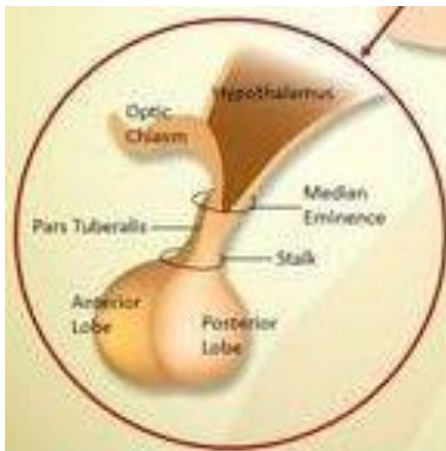


Ενδιαφέρουσα περίπτωση ασθενή με **υπονατριαιμία.**

Διερεύνηση - διάγνωση –
αντιμετώπιση



Γραμματική Μαρία
Ειδικευόμενη Ενδοκρινολογίας
Τμήμα Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού
Α' Παθολογική Κλινική
Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ
Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης



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

Υπονατριαιμία

κοινή ηλεκτρολυτική διαταραχή

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

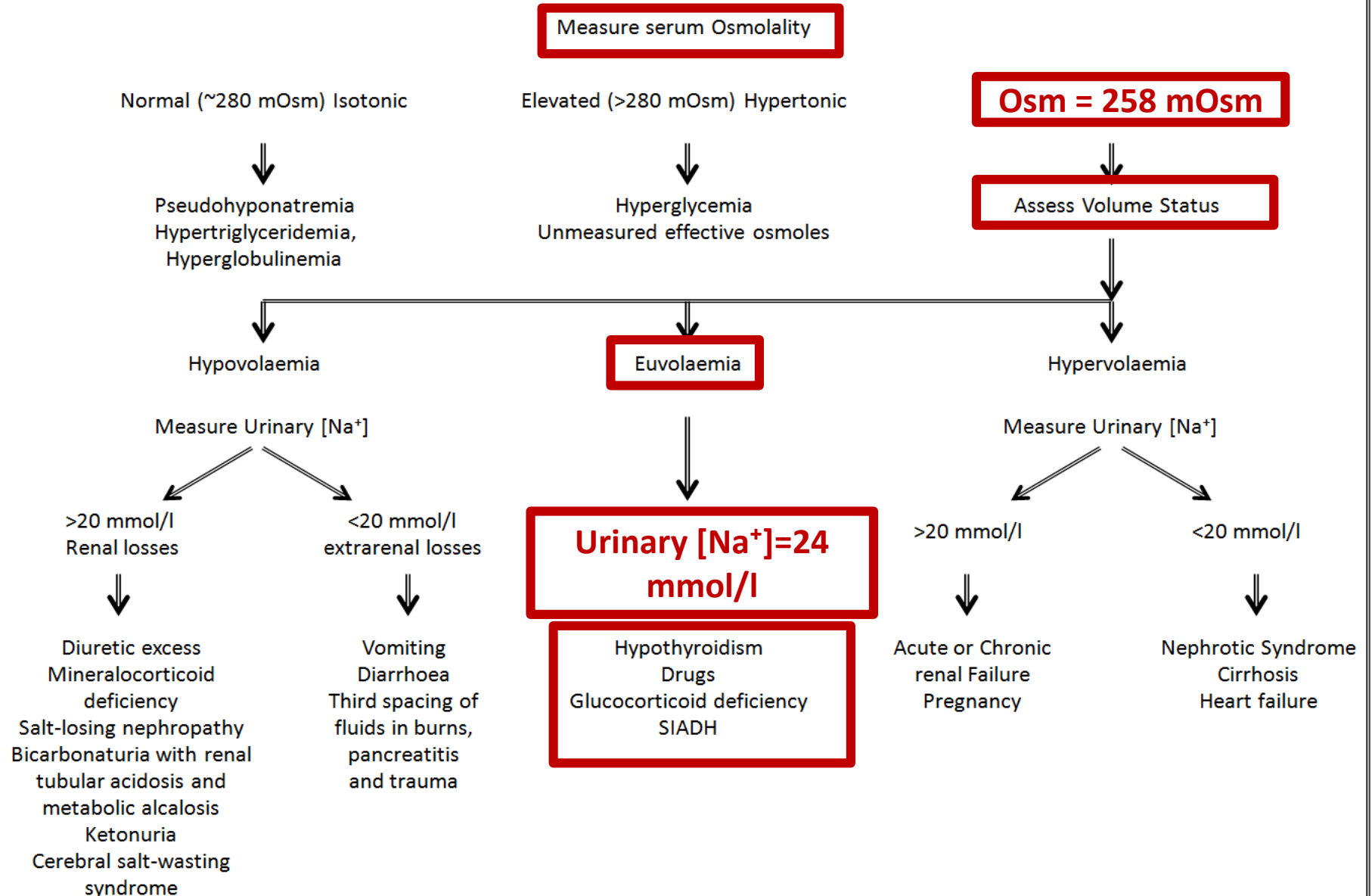
Συμπτώματα από ΚΝΣ

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

Βαρύτητα κλινικής εικόνας

- Βαρύτητα υπονατριαιμίας
- Ταχύτητα εγκατάστασης
υπονατριαιμίας

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

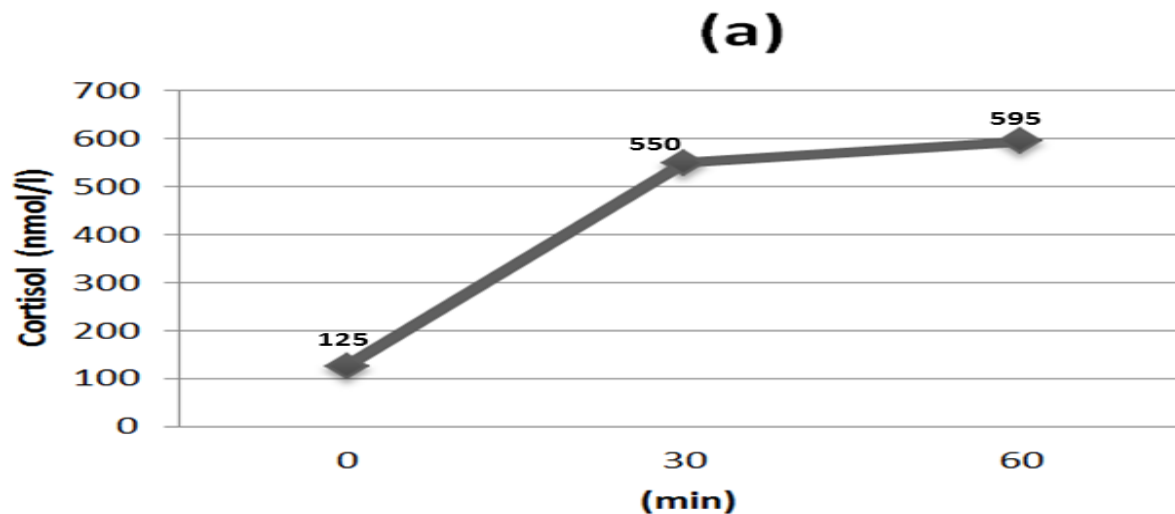
Δύο διαδοχικές μετρήσεις πρωινής κορτιζόλης < 100nmol/l (87nmol/l και 92nmol/l, φυσιολογικές τιμές: 171-536 nmol/l).

