

# *La sindrome da inappropriata antidiuresi*

**Roberto Toni**

**L'Endocrinologo**

ISSN 1590-170X

L'Endocrinologo

DOI 10.1007/s40619-014-0061-6



**Your article is protected by copyright and all rights are held exclusively by Springer International Publishing AG. This e-offprint is for personal use only and shall not be self-archived in electronic repositories. If you wish to self-archive your article, please use the accepted manuscript version for posting on your own website. You may further deposit the accepted manuscript version in any repository, provided it is only made publicly available 12 months after official publication or later and provided acknowledgement is given to the original source of publication and a link is inserted to the published article on Springer's website. The link must be accompanied by the following text: "The final publication is available at [link.springer.com](http://link.springer.com)".**

## La sindrome da inappropriata antidiuresi

Roberto Toni

© Springer International Publishing AG 2014

La più antica testimonianza di plausibile inappropriata antidiuresi è rintracciabile nel *Corpus Ippocraticum* (V sec. a.C.), dove si accenna alla presenza di oliguria adipsica (come nell'ipovolemia con ipotonicità serica) e “urina rada e mal colorata” (ossia scarsa e discromica, come nell'antidiuresi con escrezione di urati) in corso di tisi (tubercolosi polmonare) (Fig. 1a). Tuttavia, l'interesse per il bilancio elettrolitico nelle infezioni respiratorie iniziò solo nel 1850, quando fu riportato per la prima volta che, in corso di polmonite, l'escrezione renale di cloruri (quindi anche di  $\text{Na}^+$ ) era ridotta o assente [1], suggerendo una condizione di conservazione salina, che oggi sappiamo primariamente dovuta, in fase di epatizzazione, all'attivazione corticosurrenalica, conseguente allo stress infettivo e allo squilibrio emodinamico e di *perspiratio*. Tra il 1927 e il 1929, però, furono pubblicati almeno tre studi in cui, in corso di tubercolosi polmonare e polmonite, il bilancio dei cloruri era negativo in presenza di bassa assunzione salina, ossia la quota escreta con le urine era inappropriatamente elevata per il basso livello nel sangue, sebbene in presenza di carico sodico la loro escrezione risultasse minima [2–4], indicando il mantenimento

di attività  $\text{Na}^+$ -ritentiva a livello renale. Nel 1938, poi, fu pubblicata la prima evidenza di deplezione urinaria cronica di cloruri con iponatremia, in 13 casi di tubercolosi polmonare senza interessamento surrenalico e 1 caso di carcinoma polmonare [5]. In questi soggetti, un carico salino ipertonico (orale o endovena) modificava solo transitoriamente l'iponatremia e si associava a ipocloremia, natriuresi e ipercloruria (Fig. 1b), non modificabili dalla somministrazione di estratto corticosurrenalico (insensibilità ai mineralcorticoidi), indicando una condizione di deplezione salina differente dal morbo di Addison.

Poiché era noto sino dalla metà dell'Ottocento che in corso di polmonite il peso corporeo diminuiva nella fase di remissione e, quindi, era plausibile un accumulo idrico nella fase prodromica [6], nel 1950 fu postulata una “sindrome polmonare da perdita salina”, con iniziale deplezione del  $\text{Na}^+$  intracellulare, ipertonia dei fluidi extracellulari, acquaresi cellulare, disidratazione intracellulare che avrebbe dovuto stimolare la secrezione di ormone antidiuretico (ADH), da cui riassorbimento idrico renale, espansione volumica, natriuresi compensatoria e iponatremia da emodiluzione, infine diuresi osmotica sino all'euvolemia [7]. Ironicamente, la parte iniziale di questa ipotesi (flusso elettrolitico esocellulare—ipertonia extracellulare—acquaresi cellulare e disidratazione intracellulare) costituisce la base patogenetica della più temibile complicanza dell'iponatremia euvolemica sintomatica, la mielinolisi centrale del ponte descritta, per la prima volta, nel 1959 [8] in corso di iponatremia da vomiti e malnutrizione negli alcolisti (Fig. 1c) e oltre 20 anni dopo messa in relazione alla sua correzione rapida con salina ipertonica [9, 10].

