

"L'Autoimmunità Organo-Specifica nella Medicina Clinica e di Laboratorio"

Firenze, Palazzo dei Congressi 15-16 Ottobre 2007

*Un caso di iponatremia in una paziente
trapiantata di midollo osseo*



Dr. G. Parenti

Dipartimento di Fisiopatologia Clinica
Unità Operativa di Endocrinologia
Firenze

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

CLINICAL PROBLEM-SOLVING

Mind the Gap

Alexander Turchin, M.D., Julian L. Seifter, M.D., and Ellen W. Seely, M.D.

In this Journal feature, information about a real patient is presented in stages (boldface type) to an expert clinician, who responds to the information, sharing his or her reasoning with the reader (regular type). The authors' commentary follows.

CASO CLINICO

- Donna 62 anni
- Storia di LMA, sottoposta trapianto allogenico di midollo osseo 2 anni prima
- Da allora moderato incremento delle transaminasi

MOTIVO DEL RICOVERO ?

Da circa 4 mesi peggioramento degli indici di funzionalità epatica (in particolare incremento di FA e bilirubina)

 compatibili con **GRAFT VERSUS HOST-disease**

TC ed ECOGRAFIA ADDOME

non alterazioni parenchima epatico/vie biliari

Al momento del ricovero si segnalano:

bilirubina 9.0 mg/dl, sodiemia 124 mEq/L



IPONATREMIA



Per "rinfrescare" la memoria
Classificazione delle iponatremie

CLASSIFICAZIONE IPONATREMIE

IPOTONICHE

**ECESSIVO INTAKE DI H₂O
CON NORMALE CAPACITA' ECRETORIA**

POLIDIPSIA PRIMARIA

**ALTERATA CAPACITA'
ECRETORIA RENALE DI H₂O**

FORME IPOVOLEMICHE

FORME IPERVOLEMICHE

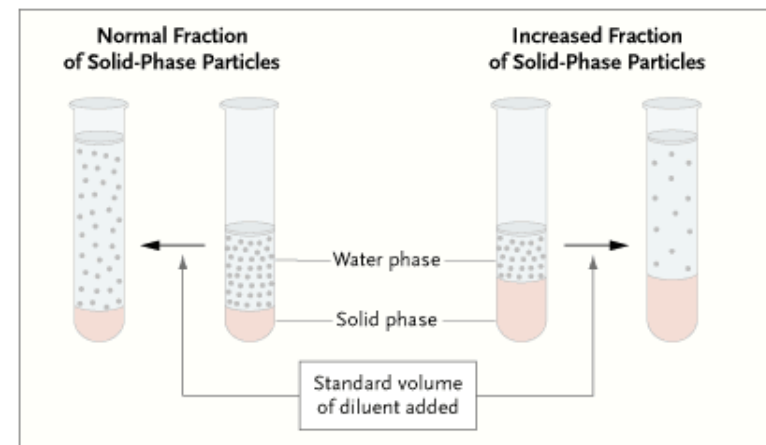
FORME EUVOLEMICHE

NON IPOTONICHE

IPERTONICHE

ISOTONICHE

PSEUDOIPONATREMIE



ANAMNESI/ESAME OBIETTIVO

La paziente riferisce **astenia**, **aumento di peso**, **stipsi**, **secchezza della cute**, **raucedine**.

Anamnesi farmacologica:

TACROLIMUS

PREDNISONE

MICOFENOLATO MOFETIL

ACIDO URSODESSIC

ATOVAQUON

ACICLOVIR

CLARITROMICINA

Valutare la funzione tiroidea!!

