

SINDROME DI INAPPROPRIATA
SECREZIONE DI ADH

VERSUS

CEREBRAL SALT WASTING

1950 : i primi studi su pazienti con iponatremia ipovolemica e patologia cerebrale condussero alla identificazione di una sindrome caratterizzata da:

- **Poliuria**
- **Aumentata escrezione urinaria di sodio**
- **Disidratazione**
- **Iposodiemia con normale introito di fluidi**

Successivamente definita (Cort J. 1954 Lancet)

Cerebral salt wasting

ritenuta per molti anni la causa principale di iponatremia in pazienti con malattie del S.N.C.

Nel 1957(Schwartz) descrive in un paziente con carcinoma broncogeno, una sindrome caratterizzata da :

Iponatremia euvolemica con normale output di urine e ormone antidiuretico «inappropriatamente» elevato, successivamente definita **SIADH(sindrome da inappropriato ADH)**

Nei successivi 30 anni l'iponatremia in soggetti con malattie neurologiche, soprattutto emorragia subaranoidea,era attribuita alla SIADH.

Dal 1980 riprendono le descrizioni,in pazienti con emorragia subaracnoidea, di natriuresi elevate con bilancio sodico negativo ed elevato flusso urinario compatibili con le prime descrizioni di C.S.W.

SIADH (sindrome da Inappropriata “secrezione” di ormone antidiuretico)

CSW (cerebral salt wasting)

Sono sindromi caratterizzate da :

Iposodiemia ed ipo-osmolalità plasmatica

Iposodiemia = Na⁺ plasmatico < 135 mmol/l

Lieve	135-130 mmol/l
Moderata	130-120 mmol/l
Severa	< 120 mmol/l

Osmolalità plasmatica

Osmolalità (n. di osmoli/kg di acqua - n. di particelle osmoticamente attive/kg di acqua).

L' osmolalità plasmatica può essere così calcolata:
 $2 \text{ Na} + \text{glicemia (mg/dl)}/18 + \text{azotemia (mg/dl)}/2.8$

Valori normali: 275-285 mOsmol/kg

La tonicità è l'osmolalità effettiva.

Concentrazione delle sole particelle osmoticamente attive (impermeabili alle membrane cellulari).

La tonicità plasmatica può essere così calcolata:
Osmolalità plasmatica - (glicemia/18 + azotemia/2.8)

