335(5):390-3.
- [2] Robinson AG, Verbalis JG. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. In: *William's Textbook of Endocrinology* 10th Ed., Philadelphia, PA: WB Saunders; 2003. p. 300-13.
- [3] Decaux G. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). *Semin Nephrol* 2009;29(3):239-56.
- [4] Adrogue HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000;342(21):1581-9.
- [5] Ghali JK. Mechanisms, risks, and new treatment options for hyponatremia. *Cardiology* 2008;111(3):147-57.
- [6] Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Incidence and prevalence of hyponatremia. *Am J Med* 2006;119(7 Suppl 1):S30-5.
- [7] 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(1):71.e1-8.
- [8] Schwartz WB, Bennett W, Curelop S, Bartter FC. A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med* 1957;23(4):529-42.
- [9] Janicic N, Verbalis JG. Evaluation and management of hyponatremia in hospitalized patients. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003;32(2):459-81.
- [10] Liamis G, Kalogirou M, Saugos V, Elisaf M. Therapeutic approach in patients with hyponatremias. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(6):1564-9.
- [11] Sterns RH, Nigwekar SU, Hix JK. The treatment of hyponatremia. *Semin Nephrol* 2009;29(3):282-99.
- [12] Gross P. Treatment of hyponatremia. *Intern Med* 2008;47(10):885-91.
- [13] Hillier TA, Abbott RD, Barrett EJ. Hyponatremia: evaluating the correction factor for hyperglycemia. *Am J Med* 1999;106(4):399-403.
- [14] Greenberg A, Verbalis JG. Vasopressin receptor antagonists. *Kidney Int* 2006;69(12):2124-30.
- [15] Moritz ML, Ayus JC. Prevention of hospital-acquired hyponatremia: a case for using isotonic saline. *Pediatrics* 2003;111(2):227-30.
- [16] Decaux G, Musch W. Clinical laboratory evaluation of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(4):1175-84.