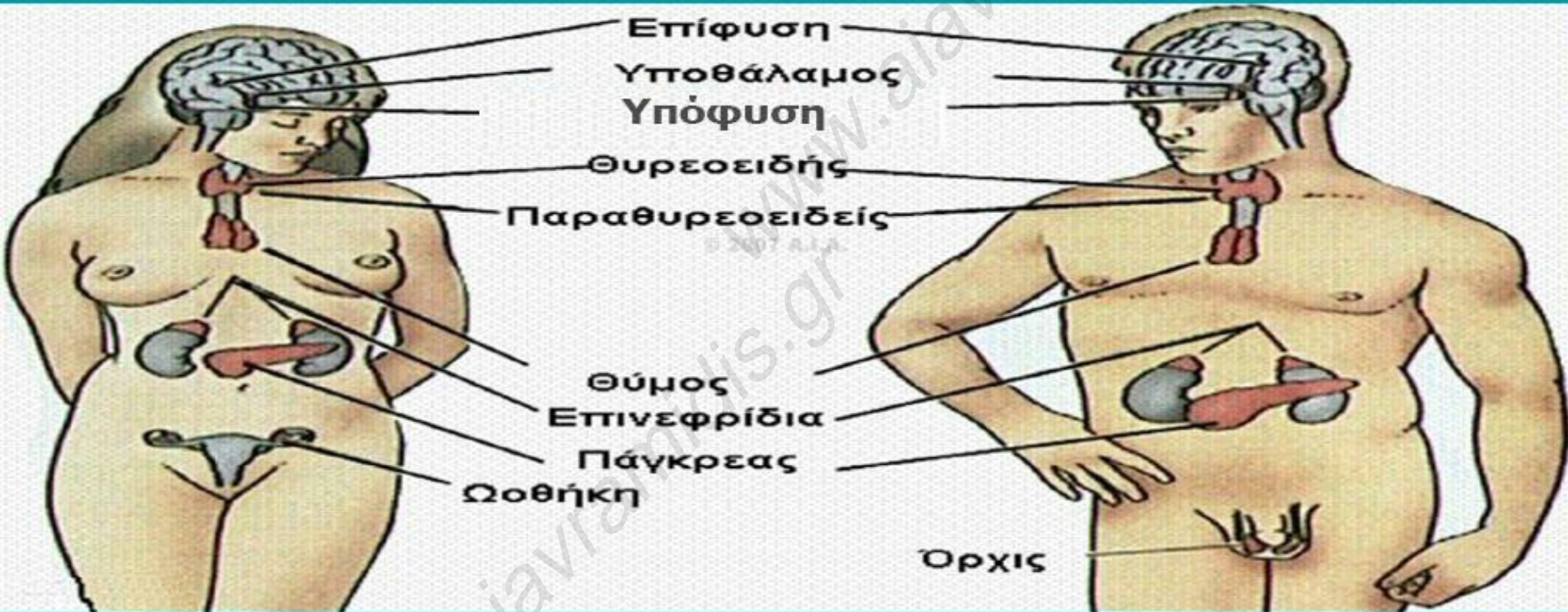


ΑΒΡΑΜΙΔΗ Α.

e-ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΑ

on line FREE

Όλη η κλινική Ενδοκρινολογία σε διαλέξεις από εκλεκτούς επιστήμονες



SIADH Σύνδρομο απρόσφορης(ανάρμοστης)έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης

ΚΩΤΣΑ Καλλιόπη, Ενδοκρινολόγος, επικ.καθηγήτρια ΑΠΘ,

ΓΡΑΜΜΑΤΙΚΗ Μαρία, ειδικευομένη Ενδοκρινολογίας ΡΙΤ-117

Περιεχόμενα

- Συχνότητα υπονατριαιμίας
- ADH
- SIADH
- Αίτια
- Ταξινόμηση
- Κλινικά χαρακτηριστικά
- Εργαστηριακά Ευρήματα
- Θεραπεία

Υπονατριαιμία

- Η υπονατριαιμία είναι η συχνότερη ηλεκτρολυτική διαταραχή σε νοσοκομειακούς ασθενείς και συχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα.
- Το σύνδρομο απρόσφορης(ανάρμοστης) έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH) είναι η πιο συχνή αιτία υπονατριαιμίας σε νοσηλευόμενους ασθενείς.
- Το SIADH αποτελεί κλινική και εργαστηριακή εκδήλωση πολλών παθογενειών και σε κάθε περίπτωση απαιτείται διερεύνηση για την αιτία πρόκλησης.

Συχνότητα υπονατριαιμίας

- A Belgian study reported that the prevalence of mild hyponatraemia (<135 mmol/l) was 4% in a randomly selected control group of healthy elderly patients.
- The population-based Copenhagen Holter study showed a higher prevalence of 11%, using a slightly higher cut-off of 137 mmol/l .

Sajadieh A. AJEM 2009 **122** 679–686

Gankam Kengne F. QJOM 2008 **101** 583–588

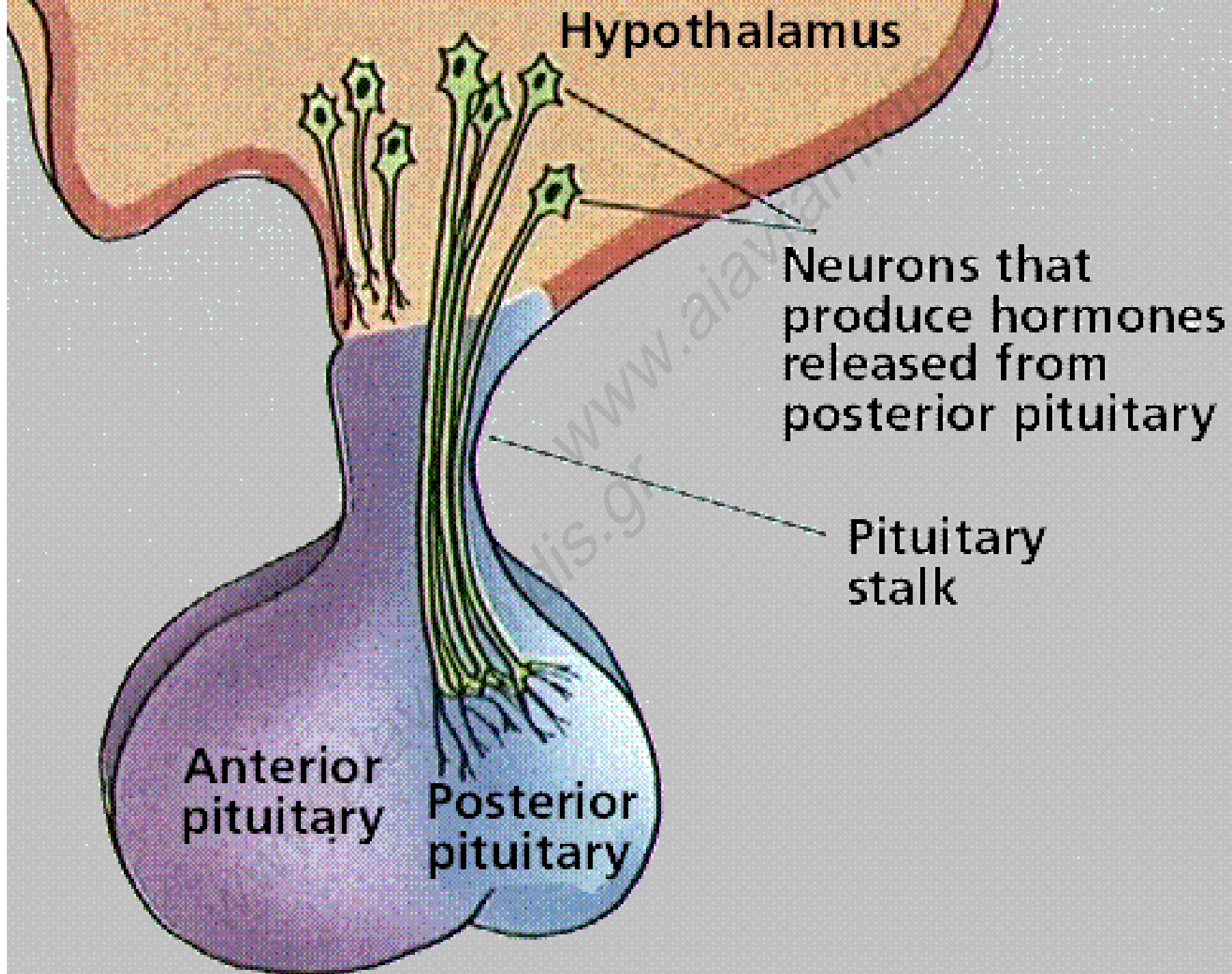
- A large study of 7965 patients with pneumonia showed that 8% developed hyponatraemia during the course of hospital admission
- 56% of the patients admitted with subarachnoid haemorrhage develop hyponatraemia, with 20% developing clinically significant drops in plasma sodium concentration to <125 mmol/l

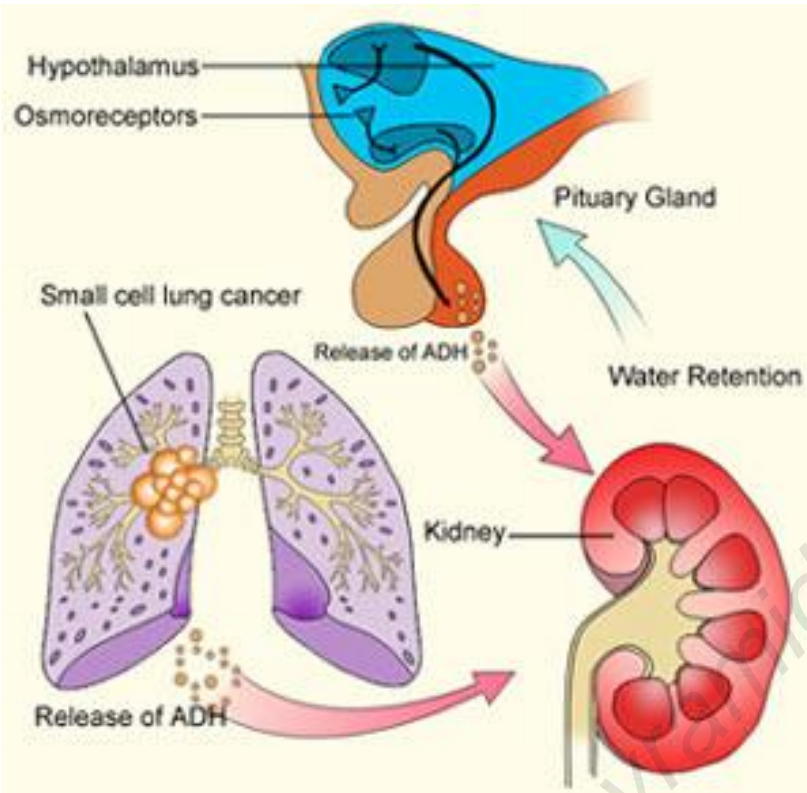
Zilberberg MD *BMC Pulmonary Medicine* 2008 **8** 16.

Sherlock M *Endocrinology* 2006 **64** 250–254

ADH: AntiDiuretic Hormone

- Οκταπεπτίδιο που παράγεται στον υπεροπτικό και παρακοιλιακό πυρήνα του υποθαλάμου.
- Μεταφέρεται στον οπίσθιο λοβό όπου και αποθηκεύεται μαζί με πρωτεΐνη-φορέα τη νευροφυσίνη στις τελικές απολήξεις των εκκριτικών νευρώνων.





- Οι ωσμωποδοχείς είναι εξειδικευμένα κύτταρα στον υποθάλαμο τα οποία αντιλαμβάνονται τις αλλαγές στην ωσμωτικότητα του εξωκυττάριου υγρού (ECF).
- Οι τασεοϋποδοχείς εντοπίζονται στον καρωτιδικό κόλπο, στο αορτικό τόξο και στην αριστερή κοιλία: αυτοί οι υποδοχείς είναι υπεύθυνοι για τη μη ωσμωτική ρύθμιση της απελευθέρωσης AVP ως απάντηση στις μεταβολές στον όγκο του πλάσματος.