Obiettivo:

Paziente afebrile

PA 130/75 FC 80 bpm

Clinicamente euvolemica

Eloquio rallentato

Tiroide non palpabile

Cute secca, **fragilità ungueale**

Riflessi: rallentata fase rilasciamento

Ittero sclerale

Facies lunare

ESAMI BIOUMORALI

Creatinina 1.4 mg/dl (v.n. 0.5-1.5)

Urea 43 mg/dl (v.n. 15-50)

Glicemia 85 mg/dl (v.n. 60-110)

Bilirubinemia 9 mg/dl (v.n. 0.3-1)

Sodiemia 124 mEq/l (v.n. 136-145)

Na urinario 62 mEq/l (v.n. 5-200 mEq/die)

Osmolalità plasmatica 294 mOsm/kg (v.n. 285-295)

Osmolalità urinaria 434 mOsm/kg (v.n. 50-1200)

TSH 72 mU/l (v.n. 0.4-4.0)

fT4 1.1 pmol/l (v.n. 10-24)

.....Osmolalità plasmatica 294 mOsm/kg

Osmolalità plasmatica calcolata

$2 \times [\text{Na}^+]_{\text{pl}} + \text{glicemia (mg/dl)}/18 + \text{azotemia (mg/dl)}/2.8$

$2 \times 124 + 85/18 + 43/2.8 = 268 \text{ mOsm/Kg}$

294 mOsm/kg vs 268 mOsm/kg

.....è presente un

GAP OSMOLARE



Come spiegare tale GAP e cosa pensare in presenza di iponatremia con normale osmolalità plasmatica?

IPONATREMIE NON IPOTONICHE

~~1) IPONATREMIE IPERTONICHE~~

~~→ IPERCALCEMIA~~

~~2) IPONATREMIE ISOTONICHE~~

~~→ Assorbimento di soluzioni irriganti sodio-prive utilizzate durante TURP~~

3) PSEUDOIPONATREMIE

→ GRAVE DISLIPIDEMIA

→ IPERPROTEINEMIA



ULTERIORI ESAMI EMATOCHIMICI

Proteine totali 5.1 g/dl (v.n. 6.0 - 8.6)

Il siero NON appare lipemico e pertanto una ipertrigliceridemia severa non è ipotizzabile

Trigliceridi 208 mg/dl (v.n. 50 - 170)

Una ipercolesterolemia marcata può determinare pseudo-iponatremia, senza avere riscontro di siero lipemico

Colesterolo totale: 1836 mg/dl !!!; HDL 68 mg/dl; LDL 1726 mg/dl (v.n. tot 160-220; HDL >45; LDL 100-160)

Sodiemia rivalutata con potenziometria diretta (EGA)

→ 145 mEq/l

PSEUDO-IPONATREMIA



Possibili cause di ipercolesterolemia
nella paziente?

Ipotiroidismo

Non giustifica valori così elevati

Tacrolimus

idem

In realtà il valore delle LDL (1726 mg/dl) non è stato
calcolato direttamente bensì mediante apposita formula
(col tot - col HDL - TGL/5)

E' noto invece che in pazienti epatopatici può esservi
un'altra forma di colesterolo

Lipoproteina X

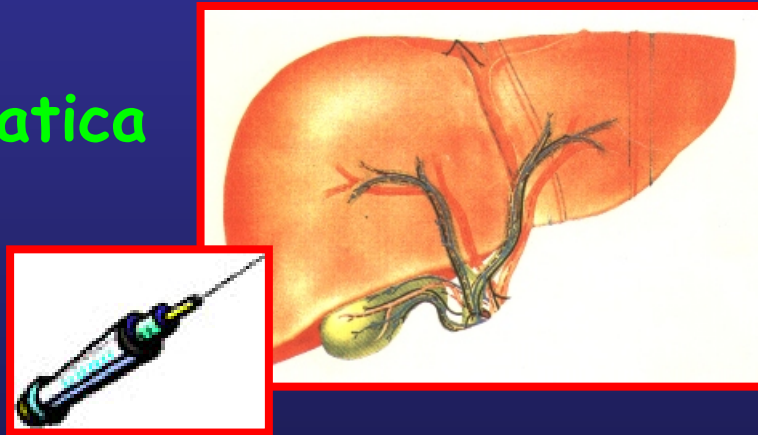
Prodotta quando vi è reflusso in circolo di colesterolo
non-esterificato e fosfolipidi dai dotti biliari colestatici

ULTERIORI ACCERTAMENTI

Elettroforesi lipoproteine consistente presenza di Lp X

Viscosità ematica 1.9 centipoise (1.4-1.8)

Biopsia epatica



→ degenerazione dei dotti biliari compatibile per GVH-disease.

