

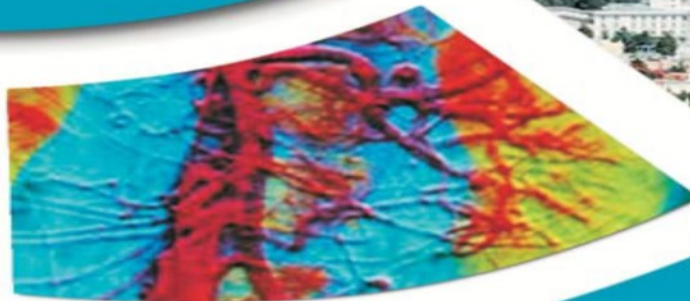
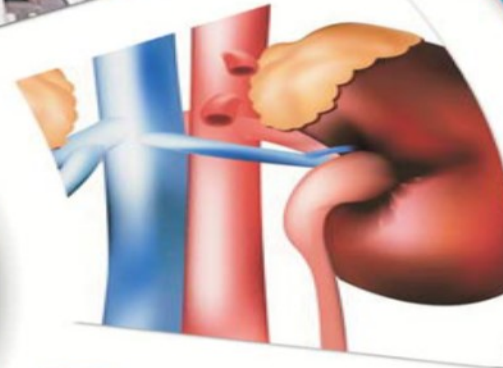
XXXIII Convegno Interregionale SIN-AL

**Dipartimento dell’Emergenza e dei Trapianti d’Organo
Sezione di Nefrologia, Dialisi e Trapianto
Università degli Studi di Bari «Aldo Moro»
Direttore: Prof. Loreto Gesualdo**



***Efficacia terapeutica
del tolvaptan nella
SIADH
nel medio-lungo
periodo***

Dott.ssa Chiara Villani



***San Giovanni Rotondo
30 settembre-01 Ottobre 2016***

Caso clinico 1

Donna di 86 anni, giunge in PS per nausea, vomito, cefalea, disorientamento spazio-temporale

Anamnesi patologica remota:

- scompenso cardiaco congestizio
- ipertensione arteriosa
- bronchite cronica
- ricoveri ricorrenti per iposodiemia

Anamnesi patologica prossima:

15 giorni prima ricovero per intervento di resezione di neoplasia stenosante del colon trasverso prossimale-medio

Terapia domiciliare:

- PPI
- valsartan
- clopidogrel
- ivabradina cloridrato

Seguiva ricovero c/o la nostra U.O.C. per iposodiemia

Decorso clinico

- PA: 130/70 mmHg
- Paziente in compenso emodinamico (FE 57%)
- Non edemi
- Esami laboratorio: sCr 0,44 mg/dl, **Na 124 mEq/L**, K 4,3 mEq/l, **uricemia 0,8 mg/dl**, **pOsm 254 mOsm/kg**, **uOsm 400 mOsm/kg**, **sodiuria 125 mmol/l**. Funzione tiroidea e surrenalica nella norma. MT negativi
- All' ingresso in reparto terapia con infusione continua di soluzione ipertonica
- Dopo due giorni, per correzione dell' iposodiemia (Na 135 mEq/l), si sospendevano le infusioni
- Riscontro alla TC torace HR di due millimetrici noduli (diam. max 3 mm circa) a livello del segmento anteriore del lobo superiore di sx e del segmento apicale del lobo superiore di dx. (Attualmente in follow-up)
- Dopo circa una settimana dall' ingresso ricomparsa di **iposodiemia (132 mEq/l)** accompagnata clinicamente da afasia e confusione
- La TC cranio eseguita in urgenza escludeva un' emorragia cerebrale e mostrava i segni di sofferenza della sostanza bianca periventricolare su base vascolare ipossico-ischemico-cronica e di atrofia cortico-sottocorticale diffusa

Caso clinico 2

Uomo di 73 anni, giunge in PS per cefalea, stato confusionale, sopore

Anamnesi patologica remota

- Diabete mellito tipo 2
- Cardiopatia ischemica
- Claudicatio per stenosi del canale vertebrale
- Ricoveri ricorrenti per iponatriemia sintomatica
- Deficit cognitivo avanzato
- Evidenza TC di linfadenopatie e PET-TC di aree mediastiniche ipercaptanti
- Biopsia transbronchiale negativa per neoplasie