Δράση της ADH

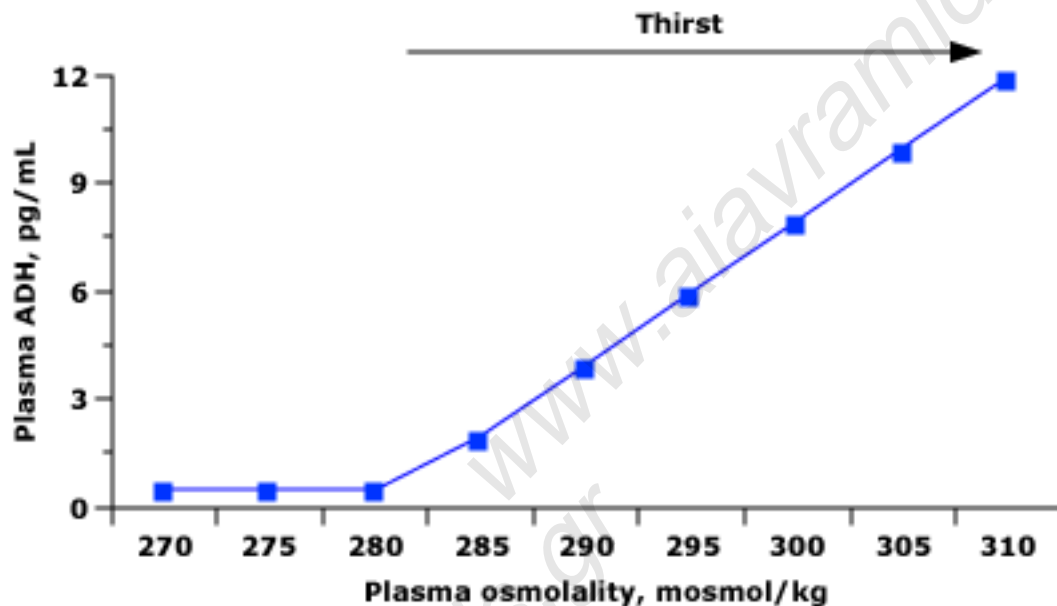
- Υπο-οσμωτική δράση
 - Η ADH δρα στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο και στο αθροιστικό σωληνάριο αυξάνοντας τη διαπερατότητα στο ύδωρ.
 - Μειώνει την έκκριση ύδατος στα ούρα
 - Μειώνει τον όγκο των ούρων
 - Αυξάνει τη συμπύκνωση των ούρων
- Επίδραση στην αρτηριακή πίεση
 - Αγγειοσυστολή αρτηριολίων
 - Αυξάνει την αρτηριακή πίεση

- Τρεις είναι οι γνωστοί υποδοχείς στους οποίους συνδέεται η AVP (βρίσκονται στη μεμβράνη των κυττάρων στους ιστούς στόχους) : V1a, V1b (γνωστός και ως V3) και V2: Μέσω αυτών η AVP ασκεί τη δράση της.

- Η AVP δρα στους νεφρούς μέσω της σύνδεσης με τους **G protein–coupled V2 υποδοχείς** οι οποίοι βρίσκονται στην επιφάνεια των κύριων κυττάρων **στα αθροιστικά σωληνάκια**. Μετά τη σύνδεση με τους υποδοχείς ενεργοποιείται η **αδενυλική κυκλάση** και ακολουθεί η επαναρρόφηση ύδατος από τον αυλό των σωληναρίων στην επιφάνεια του οποίου βρίσκονται πρωτεΐνες γνωστές ως **ακουαπορίνες (aquaporin 2)**.
- Η ενεργοποίηση των V2 υποδοχέων αυξάνει επίσης την επαναρρόφηση της ουρίας και του νατρίου στον κατιόντα κλάδο της αγκύλης του Henle, με αποτέλεσμα την αύξηση της ωσμωτικότητας στην μυελώδη μοίρα η οποία οδηγεί στην αύξηση της επαναρρόφησης ύδατος μέσω του φαινομένου της ώσμωσης.

- Φυσιολογικά, η έκκριση AVP σταματάει όταν η ωσμωτικότητα του πλάσματος μειωθεί < 275 mOsm/kg. Η μείωση της AVP οδηγεί σε αύξηση της έκκρισης ύδατος και στην απέκκριση αραιών ούρων με ωσμωτικότητα 40-100 mOsm/kg.
- Όταν η ωσμωτικότητα του πλάσματος αυξάνεται, εκκρίνεται AVP, με αποτέλεσμα την αύξηση επαναρρόφησης ύδατος και ακολούθως την αύξηση της ωσμωτικότητας των ούρων μέχρι και 1400 mOsm/kg.
- Η μείωση του όγκου του πλάσματος κατά 8-10% έχει ως αποτέλεσμα σημαντική αύξηση της AVP.

Osmotic regulation of ADH release and thirst



Relation between plasma antidiuretic hormone (ADH) concentration and plasma osmolality in normal humans in whom the plasma osmolality was changed by varying the state of hydration. The osmotic threshold for thirst is a few mosmol/kg higher than that for ADH.

Data from Robertson GL, Aycinena P, Zerbe RL. *Am J Med* 1982; 72:339.

- Φυσιολογικά οι τασεοϋποδοχείς και οι ωσμυποδοχείς δρουν συνεργικά για την αύξηση ή τη μείωση της AVP.
- Όμως, η μείωση στον ενεργό όγκο του πλάσματος είναι ένα ισχυρό ερέθισμα για την έκκριση AVP το οποίο υπερνικάει αυτό της εξωκυττάριας ωσμωτικότητας όταν αυτή είναι φυσιολογική ή μειωμένη.
- Η AVP απελευθερώνεται επίσης και ως απάντηση σε ένα στρεσογόνο ερέθισμα (π.χ. πόνος) και στη λήψη διάφορων φαρμάκων.
- Η AVP μεταβολίζεται στο ήπαρ και στα νεφρά. Έχει χρόνο ημίσειας ζωής 15-20 min.

Σύνδρομο απρόσφορης(ανάρμοστης) έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης

- Το SIADH είναι μια κλινική κατάσταση η οποία χαρακτηρίζεται από υπερβολική απρόσφορη(ανάρμοστη) έκκριση ADH.
- Το SIADH χαρακτηρίζεται από υπονατριαιμία, αυξημένη ωσμωτικότητα ούρων (>100 mOsm/kg) και μειωμένη ωσμωτικότητα πλάσματος.
- Ο ασθενής είναι ευογκαιμικός.

.....SIADH.....

- Το πρώτο βήμα στη διάγνωση του SIADH είναι η διαφοροδιάγνωση από άλλες αιτίες υπονατριαιμίας.
- Οι αιτίες της υπονατριαιμίας κατηγοριοποιούνται με βάση τη κλινική και βιοχημική εκτίμηση του όγκου του πλάσματος.
- Έτσι η υπονατριαιμία διαχωρίζεται σε υποογκαιμική, ευογκαιμική, υπερογκαιμική.

Προφίλ ασθενή

- Άνδρας, 82 ετών
- ΤΕΠ = Δυσαρθρία, αστάθεια βάδισης, ναυτία και ανορεξία
- Σταδιακά επιδεινούμενα από 10ημέρου
- Όχι διαρροϊκές κενώσεις, όχι έμετοι
- acetylsalicylic acid 80 mg, s:1x1, hydroxyurea 500mg, s:1x1 (ιδιοπαθή θρομβοκυττάρωση)
- Citalopram 20mg, s:1x1 από εβδομάδος (πρόσφατη διάγνωση κατάθληψης)
- Όχι διουρητικά
- Προηγούμενες εργαστηριακές εξετάσεις (check up)= χωρίς ιδιαίτερα παθολογικά ευρήματα

Κλινική εξέταση

- BP= 130/70 mmHg
- HR=80/min
- T=36.3° C
- Όχι σημεία αφυδάτωσης
- Όχι οιδήματα

- Φυσιολογικοί εντερικοί ήχοι, ευαισθησία στη ψηλάφηση του επιγαστρίου
- Φυσιολογική λοιπή κλινική εξέταση

- Νευρολογική εξέταση χωρίς εστιακή σημειολογία

Εργαστηριακός έλεγχος Παρακλινικές εξετάσεις

Hct

Hb

PLT

K⁺ = 4,2

Na⁺ = 121

Ca⁺⁺

P

Glu

Total Protein

Albumin

Cr

eGFR = 55.2 ml/min/1.73 m

ECG= SR

Εργαστηριακός έλεγχος Παρακλινικές εξετάσεις

Hct

Hb

PLT

K⁺ = 4,2

Na⁺ = 121

Ca⁺⁺

P

Glu

Total Protein

Albumin

Cr

eGFR = 55.2 ml/min/1.73 m

ECG= SR

Υπονατριαιμία

κοινή ηλεκτρολυτική διαταραχή

- Na < 135 mEq/l
- Severe: Na < 125 mEq/l

Συμπτώματα από ΚΝΣ

ναυτία, κεφαλαλγία, αδυναμία,
λήθαργος, ↓ επιπέδου συνείδησης,
σπασμοί, κώμα

Βαρύτητα κλινικής εικόνας

- Βαρύτητα υπονατριαιμίας
- Ταχύτητα εγκατάστασης υπονατριαιμίας

Adrogue HJ, Madias NE. Hyponatremia. N Engl J Med. 2000;342:1581-9.

Arieff AI, Guisado R. Effects on the central nervous system of hypernatremic and hyponatremic states. Kidney Int. 1976;10:104-16.

Hyponatremia Algorithm

Measure serum Osmolality

Normal (~280 mOsm) Isotonic

Elevated (>280 mOsm) Hypertonic

Low (<280 mOsm) Hypotonic

↓
Pseudohyponatremia
Hypertriglyceridemia,
Hyperglobulinemia

↓
Hyperglycemia
Unmeasured effective osmoles

↓
Assess Volume Status

↓
Hypovolaemia

↓
Euvolaemia

↓
Hypervolaemia

Measure Urinary [Na⁺]

Measure Urinary [Na⁺]

>20 mmol/l
Renal losses

<20 mmol/l
extrarenal losses

Urinary [Na⁺] > 20mmol/l

>20 mmol/l

<20 mmol/l

↓
Diuretic excess
Mineralocorticoid
deficiency
Salt-losing nephropathy
Bicarbonaturia with renal
tubular acidosis and
metabolic alkalosis
Ketonuria
Cerebral salt-wasting
syndrome

