

Che confusione questa iponatremia

INTRODUZIONE

L'iponatremia è tra le più frequenti disonie e cause di ricovero e di prolungata ospedalizzazione. In particolare, l'iponatremia severa è un'urgenza medica: si presenta con sintomi aspecifici, quali nausea, vomito, confusione e anche coma; la sua adeguata correzione permette di ottenere la regressione dei sintomi. Tuttavia, solo il suo corretto inquadramento diagnostico, basato in *primis* sull'anamnesi patologica e farmacologica del paziente, associata ai dati laboratoristici, ne permette la risoluzione prolungata.

PRESENTAZIONE DEL CASO

Una donna di 69 anni veniva inviata dall'oncologo per ricovero urgente per il **riscontro di iponatremia severa** (109 mmol/L) agli esami di *routine* eseguiti la mattina stessa prima dell'abituale somministrazione dell'immunoterapia con anti PD-1L.

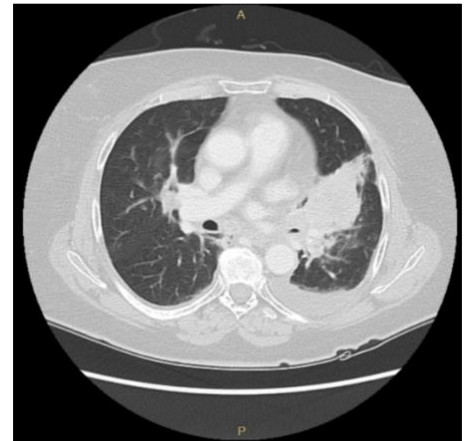
La paziente riferiva confusione, nausea e stipsi da alcuni giorni.

In **anamnesi** (oltre a ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia e psoriasi) si segnalava diagnosi da un anno di carcinoma a piccole cellule del polmone con metastasi epatiche in ex-fumatrice, trattato con chemioterapia, radioterapia e immunoterapia con atezolizumab.

Come terapia domiciliare riferiva bisoprololo, pantoprazolo, triazolam e da un mese compresse di sodio cloruro 1000 mg/die, prescritte dopo un recente ricovero per iponatremia insorta in concomitanza di infezione gastro-intestinale da *Campylobacter*.

Obiettivamente la paziente si presentava euvolemica, pressione arteriosa 180/90 mm Hg, frequenza cardiaca 86 bpm ritmici, eloquio un po' rallentato, restante obiettività nei limiti di norma.

Gli **esami ematochimici urgenti** eseguiti all'arrivo in PS, riportati in tabella, dimostravano leucocitosi neutrofila, severa iponatremia, lieve iperkaliemia, ipocloremia, osmolarità plasmatica ridotta, aumento di sodiuria e di osmolarità urinaria.



Esami in PS	Risultato	Intervallo di riferimento
Globuli bianchi	16,22 x 10 ⁹ /L	4,4-11,0
Neutrofili	13,24 x 10 ⁹ /L	1,8-7,8
Na	113 mmol/L	136-145
K	4.7 mmol/L	3.4- 4.5
Cl	85 mmol/L	96-108
Osmolarità plasmatica	242 mOsm/kg	275-295
U-Na spot	164 mmol/L	-
U-Osmolarità	523 mOsm/kg	300-900



Dato il quadro di severa iponatremia sintomatica in paziente euvolemica, la paziente veniva ricoverata presso il reparto di Endocrinologia, iniziando già in PS **supplementazione endovenosa con soluzione salina 3%** alla velocità iniziale di 30 cc/h, rallentata dopo 12 ore e mantenuta a 20 cc/h con progressiva risalita dei valori di sodio fino a 129 mmol/L in quinta giornata di ricovero.

INDAGINI DIAGNOSTICHE

La tabella riporta gli esami di approfondimento eseguiti in reparto il giorno successivo al ricovero

Esami in 2° giornata di ricovero	Risultato	Intervallo di riferimento
TSH	0.2 mIU/L	0.2-4.0
fT4	17.2 pmol/L	9.0-22.0
fT3	2.63 pmol/L	3.9-6.8
Cortisolemia ore 8	195 nmol/L (7 µg/dL)	185-624 (6.7-22.6)
Copeptina	104.9 pmol/L	1.1-12.5
Colesterolo totale	244 mg/dL	77-240
Colesterolo HDL	60 mg/dL	31-116
Trigliceridi	115 mg/dL	< 150

Nel sospetto di iposurrenalismo in corso di immunoterapia con anti PD-L1, il giorno successivo alla disponibilità dell'esito della cortisolemia si eseguiva ACTH test a micro-dosi, con riscontro di normali valori di cortisolo basale e dopo stimolo (620 e 998 nmol/L, rispettivamente).

Dalla documentazione disponibile non emergevano terapie steroidee, che la paziente negava di utilizzare anche topicamente; tuttavia, contattato il *Day Hospital* di Oncologia, si veniva a conoscenza della pre-medicazione di *routine* con 2 mg di desametasone in associazione all'immunoterapia, eseguita la mattina stessa dell'accesso in PS: questo giustificava gli alterati valori di emocromo in PS e di cortisolo e funzione tiroidea riscontrati in 2° giornata di ricovero.