Inoltre, tra il 1950 e il 1952 fu descritta natriuresi e iponatremia anche in corso di patologia cerebro-meningea (encefalite, vasculopatie cerebrali, poliomielite bulbare, meningite tubercolare) e fu ipotizzata una “sindrome cerebrale da

---

R. Toni (✉)

Unità di Antropometria e Medicina delle Costituzioni, Centro Interdipartimentale di Medicina dello Sport e dell'Esercizio Fisico, Università degli Studi di Parma, Parma, Italia  
e-mail: [roberto.toni@unipr.it](mailto:roberto.toni@unipr.it)

R. Toni

Accademia delle Scienze dell'Istituto di Bologna, Bologna, Italia  
e-mail: [roberto.toni@unibo.it](mailto:roberto.toni@unibo.it)

R. Toni

Department of Medicine, Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism Tufts Medical Center – Tufts University School of Medicine, Boston, MA, USA  
e-mail: [roberto.toni@tufts.edu](mailto:roberto.toni@tufts.edu)

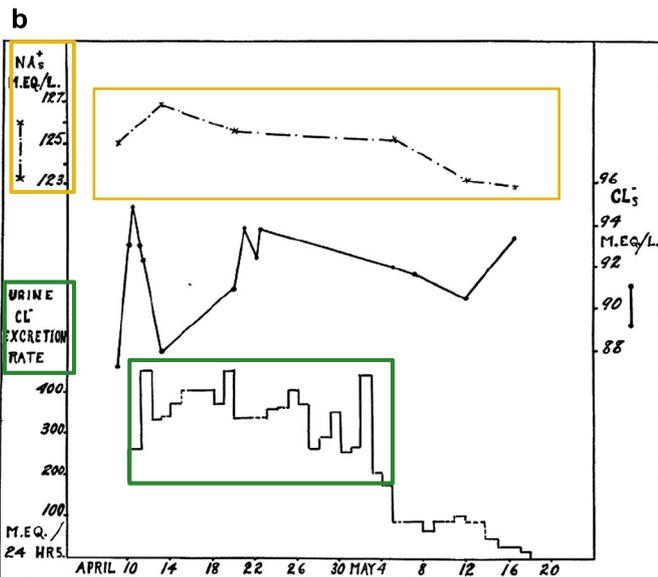
**a** οὐρα ἢ λεπτὰ καὶ ἄχρω καὶ ἄπεπτα  
καὶ ὀλίγα ἢ πᾶχος ἔχοντα καὶ σμικρὴν ὑπόστασιν,  
ἰπύσιτοι πᾶντων γευμάτων διὰ  
τέλεος, ἀδύσοι· καὶ παράληροι πολλοὶ περὶ θίνα-  
τον. περὶ μὲν τὰ φθινώδεα ταῦτα. ΕΠΙΔΗΜΙΟΝ **A**

Urina o rada e mal colorata o non condotta e scarsa oppure densa e con poco sedimento.

Durante tutta la malattia aborrivano ogni cibo e non avevano sete e molti deliravano in punto di morte.

Tali erano i sintomi della tisi.