Anamnesi patologica prossima

- TC cranio negativa per eventi acuti con segni di atrofia corticale
- TC addome pelvi e torace: linfadenopatie del torace e lesione nodulare del surrene sx di diametro di circa 1,4 cm (adenoma?)
- sCr 0,52 mg/dl, Na 121 mEq/l, pOsm 249 mOsm/Kg
- alcalosi respiratoria
- terapia con soluzioni ipertoniche

Terapia domiciliare

- PPI
- metformina
- bisoprololo
- sodio cloruro
- clopidogrel
- atorvastatina

Segue ricovero c/o la nostra U.O.C. per iposodiemia

Decorso clinico

- Buon compenso emodinamico
- Non edemi
- Esami laboratorio: sCr 0,52 mg/dl, **Na 128 mEq/L**, K 3,5 mEq/l, **uricemia 1,4 mg/dl**, **pOsm 251 mOsm/kg**, **uOsm 327 mOsm/Kg**, **sodiuria 96 mmol/l**. Funzione tiroidea e surrenalica nella norma. MT negativi
- All' ingresso in reparto infusione continua di soluzione ipertonica
- Eseguita RM addome e pelvi che confermava la presenza di formazione nodulare di circa 1 cm a livello del surrene di sinistra, riferibile ad adenoma
- Eseguita consulenza radiologica che poneva a confronto i precedenti esami TC portati in visione (15/05/16 e 16/10/16): le linfoadenopatie apparivano invariate nel numero, ma ridotte di dimensioni
- Il paziente era dimesso (**Na 132 mEq/l**) con indicazione a continuare a domicilio terapia con sodio cloruro 1000 mg 1 cp x 2/die e a proseguire follow-up nefrologico

Iposodiemia

E' il disturbo elettrolitico più frequente nella pratica clinica

E' associata ad un aumento della morbidity e della mortalità

Ha una notevole incidenza sui costi del SSN perché porta a



Ricoveri ricorrenti e maggior
durata degli stessi



Maggiore
spesa sanitaria assistenziale

Spesso non è correttamente diagnosticata
e pertanto non è adeguatamente trattata

Iposodiemia

Riduzione della concentrazione plasmatica di sodio al di sotto di 135 mEq/L

L'inquadramento nosologico della IPONATREMIA prevede una valutazione del volume extracellulare, che può essere:

- ✓ AUMENTATO: es. scompenso cardiaco, cirrosi epatica, s. nefrosica
- ✓ RIDOTTO: perdita di liquidi (es. vomito, diarrea, eccesso di diuretici), insufficienza surrenalica (ipoaldosteronismo)
- ✓ NORMALE: sindrome da inappropriata secrezione di ormone ADH (SIADH)

Flow chart diagnostica delle iponatremie

Iponatremia

ridotta

Osmolalità plasm

normale/alta

Considera: scompenso cardiaco, cirrosi, s. nefrosica

VEC

Considera: iperglicemia o pseudoiponatremia

aumentato

ridotto

normale

Considera: perdita di liquidi gastro-int., m. di Addison, "Cerebral salt-wasting syndrome", nefropatie Na-disperdenti, diuretici