1οπαθής ή 2οπαθής επινεφριδιακή Ανεπάρκεια ?

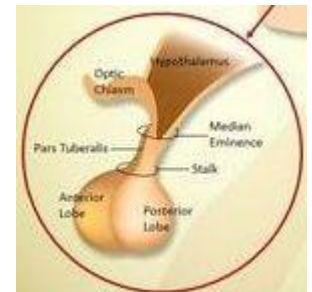
- → ACTH 14.5 pg/ml (Day 6) (φυσιολογικές τιμές ενηλίκων: 10-60 pg/ml),
- Synacthen test (Day 6,)
- Corticotropin-releasing hormone (CRH) test (Day 6, Na⁺=119mEq/l)

Synacthen Test

- Χρησιμοποιείται στη διερεύνηση της επινεφριδιακής ανεπάρκειας.
- Βασίζεται στις αρχές της φυσιολογικής λειτουργίας του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια.
- Αξιολογεί την ικανότητα του φλοιού των επινεφριδίων να παράγουν κορτιζόλη μετά από διέγερση με συνθετική ACTH.

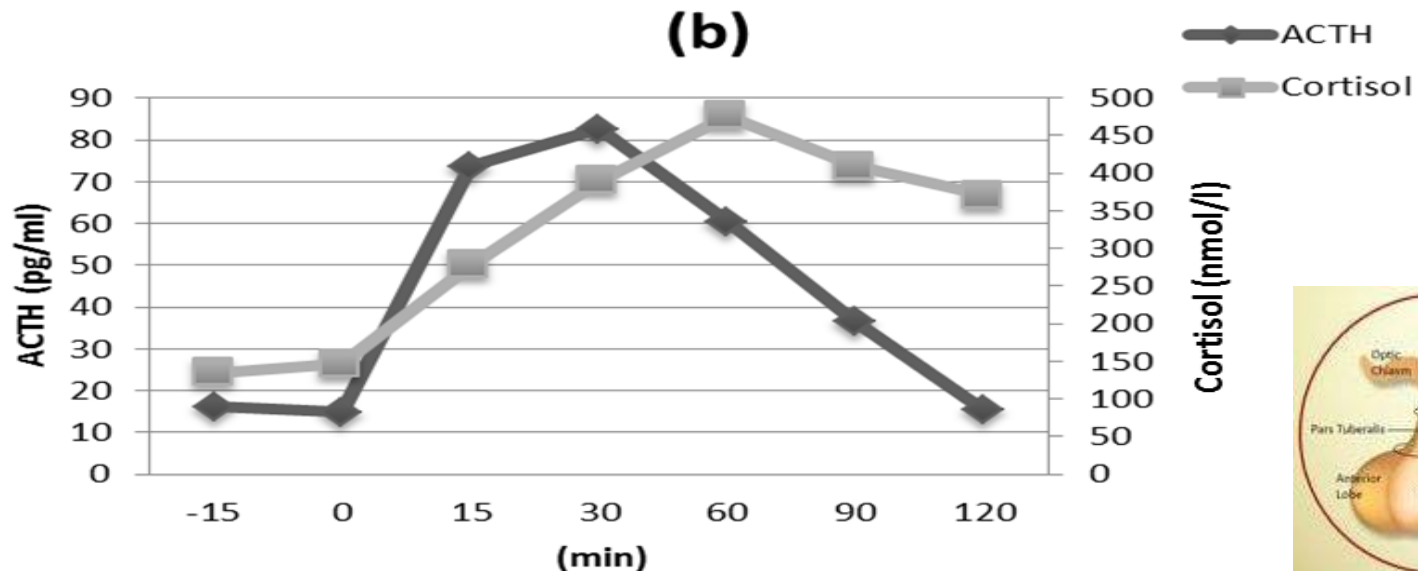


—◆— Cortisol



CRH test

- Χρησιμοποιείται και για τη διαφοροδιαγνωση της 1οπαθούς από την 2οπαθή επινεφριδιακή ανεπάρκεια
- Βασίζεται στις αρχές της φυσιολογικής λειτουργίας του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδια.
- Εκτιμά την ικανότητα του προσθίου λοβού της υπόφυσης να παράξει ACTH μετά από διέγερση με CRH.



Σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH)

- ADH 2,1 pcg/ml (Day 6) (Φυσιολογικές τιμές: 1-5 pcg/ml).
- Τιμή αντιδιουρητική ορμόνης εντός του εύρους των φυσιολογικών, αλλά αυξημένη για την αντίστοιχη τιμή Νατρίου στον ορό (119 mEq/l)

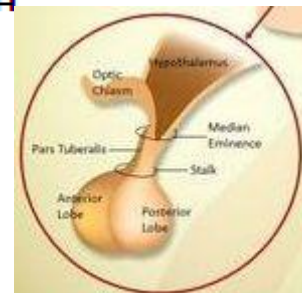
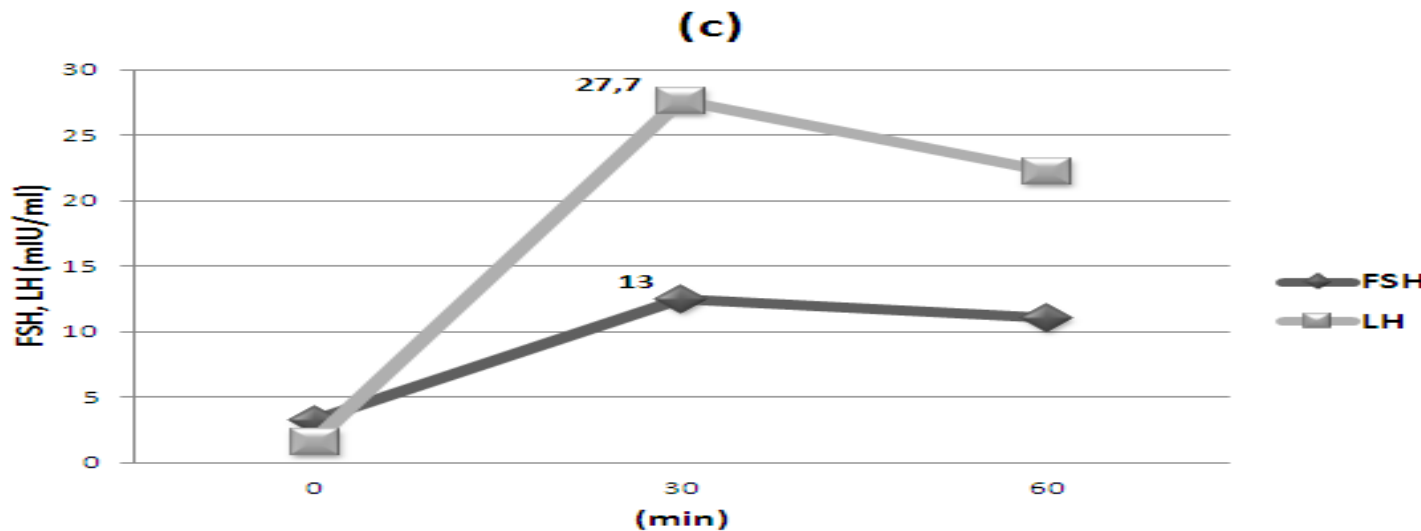
Πίνακας ορμονικών εξετάσεων

