



UN CASO DI SINDROME DA INAPPROPRIATA SECREZIONE DI ORMONE ANTIDIURETICO INDOTTA DA FARMACI

Annalisa Teutonico, Pasquale Libutti, Carlo Basile

Unità Operativa Complessa di Nefrologia e Dialisi, Ente Ecclesiastico Ospedale Generale Regionale "F. Miulli", Acquaviva delle Fonti (BA)

A case of drug-induced syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone

The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) is characterized by hyponatremia, plasma hypo-osmolality, a urine sodium concentration >30-40 mmol/L, normal acid-base balance, a normal plasma potassium concentration and, frequently, hypouricemia. There are different types of SIADH: idiopathic, iatrogenic, and forms caused by central nervous system or lung disorders, neoplasia and major surgical interventions. Drug-induced SIADH is becoming the most frequent cause of hyponatremia encountered in clinical practice. Here we report the case of a 60-year-old man in a coma (I-II) and with very severe hyponatremia (99 mmol/L) due to SIADH induced by fluphenazine and amitriptyline, which he had been taking since many years as antidepressant drugs. SIADH became very quickly more severe due to the recent administration of cisplatin. There was rapid improvement of the clinical symptoms after withdrawal of the drugs involved and correction of hyponatremia. In conclusion, in rare cases like the present one hyponatremia related to SIADH may be so severe as to represent a true clinical emergency. The administration of drugs known to cause hyponatremia should be avoided, if possible; otherwise, very careful monitoring of the plasma sodium concentration is mandatory to avoid severe neurological complications which may lead to the death of the patient. (G Ital Nefrol 2010; 27: 399-403)

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

ADH,
Antidepressant
drugs,
Cisplatin,
Hyponatremia,
SIADH

PAROLE CHIAVE:

ADH,
Antidepressivi,
Cisplatino,
Iponatriemia,
SIADH

✉ Indirizzo degli Autori:

Dr. Carlo Basile
Via C. Battisti 192
74100 Taranto
e-mail: basile.miulli@libero.it

INTRODUZIONE

La sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH) è caratterizzata da iposodiemia, ipo-osmolalità plasmatica, sodiuria >30-40 mmol/L, normale equilibrio acido-base, normale potassiemia e frequentemente ipo-uricemia (1). Esistono forme idiopatiche di SIADH, forme iatrogene o forme causate da patologie del sistema nervoso centrale o respiratorio, neoplasie o interventi chirurgici maggiori (1). La forma indotta da farmaci sta diventando la più frequente causa di iponatriemia osservata nella pratica clinica (2). Qui riportiamo il caso di un paziente di 60 anni in coma I-II con una gravissima iponatriemia (99 mmol/L)

da SIADH indotta da flufenazina e amitriptilina (che assumeva da anni per un disturbo depressivo), aggravata dalla recente somministrazione di cisplatino.

CASO CLINICO

Paziente maschio di 60 anni, affetto da diversi anni da epilessia, in trattamento con fenitoina e fenobarbital e disturbo depressivo trattato con flufenazina ad amitriptilina. Il 26/01/2009 veniva ricoverato presso la Divisione di Chirurgia Ortopedica di un altro Ospedale per sarcoma a cellule fusate del femore distale destro. Il 02/02/2009 era sottoposto ad intervento chi-

chirurgico di resezione del femore distale e ricostruzione con protesi modulare GMRS. Dal 19/02/2009 veniva sottoposto a chemioterapia con il seguente schema: cisplatino 100 mg/m² in infusione continua per 48 ore nei giorni 1 e 2; adriamicina 60 mg/m² al giorno 3 con aggiunta di cardioprotezione con cardioxane per presenza di cardiopatia ipertensiva. Alla dimissione, in data 21/02/2009, veniva consigliata antibiotico-terapia profilattica con bactrim forte 1 cp x 2/die ed eventuale fattori di crescita granulocitaria. Il paziente era in trattamento domiciliare quotidiano (per os) con i seguenti farmaci: ramipril 5 mg; idroclorotiazide 25 mg; amlodipina 5 mg; biperidene 4 mg; fenitoina 100 + 50 + 100 mg; barbexaclone 125 + 100 mg; amitriptilina 25 + 50 mg; flufenazina 4 mg x 2.