Osmolalità urin

<100mosm Kg H₂O

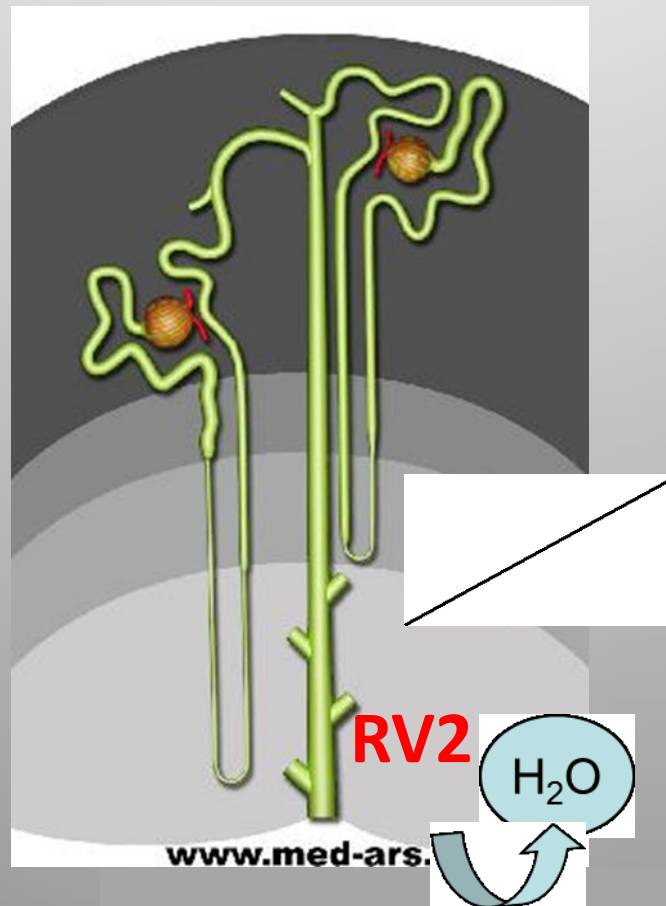
>100mosm Kg H₂O

Considera: polidipsia

Considera: SIAD(H), ipocortisolismo, ipotiroidismo

L'ADH svolge un ruolo fondamentale nel mantenimento dell'omeostasi idrica

La produzione di ADH è stimolata in situazioni in cui vi è perdita di liquidi



L'ADH agisce a livello del dotto collettore e fa sì che la maggior parte dell'acqua filtrata dal rene venga riassorbita. Infatti, in assenza totale di ADH la quantità di urine emessa nelle 24 ore sarebbe di 15-20 litri!

Cause di sindrome da inappropriata secrezione di ADH (SIADH)

SECREZIONE ECTOPICA DI ADH

Es. cr polmone a piccole cellule,
pancreas, duodeno, vescica,
prostata, linfoma

MALATTIE DEL SNC

Es. tumori, trombosi,
emorragie, infezioni
virali/batteriche, traumi
cranici

POST CHIRURGIA
(qualsiasi sede)

FARMACI

Es. morfina, carbamazepina,
clofibrato, vincristina, vinblastina,
aloperidolo, bromocriptina
(> secrezione ADH)
FANS, ciclofosfamide,
clorpropamide (> sensibilità
all'ADH)

MALATTIE POLMONARI

Es. tumori, polmoniti,
TBC, fibrosi cistica,
BPCO

Clinica della SIADH

La sintomatologia di un paziente con SIADH può variare in base a:
modalità d' esordio temporale e range di iposodiemia*

**Iposodiemia
acuta < 48 h**

**Na < 110
mEq/L**

Stupor / coma
Convulsioni
Arresto respiratorio
Morte

**Iposodiemia cronica
>48 h**

**Na < 135
mEq/L**

Cefalea
Irritabilità
Nausea / vomito
Difficoltà di concentrazione
Andatura instabile / cadute
Confusione / delirium
Disorientamento

*Lieve ---→([Na⁺] siero < 135 mmol/L) ---→ 15–22% dei pazienti ospedalizzati

*Moderata ---→([Na⁺] siero < 130 mmol/L) ---→ fino al 7% dei pazienti ospedalizzati

*Severa---→([Na⁺] siero ≤ 125 mmol/L) ---→circa il 3 % dei pazienti ospedalizzati

SIADH: criteri diagnostici maggiori

- Riduzione dell' osmolalità plasmatica effettiva (<275 mosm/kg)
- “Inappropriata” osmolalità urinaria (>100 mosm/kg in presenza di ipotonicità)
- “Inappropriata” eliminazione urinaria di Na^+ (>40 mmol/L) con normale assunzione Na^+ e H_2O
- Clinicamente euvolemia (assenza di edemi o segni deplezione volume)
- Normale funzione renale, surrenalica, tiroidea
- Non recente uso di diuretici