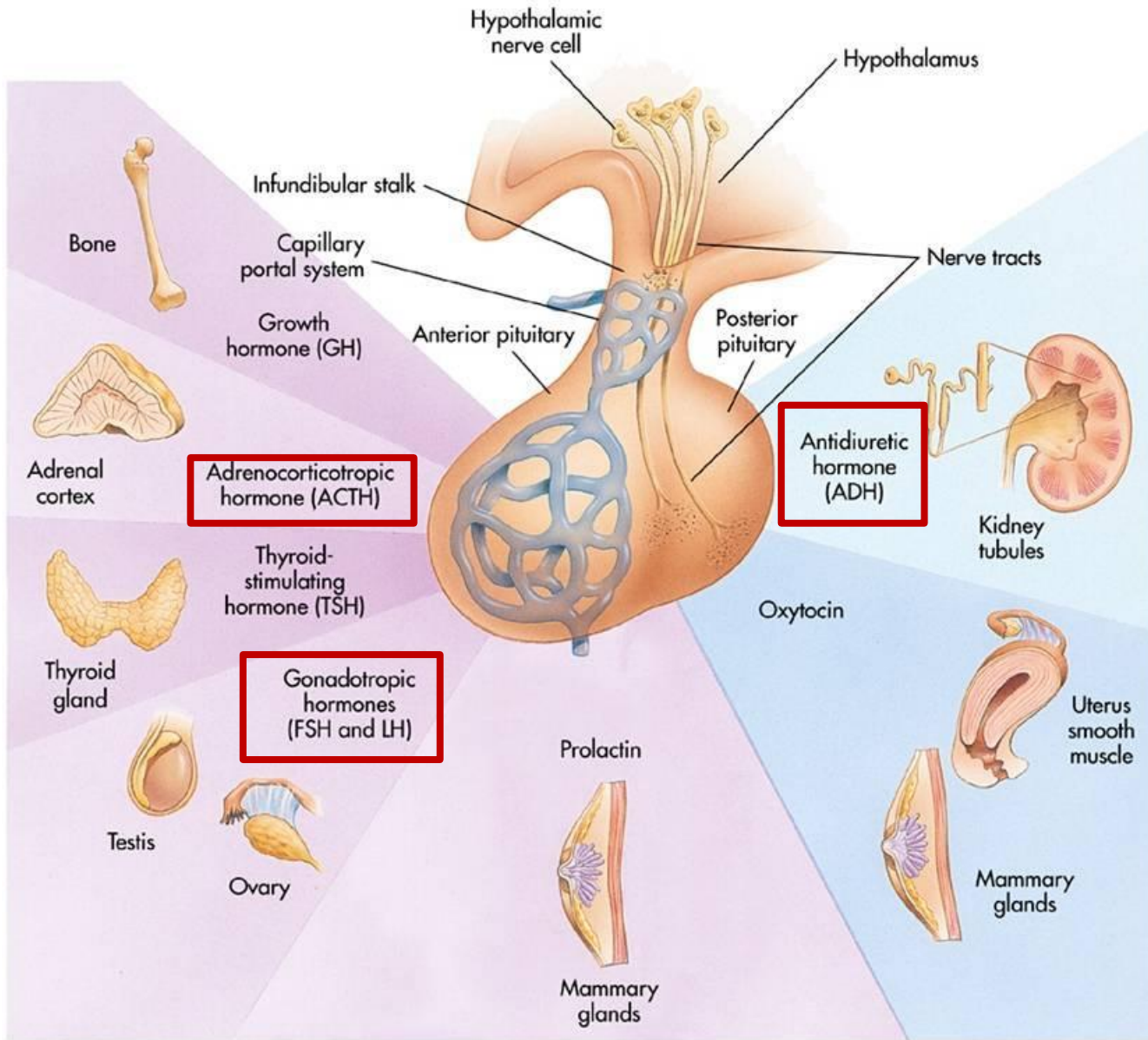
Variable	Reference Range Adults	Patient's Hormone Results
TSH (μIU/ml)	0.27-4.20	2.74
FT ₃ (pmol/l)	3.1-6.8	2.4
FT ₄ (pmol/l)	12.0-22.0	15.86
Cortisol (nmol/l)	171-536	87
ACTH (pg/ml)	10-60	14.5
FSH (mIU/ml)	1.5-12.4	3.3
LH (mIU/ml)	1.7-8.6	1.7
Testosterone (nmol/l)	8.64-29.0	0.09
ADH (pcg/ml)	1-5	2,1

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

GnRH stimulation test

- Επίπεδα τεστοστερόνης = 0,09 nmol/l << συγκριτικά με υγιείς ηλικιωμένους άνδρες⁴.
- Όγκος όρχεων = 16 ml
- Εκτιμά την ικανότητα του προσθίου λοβού της υπόφυσης να παράξει FSH και LH μετά από διέγερση με GnRH.





From Thibodeau GA, Patton KT: *The human body in health and disease*, ed 3, St. Louis, 2002, Mosby.

Copyright © 2004, 2000, Mosby, Inc. All Rights Reserved.

MRI scan Υποθαλάμου - Υπόφυσης



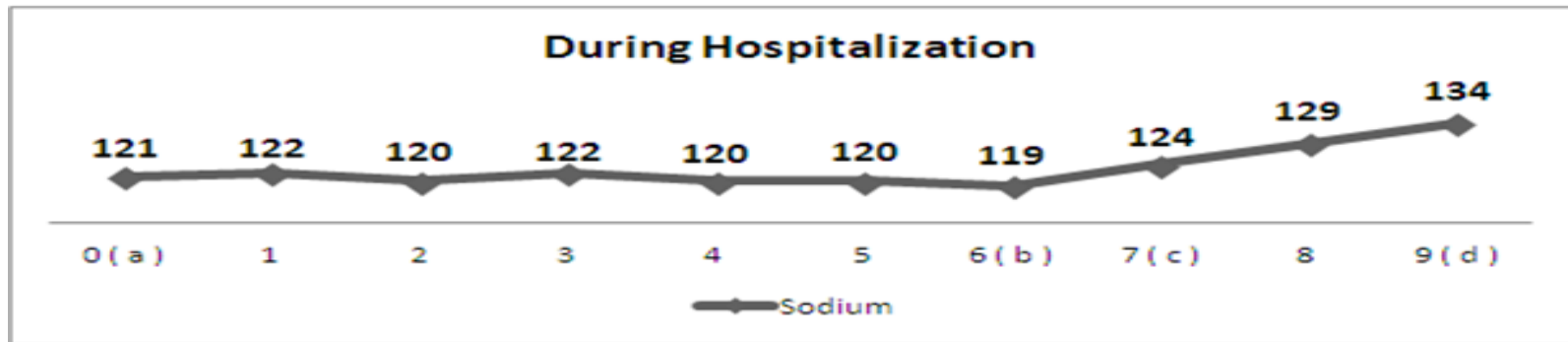
Διόγκωση του αδένα της υπόφυσης, χωρίς παρουσία αδενώματος. Έκτοπη θέση του οπισθίου λοβού στην περιοχή του μίσχου της υπόφυσης.