Il 22/02/2009 il paziente si recava al Pronto Soccorso del nostro Ospedale per malessere generale; dopo somministrazione di 1000 mL di soluzione fisiologica veniva rinvio al domicilio; la sodiemia era 126 mmol/L. Veniva sospesa la terapia con idroclorotiazide.

La sera del 24/02/2009, per il presentarsi di episodio confusionale con riferiti automatismi verbali e gestuali, veniva portato nuovamente al Pronto Soccorso del nostro Ospedale e ricoverato presso la Divisione di Neurologia. Alla TAC encefalo "piccole aree di ipodensità di significato ischemico in regione parietale posteriore destra e nucleo lenticolare e caudato di destra".

Al momento del ricovero il paziente presentava disorientamento spazio-temporale ma era sveglio, contattabile ed eseguiva alcuni ordini semplici; agli esami di laboratorio: sodiemia 102 mmol/L, potassiemia 2.5 mmol/L, creatininemia 0.7 mg/dL, ematocrito 24.6%, globuli bianchi 3590/mm³, piastrinemia 285000/mm³, clearance della creatinina secondo la formula MDRD abbreviata 122.3 mL/min, albuminemia 3 g/dL, pH 7.5, pCO₂ 23.5 mmHg, pO₂ 130 mmHg, bicarbonatemia 23.6 mmol/L. Il paziente pesava 90.9 kg con *body mass index* 30; la pressione arteriosa era 160/90 mmHg.

Il 26/02/2009, per l'ulteriore riduzione della sodiemia (99 mmol/L) e della potassiemia (1.8 mmol/L) e comparsa di stato comatoso I-II, veniva richiesta consulenza nefrologica. Il paziente non si alimentava e non assumeva acqua per os. Calcolando il deficit di sodio (inteso come quota da infondere per incrementare la sodiemia di 8-10 mmol/L) pari a 400 mmol [deficit di sodio = Acqua Totale Corporea x (sodio desiderato - sodio attuale) dove per sodio desiderato si intende il sodio attuale +8 -10 mmol/L] (3), veniva impostata la seguente terapia infusiva per le successive 24 ore: [(soluzione fisiologica 0.9% 500 mL + 1 fl di KCl) x 4 + soluzione fisiologica 0.9% 750 mL] per un totale di 2750 mL. La diuresi era 3000 mL/die.

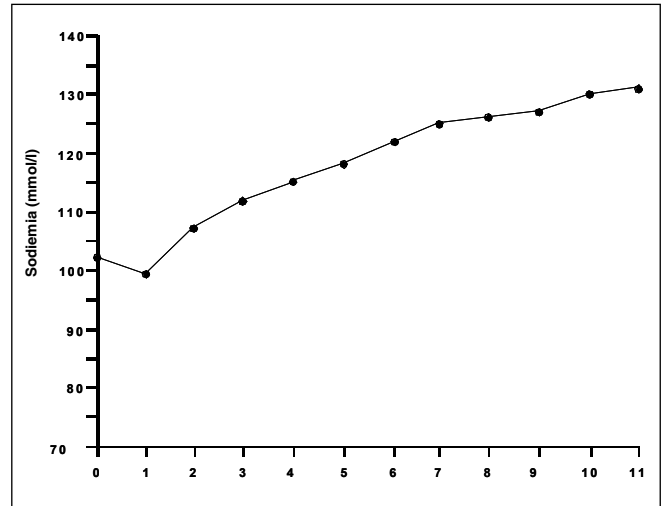


Fig. 1 - Variazioni quotidiane della sodiemia del paziente.