SIADH: criteri diagnostici minori

- Riduzione dell' uricemia (<4 mg/dl)
- Ridotto BUN (<10 mg/dl)
- FE del Na $>1\%$, FE dell' urea $>55\%$
- Mancata correzione dell' iponatremia dopo l'infusione di 2 litri di soluzione salina allo 0,9%
- Correzione dell' iponatremia dopo restrizione di fluidi
- Risultati alterati al Test di carico idrico (20 ml/kg) (escrezione $<90\%$ in 4h o $uOsm > 100$ mOsm/kg) e inadeguata diluizione urinaria
- Elevati livelli plasmatici di ADH, inappropriatamente elevati in confronto alla presenza di ipotonicità ed euvoemia

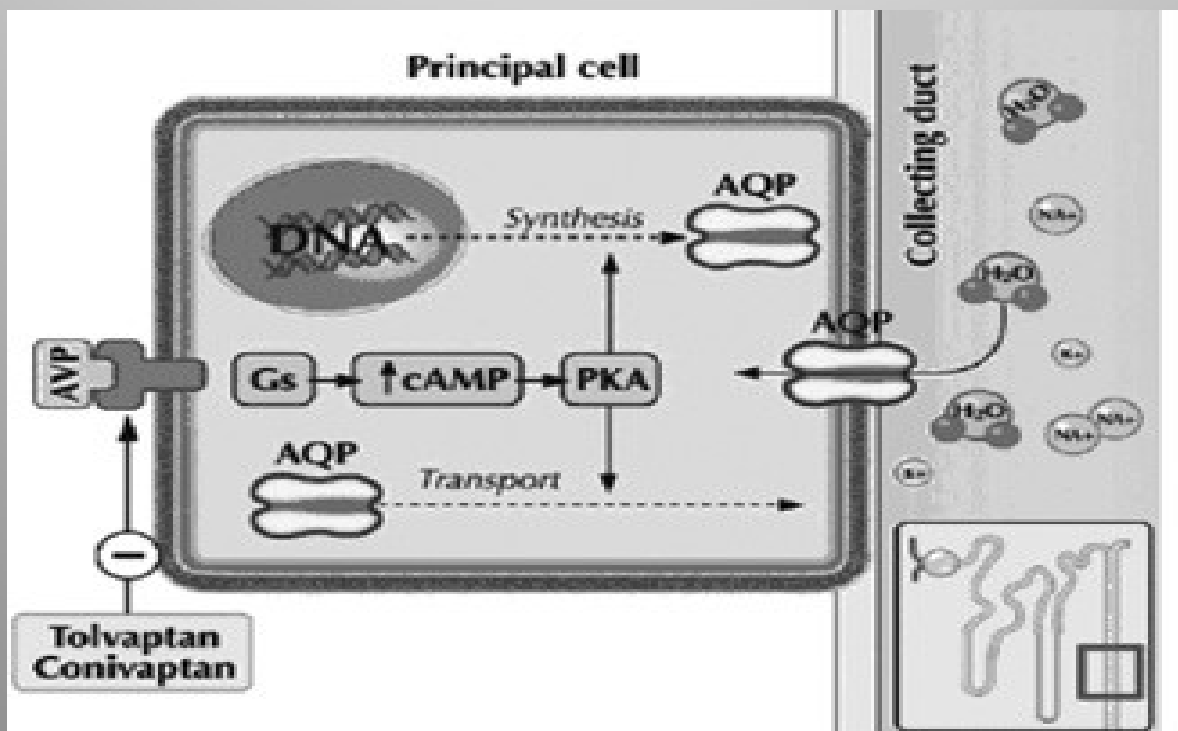
Terapia delle iponatriemie

Valutazioni fondamentali:

- Caratterizzazione del tipo di iponatremia
- Individuazione della eziologia
- Se possibile, rimuovere la causa
- Valutare la presenza o meno di sintomi, i quali dipendono sia dall'entità del deficit di Na che dalla rapidità con cui il deficit si è instaurato. Di solito sono prevedibili sintomi neurologici più o meno marcati per $\text{Na} \leq 120\text{-}125 \text{ mEq/l}$
- **Cosa utilizzare? Restrizione idrica? Soluzioni saline ipertoniche? Altro...?**