Θεραπευτική παρέμβαση

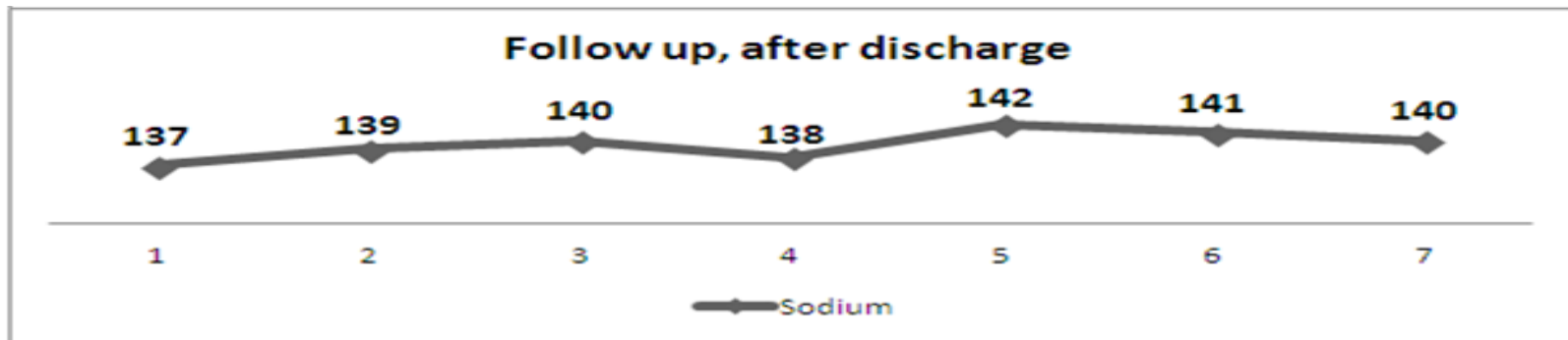
Υδροκορτιζόνη p.os (10 mg s:1x2),

Νορμαλοποίηση των επιπέδων Na^+ σε 3 ημέρες

Άμεση κλινική βελτίωση του ασθενή



Follow-up



Υπονατριαιμία

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

Υποσμωτική Ευογκαιμική Υπονατριαιμία

- Υποθυρεοειδισμός
- Υπονατριαιμία προκαλούμενη από φάρμακα
- Επινεφριδιακή ανεπάρκεια
- Σύνδρομο Απρόσφορης 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.