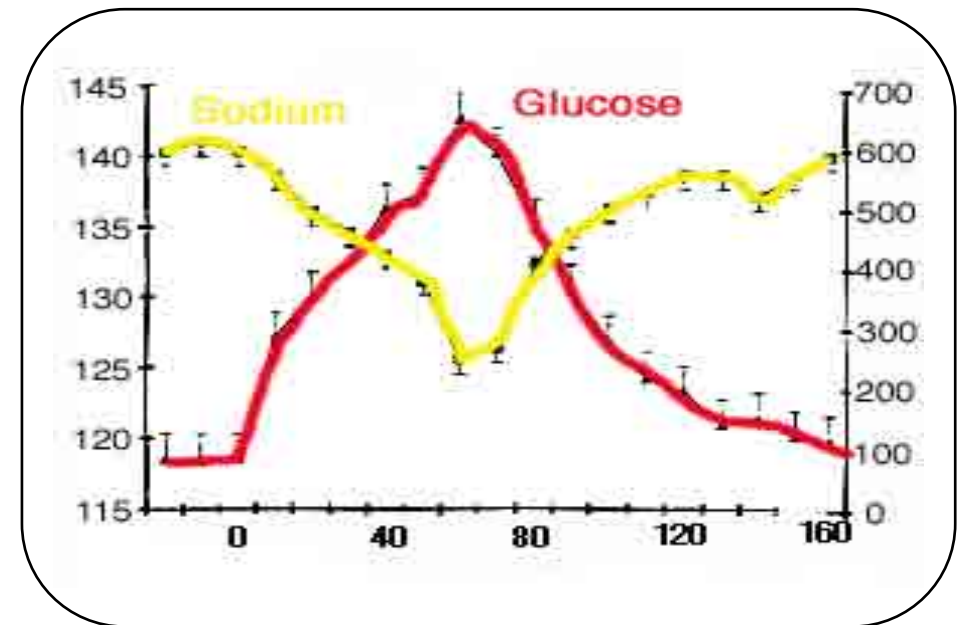
Iponatremia con iperosmolalità

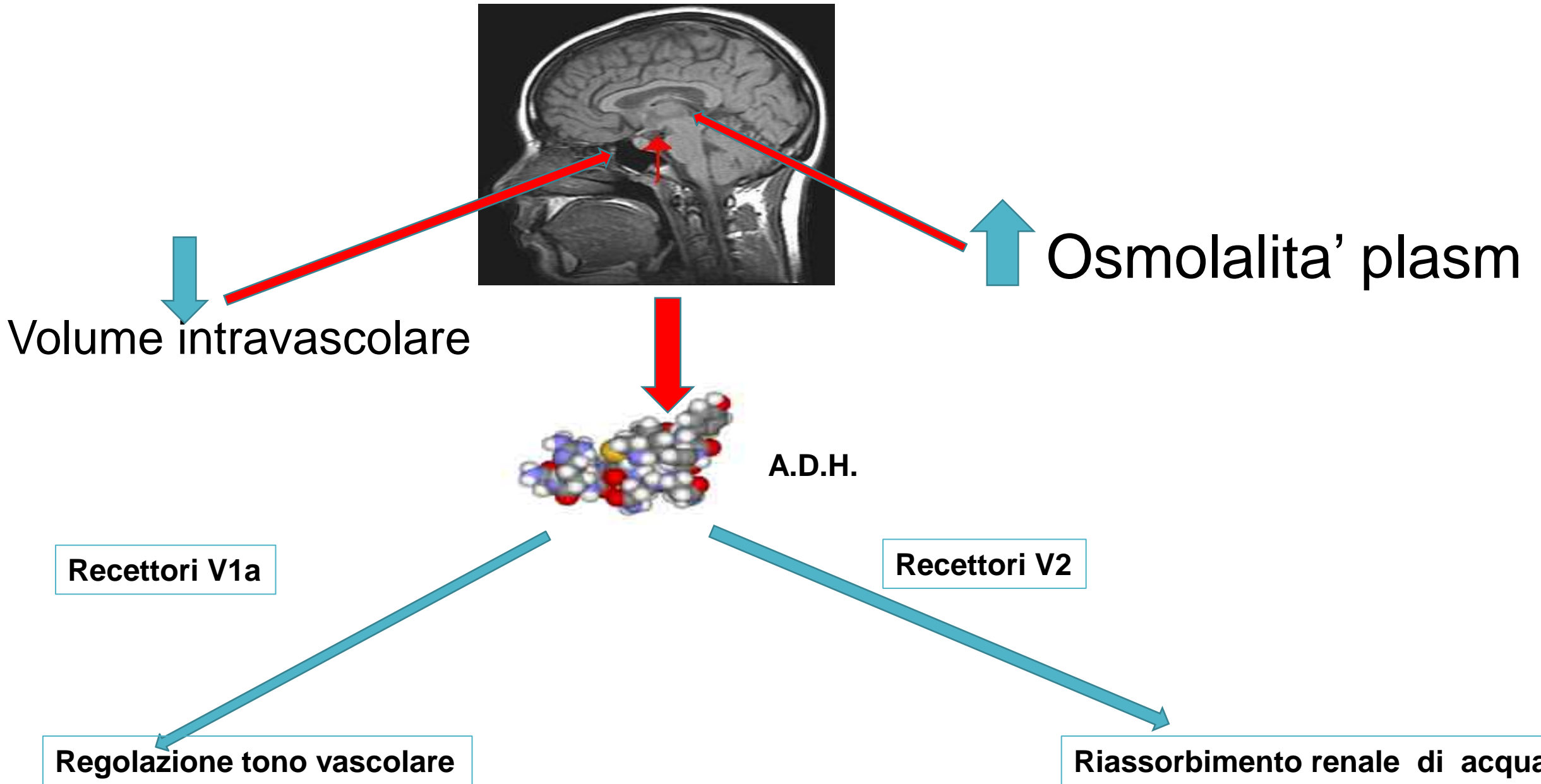
La iponatremia si accompagna a ipo-osmolalità tranne :