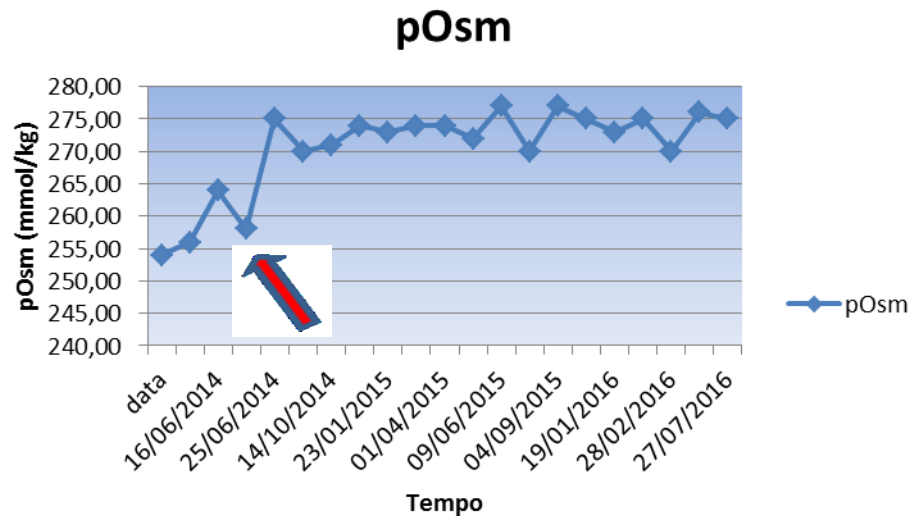
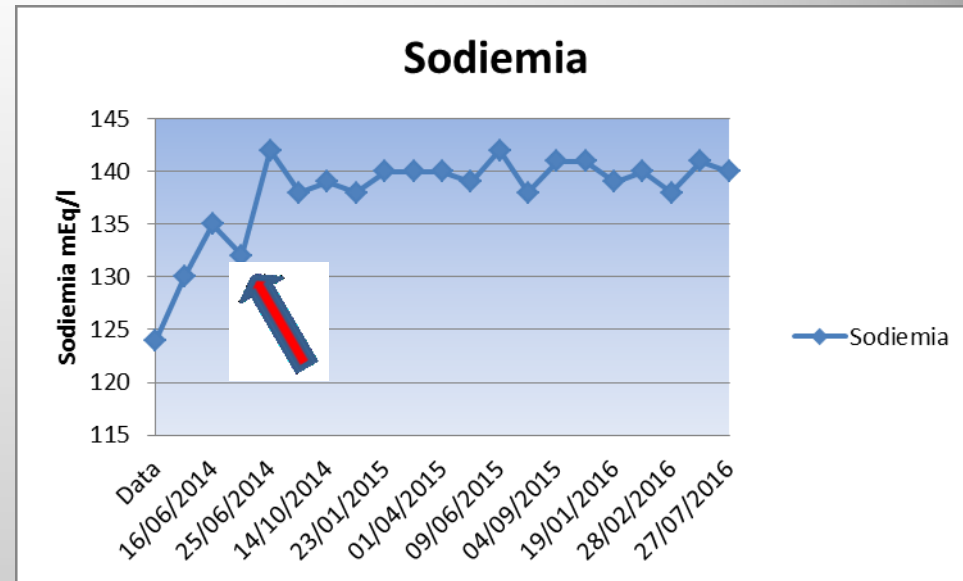
Cos' è il tolvaptan

- E' un antagonista selettivo, attivo per via orale, del recettore V2 per l' ADH
- Fa parte della famiglia dei VAPTANI, chiamati anche acquaretici, poiché promuovono l' escrezione di acqua libera da soluti a livello renale
- Si è dimostrato più efficace della restrizione idrica nella correzione dell' iponatriemia eu- o ipervolemica



Decisione terapeutica e risultati – Paz. 1

Inizia terapia con
tolvaptan 15 mg
1 cp/die



Da circa due anni stabilità del
quadro clinico
con miglioramento del quadro
cognitivo
e sodiemia costantemente
compresa
fra 135 e 140 mEq/l