↓
Vomiting
Diarrhoea
Third spacing of
fluids in burns,
pancreatitis
and trauma

↓
Hypothyroidism
Drugs
Glucocorticoid deficiency
SIADH

↓
Acute or Chronic
renal Failure
Pregnancy

↓
Nephrotic Syndrome
Cirrhosis
Heart failure

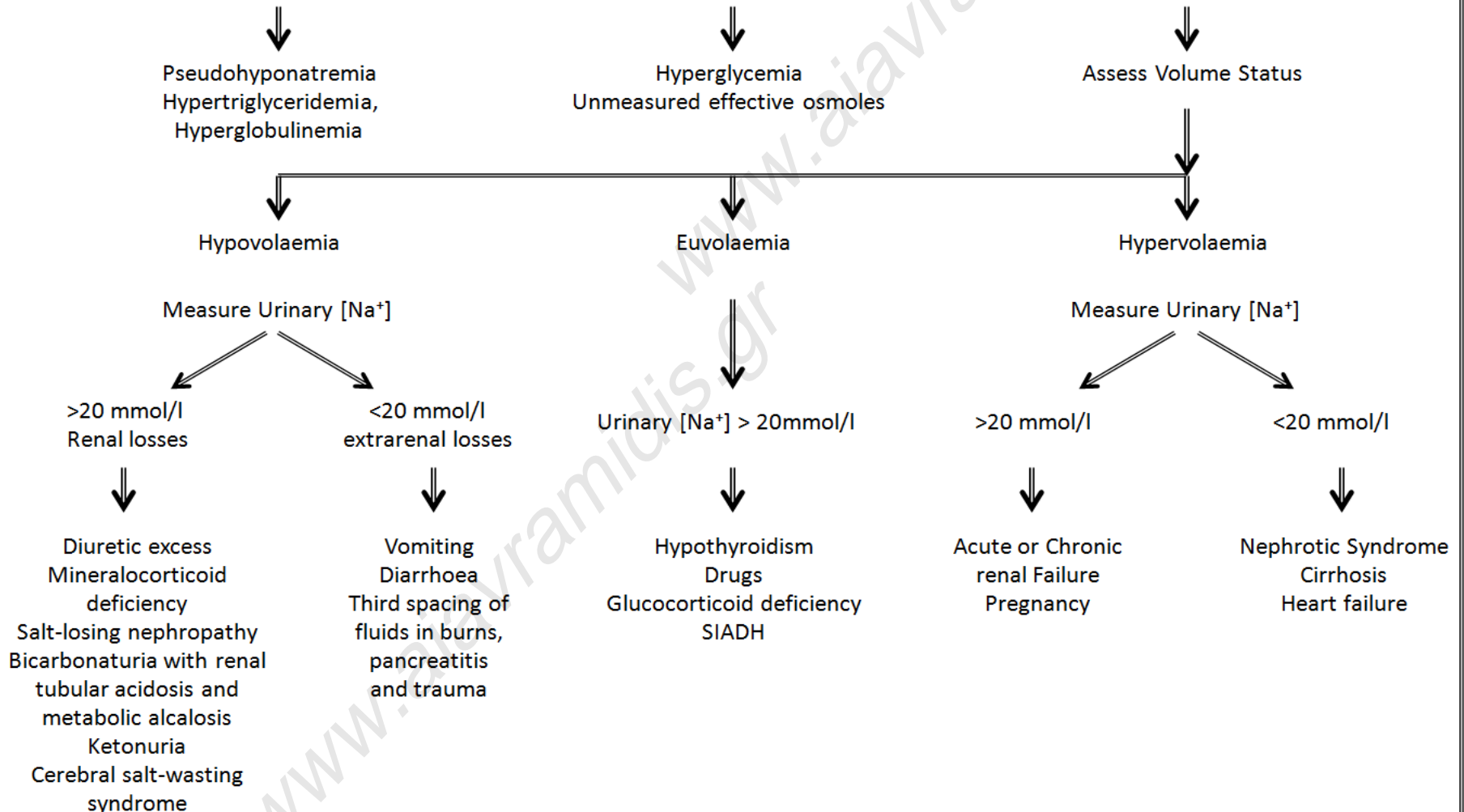
Hyponatremia Algorithm

Measure serum Osmolality

Normal (~280 mOsm) Isotonic

Elevated (>280 mOsm) Hypertonic

Low (<280 mOsm) Hypotonic



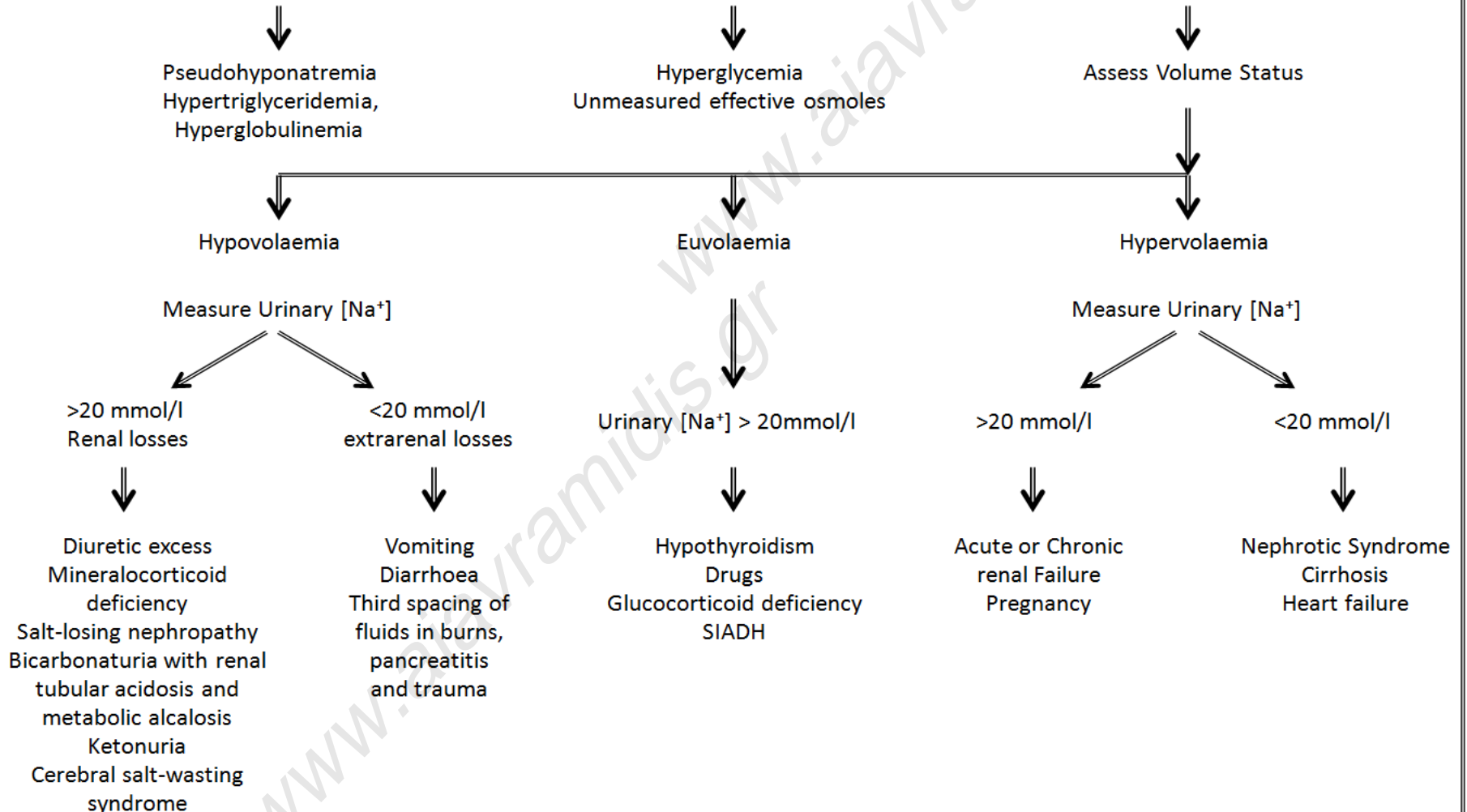
Hyponatremia Algorithm

Measure serum Osmolality

Normal (~280 mOsm) Isotonic

Elevated (>280 mOsm) Hypertonic

Osm = 258 mOsm



Hyponatremia Algorithm

Measure serum Osmolality

Normal (~280 mOsm) Isotonic

Elevated (>280 mOsm) Hypertonic

Osm = 258 mOsm

Assess Volume Status

Pseudohyponatremia
Hypertriglyceridemia,
Hyperglobulinemia

Hyperglycemia
Unmeasured effective osmoles

Hypovolaemia

Euvolaemia

Hypervolaemia

Measure Urinary [Na⁺]

Measure Urinary [Na⁺]

>20 mmol/l
Renal losses

<20 mmol/l
extrarenal losses

Urinary [Na⁺] > 20mmol/l

>20 mmol/l

<20 mmol/l

Diuretic excess
Mineralocorticoid
deficiency
Salt-losing nephropathy
Bicarbonaturia with renal
tubular acidosis and
metabolic alkalosis
Ketonuria
Cerebral salt-wasting
syndrome

Vomiting
Diarrhoea
Third spacing of
fluids in burns,
pancreatitis
and trauma

Hypothyroidism
Drugs
Glucocorticoid deficiency
SIADH

Acute or Chronic
renal Failure
Pregnancy

Nephrotic Syndrome
Cirrhosis
Heart failure

Hyponatremia Algorithm

Measure serum Osmolality

Normal (~280 mOsm) Isotonic

Elevated (>280 mOsm) Hypertonic

Osm = 258 mOsm

Pseudohyponatremia
Hypertriglyceridemia,
Hyperglobulinemia

Hyperglycemia
Unmeasured effective osmoles

Assess Volume Status

Hypovolaemia

Euvolaemia

Hypervolaemia

Measure Urinary [Na⁺]

Measure Urinary [Na⁺]

>20 mmol/l
Renal losses

<20 mmol/l
extrarenal losses

Urinary [Na⁺] > 20mmol/l

>20 mmol/l

<20 mmol/l

Diuretic excess
Mineralocorticoid
deficiency
Salt-losing nephropathy
Bicarbonaturia with renal
tubular acidosis and
metabolic alkalosis
Ketonuria
Cerebral salt-wasting
syndrome

Vomiting
Diarrhoea
Third spacing of
fluids in burns,
pancreatitis
and trauma

Hypothyroidism
Drugs
Glucocorticoid deficiency
SIADH

Acute or Chronic
renal Failure
Pregnancy

Nephrotic Syndrome
Cirrhosis
Heart failure

Hyponatremia Algorithm

Measure serum Osmolality

Normal (~280 mOsm) Isotonic

Elevated (>280 mOsm) Hypertonic

Osm = 258 mOsm

Pseudohyponatremia
Hypertriglyceridemia,
Hyperglobulinemia

Hyperglycemia
Unmeasured effective osmoles

Assess Volume Status

Hypovolaemia

Euvolaemia

Hypervolaemia

Measure Urinary [Na⁺]

Measure Urinary [Na⁺]

>20 mmol/l
Renal losses

<20 mmol/l
extrarenal losses

Urinary [Na⁺]=24
mmol/l

>20 mmol/l

<20 mmol/l

Diuretic excess
Mineralocorticoid
deficiency
Salt-losing nephropathy
Bicarbonaturia with renal
tubular acidosis and
metabolic alkalosis
Ketonuria
Cerebral salt-wasting
syndrome

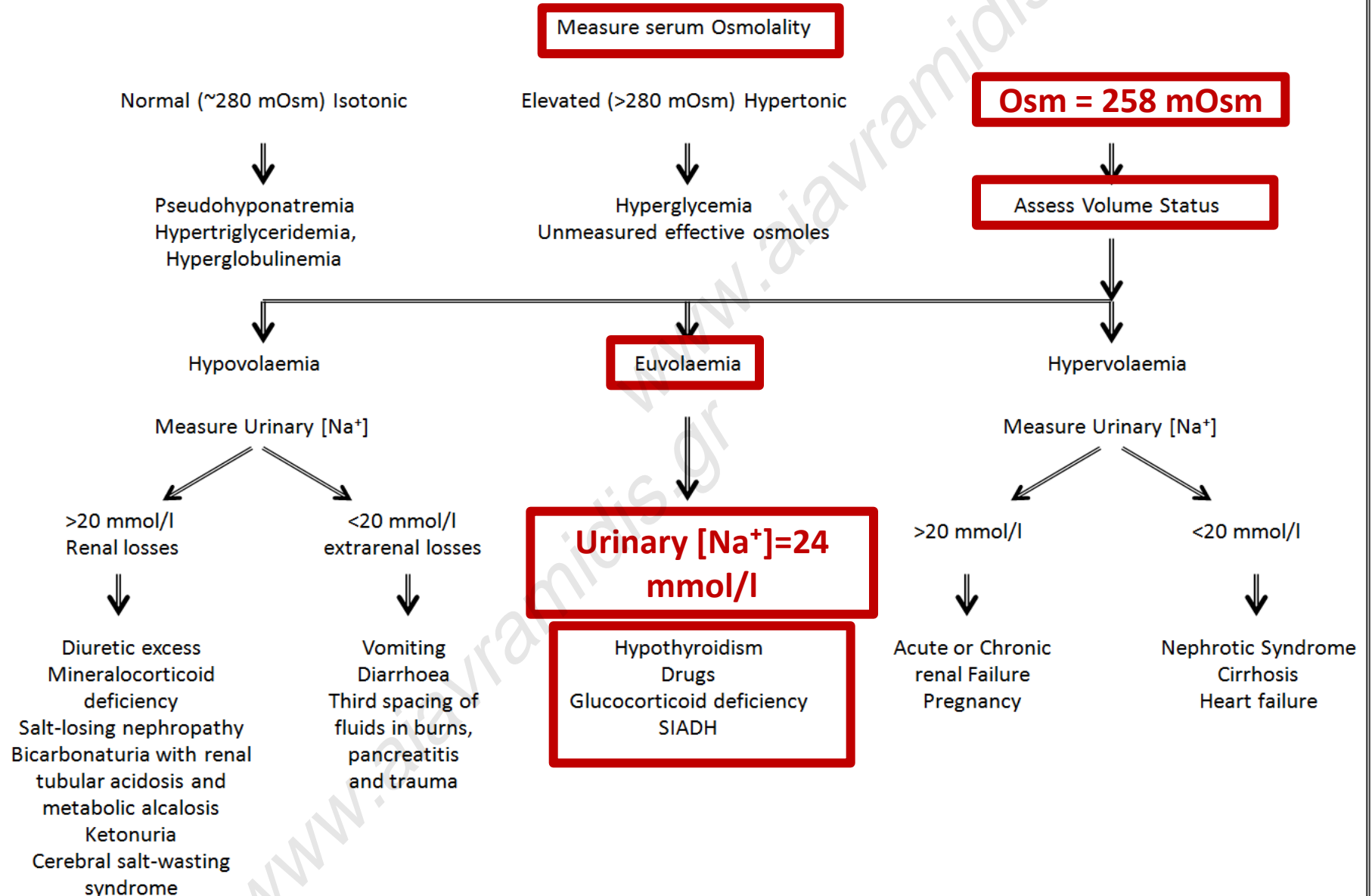
Vomiting
Diarrhoea
Third spacing of
fluids in burns,
pancreatitis
and trauma