Data l'asintomaticità ed il lieve incremento della viscosità ematica si evita l'aferesi lipidica e viene iniziata terapia con resina (COLESTIPOLO).

Per l'ipotiroidismo viene iniziata terapia con l-tiroxina



**LA PAZIENTE VIENE
QUINDI DIMESSA**

DOPO 10 GIORNI NUOVO RICOVERO

perché la paziente lamenta dispnea da sforzo





TC TORACE: numerose nodularità



ESAME COLTURALE ESCREATO:

Nocardia asteroides, Aspergillus niger

SODIEMIA: 126 mEq/l (potenziometria indiretta)

Viene intrapresa terapia con:

VORICONAZOLO

IMIPENEM-CILASTATINA

AMIKACINA

AMFOTERICINA B

O₂ terapia

Viene proseguita terapia con:

TACROLIMUS

PREDNISONE

MICOFENOLATO MOFETILE

ACIDO URSODESOSSICOLICO

ATOVAQUONE

LEVOTIROXINA

COLESTIPOLO

Dopo una settimana ulteriore peggioramento delle condizioni cliniche con dispnea ingravescente e ↓ SO₂

Inoltre:

SODIEMIA: 115 mEq/l (potenziometria indiretta)

COLESTEROLO TOT: 1114 mg/dl (1836 mg/dl)



La sodiemia si è ulteriormente ridotta, nonostante riduzione della colesterolemia.....

Dobbiamo ipotizzare l'intervento di altre cause?

ESAMI BIOUMORALI

Sodiemia 115 mEq/l (v.n. 136-145)

Sodiemia 128 mEq/l (potenziometri)

Creatinina 1.5 mg/dl (v.n. 0.6-1.2)

Urea 29 mg/dl

Glicemia 104 mg/dl (v.n. 60-110)

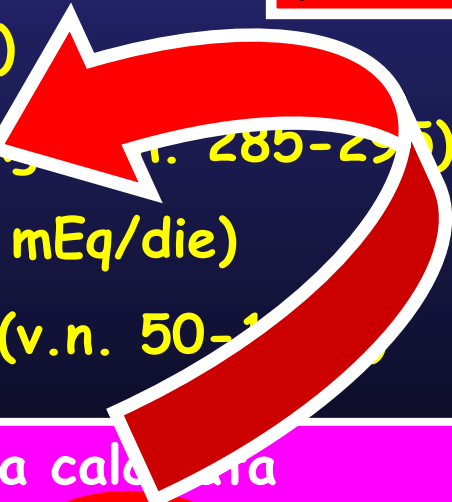
Osmolarità plasmatica **269** mOsm/Kg (v.n. 285-295)

Na 44 mEq/l (v.n. 50-200 mEq/die)

Osmolarità urinaria 335 mOsm/Kg (v.n. 50-1000)

GAP OSMOLARE
presente, ma.....