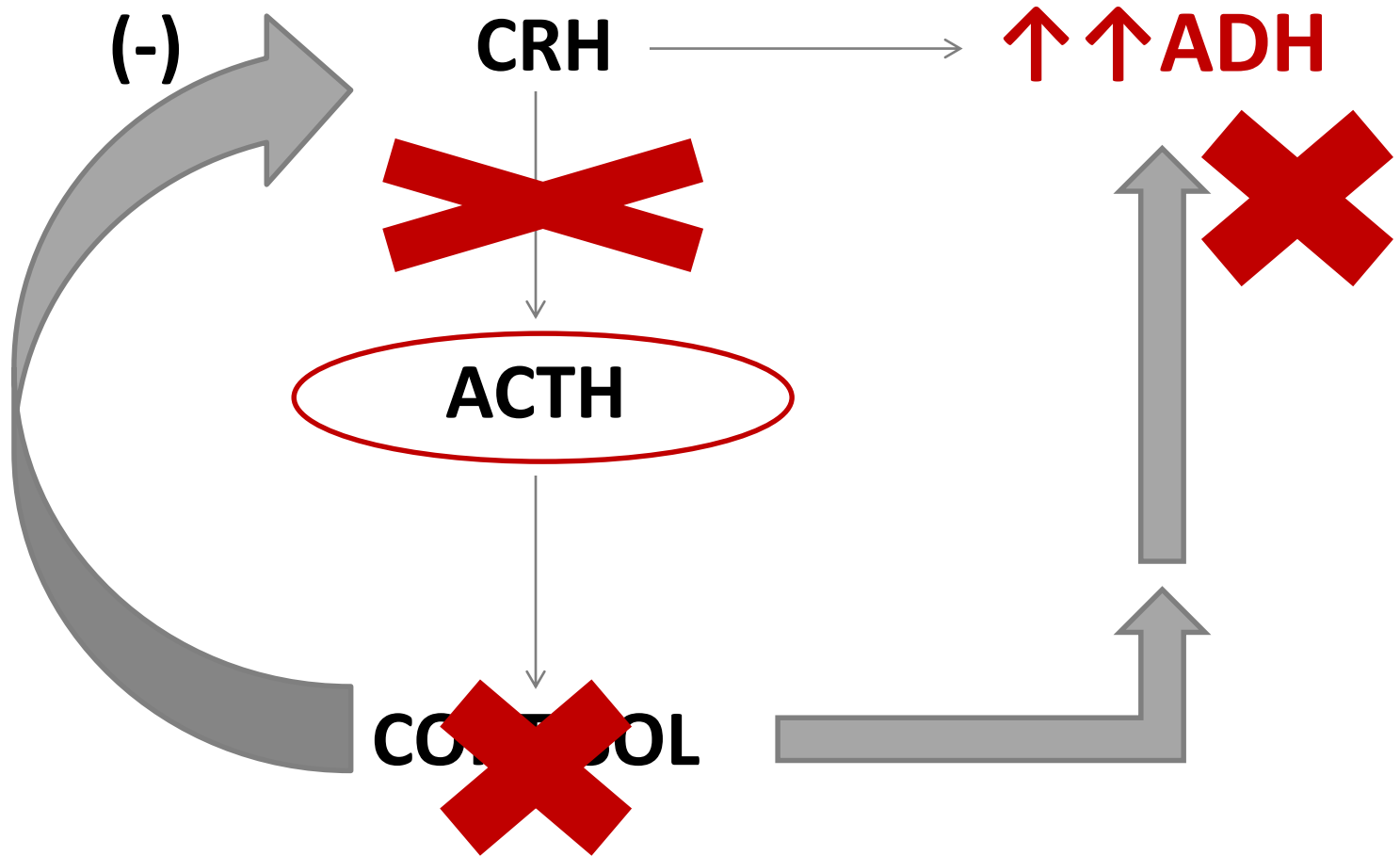
- Θήλυ φύλο
- Προχωρημένη ηλικία

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

Υπονατρίαμια και επινεφριδιακή ανεπάρκεια



Υπονατριαιμία και επινεφριδιακή ανεπάρκεια

- Δεν είναι τόσο σπάνια όσο νομίζουμε
- 185 ασθενείς με υπονατριαιμία
- 139 συγκέντρωσαν τις απαραίτητες πληροφορίες
- 28 υποοσμωτική ευογκαιμική υπονατριαιμία οφειλόμενη σε κεντρική επινεφριδιακή ανεπάρκεια
- 25 εξ αυτών πρώτη διάγνωση με το επεισόδιο της υπονατριαιμίας
- 12 εξ αυτών είχαν ξανανοσηλευτεί με υπονατριαιμία και δεν είχε τεθεί η διάγνωση

Διαφορική Διάγνωση

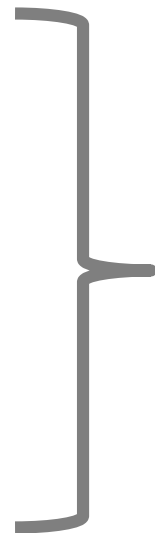
- Φυσιολογική θυρεοειδική λειτουργία
- Φάρμακα? Σιταλοπράμη → άμεση διακοπή
- Χωρίς σημεία ανάκαμψης του Na μετά από 6 ημέρες

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.

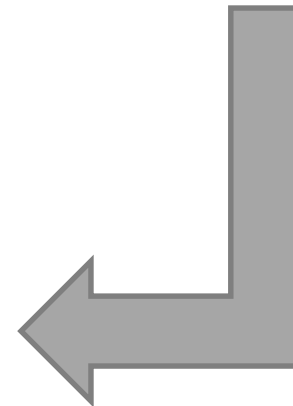
Διαφορική Διάγνωση

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



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??



OPEN

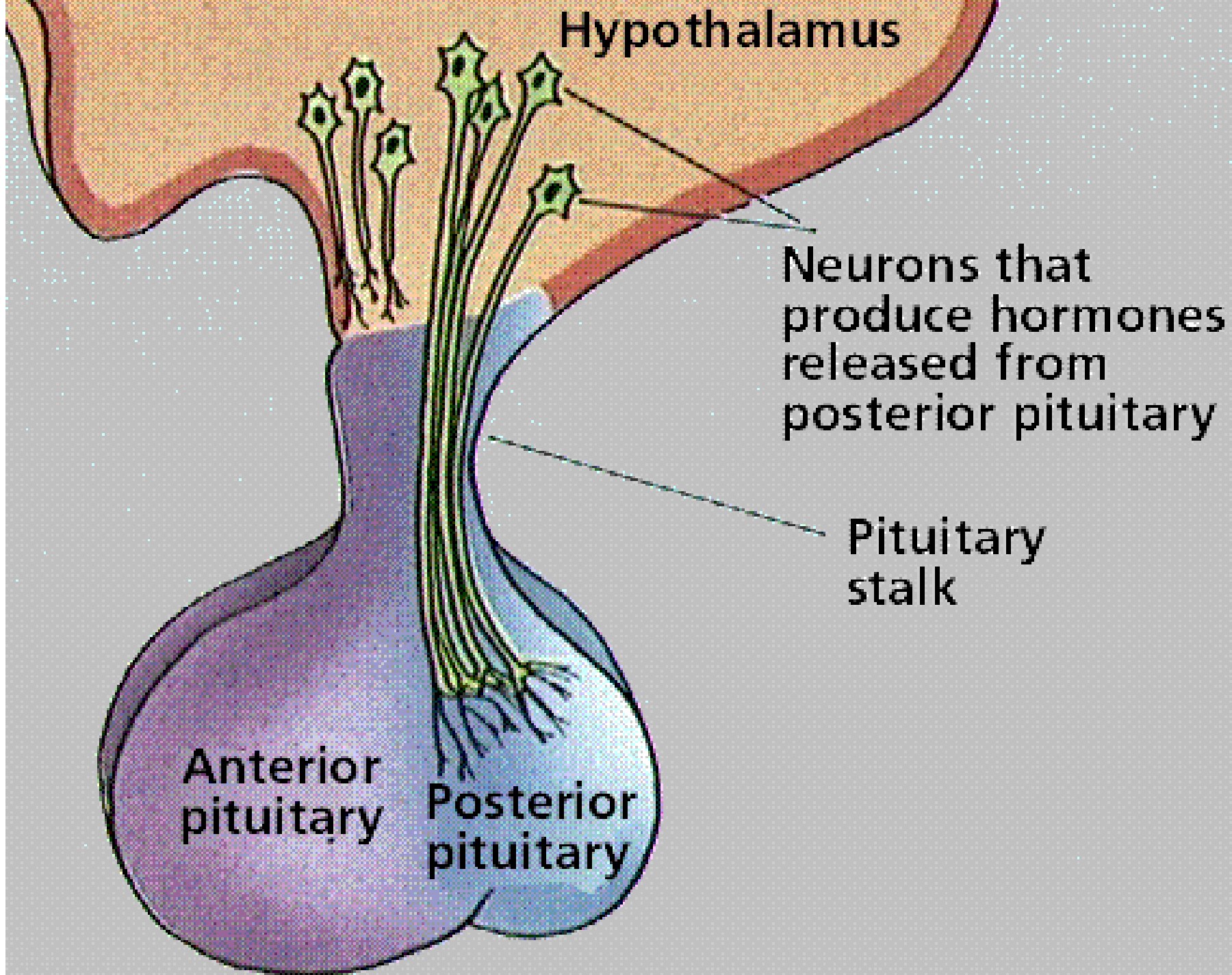
Patient With Severe Hyponatremia Caused by Adrenal Insufficiency Due to Ectopic Posterior Pituitary Lobe and Miscommunication Between Hypothalamus and Pituitary