Hypothyroidism
Drugs
Glucocorticoid deficiency
SIADH

Acute or Chronic
renal Failure
Pregnancy

Nephrotic Syndrome
Cirrhosis
Heart failure

Hyponatremia Algorithm



Υπονατριαιμία σχετιζόμενη με φάρμακα

- Άμεση διακοπή σιταλοπράμης
- Περιορισμός λήψης ύδατος σε 1 lt/ημέρα
- Καθημερινό monitoring των τιμών Na^+

Χωρίς σημεία βελτίωσης για τις επόμενες 5 ημέρες

Υποθυρεοειδισμός

- Φυσιολογική θυροειδική λειτουργία από τον αιματολογικό εργαστηριακό έλεγχο.
- Χωρίς ιστορικό θυρεοειδοπάθειας ή λήψης θυροειδικής αγωγής

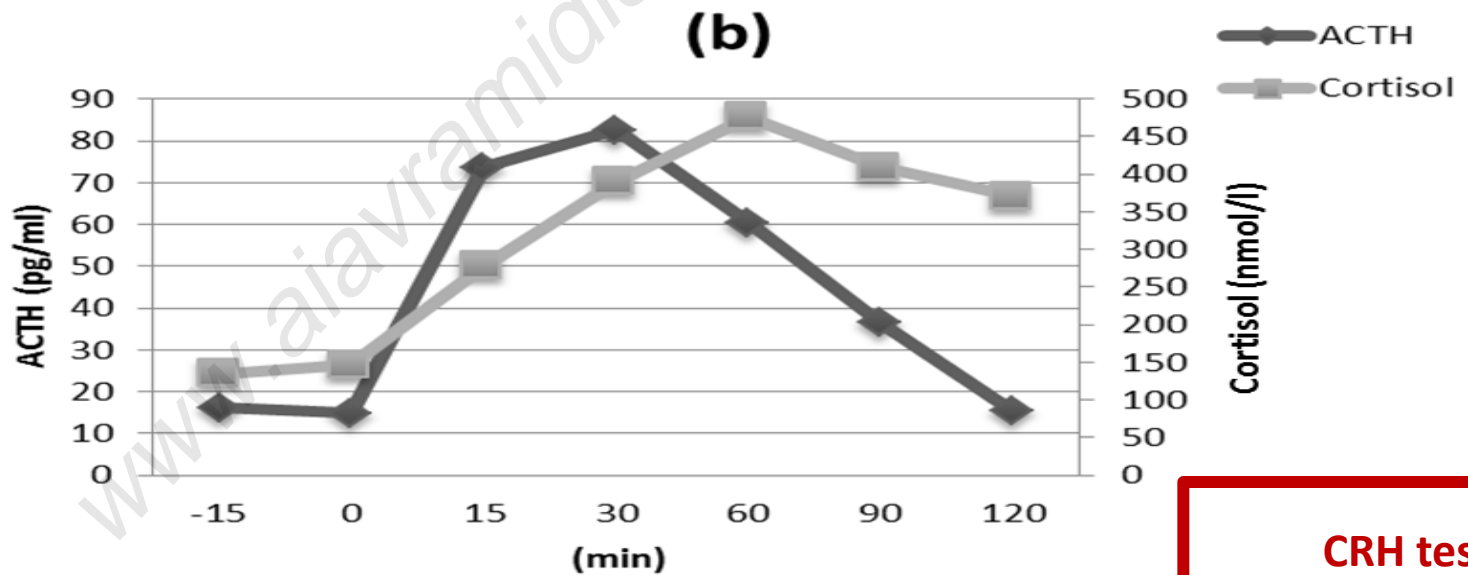
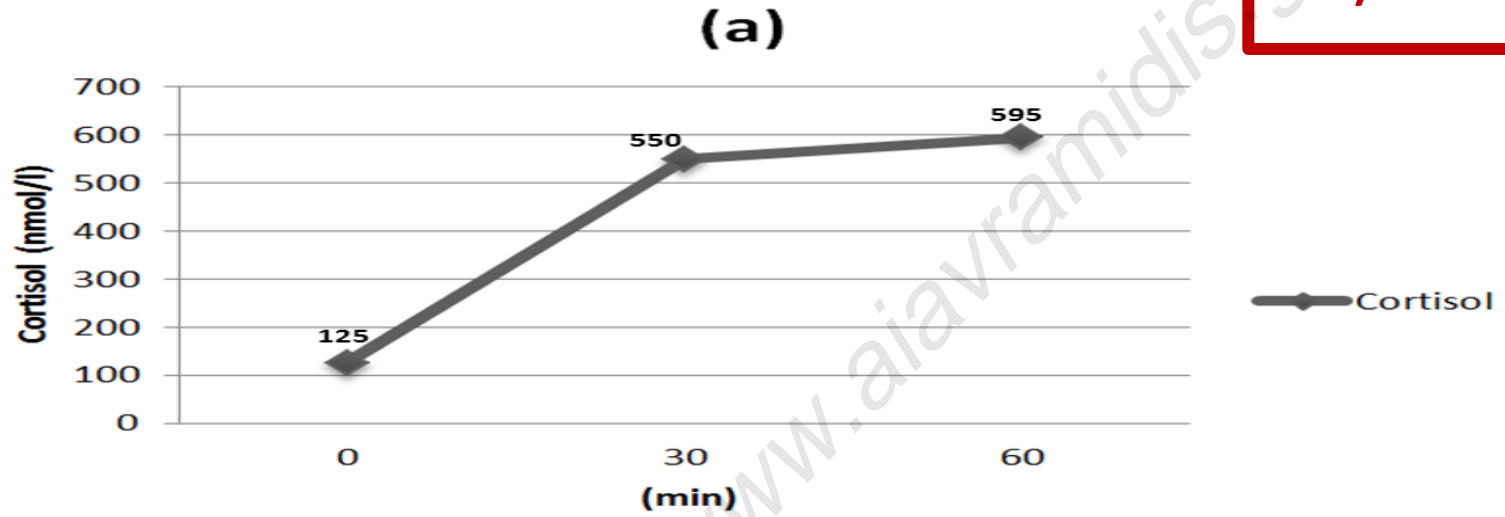
Επινεφριδιακή ανεπάρκεια

Δύο διαδοχικές μετρήσεις πρωινής κορτιζόλης < 100nmol/l (87nmol/l και 92nmol/l, φυσιολογικές τιμές: 171-536 nmol/l).

1ο παθής Επινεφριδιακή Ανεπάρκεια ?

- → ACTH 14.5 pg/ml (Day 6) (φυσιολογικές τιμές ενηλίκων: 10-60 pg/ml),
- Synacthen test (Day 6,)
- Corticotropin-releasing hormone (CRH) test (Day 6, Na⁺=119mEq/l)
- ADH 2,1 pcg/ml (Day 6) (Φυσιολογικές τιμές: 1-5 pcg/ml).

Synacthen Test



CRH test

Πίνακας ορμονικών εξετάσεων

Variable	Reference Range Adults	Patient's Hormone Results
TSH ($\mu\text{IU/ml}$)	0.27-4.20	2.74
FT ₃ (pmol/l)	3.1-6.8	2.4
FT ₄ (pmol/l)	12.0-22.0	15.86
Cortisol (nmol/l)	171-536	87
ACTH (pg/ml)	10-60	14.5
FSH (mIU/ml)	1.5-12.4	3.3
LH (mIU/ml)	1.7-8.6	1.7
Testosterone (nmol/l)	8.64-29.0	0.09
ADH (pcg/ml)	1-5	2,1

TSH: Thyroid-Stimulating hormone, FT₃: free triiodothyronine, FT₄: free thyroxine, ACTH: Adrenocorticotrophic hormone, FSH: Follicle-Stimulating hormone, LH: Luteinizing hormone, ADH: Antidiuretic Hormone

MRI scan Υποθαλάμου - Υπόφυσης



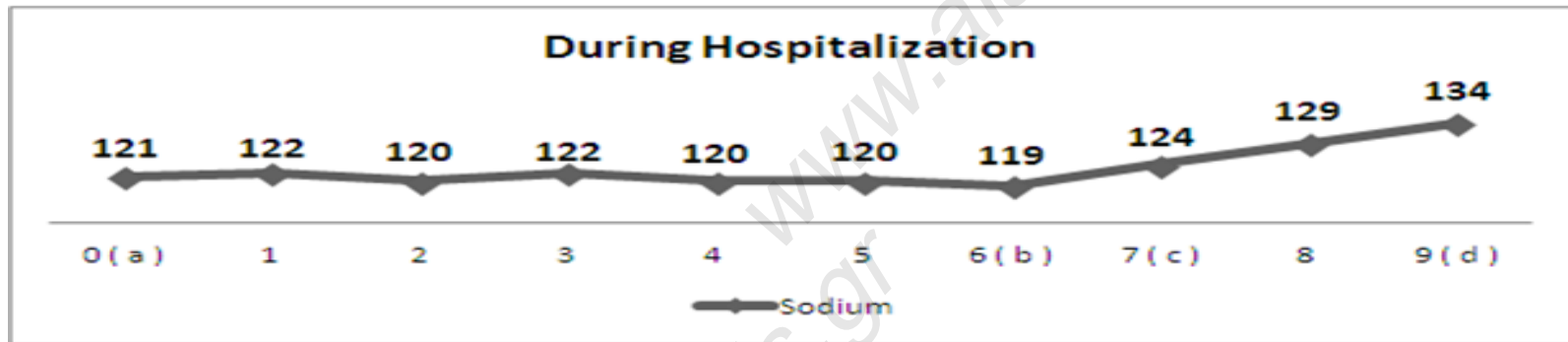
Διόγκωση του αδένα της υπόφυσης, χωρίς παρουσία αδενώματος. Έκτοπη θέση του οπισθίου λοβού στην περιοχή του μίσχου της υπόφυσης.

Θεραπευτική παρέμβαση

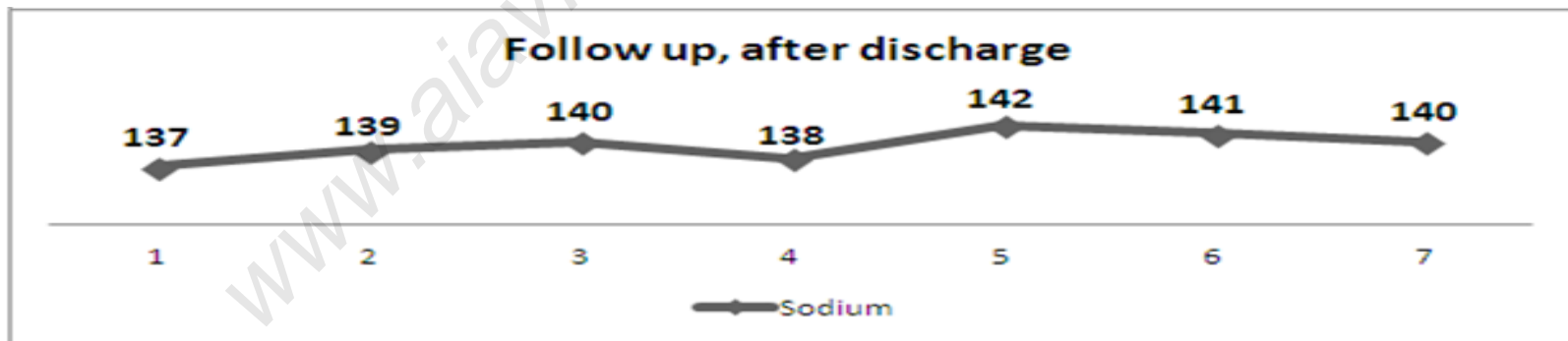
Υδροκορτιζόνη p.os (10 mg s:1x2),

Νορμαλοποίηση των επιπέδων Na^+ σε 3 ημέρες

Άμεση κλινική βελτίωση του ασθενή



Follow-up





FOOD for THOUGHT

Υπονατρίαζια

- Συνηθισμένη αιτία εισαγωγής στο νοσοκομείο
- Συνηθισμένη ηλεκτρολυτική διαταραχή σε νοσηλευόμενους ασθενείς
- Ήπιες περιπτώσεις διαδράμουν ασυμπτωματικά
- Άμεση και προσεκτική εφαρμογή κατάλληλου διαγνωστικού αλγόριθμου

Υποσμωτική Ευογκαιμική Υπονατρίαζια

- Υποθυρεοειδισμός
- Υπονατρίαζια προκαλούμενη από φάρμακα
- Επινεφριδιακή ανεπάρκεια
- Σ;γνδρομο απρόσφορης(ανάρμοστης) Έκκρισης Αντιδιουρητικής Ορμόνης (SIADH)

Υπονατριαιμία και Υποθυρεοειδισμός

- Ο πρωτοπαθής υποθυρεοειδισμός έχει συσχετιστεί με υπονατριαιμία, κυρίως σε μυξοιδηματικούς ασθενείς με βαρύτατο υποθυρεοειδισμό.