Nell' iperglicemia(o in caso di elevate concentrazioni plasmatiche di mannitolo o glicina) iponatremia translocazionali o da diluizione.

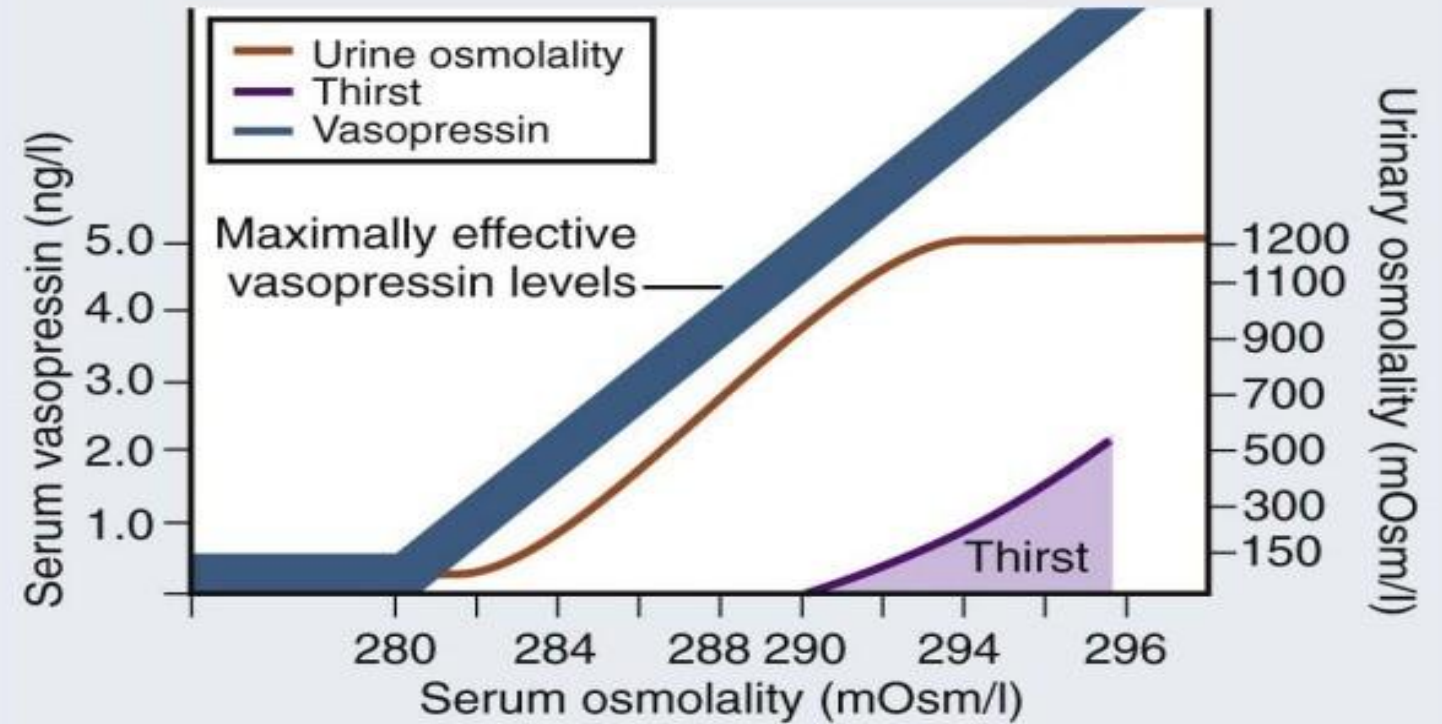
*La sodiemia si riduce di 1,6 mmol/l per ogni 100 mg/dl di aumento della glicemia (Katz)