Il 27/02/2009 il paziente veniva trasferito presso la nostra Divisione. Normoidratato, non presentava edemi periferici, persisteva lo stato comatoso. Agli esami di laboratorio: sodiemia 107 mmol/L, potassiemia 2.0 mmol/L, creatininemia 0.7 mg/dL, uricemia 3.5 mg/dL, osmolalità plasmatica 207 mOsm/kg, sodiuria 70 mmol/die, TSH plasmatico nella norma. La frazione di escrezione del sodio (FENa) era 1%; la frazione di escrezione dell'urea (FEurea) era 98%. Veniva posta diagnosi di gravissima iponatriemia da SIADH indotta da farmaci. Si impostava la seguente terapia infusionale: [soluzione fisiologica 0.9% 1000 mL + (soluzione fisiologica 0.9% 500 mL + 1 fl KCl) x 2/die]; dal 30/09/2009 soluzione fisiologica 1000 mL, sospesa lo 01/10/2009.

Alla TAC encefalo di controllo: "non evidenti alterazioni della densità a carico del parenchima cerebrale".

Durante il ricovero presso la nostra Divisione il paziente presentava un progressivo miglioramento delle condizioni neurologiche e dei parametri di laboratorio. L'andamento della sodiemia è rappresentato nella Figura 1. Essendo l'iponatriemia nella SIADH legata ad una alterazione del trasporto di acqua a livello del dotto collettore, e non ad un disordine del sodio, si procedeva a graduale sospensione dell'infusione di soluzioni saline e a restrizione idrica. Dalla 5^a giornata il paziente recuperava lo stato di coscienza, riprendeva ad alimentarsi e ad assumere acqua per os (500 mL/die). In 11^a giornata il paziente pesava 87 kg, la pressione arteriosa era 130/85 mmHg, la diuresi 2000 mL/die e i parametri di laboratorio erano i seguenti: sodiemia 131 mmol/L, creatininemia 0.8 mg/dL, albuminemia 3.6 g/dL, Hb 9.8 g/dL, ematocrito 27.8%, pH 7.43, potassiemia 3.3 mmol/L.

TEST DI VERIFICA**1) La SIADH è una sindrome clinica caratterizzata da:**

- Osmolalità plasmatica >290 mOsm/kg
- Sodiuria <30 mmol/L
- Acidosi metabolica
- Tutte le precedenti
- Nessuna delle precedenti.

DISCUSSIONE

L'ormone antidiuretico (ADH) gioca un ruolo chiave nell'equilibrio di acqua e sodio (4). L'ADH è sintetizzato nei nuclei supraottico e para-ventricolare dell'ipotalamo e immagazzinato nel lobo posteriore della ghiandola ipofisaria. Una volta rilasciato, l'ADH si lega ai recettori V_2 del dotto collettore e determina un riassorbimento di acqua libera. Un eccesso di secrezione di ADH porta a contrazione della diuresi, ritenzione di acqua e iponatriemia (5).

L'iponatriemia legata alla secrezione di ADH può essere causata da stimoli emodinamici mediati dai recettori di volume e pressione (per esempio nello scompenso cardiaco severo o la cirrosi con ascite) o essere indipendente da stimoli emodinamici (SIADH). I criteri diagnostici per la SIADH sono: ipo-osmolalità plasmatica; osmolalità urinaria >100 mOsm/kg; sodiuria >30-40 mmol/L; normale equilibrio acido-base; normale potassiemia; ipo-uricemia (1); assenza di segni clinici di disidratazione o edemi; assenza di terapia diuretica; assenza di segni di insufficienza renale grave, o di ipotiroidismo e/o iposurrenalismo (6). La FENa e la FEurea possono essere utili nella diagnosi differenziale della iponatriemia cronica. Una FENa >0.5% e una FEurea >55% sono state proposte come criteri diagnostici di SIADH (1).

L'iponatriemia cronica può essere asintomatica; tuttavia, anche le forme lievi si accompagnano ad un incrementato rischio di caduta accidentale al suolo. Le forme severe ($Na < 125$ mmol/L) sono spesso caratterizzate da affaticamento, confusione, disartria e letargia.