**Epidemie 1, 2**

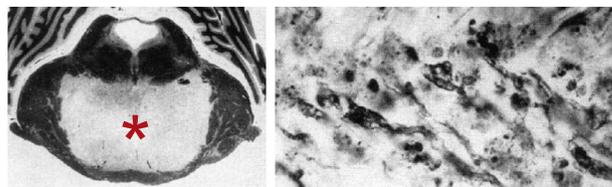


**Fig. 1** (a) *Corpus Ippocraticum*: plausibile inappropriata antiuresi in corso di tubercolosi polmonare; (b) caso n. 1, tubercolosi polmonare, da [5]. Si noti iponatremia (in giallo), ipocloremia e ipercloremia (in verde); (c) primo lavoro sulla mielinolisi centrale del ponte [8]. Caso n. 1 (maschio, 38 anni): alcolista soggetto a vomiti ripetuti (che inducono natriuresi bicarbonata), malnutrizione (che provoca ipotonicità serica) e polmonite, reidratato acutamente con 3 l/die di fluidi isotonici. Dal 4° al 12° giorno comparve paralisi pseudobulbare (disfagia, disfonia, paresi faciale e linguale) quadripiegia flaccida, anestesia cutanea, abolizione dei riflessi osteo-tendinei, segno di Babinsky, indicativi di lesione dei fasci corticobulbari. All'esame autoptico si osservò (sinistra, asterisco) acromia delle fibre mieliche pontine (vie piramidali,

**Central Pontine Myelinolysis**

*A Hitherto Undescribed Disease Occurring in Alcoholic and Malnourished Patients*

RAYMOND D. ADAMS, M.D.; MAURICE VICTOR, M.D., and ELLIOTT L. MANCALL, M.D., Boston



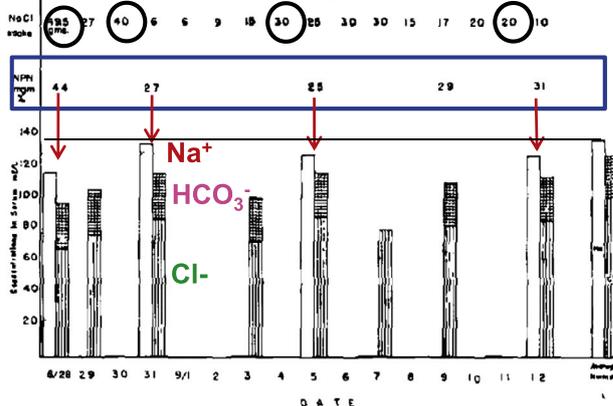
**A SALT-WASTING SYNDROME ASSOCIATED WITH CEREBRAL DISEASE** **d**

By JOHN P. PETERS

AND (By Invitation)

L. G. WELT, E. A. H. SIMS, J. ORLOFF, and J. NEEDHAM

NEW HAVEN, CONN.