*La sodiemia si riduce di 1,6 tra 100 e 400 mg/dl e di 4 mmol tra 400 e 600 (Hillier)

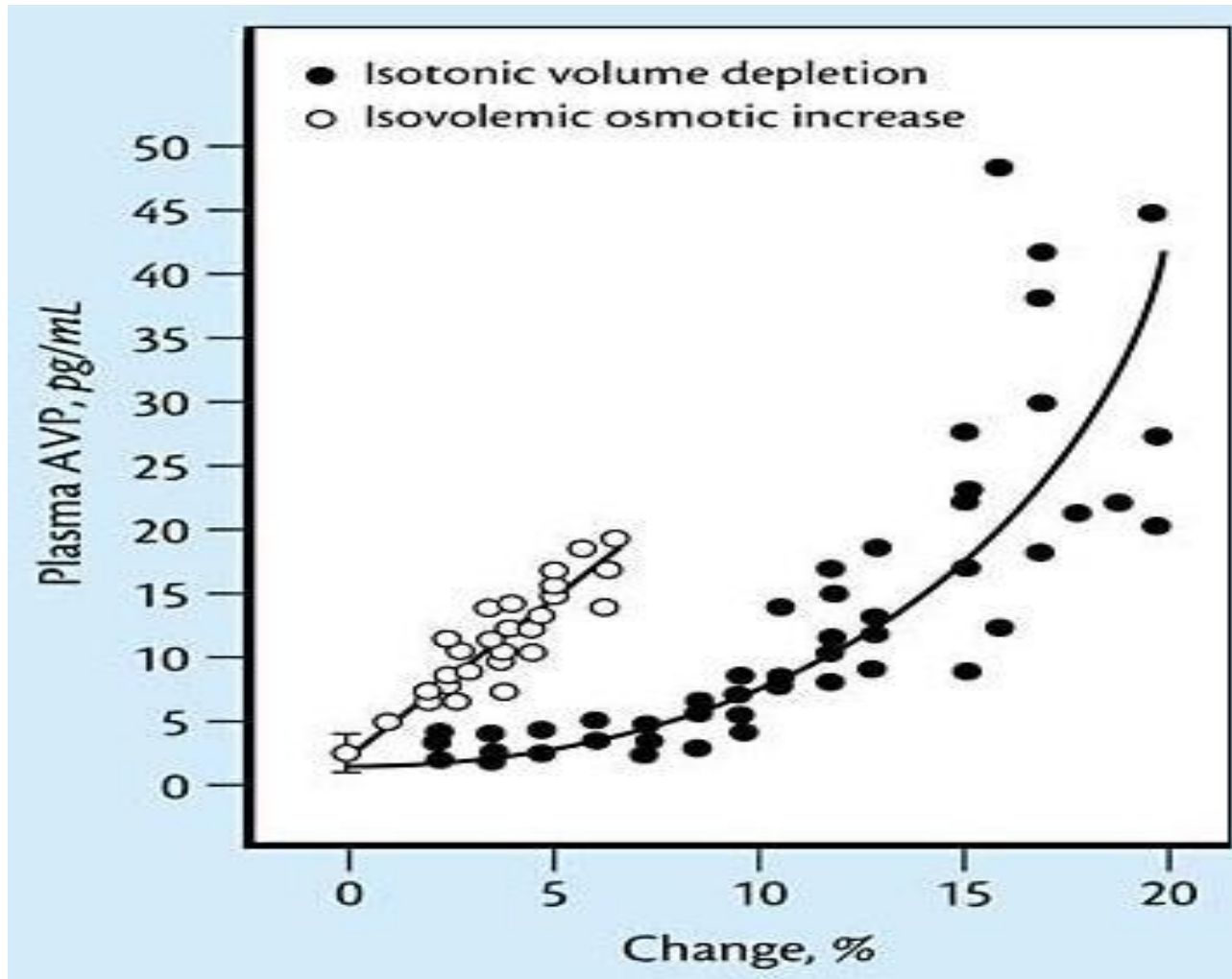




Response to Changes in Serum Osmolality



Relazione tra volume plasmatico , osmolalità e plasma AVP



SIADH

sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico

Secrezione di ADH indipendente dalla osmolalità plasmatica e dal volume ematico arterioso effettivo.

SIADH principali criteri diagnostici

- Iponatremia
- Ipo-osmolalità plasmatica(< 275 mosm/l)
- Osmolalità urinaria > 100 mosm/l in corso di ipo-osmolalità plasmatica
- Escrezione urinaria di sodio > 40 mmol/l con normale apporto alimentare
- Euvolemia clinica
- Funzione tiroidea normale(difetto di soppressione massimale di ADH in ipotiroidismo)
- Funzione surrenalica normale(ridotto indice cardiaco e resistenze periferiche)
- Non recente uso di diuretici.

Sindrome Inappropriata (secrezione di) **ADH**

Neoplasie maligne	Malattie polmonari	Disturbi S.N.C.	Farmaci	Altro
<ul style="list-style-type: none"> •Carcinomi (polmonari, orofaringe, intestinali genitourinari) •Linfomi •Sarcomi 	<ul style="list-style-type: none"> •Infezioni (polmonite, ascessi, TBC) •Asma •Fibrosi cistica •Insufficienza respiratoria acuta •Respirazione con ventilazione a p.p. 	<ul style="list-style-type: none"> Infezioni (encefalite , meningite) Emorragie e masse (Emorr.subarac, tumori, traumi) Altro (sclerosi multipla, s. di Guillan-Barrè) 	<ul style="list-style-type: none"> <u>Desmopressina</u> Ossitocina <u>FANS</u> Nicotina, Fenotiazina Triciclici <u>SSRI</u> Derivati degli oppiacei, Clorpropamide, Carbamazepina Ciclofosfamide Vincristina, Amiodarone, Lisinopril MDMA(ectasy) 	<ul style="list-style-type: none"> Ereditaria Idiopatica AIDS Transitoria (da sforzo fisico, anestesia generale)

CSW cerebral salt wast

Inappropriata perdita renale di sodio associata a riduzione del volume ematico arterioso effettivo in corso di patologia cerebrale

Cort JH: Cerebral salt wasting.Lancet 1954

In pazienti iponatremici con CSW furono descritte le seguenti condizioni

- **Il il volume ematico isotopicamente misurato è contratto (Nelson 1981)**
- Il bilancio sodico è negativo(Vijdicks1985)
- l'ANP è aumentato Ropper(1991)
- La PVC è ridotta (Danaraju1997)

Cerebral salt wasting

La deplezione del volume extracellulare è dovuta a un bilancio sodico negativo determinato da una **alterazione del trasporto renale di sodio**

E' presente iponatremia ipovolemica

Normalmente si presenta entro 10 giorni dopo un evento neurochirurgico(chirurgia,stroke,emorragia subaracnoidea) ma è stata descritta anche in relazione ad infezioni o metastasi cerebrali

Usualmente si risolve entro 3-4 settimane.

La causa della perdita di sodio nella CSW è legata a difetto del riassorbimento tubulare prossimale.

Powner DJ, Hergenroeder GW, Awili M, At
Neurocrit Care 7: 119–123, 2007

Patogenesi della CSW

Si ritiene legata all'interferenza, in caso di patologia cerebrale, di impulsi simpatici al rene e all'azione di fattori natriuretici.