TRATTAMENTO E FOLLOW-UP

Escluse cause endocrine e farmacologiche di iponatremia ipo-osmolare euvolemica, raggiunti i valori di natremia > 125 mmol/L dopo cinque giorni di ricovero tramite soluzione salina ipertonica, si poneva la paziente in restrizione idrica per 48 ore, senza normalizzazione dell'iponatremia.

Alla luce di questo, della storia oncologica e dei valori significativamente aumentati di copeptina, si poneva diagnosi di **sindrome da inappropriata anti-diuresi (SIAD) para-neoplastica** e si avviava terapia con tolvaptan 7.5 mg/die, con cui si osservava, già dalla seconda somministrazione, stabile normalizzazione della natremia. Pertanto, la paziente veniva dimessa con l'indicazione a proseguire tale terapia e a monitorare periodicamente la natremia, con *follow-up* ambulatoriale a circa due mesi.

DISCUSSIONE

L'iponatremia è un riscontro frequente nei pazienti oncologici, principalmente per due motivi:

1. la neoplasia di base, che potrebbe secernere ADH in modo ectopico o provocare iponatremia con meccanismi di tipo non ormonale;
2. i concomitanti trattamenti farmacologici (come gli agenti chemioterapici, l'immunoterapia, l'utilizzo di oppioidi a scopo antalgico, gli anti-depressivi e gli anti-emetici).

L'iponatremia può essere, inoltre, aggravata dai disturbi gastro-intestinali (come nausea, vomito e diarrea), che spesso colpiscono questi pazienti.

Essendo l'iponatremia un fattore prognostico indipendente di morbilità e mortalità dei pazienti oncologici, il suo corretto inquadramento diagnostico è fondamentale per eliminare fattori o terapie interferenti e arrivare a una risoluzione.

Tra le terapie da considerare attentamente nei pazienti oncologici vi sono i farmaci inibitori dei *checkpoint* immunitari (anti CTLA-4, PD-1, PD-1L), che possono favorire l'insorgenza di diverse endocrinopatie immuno-mediate, tra cui in particolare ipofisiti con panipopituitarismo e iposurrenalismo centrale di solito permanente (incidenza fino al 17%, soprattutto con gli anti CTLA-4) e più raramente iposurrenalismo primario. Il paziente che si sottopone a questo tipo di terapie va, quindi, periodicamente valutato per l'eventuale insorgenza di endocrinopatie, che non deve determinare comunque la sospensione dell'immunoterapia. Solo in caso di sintomi evocativi di compressione secondaria all'ipofisite (disturbi del *visus* e cefalea), vi è indicazione alla sospensione temporanea dell'immunoterapia e alla somministrazione di glucocorticoidi ad alte dosi; in caso contrario, si imposta la terapia ormonale sostitutiva degli assi deficitari.

Nell'inquadramento della SIAD il **dosaggio della copeptina**, glicoproteina C-terminale del pro-ormone vasopressina (AVP), risulta utile per la sua maggiore stabilità rispetto all'AVP e diagnostico di SIAD paraneoplastica in caso di valori elevati.

Il **trattamento dell'iponatremia ipo-osmolare euolemica** non si differenzia tra paziente con o senza neoplasia, ma vanno attentamente considerate le possibili condizioni interferenti: ad esempio, nei pazienti con SIAD può essere difficile la restrizione idrica per la necessità di terapie parenterali.

La **durata della terapia** è variabile in base alla causa dell'iponatremia: nelle forme iatrogene la risoluzione solitamente avviene pochi giorni dopo la sospensione del farmaco (ad eccezione delle forme secondarie a immunoterapia, in cui l'alterazione può essere più duratura e anche permanente), mentre nelle forme associate a tumori ADH-secerntenti la durata della terapia è indefinita, anche in relazione alla risposta alla terapia anti-tumorale. In quest'ultimo caso, la terapia si basa frequentemente sull'uso dei vaptani, antagonisti non peptidici dei recettori dell'AVP, ad azione acquaretica. La somministrazione di tolvaptan va avviata con dosaggi iniziali ridotti (7.5-15 mg/die), con monitoraggio del sodio a 4-6 ore dalla prima somministrazione e giornaliero per i successivi 1-2 giorni. La posologia e la durata del trattamento dovranno essere modulate in relazione all'andamento della natremia, alla patologia di base e ad eventuali trattamenti o condizioni interferenti.

TAKE HOME MESSAGES

L'inquadramento diagnostico dell'iponatremia può essere a volte complesso, soprattutto nel paziente oncologico, per molteplici fattori interferenti. La gestione multi-disciplinare è fondamentale per il corretto inquadramento eziologico e per la normalizzazione stabile della natremia, con effetti positivi sulla prognosi e la durata delle ospedalizzazioni in tutti i pazienti.

CONFLITTO DI INTERESSI: l'autore non ha conflitti di interessi.

CONSENSO INFORMATO: è stato ottenuto dal paziente il consenso informato scritto per la pubblicazione di questo articolo.

BIBLIOGRAFIA

- Sbardella E, Isidori AM, Arnaldi G, et al. Approach to hyponatremia according to the clinical setting: Consensus statement from the Italian Society of Endocrinology (SIE), Italian Society of Nephrology (SIN), and Italian Association of Medical Oncology (AIOM). *J Endocrinol Invest* [2018, 41: 3-19](#).
- Castinetti F, Albarel F, Archambeaud F, et al. French Endocrine Society Guidance on endocrine side effects of immunotherapy. *Endocr Relat Cancer* [2019, 26: G1-18](#).