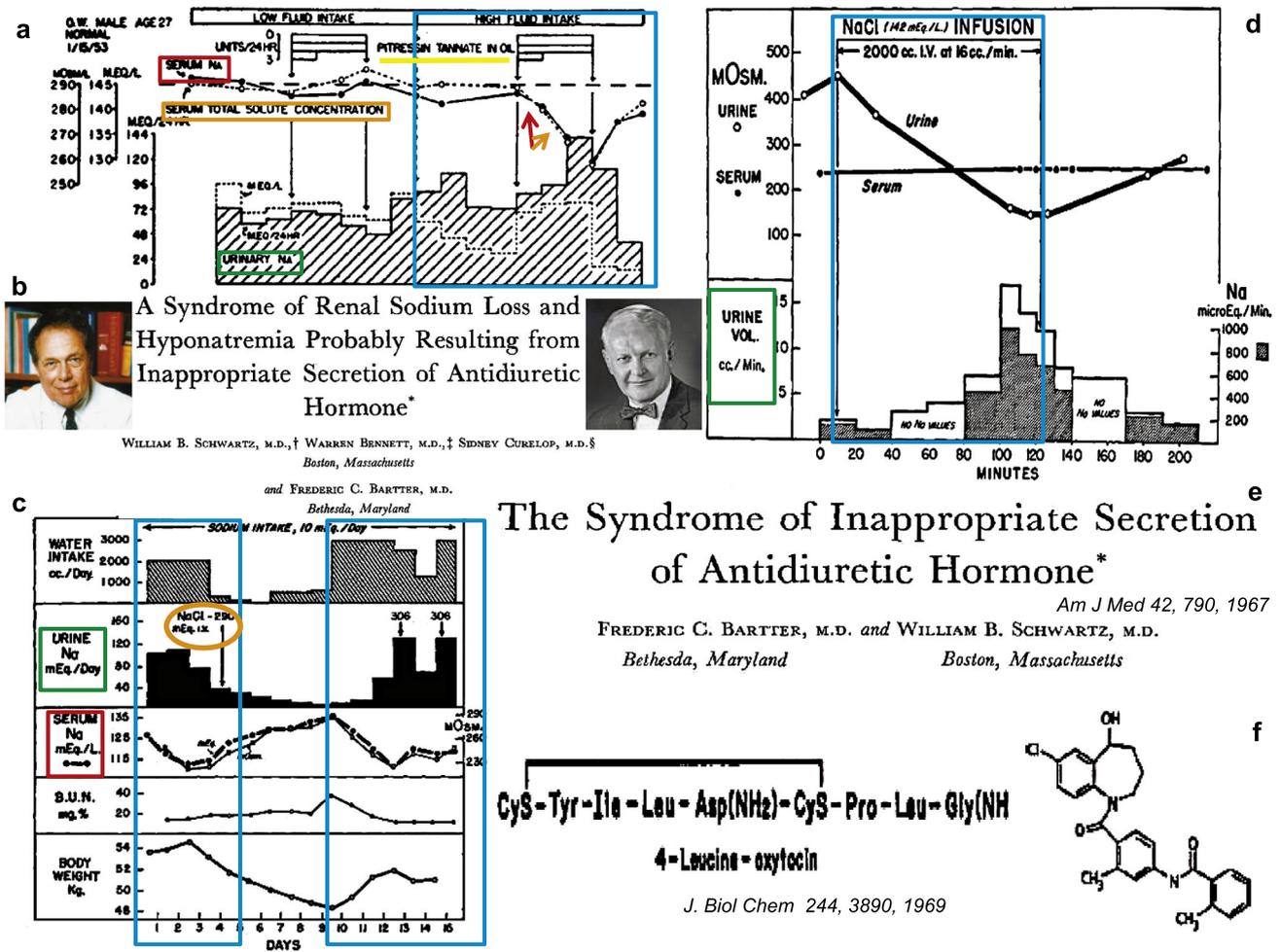


lemnische, fibre associative), corrispondente (destra) a vacuolizzazione e frammentazione della guaina mielica assonale (demielinizzazione). Oggi sappiamo che, in corso di iponatremia, la demielinizzazione conseguente a ressi osmotica può estendersi in sede corticobulbare; (d) frontespizio del primo lavoro sulla sindrome cerebrale da perdita salina [11]. Caso n. 1, encefalite (maschio, 57 anni, ricoverato nel 1946, segni di disidratazione): si noti, in blu, la ritenzione azotata (NPN, non-protein nitrogen), suggestiva per mancata espansione volumica (assenza di inappropriata antiuresi), in presenza di iponatremia (freccia rossa sotto la linea di norma) che migliorava (senza mai normalizzare) dopo bolo sodico (cerchio nero), in costanza di ipocloremia e bicarbonati nei limiti

perdita salina” [11] (Fig. 1d) che oggi sappiamo essere plausibile solo in alcuni pazienti iponatremici e ipovolemici con lesioni centrali (2–6% dei casi), forse per rilascio di peptide natriuretico cerebrale [12]. Infine, nel 1953 fu provato che l’antiuresi da estratto posteropofisario produceva incremento del filtrato glomerulare e natriuresi a causa dell’espansione volumica [13] (Fig. 2a), effetti che oggi sappiamo mediati dalle atriopeptine cardiache.

Su queste basi, nel 1956–57, William B. Schwartz, che dal 1950 aveva fondato e dirigeva la Division of Nephrology al New England Medical Center (oggi Tufts Medical

Center) di Boston (dove dal 1971 al 1992 fu anche Direttore del Dipartimento di Medicina e dal 1976 Professor of Medicine) insieme a Frederic C. Bartter, che dirigeva dal 1951 la Endocrine-Hypertension Branch dell’NIH a Bethesda e a due loro “specializzandi” (Warren Bennet e Sidney Curelop) ipotizzarono che due pazienti con carcinoma polmonare, natriuresi ( $\geq 70$  mEq/l), urine ipersteniche al plasma (300–600 mOsm/l), iponatremia (103–121 mEq/l), ipo-normouricemia (5–12 mg/dl) e segni di euvolemia (mucose normoidratate) presentassero una secrezione di ADH inappropriata per la bassa osmolarità plasmatica [14, 15]