La perdita del tono adrenergico si tradurrebbe in

- ridotta secrezione di renina e aldo.
- ridotto riassorbimento di sodio nel tubulo prossimale.
- dilatazione dell'arteriola afferente con conseguente aumento del carico filtrato di sodio

Fattori natriuretici

ANP (atri cardiaci)

BNP (ventricoli cardiaci)

C-type N.P.(telencefalo-ipotalamo-endotelio)

DNP (Dendroaspis N.P. prodotto dagli atri)

Producono :

- vasodilatazione arteriolare e venosa e pertanto inducono aumento del filtrato glomerulare**
- Inibiscono il SRA e il riassorbimento di sodio nel tubulo contorto prossimale indotto dall'angiotensina.**
- Hanno un effetto minimo sul trasporto di sodio nel t.distale**

Ci sono evidenze che il BNP è il principale candidato nella comparsa della deplezione idro-elettrolitica nella CSW (Berendes et al., 1997).

Pazienti con E.S.A. che mostravano poliuria associata ad aumentata escrezione di Na presentavano un significativo aumento dei livelli circolanti di BNP ma non di ANP.

Nelle cerebrovasculopatie acute, l'aumentata pressione intracranica può rappresentare il segnale che induce la liberazione di BNP, per cui si può speculare che lo sviluppo della deplezione idro-elettrolitica e della conseguente deplezione della volemia può rappresentare un meccanismo di difesa al fine di limitare ulteriori aumenti della pressione intracranica.

SIADH vs. Cerebral Salt Wasting

	SIADH	CSW
Clinical Features		Cerebral lesion, neurosurgery
Volume status	Euvolemia	Hypovolemia
Pathophysiology	Inappropriate ADH in euvolemic pt	Renal salt wasting
Diagnostics	nL Hct, nL albumin, ↓BUN:Cr	↑Hct, ↑albumin, ↑BUN:Cr
Treatment	Free water restriction	Na, Iso/hypertonic saline, fludrocortisone
Shared features	Hyponatremia, hypouricemia urine Na > 20 mmol/L, FEurate > 10% normal thyroid and adrenal function	

Possibili condizioni nella CSW

L'escrezione di sodio inizialmente è elevata successivamente si rapporta all'introito per cui vi può essere una bassa escrezione di sodio nella CSW se non vi è adeguato apporto sodico

L'iponatremia può essere assente nella CSW se le perdite insensibili (ipotoniche) non vengono integrate (pazienti con ridotto senso della sete come nel m.di Alzheimer) può non esserci iponatremia o addirittura essere presente ipernatremia (Maesaka J. Ger.Soc 1993)

Sono stati descritti pazienti con CSW senza alterazioni cerebrali Bitew S, Imbriano L, Miyawaki N et al. More on renal salt wasting without cerebral disease, response to saline infusion. Clin J Amer Soc Neph 2009; 4:

E' difficile differenziare in ambito clinico le due sindromi in quanto presentano alterazioni sieriche ed urinarie simili e avvengono nelle stesse malattie neurologiche.

La corretta diagnosi è tuttavia essenziale perchè il trattamento è diametralmente opposto.

La restrizione di liquidi in una presunta SIADH può avere effetti molto gravi in caso di CSW in cui è richiesta invece la reintegrazione di volume e di sodio

L'unico elemento di distinzione è rappresentato **dal volume extracellulare che è sempre ridotto nella CSW e normale o più spesso incrementato nelle SIADH**

La riduzione del ECV è l'unico elemento per differenziare SIADH e CSW

E' molto difficile stabilire l'effettivo stato del volume ematico in ambito clinico.

L'esame clinico ha limitata sensibilità nella determinazione di ipovolemia

(Chung -AJM)

I dati di laboratorio (aumento dell'urea, dell'Hct, di renina e aldo) non hanno specificità nella determinazione del volume ematico.

LA PCV non riflette la pressione di riempimento cardiaca e risente dalla presenza di patologie cardiache o polmonari

Il gold standard è rappresentato dai metodi di diluizione isotopica che correlano poco con la PVC.