TEST DI VERIFICA**2) L'iponatriemia cronica da SIADH:**

- È sempre grave e va sempre trattata
- Il più delle volte è asintomatica e non necessita di correzione

- Anche le forme lievi sono rischiose per il paziente perché possono favorire le cadute accidentali al suolo
- Può essere causata da diuretici
- Nessuna delle precedenti.

L'iponatriemia indotta da farmaci sta diventando la più frequente causa di iponatriemia osservata nella pratica clinica (2). A parte i diuretici che inducono una deplezione di volume, molti farmaci possono causare una iponatriemia da SIADH e fra questi anche il cisplatino (7), l'amitriptilina (8) e la flufenazina (9). I farmaci possono determinare una SIADH o incrementando il rilascio centrale di ADH o incrementando la sensibilità all'ADH a livello del dotto collettore renale. Nella Tabella I sono riassunti i principali meccanismi di SIADH indotta da farmaci. Anche molte neoplasie possono essere accompagnate da produzione ectopica di ADH: il carcinoma a piccole cellule del polmone, il neuroblastoma olfattivo (10) e altri tumori del capo e del collo, i carcinomi neuroendocrini a piccole cellule e i carcinomi e sarcomi indifferenziati (11). Anche alcuni disordini del sistema nervoso centrale, come lo *stroke* ischemico o emorragico, le infezioni, i traumi e le psicosi possono stimolare la produzione di ADH,

TABELLA I - PRINCIPALI CAUSE DI SIADH INDOTTA DA FARMACI

- Aumentata secrezione ipotalamica di ADH
 - Antidepressivi (inibitori della selettività del *reuptake* della serotonina, inibitori del *reuptake* della serotonina e norepinefrina, triciclici)
 - Antipsicotici (fenotiazine, butirrofenoni)
 - Antiepilettici (carbamazepina, oxacarbazepina, valproato di sodio)
 - Chemioterapici (vincristina, vinblastina, ciclofosfamide e.v., mel-falan, metotrexate, cisplatino)
 - Oppiacei
 - IFN- α e γ
- Aumentata sensibilità del dotto collettore all'ADH
 - Antiepilettici (carbamazepina)
 - Ciclofosfamide e.v.
 - Antidiabetici orali (clorpropamide, tolbutamide)
 - Antinfiammatori non steroidei
- Azione antidiuretica diretta
 - Desmopressina
 - Ossitocina

così come interventi chirurgici toracici o addominali, probabilmente per stimoli dolorosi, si associano ad ipersecrezione di ADH (12, 13). Esistono, poi, forme ereditarie di SIADH legate a mutazioni del gene per il recettore V_2 localizzato sul cromosoma X che determinano un'attivazione persistente del recettore (14).

Sebbene il trattamento dell'iponatriemia sia "controverso", la maggior parte degli Autori è concorde nel ritenere che la sodiemia dovrebbe essere incrementata rapidamente nei pazienti che presentano severi sintomi neurologici e/o insorgenza acuta della iponatriemia e che, nei pazienti con iponatriemia cronica, la correzione nelle 24-48 ore dovrebbe essere più lenta per evitare complicanze neurologiche irreversibili (3, 15, 16). In caso di mancata risposta all'infusione di soluzione salina isotonica, potrebbe essere indicata, nei pazienti con SIADH, la somministrazione di soluzioni ipertoniche, considerando, però, che il limite raccomandato di correzione della sodiemia non dovrebbe superare le 8-12 mmol/L nelle 24 ore (17). Nei pazienti ad alto rischio di demielinizzazione osmotica (alcolisti, epatopatici, malnutriti) la correzione dovrebbe essere più lenta. Gli antagonisti recettoriali della vasopressina (Conivaptan), non ancora disponibili in Italia, rappresentano un nuovo e promettente approccio nel trattamento dell'iponatriemia da SIADH. Essi sono controindicati nell'iponatriemia ipovolemica (perché l'antagonismo dei recettori V_{1A} potrebbe causare ipotensione) e nell'iponatriemia causata da cirrosi ascitica (18).