**Fig. 2** (a) Prima dimostrazione [13] che l'ADH (pitressina tannato i.m., in giallo) induceva iponatremia (in rosso), ipoosmolarità plasmatica (in arancio) e natriuresi (in verde) solo in presenza di espansione volêmica (alto introito liquido, in blu); (b) Schwartz (sinistra) e Bartter (destra), con titolo del lavoro del 1957. I casi descritti avevano normale funzione surrenalica, tiroidea e renale; (c) caso n. 1 (maschio, 60 anni, ricoverato nel 1955 al NEMCH di Boston): espansione (in blu) e contrazione volêmica (da incrementato o ridotto introito idrico) inducevano oscillazioni di natriuria (in verde), natremia (in rosso), azotemia (BUN) e peso corporeo, come nel caso di Leaf. Inoltre, solo in corso di disidratazione, un bolo salino (cerchio arancio) ridu-

ceva la natriuresi e incrementava la natremia. Infine, il fluorocortisone (5 mg/die × 3 gg) incrementava natremia e peso corporeo e riduceva la natriuria, suggerendo sensibilità ai mineralcorticoidi, oggi descritta in alcuni casi; (d) caso n. 2 (maschio, 57 anni, Bethesda), fenomeno dell'“escape”: la somministrazione rapida di salina quasi-isotonica (in blu) induceva abbondanti urine (in verde) ipotoniche (da ridotta antidiuresi); (e) primo lavoro con i criteri diagnostici e terapeutici della SIADH: includeva l'antidiuresi da espansione interstiziale, ipotiroidismo e ipocorticosurrenalismo, oggi considerata appropriata; (f) struttura del primo antagonista tubulare dell'ADH (sinistra) e del moderno tolvaptan (destra)

(Fig. 2b). Osservarono che natriuresi e peso corporeo variavano in proporzione alla quantità di fluidi assunti e, solo in presenza di disidratazione, un bolo ipertonico (ma non quasi-isotonico) riduceva la natriuria e incrementava la natremia (Fig. 2c) indicando che il bilancio osmolare dipendeva da emodiluzione, mentre restrizione idrica e salina ipertonica correggevano l'iponatremia (come nella terapia odierna). Notarono, infine, che l'espansione volêmica isotonica produceva diuresi ipotonica (Fig. 2d), suggerendo incapacità alla ritenzione idrica nel tempo (c.d. “escape” all'ADH), fenomeno descritto sperimentalmente due anni più tardi [16] e che oggi sappiamo dipendere da ridotta sintesi del canale

proteico (acquaporina-2) per il riassorbimento dell'H<sub>2</sub>O nel tubulo collettore [17], indotta dall'ipotonicità [18]. Dieci anni più tardi sancirono l'eponimo “sindrome da inappropriata secrezione di ADH” o SIADH [19], nota anche come “sindrome di Schwartz-Bartter” (Fig. 2d). Oggi sappiamo che l'iponatremia ipotonica euvolemica può dipendere sia da rilascio neuroipofisario o ectopico di ADH in numerose condizioni flogistico-infettive, traumatiche, neoplastiche, farmacologiche sia da mutazioni attivanti il recettore ADH-V2 tubulare o inattivanti i canali del calcio nei neuroni osmosensitivi centrali, implicando un quadro clinico unitario, la sindrome da inappropriata antidiuresi (SIAD) [20]. La tera-

pia, idrorestrittiva-ipersalina si avvale dell'azione acquarettica degli inibitori tubulari dell'ADH la cui sintesi, iniziata a metà del Novecento (Fig. 2e), include oggi i V2-selettivi (vaptani) [21].