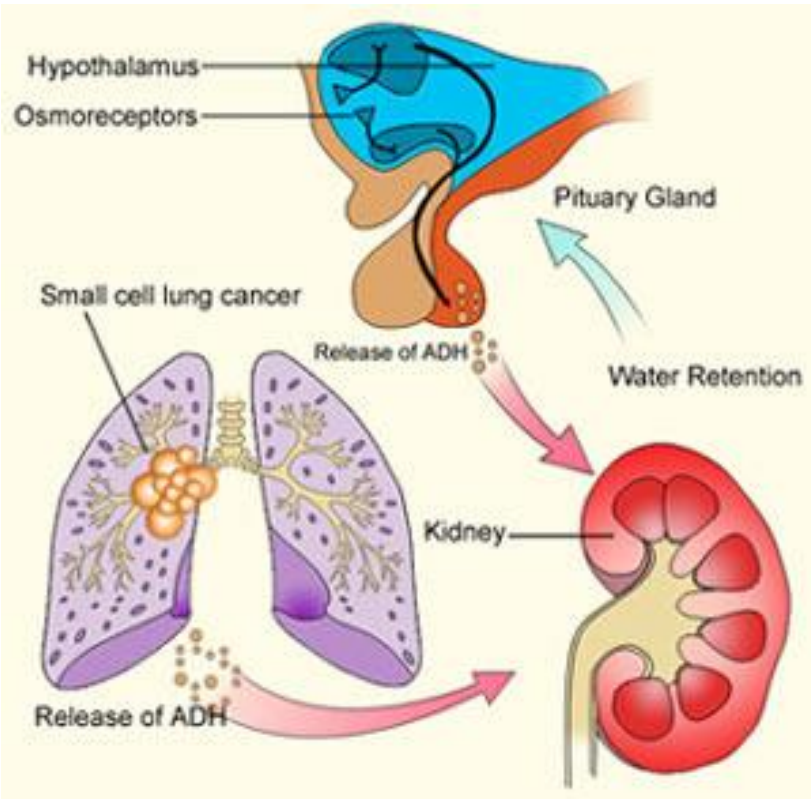
A Case Report

Maria Grammatiki, MD, MSc, Eleni Rapti, MD, Athanasios C. Mousiolis, MD, MSc, Maria Yavropoulou, MD, MSc, PhD, Spyridon Karras, MD, PhD, Afroditi Tsona, MD, PhD, Michalis Daniilidis, MD, PhD, John Yovos, MD, PhD, and Kalliopi Kotsa, MD, M Med Sci, PhD

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 ωσμωυποδοχείς 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

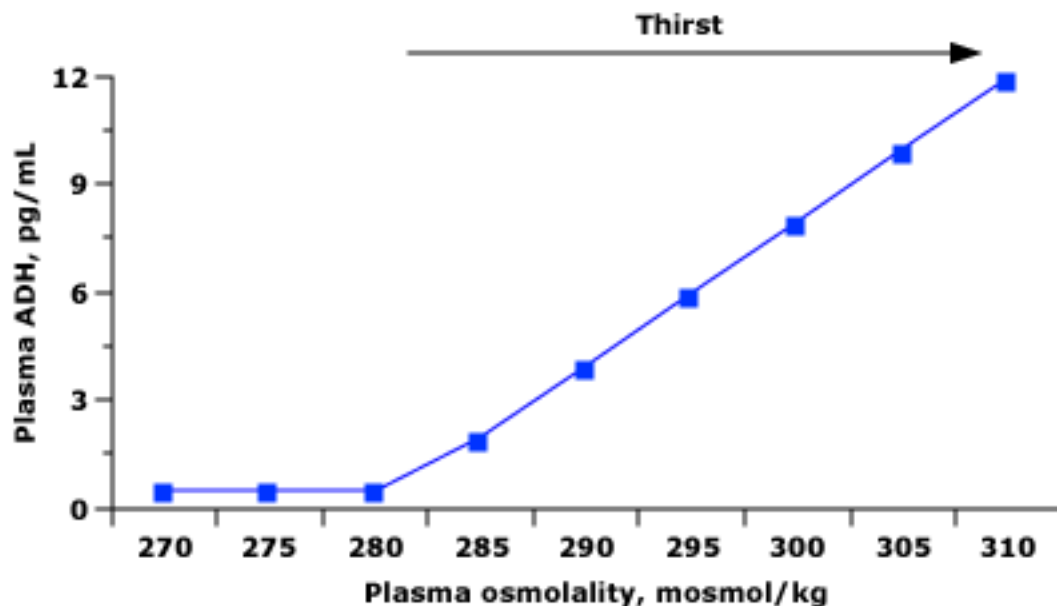
- Υπο-οσμωτική δράση
 - Η ADH δρα στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο και στο αθροιστικό σωληνάριο αυξάνοντας τη διαπερατότητα στο ύδωρ.
 - Μειώνει την έκκριση ύδατος στα ούρα
 - Μειώνει τον όγκο των ούρων
 - Αυξάνει τη συμπύκνωση των ούρων
- Επίδραση στην αρτηριακή πίεση
 - Αγγειοσυστολή αρτηριολίων
 - Αυξάνει 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 σωληνάρια. 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 $< 275 \text{ mOsm/kg}$. Η μείωση της AVP οδηγεί σε αύξηση της έκκρισης ύδατος και στην απέκκριση αραιών ούρων με ωσμωτικότητα $40\text{-}100 \text{ mOsm/kg}$.
- 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 $8\text{-}10\%$ 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.

Σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης

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

Ταξινόμηση - Τύπος A SIADH

- Η πιο συχνή μορφή. Συμβαίνει στο 60–70%.
- Χαρακτηριστικά, οι ασθενείς με SIADH τύπου A εμφανίζουν απρόσφορη έκκριση AVP με απώλεια της γραμμικής σχέσης μεταξύ ωσμωτικότητας πλάσματος και AVP πλάσματος.
- Ο τύπος A 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 .
- Ο τύπος A είναι χαρακτηριστικός στους ρινοφαρυγγικούς όγκους, οι οποίοι είναι επίσης θετικοί για 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 υπονατρίαμια.
- Μελέτες έχουν αποδείξει ότι στο τύπο A του SIADH το αίσθημα της δίψας γίνεται αντιληπτό σε επίπεδα ωσμωτικότητας χαμηλότερα από ότι φυσιολογικά.

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.

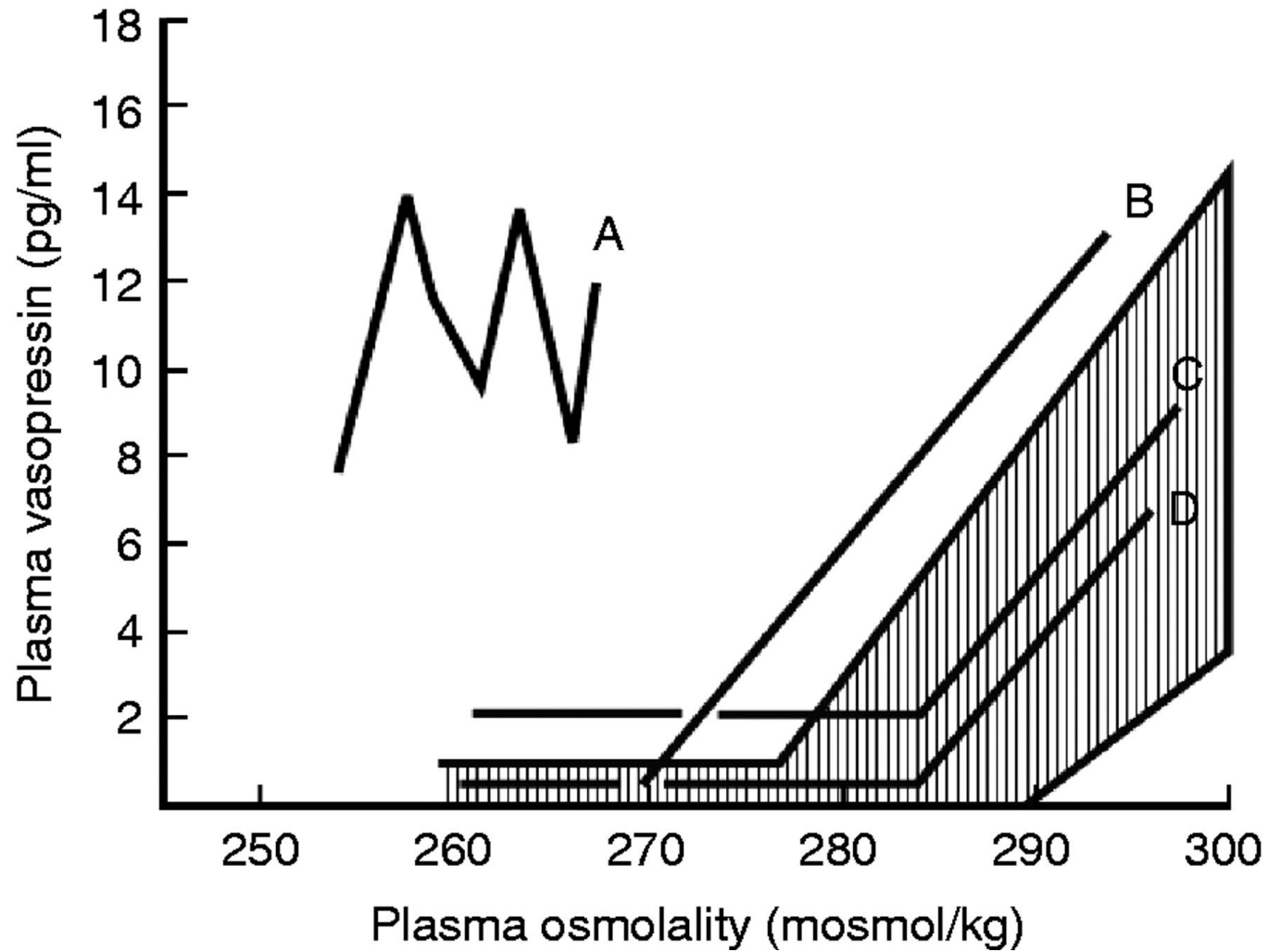
Type C SIADH

- 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.

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



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

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, sulfonyleureas, 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.

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 $>55\%$

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 υπονατρίαμια).

Hypertonic saline

- Αν ο ασθενής κατέστη συμπτωματικός λόγω ταχείας μείωσης της συγκέντρωσης νατρίου, η θεραπεία με υπέρτονο διάλυμα θα πρέπει να εξετάζεται.

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 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 στέρση 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.

ευχαριστώ