Schrier RW. Body water homeostasis: clinical disorders of urinary dilution and concentration. J Am Soc Nephrol. 2006;17:1820-32.

- Ο μηχανισμός δεν είναι πλήρως αποσαφηνισμένος (AVP)

Berl T, Schrier RW. Disorders of water metabolism. In Renal and Electrolyte Disorders, edn 6. Pp 1-63. Eds Schrier RW. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002.

- Η εκτίμηση της θυρεοειδικής λειτουργίας είναι ένα από τα βήματα του διαγνωστικού αλγόριθμου
- Τάσεις αμφισβήτησης

Kilpatrick ES. Disorders of sodium balance: hypothyroidism and hyponatraemia: an old wives' tale? BMJ. 2006;332:854.

Υπονατριαιμία και Φάρμακα

Διουρητικά, Αντιυπερτασικά (και νεότερα αντιυπερτασικά), Αντιεπηλιπτικά, Αναστολείς αντλίας πρωτονίων
Συμπτωματική ή ασυμπτωματική

- **Διαταραχή στην ομοιόσταση Νατρίου – Ύδατος** (excess renal loss of effective solutes compared with water losses, diuretic induced volume depletion that stimulates ADH secretion, coexisting hypokalemia, stimulation of thirst, direct inhibition of urinary dilution, magnesium depletion and excessive ADH secretion)
- **Διαταραχή μόνο στην ομοιόσταση του ύδατος** (increase ADH secretion centrally, potentiate the effect of the endogenous ADH at the renal medulla or reset the osmostat)

Διάγνωση

Ιστορικό λήψης συγκεκριμένου φαρμάκου

Λύση της υπονατριαιμίας μετά τη διακοπή του φαρμάκου

Υπονατριαιμία και SSRIs

- Ασυνήθιστη επιπλοκή της θεραπείας με SSRIs, δευτεροπαθής οφειλόμενη σε SIADH

Guay DRP. Hyponatremia associated with selective serotonin reuptake inhibitors. Consult Pharm. 2000;15:160-77.

- Θήλυ φύλο
- Προχωρημένη ηλικία

Kirby D, Ames D. Hyponatremia and selective serotonin re-uptake inhibitors in elderly patients. Int J Geriatr Psychiatry. 2001;16:484-93.

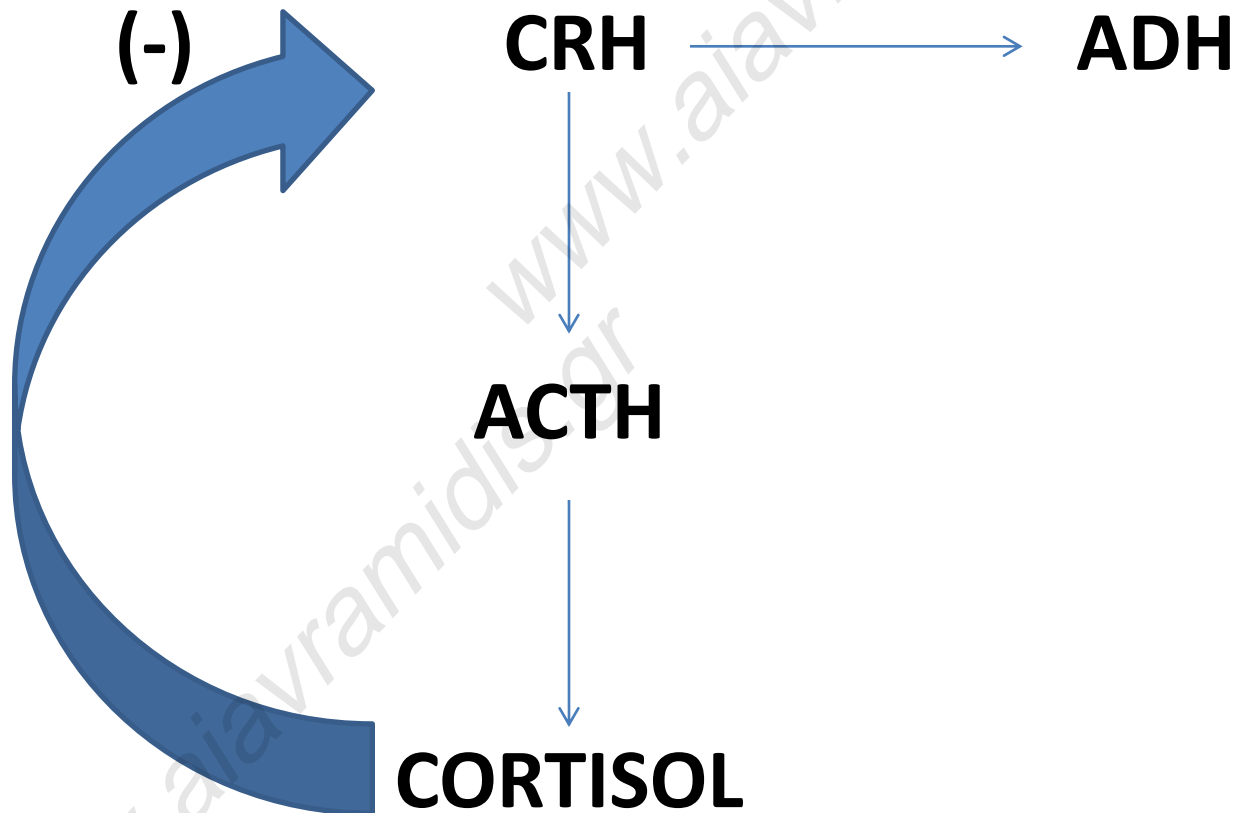
Υπονατριαιμία και Σιταλοπράμη

- Σπάνια, προκαλούμενη από Σιταλοπράμη
- 6 -20 μέρες μετά την έναρξη της αγωγής με Σιταλοπράμη
- Έναρξη Σιταλοπράμης σε ηλικιωμένους ασθενείς → ανάγκη παρακολούθησης των τιμών Na, ιδιαίτερα τις πρώτες εβδομάδες



FOOD for THOUGHT

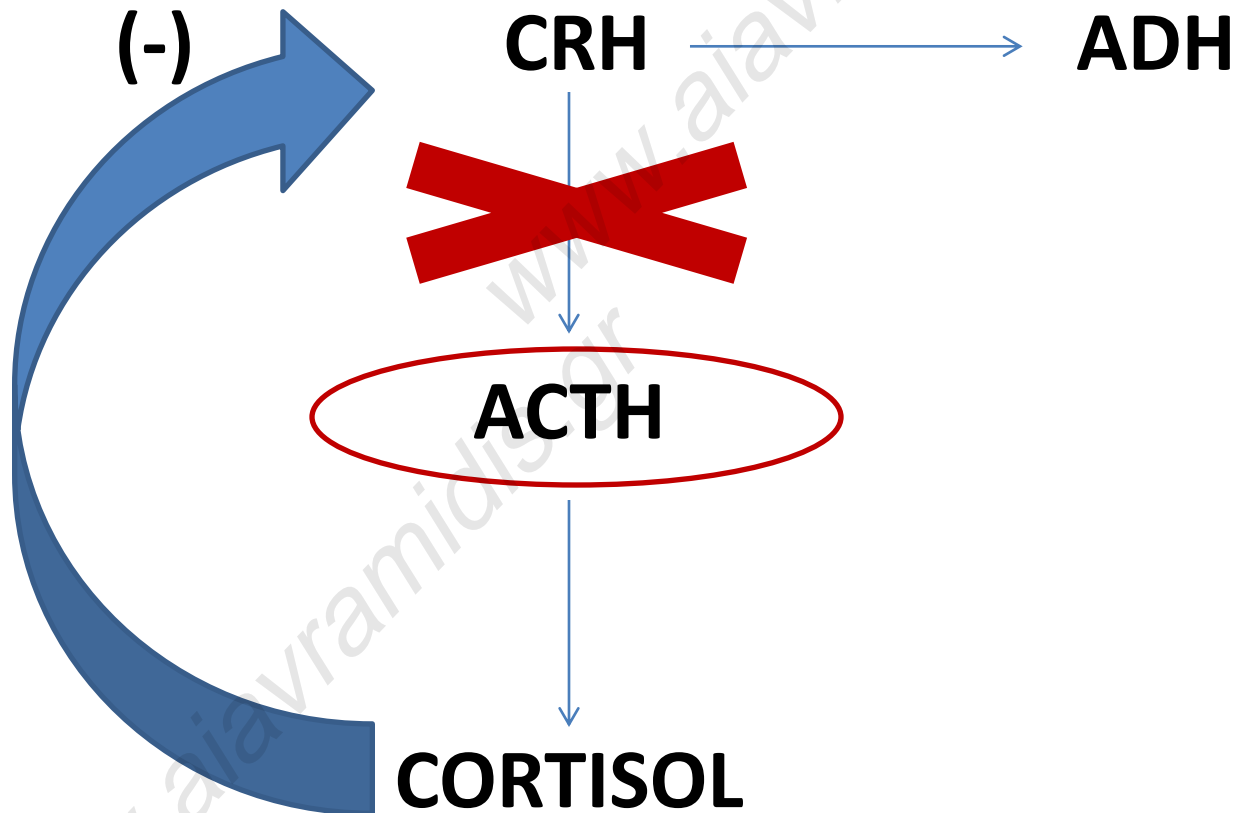
Υπονατρίαζία και επινεφριδιακή ανεπάρκεια





FOOD for THOUGHT

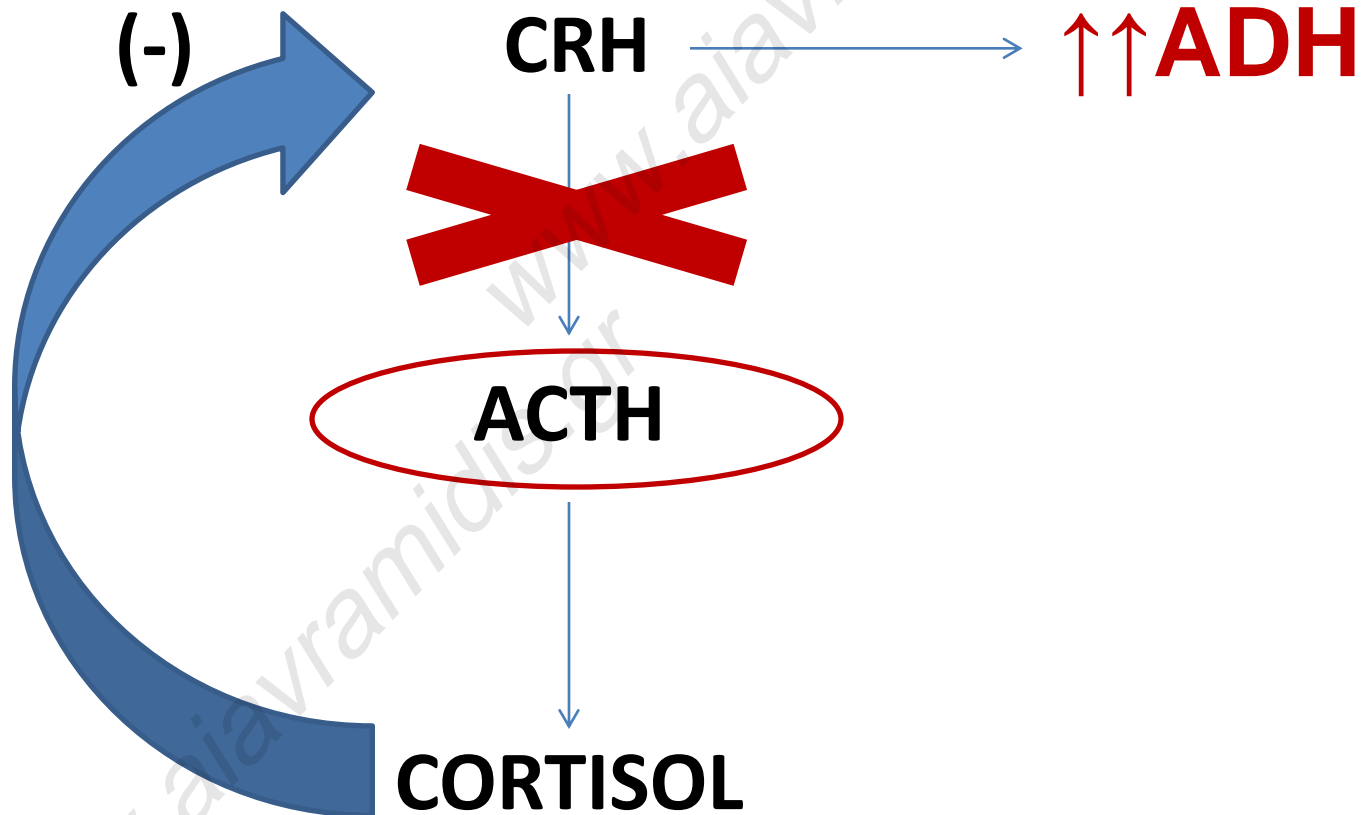
Υπονατρίαζμία και επινεφριδιακή ανεπάρκεια