**Ringraziamenti** Si ringrazia il Professor Ronald M. Lechan del Tufts Medical Center—Tufts University School of Medicine (Boston, MA, USA) per avere fornito l'articolo originale sulla sindrome cerebrale da perdita salina.

**Conflitto di interesse** L'autore Roberto Toni dichiara di non avere conflitti di interesse.

**Consenso informato** Lo studio presentato in questo articolo non ha richiesto sperimentazione umana.

**Studi sugli animali** L'autore di questo articolo non ha eseguito studi sugli animali.

## Bibliografia

- Redtenbacher W (1850) Beobachtungen am Harne bei Lungenentzündungen. *Ztschr d k-k. Gesellsch Aerzte zu Wien* 6:373–375
- Muller P, Quincke H (1927) Untersuchungen über den Stoffwechsel bei Tuberkulose. III. Tuberkulose und Chlorstoffwechsel. *Deutsches Arch Klin Med* 157/158:62–69
- Sunderman FW (1929) Studies of serum electrolytes. IV. The chloride and nitrogen balances and weight changes in pneumonia. *J Clin Invest* 7:313–332
- Wilder TS, Drake TG (1929) Metabolism of chloride and total fixed base in pneumonia and the relation to salt and water retention. *J Clin Invest* 7:353–364
- Winkler AW, Crankshaw OF (1938) Chloride depletion in conditions other than Addison's disease. *J Clin Invest* 17:1–6
- Leyden E (1869) Untersuchungen über das Fieber. *Deutsches Arch Klin Med* 5:273–371
- Sims EA, Welt LG, Orloff J, Needham JW (1950) Asymptomatic hyponatremia in pulmonary tuberculosis. *J Clin Invest* 29:1545–1557
- Adams RD, Victor M, Mancall EL (1959) Central pontine myelinolysis, a hitherto undescribed disease occurring in alcoholic and malnourished patients. *Arch Neurol Psych* 81:154–172
- Leslie KO, Robertson AS, Norenberg MD (1980) Central pontine myelinolysis: an osmotic gradient pathogenesis. *J Neuropathol Exp Neurol* 39:370
- Kleinschmidt-DeMasters BK, Norenberg MD (1981) Rapid correction of hyponatremia causes demyelination: relation to central pontine myelinolysis. *Science* 211:1068–1070
- Peters JP, Welt LG, Sims EA et al (1950) A salt-wasting syndrome associated with cerebral disease. *Trans Assoc Am Physicians* 63:57–64
- Sherlock M, O'Sullivan E, Agha A et al (2006) The incidence and pathophysiology of hyponatraemia after subarachnoid haemorrhage. *Clin Endocrinol (Oxf)* 64:250–254
- Leaf A, Bartter FC, Santos RF, Wrong O (1953) Evidence in man that urinary electrolyte loss induced by pitressin is a function of water retention. *J Clin Invest* 32:868–878
- Schwartz WB, Bennett S, Curelop S, Bartter FC (1956) Studies on the mechanism of a sodium-losing syndrome in two patients with mediastinal tumor. *J Clin Invest* 37:734
- Schwartz WB, Bennett S, Curelop S, Bartter FC (1957) A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med* 23:529–542
- Levinsky NG, Davidson DG, Berliner RW (1959) Changes in urine concentration during prolonged administration of vasopressin and water. *Am J Physiol* 196:451–456
- Ecelbarger CA, Nielsen S, Olson BR et al (1997) Role of renal aquaporins in escape from vasopressin-induced antidiuresis in rat. *J Clin Invest* 99:1852–1863
- Ishikawa SE, Saito T, Saito T et al (2008) Pathophysiological role of aquaporin-2 in impaired water excretion. *Prog Brain Res* 170:581–588
- Bartter FC, Schwartz WB (1967) The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med* 42:790–806
- Spasovskiy G, Vanholder R, Alolio B et al (2014) Clinical practice guidelines on diagnosis and treatment of hyponatremia. *Eur J Endocrinol* 170:G1–G47
- Peri A (2013) The use of vaptans in clinical endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 98:1321–1332