Con l'utilizzo di tali metodi la CSW rivela una incidenza maggiore rispetto alla SIADH nei pazienti con E.S.A.

Calcolo della deplezione intravascolare

Formula di Strickers:

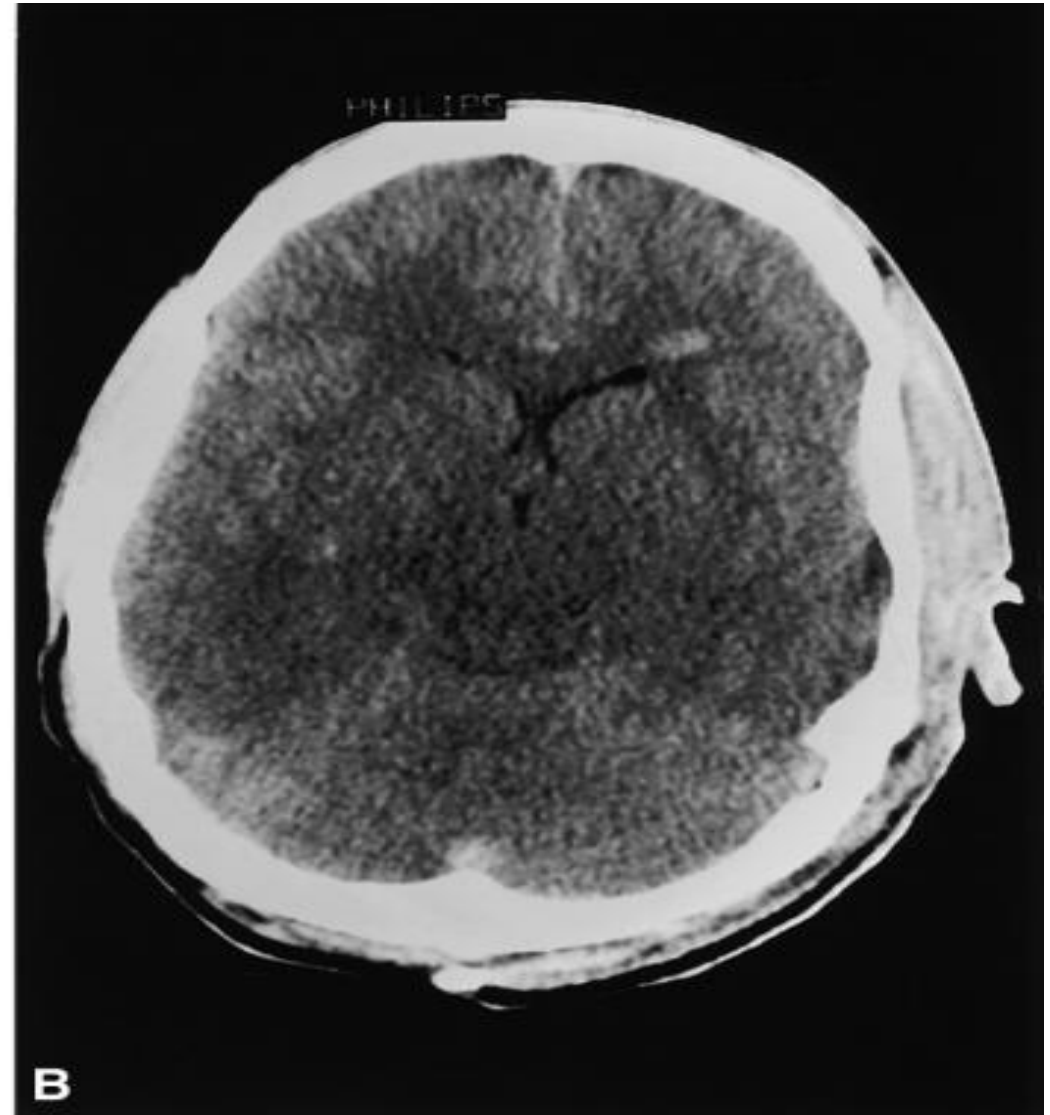
$$[\text{Htc}^2 - \text{Htc}^1 / \text{Htc}^2(1 - \text{Hct}^1)] \times 100 = \% \text{ intravascular depletion.}$$