IPONATREMIA IPOTONICA



Osmolarità plasmatica calcolata
 $2 \times 115 + 104/18 + 29/2.8 = 246$ mOsm/Kg

IPONATREMIA IPOTONICA

VEC	Cause
Ipovolemia	Perdite gastrointestinali M. Addison Diuretici Nefropatie Na ⁺ -disperdenti Cerebral salt wasting
Euvolemia	SIADH Ipocortisolismo Ipotiroidismo
Ipervolemia	Insufficienza cardiaca Cirrosi Sindrome nefrosica Insufficienza renale

SIADH (CRITERI DIAGNOSTICI)

- Iponatriemia ipotonica
- "Inappropriata" osmolalità urinaria
(>100 mOsm/kg H_2O)
- Elevata escrezione urinaria di Na^+
(>30 mEq/L) con normale assunzione Na^+ e H_2O
- Clinicamente euvoemia
(assenza di edemi o segni deplezione volume)
- Normale funzione renale, surrenalica, tiroidea

Bartter FC and Schwartz WB 1967 Am J Med 42: 790-806

Sodiemia 128 mEq/l (potenziometria diretta)

Creatinina 1.5 mg/dl (v.n. 0.5-1.5)

Urea 29 mg/dl (v.n.15-50)

Osmolalità plasmatica 269 mOsm/kg (v.n. 285-295)

Na urinario 44 mEq/l (v.n. 50-200 mEq/die)

Osmolalità urinaria 335 mOsm/Kg (v.n. 50-1200)

CAUSE DI SIADH

NEOPLASIE (SECREZIONE ECTOPICA DI ADH)

ETP polmone, pancreas, vescica; linfomi e leucemie, sarcomi, mesoteliomi, timomi.

DISORDINI NEUROLOGICI

Meningiti/encefaliti, tumori cerebrali, ESA, traumi cranici

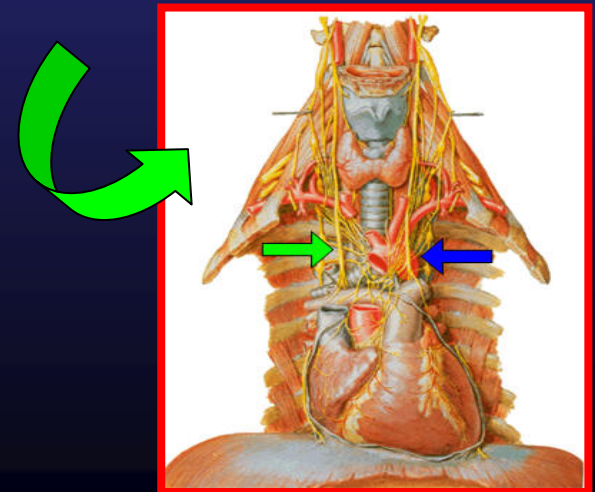
MALATTIE POLMONARI

Polmoniti, TBC; pneumotorace, tumori, grave BPCO, ventilazione a pressione positiva