FOOD for THOUGHT

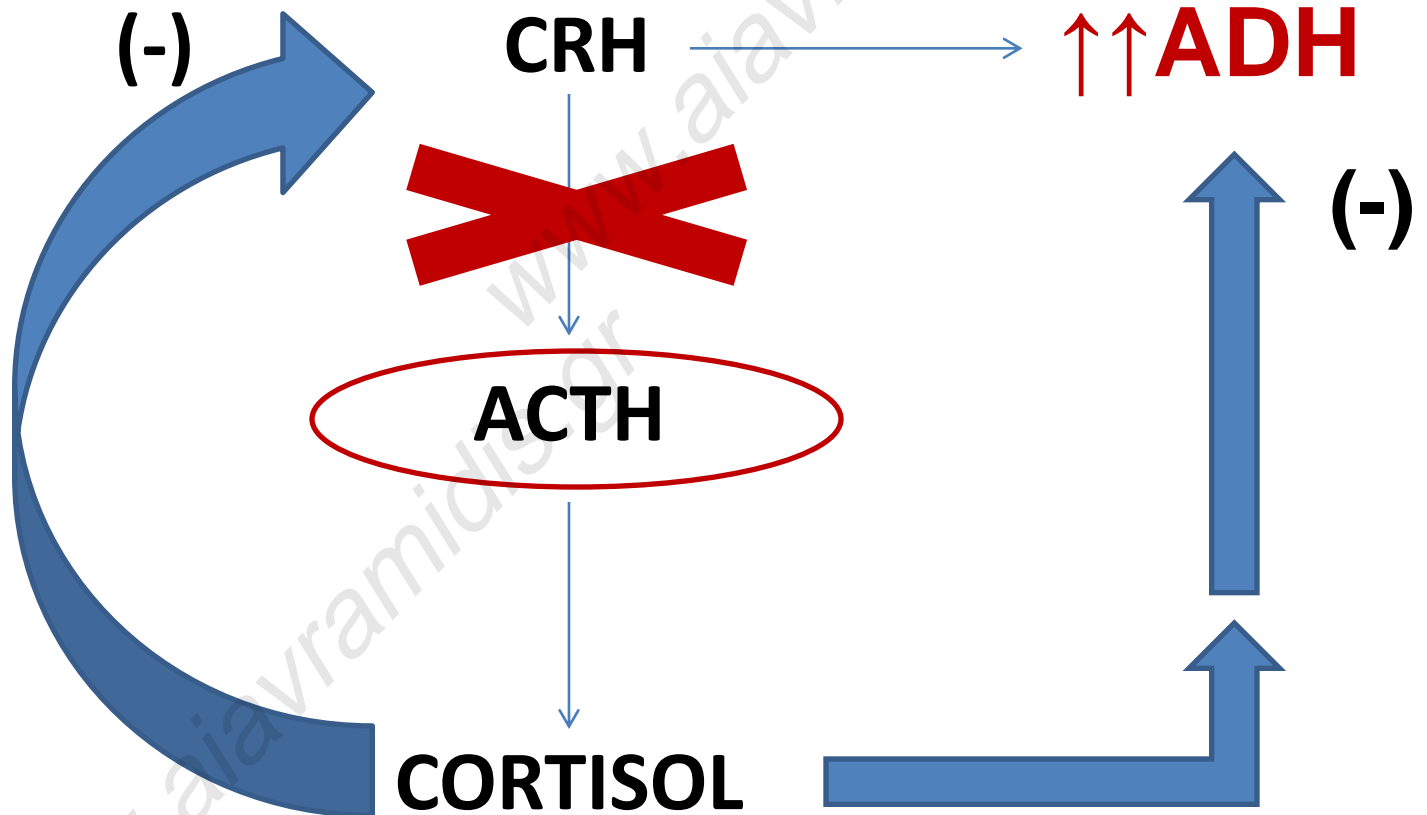
Υπονατρίαζία και επινεφριδιακή ανεπάρκεια





FOOD for THOUGHT

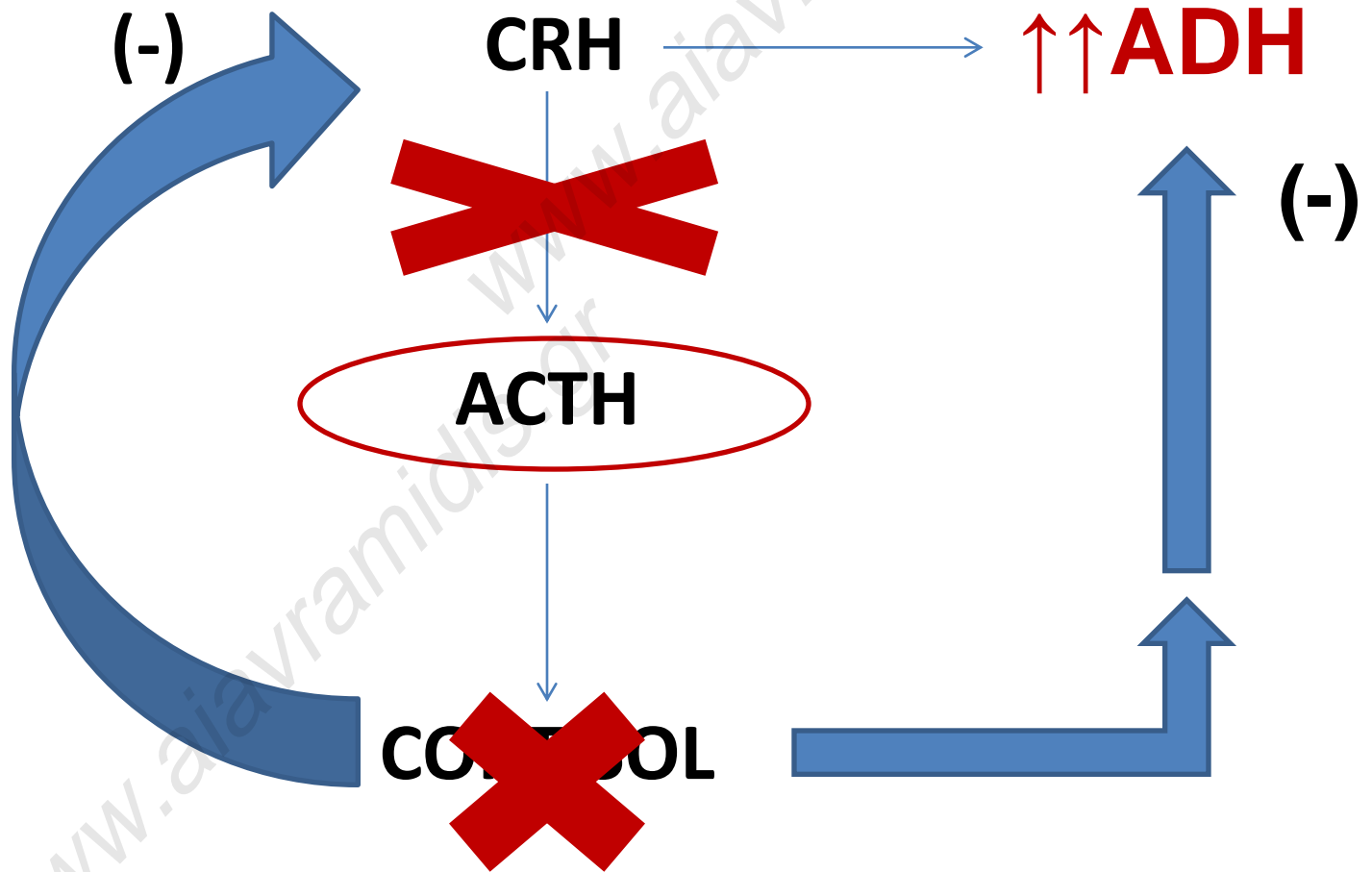
Υπονατρίαζία και επινεφριδιακή ανεπάρκεια





FOOD for THOUGHT

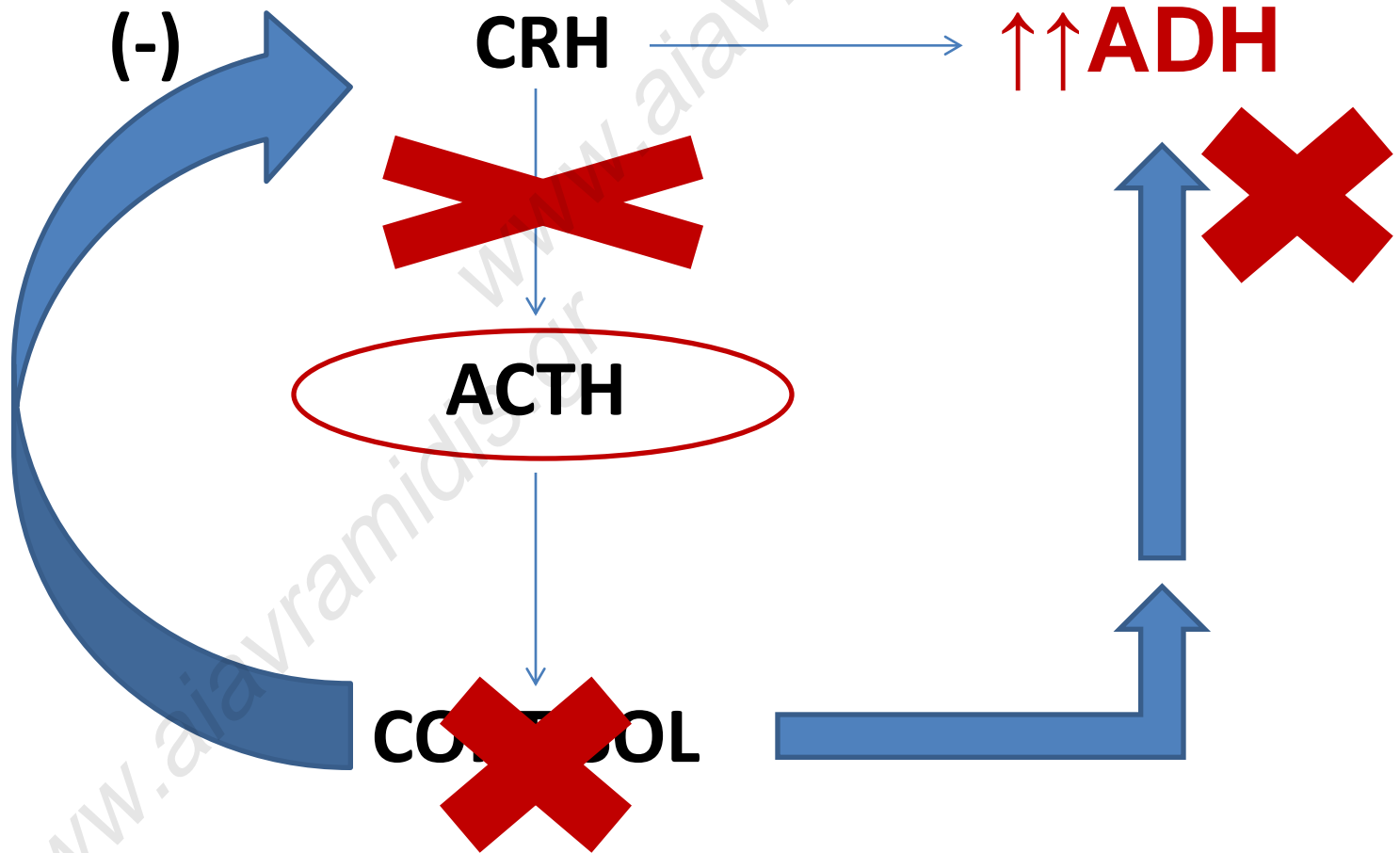
Υπονατρίαζία και επινεφριδιακή ανεπάρκεια





FOOD for THOUGHT

Υπονατρίαζία και επινεφριδιακή ανεπάρκεια




Διαφορική Διάγνωση

- Φυσιολογική θυρεοειδική λειτουργία
- Φάρμακα? Σιταλοπράμη → άμεση διακοπή
- Χωρίς σημεία ανάκαμψης του Na μετά από 6 ημέρες

Στις περιπτώσεις υπονατρίαμίας από κλασικά φάρμακα αναμένεται πλήρης αποκατάσταση των τιμών του Na σε 1-2 εβδομάδες μετά τη διακοπή του ενοχοποιούμενου φαρμάκου

Στις περιπτώσεις υπονατρίαμίας από σιταλοπράμη, σημεία ανάκαμψης του Na ήταν εμφανή μέσα σε 1-5 ημέρες.