Qui abbiamo riportato il caso di una gravissima iponatriemia da SIADH indotta da flufenazina e amitriptilina (che il paziente assumeva per il suo disturbo depressivo) e precipitata dalla recente somministrazione di cisplatino. Il paziente, che verosimilmente già presentava una iponatriemia cronica da assunzione di diuretico tiazidico, si presentò alla nostra osservazione in stato di coma I-II. La maggior parte dei parametri di laboratorio erano compatibili con la diagnosi di SIADH: iposmolalità plasmatica, sodiuria >30 mmol/L, ipouricemia e normale funzione renale. Il paziente presentava, però, anche un'alcalosi respiratoria da iperventilazione con conseguente riduzione dei livelli ematici di potassio. L'ipopotassiemia era verosimilmente aggravata dall'uso di basse dosi di diuretico tiazidico (sospeso circa 5 giorni prima che il paziente giungesse alla nostra osservazione) e dalla diluizione ematica. Come abbiamo già sottolineato, la SIADH è caratterizzata da un incremento dell'acqua libera corporea e non da un deficit reale di sodio; tuttavia, per evitare le conseguenze di un edema cerebrale grave, è necessario incrementare la sodiemia eliminando in primis, ove possibile, le cause che hanno determinato l'iponatriemia e, nelle forme gravi, somministrando soluzioni saline, in alcuni casi anche ipertoniche. La cor-

rezione della sodiemia nelle forme severe, specie se croniche, non dovrebbe superare gli 8-10 mmol/L (3, 15); per tale motivo abbiamo calcolato che la somministrazione giornaliera di sodio doveva essere intorno a 400 mmol (3), almeno fino a recupero delle condizioni neurologiche e al raggiungimento di una sodiemia di 120 mmol/L. La correzione della sodiemia nelle prime 24 ore fu di 8 mmol/L e dalla 6^a giornata si procedette a graduale riduzione della terapia infusionale fino a sospensione in 8^a giornata. Non fu necessario ricorrere alla somministrazione di soluzioni saline ipertoniche. La sospensione dei farmaci che hanno indotto la SIADH nel nostro paziente ha sicuramente svolto il ruolo principale nell'incremento della sodiemia. Riteniamo, però, che la sola restrizione idrica nelle prime giornate non sarebbe stata sufficiente ad incrementare rapidamente i livelli ematici di sodio, esponendo il paziente al rischio di un persistente e grave edema cerebrale; per tale motivo abbiamo ritenuto opportuno infondere anche 430 mmol di sodio.

In conclusione, l'iponatriemia indotta da farmaci è la più comune causa di SIADH che si riscontra in ambiente ospedaliero e, sebbene la forma asintomatica sia la più comunemente riscontrata, può, nelle forme severe, rappresentare una vera urgenza medica. Una SIADH andrebbe sospettata in tutti quei pazienti che presentano iposodiemia, ipo-osmolalità plasmatica, sodiuria >30 -40 mmol/L e ipo-uricemia; in questi pazienti bisognerebbe evitare, ove possibile, la somministrazione di farmaci che possano peggiorare l'iponatriemia o sottoporli, in caso contrario, a controlli frequenti dei livelli sierici di sodio per evitare gravi complicanze neurologiche fino alla morte del paziente.

TEST DI VERIFICA

3) Nelle forme gravi di iponatriemia da SIADH:

- Occorre calcolare il deficit di sodio totale e correggerlo nel più breve tempo possibile
- Una correzione troppo rapida può causare edema cerebrale
- È raccomandato di non superare una correzione della sodiemia di 8-12 mmol/L nelle 24 ore
- È sempre indicata l'infusione di soluzioni saline ipertoniche
- È sufficiente la restrizione idrica.