MISCELLANEA

psicosi acute, AIDS, idiopatica, genetiche

FARMACI

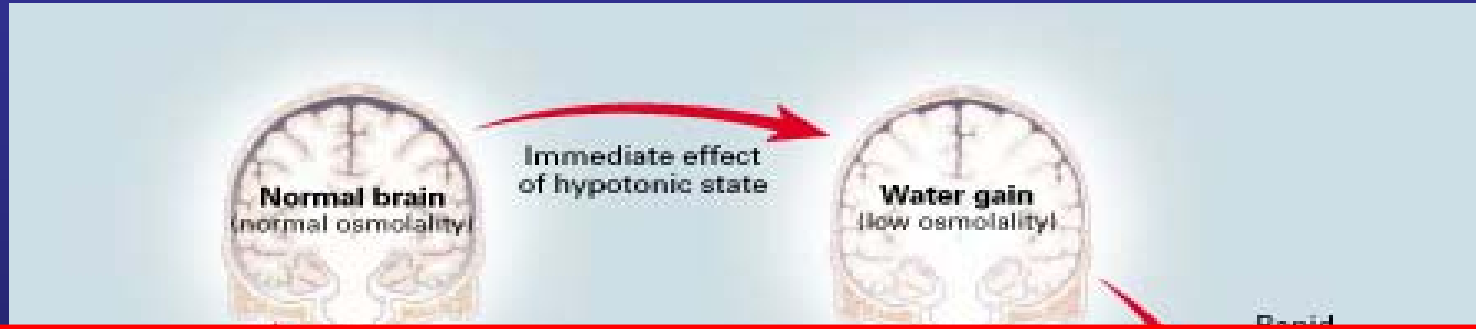




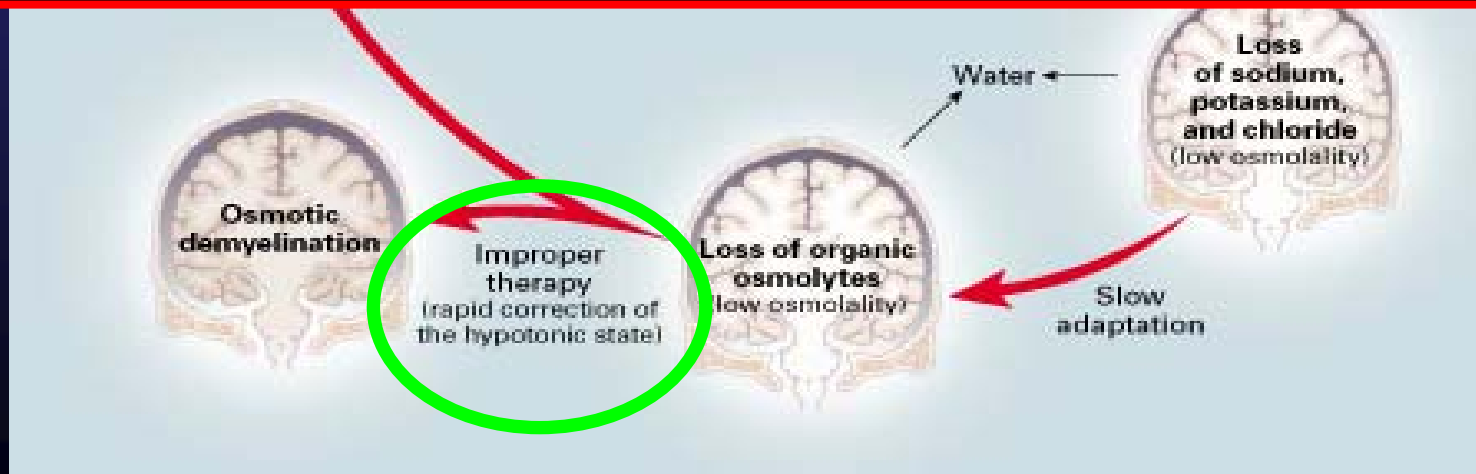
Come trattare l'iponatremia di questa paziente?

Aspetto fondamentale GENERALE:

evitare correzioni troppo veloci !!!!!



→ 0.5 mEq/L/h (1-2 mEq/L/h, casi gravi, sintomatici).
 → 8 mEq/L/24h



TERAPIA IPONATREMIA ASINTOMATICA

RICERCARE E CORREGGERE EVENTUALE CAUSA SOTTOSTANTE (IPOTIROIDISMO, IPOTALASSISMO)
INIZIARE TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA SE IPOTIROIDISMO O IPOSURRENALISMO

VALUTARE VEC

IPOVOLEMIA

IPERVOLEMIA

IPONATREMIA

IDRATAZIONE
per os con
SF isotonica (0.9%)

RESTRIZIONE IDRICA +
FUROSEMIDE

RESTRIZIONE IDRICA
(+ dieta ipersodica 10g/die)

RISPETTARE LA VELOCITA' DI CORREZIONE !!!

**LA PAZIENTE VIENE SOTTOPOSTA A
RESTRIZIONE IDRICA E NEL GIRO DI
POCHI GIORNI VIENE OTTENUTA
NORMALIZZAZIONE DELLA SODIEMIA**



*GRAZIE PER
L'ATTENZIONE!*