Διαφορική Διάγνωση

- Πρωινή κορτιζόλη
 - ADH
 - Synacthen test
 - CRH test
 - GnRH test
- 

Διαφορική Διάγνωση

- Πρωινή κορτιζόλη
- ADH
- Synacthen test
- CRH test
- GnRH test

Δευτεροπαθής
Επινεφριδιακή Ανεπάρκεια
+
Φυσιολογική Υποφυσιακή
απάντηση σε εξωγενώς
χορηγούμενα ερεθίσματα

Διαφορική Διάγνωση

- Πρωινή κορτιζόλη
- ADH
- Synacthen test
- CRH test
- GnRH test

Δευτεροπαθής
Επινεφριδιακή Ανεπάρκεια
+
Φυσιολογική Υποφυσιακή
απάντηση σε εξωγενώς
χορηγούμενα ερεθίσματα

Υποθαλαμική Βλάβη
Ή
Διαταραχή στην επικοινωνία Υποθαλάμου-
Υπόφυσης



Διάγνωση

MRI

- ❖ Έκτοπος οπίσθιος λοβός
- ❖ Δίογκωση του αδένα
- ❖ Χωρίς παρουσία αδενώματος

Αδενώματα υπόφυσης μπορούν να ασκήσουν μηχανική πίεση τον μίσχο της υπόφυσης και να οδηγήσουν σε SIADH**

Πότε συνέβη?

Προηγούμενη MRI προς σύγκριση??



Patient with severe hyponatremia caused by adrenal insufficiency due to ectopic posterior pituitary lobe and miscommunication between hypothalamus and pituitary: A Case Report.

M Grammatiki¹ MD, MSc, E Rapti¹ MD, A C Mousiolis¹ MD, MSc, M Yavropoulou¹ MD, MSc, PhD, S Karras MD¹, PhD, A Tsona² MD, PhD, M Daniilidis² MD, PhD, J Yovos¹ MD, PhD and K Kotsa¹ MD, M Med Sci, PhD

1 Department of Endocrinology and Metabolism – Diabetes Center, 1st Clinic of Internal Medicine, AHEPA University Hospital, Thessaloniki, Greece.

2 1st Department of Internal Medicine, AHEPA University Hospital, Thessaloniki, Greece.

Medicine®



- Η διάγνωση του SIADH αμφισβητείται όταν υπάρχουν τα παρακάτω ευρήματα:
 - διαταραχή καρδιακής, νεφρικής, επινεφριδιακής, ηπατικής και θυρεοειδικής λειτουργίας
 - λήψη διουρητικών
 - σε παρουσία άλλων παραγόντων που διεγείρουν την έκκριση της ADH, όπως υπόταση, έντονος πόνος, ναυτία, stress.

Ταξινόμηση SIADH

- Zerbe *et al.* were able to utilise the measurement of plasma AVP with an early RIA to describe four different types of SIADH, defined by the pattern of AVP secretion across a range of plasma osmolalities

Τύπος Α SIADH

- Η πιο συχνή μορφή. Συμβαίνει στο 60–70%.
- Χαρακτηριστικά, οι ασθενείς με SIADH τύπου Α εμφανίζουν απρόσφορη(ανάρμοστη) έκκριση AVP με απώλεια της γραμμικής σχέσης μεταξύ ωσμωτικότητας πλάσματος και AVP πλάσματος.
- Ο τύπος Α συναντάται συνήθως στο καρκίνο του πνεύμονα. Μελέτες *in vitro* έχουν αποδείξει ότι κάποιοι από τους όγκους του πνεύμονα συνθέτουν AVP και οι ιστοί αυτών των όγκων είναι θετικοί σε AVP mRNA .

- Στο SIADH τύπου A η συγκέντρωση της AVP στο πλάσμα δε μειώνεται με την πρόσληψη νερού, οπότε οι ασθενείς καθίστανται επιρρεπείς σε σοβαρού βαθμού υπονατριαιμία.
- Μελέτες έχουν αποδείξει ότι στο τύπο A του SIADH το αίσθημα της δίψας γίνεται αντιληπτό σε επίπεδα ωσμωτικότητας χαμηλότερα από ότι φυσιολογικά.
- Ο τύπος A είναι χαρακτηριστικός στους ρινοφαρυγγικούς όγκους, οι οποίοι είναι επίσης θετικοί για AVP mRNA

Smith D American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism 2004 **287** E1019–E1023

Type B SIADH

- Ο τύπος B είναι επίσης συχνός (20–40%).
- Το ωσμωτικό όριο (osmotic threshold) για έκκριση AVP είναι μειωμένο – a ‘reset osmostat’ – οπότε η έκκριση της AVP συμβαίνει όταν η ωσμωτικότητα του πλάσματος είναι χαμηλότερη.
- Η έκκριση AVP καταστέλλεται από την περαιτέρω μείωση της ωσμωτικότητας του πλάσματος, οπότε η υπερυδάτωση οδηγεί σε αναστολή της έκκρισης AVP το οποίο προστατεύει τον ασθενή από την σοβαρή υπονατριαιμία.
- Παρόλο που στους περισσότερους όγκους συναντάται ο τύπος A, μερικοί όγκοι εμφανίζουν και SIADH τύπου B, οπότε ο τύπος δε μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να οριστεί η αιτία του SIADH.

Type C SIADH

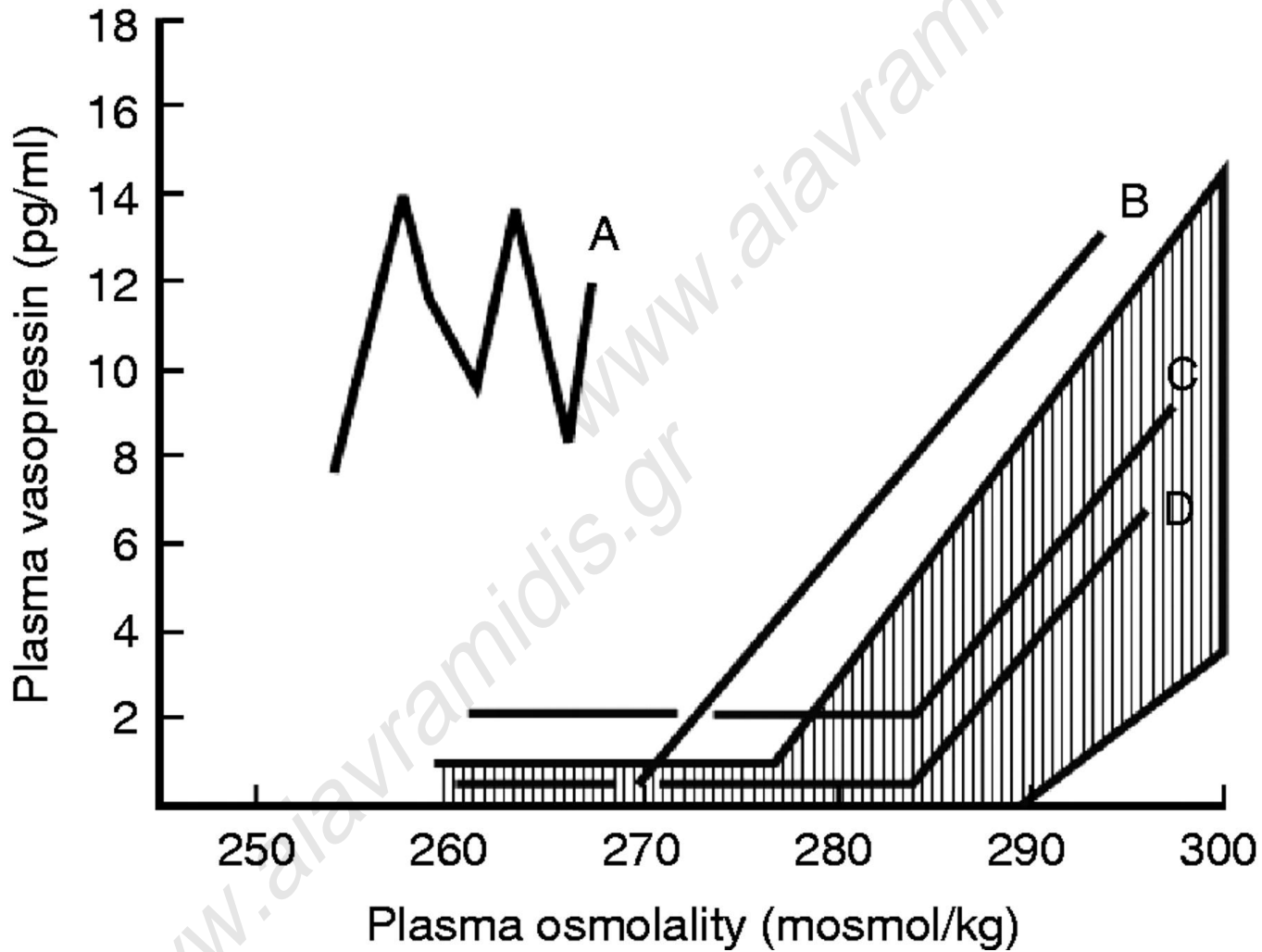
- Ο τύπος C αποτελεί μια σπάνια κατάσταση η οποία χαρακτηρίζεται από την αποτυχία αναστολής της έκκρισης AVP όταν η ωσμωτικότητα του πλάσματος μειωθεί κάτω από το osmotic threshold.
- Οπότε, αν και η συγκέντρωση AVP στο πλάσμα είναι παραδόξως υψηλή σε χαμηλές τιμές ωσμωτικότητας, υπάρχει φυσιολογική γραμμική σχέση μεταξύ ωσμωτικότητας πλάσματος και επιπέδων AVP στο πλάσμα σε φυσιολογικές τιμές ωσμωτικότητας.
- Αυτή η διαταραχή μπορεί να οφείλεται στη δυσλειτουργία των ανασταλτικών νευρώνων στον υποθάλαμο, το οποίο οδηγεί σε συνεχή βασική έκκριση AVP σε χαμηλές συγκεντρώσεις.

Type D SIADH

- Ο τύπος D αποτελεί μια σπάνια κλινική εκδήλωση η οποία χαρακτηρίζεται από χαμηλά έως μη ανιχνεύσιμα επίπεδα AVP και φυσιολογική απάντηση της AVP.
- θεωρείται ως SIADH νεφρικής αιτιολογίας (NSIAD).
- Έχουν περιγραφεί ενεργοποιητικές μεταλλάξεις των υποδοχέων V2 οι οποίες οδηγούν στην κλινική εικόνα του SIADH τύπου D με μη ανιχνεύσιμα επίπεδα AVP.