Vista la difficoltà nel determinare lo stato dell'ECV è stato proposto (Stern) di trattare tutti i soggetti con danno cerebrale ed iponatremia con soluzioni saline ipertoniche per ridurre in ogni caso l'edema cerebrale che può diventare più grave in soggetti iponatremici

Lo stesso autore ha provocatoriamente suggerito di considerare le due sindromi come una unica entità che definisce

CSW (cerebral salt wanting) syndrome

EFFETTI DELLA GRAVE IPOSONDIEMIA IPOTONICA SUL VOLUME DEL'ENCEFALO



IPONATREMIA ACUTA (< 48 h)

**Aumentare sodiemia
di 4-6 mEq/L nelle prime 4 ore !!!**

**Bolo ev di NaCl 3%
(100 mL or 1 mL/kg in bolo
sino a 300 mL in totale)**

Terapia della iponatremia cronica da SIADH

Restrizione di acqua

Demeclociclina/Litio

Vaptani(bloccanti recettori V2 della vasopressina)

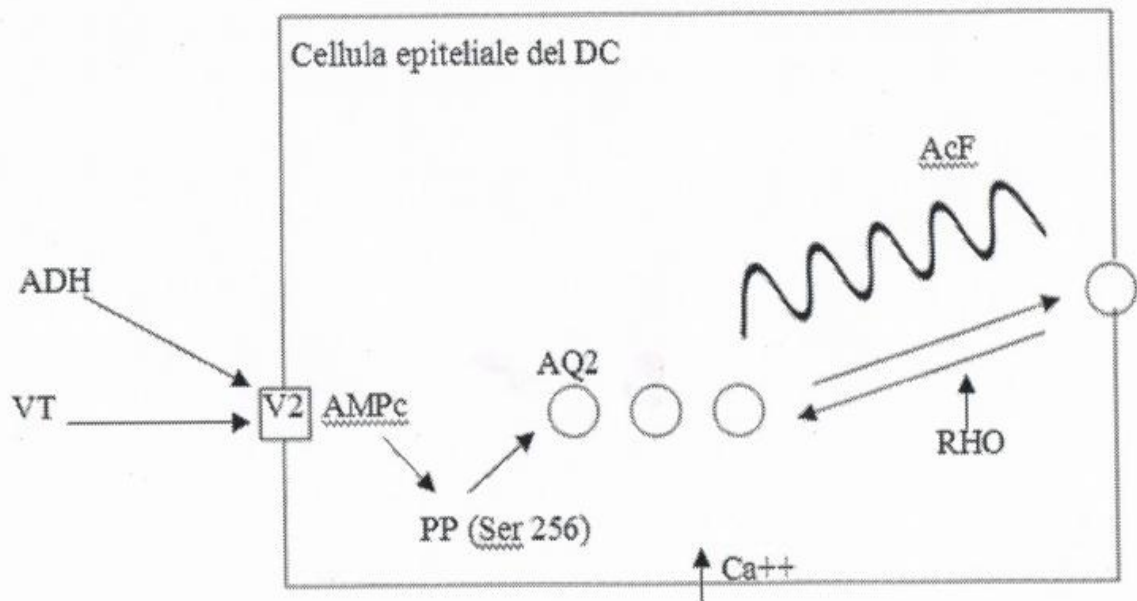
Supplementi alimentare di sale.

Terapia della CSW

Apporto di sodio

Ripristino dell'ECV

Fludrocortisone



- AQ2: acquaporina 2;
- V2: GPCR (Gs);
- PP: fosforilazione proteica;
- VT: vaptani;
- AcF: filamenti di actina;
- traslocazione;
- ← internalizzazione.

Meccanismo di azione degli antagonisti dei recettori dell'AVP