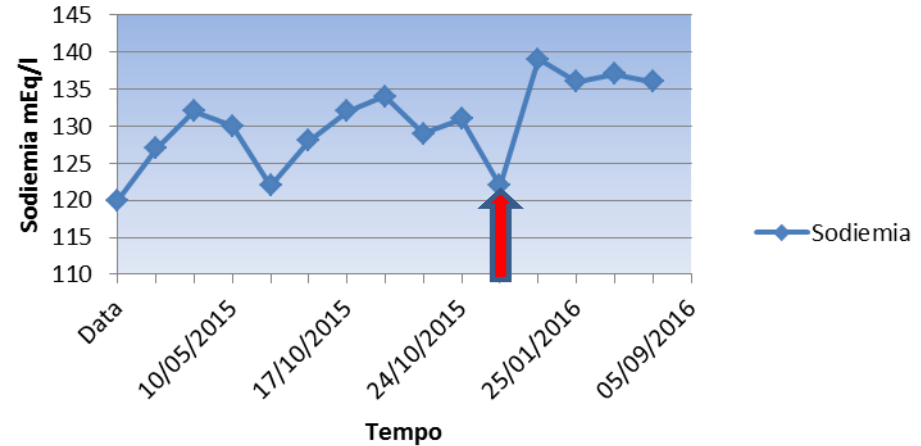
Decisione terapeutica e risultati – Paz. 2

Al successivo controllo nefrologico del dicembre 2015:

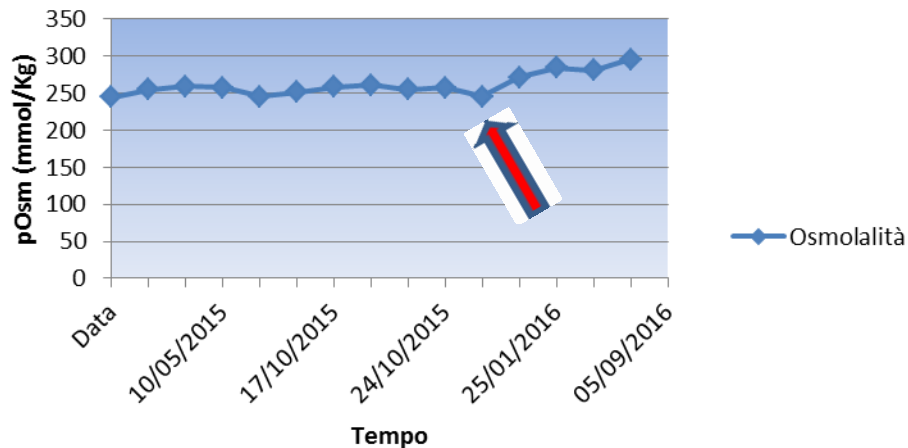
Na 122 mEq/l, sOsm 245 mOsm/Kg,
Sodiuria 139 mEq/l, uOsm 280 mOsm/Kg

Si decide pertanto di
introdurre in terapia
tolvaptan 15 mg 1 cp/die

Sodiemia



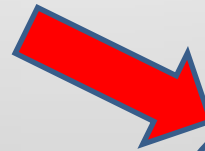
Osmolalità



*Negli ultimi sette mesi
recupero della funzione cognitiva,
normali sodiemia (135-140 mmol/l)
e
osmolarità sierica (280 mOsm/Kg)
senza bisogno di ospedalizzazione*

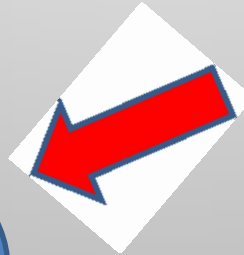
Conclusioni

L'iponatriemia eu- o ipervolemica da SIADH causa frequentemente ospedalizzazione e peggiora la qualità di vita



Restrizione idrica e soluzioni ipertoniche non sono efficaci nel medio-lungo periodo

Il tolvaptan è in grado di promuovere l'escrezione di acqua libera con notevole flessibilità e margini di sicurezza



Il tolvaptan a basse dosi, anche per medio-lungo periodo, può rappresentare una valida alternativa terapeutica con miglioramento della qualità di vita



**Grazie per
l'attenzione!**