- Η μετάλλαξη χαρακτηρίζεται από διαφορετική σύσταση νουκλεοτιδίων τα οποία οδηγούν στην διαφόρου βαθμού ενεργοποίηση των V2 υποδοχέων.
- Το σύνδρομο κληρονομείται με το φυλοσύνδετο τρόπο, τα ετερόζυγα θήλεα άτομα εμφανίζουν διαφόρου βαθμού απρόσφορη(ανάρμοστη) έκκριση AVP.
- Η έκφραση των γονιδίων που συμμετέχουν είναι ποικίλη οπότε το NSIAD μπορεί να μείνει αδιάγνωστο για αρκετά χρόνια μέχρι άλλοι παράγοντες να συμβάλλουν στην εκδήλωση κλινικά σημαντικής υπονατριαιμίας.

Figure 1 Summary of the four different patterns of AVP secretion in SIADH



Eur J Endocrinol. 2010 Jun;162(Suppl1):S5-S12

ΚΩΤΣΑ

Κ., ΓΡΑΜΜΑΤΙΚΗ Μ.

SIADH - Αίτια

- **Intracranial** – infection, stroke, hemorrhage, tumor, very common in SAH population (69%)
- **Intrathoracic** – malignancy, abscess, PNA, effusion, PTX, chest wall deformity
- **Drugs** – vasopressin, DDAVP, oxytocin, analgesics, antidepressants, amiodarone, antipsychotics, sulfonylureas, carbamazepine, cyclophosphamide
- **Extracranial tumors** – small-cell lung CA, pancreatic CA
- **HIV/AIDS**
- **Hereditary** – “gain-of-function” V2 receptor mutation
- **Miscellaneous** – Guillan-Barre, nausea, stress, pain, acute psychosis
- **Major surgery** ****
- **Idiopathic**

Κλινικά χαρακτηριστικά

- Τα συμπτώματα στην υπονατριαιμία είναι ποικίλα, και σχετίζονται με τη σοβαρότητα της υπονατριαιμίας, την ταχύτητα εγκατάστασής της και το μέγεθος της διαφοράς μεταξύ της ενδοκυττάριας και της εξωκυττάριας ωσμωτικότητας.
- Σε συγκεντρώσεις νατρίου στο πλάσμα 125-130 mmol/l μπορεί να εμφανισθούν ανορεξία, ναυτία, έμετος και κοιλιακό άλγος.
- Σε συγκεντρώσεις νατρίου στο πλάσμα 115-125 mmol/l προέχουν τα νευρολογικά συμπτώματα: ανησυχία, σύγχυση, παραισθήσεις, αδυναμία.

Κλινικά χαρακτηριστικά

- Υπονατριαιμία $< 115 \text{ mmol/l}$ μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή νευρολογική συνδρομή (π.χ. κώμα) λόγω αυξημένης ενδοκράνιας πίεσης.
- Αν υπάρχει κάποια εγκεφαλική διαταραχή, χωροτακτική εξεργασία ή νευροχειρουργική επέμβαση η έναρξη των συμπτωμάτων μπορεί να συμβεί σε υψηλότερες συγκεντρώσεις νατρίου.
- Σε οξεία υπονατριαιμία η εξέλιξη του εγκεφαλικού οιδήματος μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της ενδοκράνιας πίεσης, εγκολεασμό του στελέχους, υποξία και θάνατο.

The classic Bartter-Schwartz criteria, which can be summarized as follows (1967)

Hyponatremia with corresponding hypo-osmolality

Continued renal excretion of sodium

Urine less than maximally dilute

Absence of clinical evidence of volume depletion

Absence of other causes of hyponatremia

Correction of hyponatremia by fluid restriction

Εργαστηριακή Διερεύνηση

- Ωσμωτικότητα ορού
- Επίπεδα νατρίου στον ορό
- Ωσμωτικότητα ούρων
- Επίπεδα νατρίου στα ούρα $>40\text{mEq/l}$
- Κλασματική απέκκριση νατρίου $>0.5\%$
- Κλασματική απέκκριση ουρίας $>55\%$
- Χαμηλά επίπεδα ουρίας $<30\text{mg/dl}$
- Χαμηλά επίπεδα ουρικού οξέος

Διαγνωστικά Κριτήρια SIADH

Essential

- Plasma osmolality <270 mosmol/kg H₂O
- Inappropriate urinary concentration ($U_{osm} > 100$ mosmol/kg H₂O)
- Patient is clinically euvolaemic
- Elevated urinary sodium (>40 mmol/l), with normal salt and water intake
- Exclude hypothyroidism and glucocorticoid deficiency

Supplemental

- Abnormal water load test, i.e. inability to excrete at least 90% of a 20 ml/kg water load in 4 h and/or failure to dilute urine to $U_{osm} < 100$ mosmol/kg H₂O
- Plasma AVP levels inappropriately elevated relative to plasma osmolality
- Tests for supplemental criteria should only be performed in rare situations and in units with expertise in this area as they may aggravate hyponatraemia.

Smith DM, McKenna K & Thompson CJ. Hyponatremia. *Clinical Endocrinology* 2000 **52** 679–678.

Θεραπεία

- ΣΤΕΡΗΣΗ ΥΔΑΤΟΣ
- Η στέρηση ύδατος θεωρείται θεραπεία πρώτης γραμμής σε υπονατριαιμία λόγω SIADH
- Στους ασθενείς στους οποίους έχει αποκλειστεί το ενδεχόμενο υποογκαιμίας η θεραπεία είναι ασφαλής.
- Συνιστάται στέρηση ύδατος 800-1200ml/day, αναλόγως με τη βαρύτητα της υπονατριαιμίας.

- Μόλις οι απώλειες ύδατος από τους νεφρούς, το δέρμα και τους πνεύμονες ξεπεράσουν αυτή τη ποσότητα ύδατος (800-1200ml/day), παρατηρείται προοδευτική μείωση του συνολικού ύδατος του σώματος και σταδιακή αύξηση της συγκέντρωσης νατρίου στο πλάσμα.
- Το κύριο μειονέκτημα είναι η δυσκολία των ασθενών να συμμορφωθούν στη μη πρόσληψη νερού αφού το αίσθημα της δίψας είναι παραδόξως φυσιολογικό εξαιτίας της μεταβολής προς τα κάτω του ουδού της δίψας.

Isotonic saline

- Η συγκέντρωση του νατρίου στο πλάσμα των ασθενών με SIADH οι οποίοι θεραπεύονται με i.v. normal (0.9%) saline μπορεί να αυξηθεί, αν η ωσμωτικότητα των ούρων είναι <530 mosmol/kg.
- Η θεραπεία με normal saline επιλέγεται σε ασθενείς στους οποίους η διαφοροδιάγνωση μεταξύ υποογκαιμίας και ευογκαιμίας είναι δύσκολη.
- Σε αυτούς τους ασθενείς η έγχυση i.v. saline θεωρείται ασφαλέστερη θεραπεία πρώτης γραμμής από τη στέρηση ύδατος (η στέρηση ύδατος μπορεί να επιδεινώσει την υποογκαιμική υπονατριαιμία).

Hypertonic saline

- Αν ο ασθενής κατέστη συμπτωματικός λόγω ταχείας μείωσης της συγκέντρωσης νατρίου, η θεραπεία με υπέρτονο διάλυμα θα πρέπει να εξετάζεται.
- Η επίδραση της έγχυσης των διαλυμάτων στη συγκέντρωση του νατρίου στον ορό εκτιμάται με διάφορους τρόπους.

The Adrogué–Madias formula

- This formula was shown to predict correction rates using hypertonic saline with reasonable accuracy, and is listed below.
- The formula derives the change in plasma sodium concentration ($\Delta[\text{Na}]$) that is produced by 1 l of infusate with given sodium and potassium concentrations ($[\text{Na}]_{\text{infusate}} + [\text{K}]_{\text{infusate}}$) from the present serum sodium concentration and the (new) volume of distribution (total body water + 1).

$$\Delta[\text{Na}] = \frac{([\text{Na}]_{\text{infusate}} + [\text{K}]_{\text{infusate}}) - \text{serum } [\text{Na}]}{\text{total body water} + 1}.$$

Simple Rule Of Thumb

In order to induce a correction rate of

1 mmol/L per hour

using 3% NaCl

one should infuse

the body weight as millilitres per hour

(a man with a body weight of 70 kg will increase by approximately 1 mmol/L per hour when infused with 3% NaCl at a rate of 70 mL/h)

Verbalis JG *Am J Med.* 2007;120(Suppl 1):S1–S21

Demeclocycline

- Είναι ένα παράγωγο τετρακυκλίνης το οποίο χρησιμοποιείται στη θεραπεία του SIADH καθώς προκαλεί νεφρογενή άποιο διαβήτη στο 60% των ασθενών.
- Ο τρόπος δράσης είναι άγνωστος αλλά ίσως να παρεμβαίνει στη διαδικασία ενεργοποίησης της ακουοπορίνης από τη βασοπρεσίνη (vasopressin-aquaporin signalling cascade) .
- Η έναρξη της δράσης είναι μη προβλέψιμη, συνήθως συμβαίνει 2-5 ημέρες μετά τη χορήγηση αλλά μπορεί να συμβεί και αργότερα.

Lithium

- Προκαλεί επίσης νεφρογενή άποιο διαβήτη στο 30% των ασθενών ρυθμίζοντας προς τα κάτω την έκφραση της ακουοπορίνης που ενεργοποιείται από την βασοπρεσίνη (vasopressin-stimulated aquaporin-2) .
- Το μεγαλύτερο μέρος των ασθενών εμφανίζουν μείωση της ικανότητας συμπύκνωσης των ούρων. Αυτή η ιδιότητα του λιθίου χρησιμοποιήθηκε από μερικά κέντρα ως θεραπεία του SIADH.
- Ο νεφρογενής άποιος διαβήτης είναι συνήθως αλλά όχι πάντα αναστρέψιμος. Οι χρόνιες θεραπείες οδηγούν μερικές φορές σε διάμεση νεφρίτιδα και νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου.

Βαπτάνες (vaptans)

- Ανταγωνιστές του υποδοχέα βασοπρεσίνης.
- Καλούνται επίσης υδατοδιουρητικά (aquaretics)
- Οι βαπτάνες συνδέονται ανταγωνιστικά με τους V2 υποδοχείς, αναστέλλοντας την έκφραση των ακουοπορινών που διεγείρονται από την βασοπρεσίνη (vasopressin-mediated of aquaporin-2). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την υδατοδιούρηση και την αύξηση της ελεύθερης κάθαρσης νερού.

V2 receptor antagonists in the treatment of SIADH.

Drug Name	Receptor Action	Mode of administration
Tolvaptan	V2	Oral
Conivaptan	V1a and V2	I.v./oral Lixivaptan
V2	Oral	
Mozavaptan	V2	Oral
Satavaptan	V2	Oral

V1 and V2, vasopressin receptors 1 and 2.

- Η θεραπεία με διουρητικά και η επινεφριδιακή ανεπάρκεια πρέπει να αποκλείονται.
- Το φάρμακο αντενδείκνυται σε ασθενείς με: σοβαρή συμπτωματική υπονατρίαμία (serum sodium <120 mmol/L), ανουρία, υποογκαιμική υπονατρίαμία, μειωμένο αίσθημα της δίψας και κατά τη διάρκεια της κύησης ή του θηλασμού.

- Η χορήγηση τους ενδείκνυται σε χρόνια SIADH με συνεχώς αυξημένα επίπεδα βασοπρεσίνης.
- Η στέρηση ύδατος είναι δύσκολο να εφαρμοστεί από τον ασθενή ως εκ τούτου καθίσταται αναξιόπιστη και μη πρακτική μέθοδος.
- Υπάρχει έλλειψη μελετών και επαρκών δεδομένων.

Συνοψίζοντας....

- Το SIADH είναι μία από τις πιο κοινές αιτίες υπονατριαιμίας και αποτελεί συχνή αιτία εισαγωγής στο νοσοκομείο.
- Οι ασθενείς εμφανίζουν υπονατριαιμία με χαμηλή ωσμωτικότητα πλάσματος η οποία φυσιολογικά θα έπρεπε να αναστέλει την έκκριση ADH.
- Πρέπει να αποκλείεται ο υποθυρεοειδισμός και η επινεφριδιακή ανεπάρκεια.
- Πρέπει να εκτιμάται ο όγκος του πλάσματος.

- Η στέρηση ύδατος παρόλο που αποτελεί θεραπεία εκλογής, στη πράξη εφαρμόζεται δύσκολα.
- Η έγχυση υπέρτονου διαλύματος NaCl προτιμάται σε μετρίου βαθμού ή σοβαρή υπονατριαιμία.
- Οι βαπτάνες αποτελούν δυνητική θεραπευτική επιλογή αλλά προς το παρόν δεν υπάρχουν αρκετές μελέτες.