RIASSUNTO

La sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH) è caratterizzata da iposodiemia, ipo-osmolalità plasmatica, sodiuria > 30 - 40 mmol/l, normale equilibrio acido-base, normale potassiemia e frequentemente ipo-uricemia. Esistono forme idiopatiche di SIADH, forme iatrogene e forme causate da patologie del sistema nervoso centrale o respiratorio, neoplasie o interventi chirurgici maggiori. La forma indotta da farmaci sta diventando la più frequente causa di iponatriemia osservata nella pratica clinica. Qui riportiamo il caso di un paziente di 60 anni in coma II con una gravissima iponatriemia (99 mmol/l) da SIADH indotta da flufenazina e amitriptilina (che assumeva da anni per un disturbo depressivo), aggravata dalla recente somministrazione

di cisplatino. Il paziente presentò un rapido miglioramento delle condizioni cliniche in seguito a sospensione dei farmaci interessati e correzione dell'iponatriemia. In conclusione, l'iponatriemia da SIADH in rari casi, come questo, può essere tanto severa da rappresentare una vera urgenza medica. Bisognerebbe evitare, ove possibile, la somministrazione di farmaci che possano peggiorare l'iponatriemia; in caso contrario, sono necessari frequenti controlli dei livelli sierici di sodio per evitare gravi complicanze neurologiche fino alla morte del paziente.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

- Rose BD, Post TW. Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders. 5th Ed, McGraw-Hill, New York 2001; 707-11.
- Liamis G, Milionis H, Elisaf M. A review of drug-induced hyponatremia. Am J Kidney Dis 2008; 52: 144-53. Epub 2008 May 12.
- Adrogué HS, Madias NE. Hyponatremia. N Engl J Med 2000; 342: 1581-9.
- Verbalis JG. Disorders of body water homeostasis. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2003; 17: 471-503.
- Goldsmith SR. Current treatments and novel pharmacologic treatments for hyponatremia in congestive heart failure. Am J Cardiol 2005; 95 (Suppl.): B14-23.
- Brimioulle S, Orellana-Jimenez C, Aminian A, Vincent JL. Hyponatremia in neurological patients: cerebral salt wasting versus inappropriate antidiuretic hormone secretion. Intensive Care Med 2008; 34: 125-31. Epub 2007 Oct 19.
- Kagawa K, Fujitaka K, Isobe T, et al. Syndrome of inappropriate secretion of ADH (SIADH) following cisplatin administration in a pulmonary adenocarcinoma patient with a malignant pleural effusion. Intern Med 2001; 40: 1020-3.
- Ananth J, Lin KM. SIADH: a serious side effect of psychotropic drugs. Int J Psychiatry Med 1986-1987; 16: 401-7.
- Vucicevic Z, Degoricija V, Alfirevic Z, Vukicevic-Badouin D. Fatal hyponatremia and other metabolic disturbances associated with psychotropic drug polypharmacy. Int J Clin Pharmacol Ther 2007; 45: 289-92.
- Renneboog B, Decaux G. Idiopathic hyponatremia in a young patient: look at the sinus. Am J Med 2008; 121: e5-6.
- Sørensen JB, Andersen MK, Hansen HH. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in malignant disease. J Intern Med 1995; 238: 97-110.
- Gowrishankar M, Lin SH, Mallie JP, Oh MS, Halperin ML. Acute hyponatremia in the perioperative period: insights into its pathophysiology and recommendations for management. Clin Nephrol 1998; 50: 352-60.
- Aronson D, Dragu RE, Nakhoul F, et al. Hyponatremia as a complication of cardiac catheterization: a prospective study. Am J Kidney Dis 2002; 40: 940-6.
- Feldman BJ, Rosenthal SM, Vargas GA, et al. Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis. N Engl J Med 2005; 352: 1884-90.
- Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Schrier RW, Sterns RH. Hyponatremia treatment guidelines 2007: expert panel recommendations. Am J Med 2007; 120 (11 Suppl. 1): S1-21.
- Gross P. Treatment of hyponatremia. Intern Med 2008; 47: 885-91. Epub 2008 May 15.
- Ellison DH, Berl T. Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. N Engl J Med 2007; 356: 2064-72.
- Zeltser D, Rosansky S, van Rensburg H, et al. Assessment of the efficacy and safety of intravenous conivaptan in euvolemic and hypervolemic hyponatremia. Am J Nephrol 2007; 27: 447-57. Epub 2007 Jul 26.