

PATOLOGIA GENERALE 2, LEZIONE 7

Prof: Corsonello-5/10/2023 Autori: Carmine Buffone & Azzurra Mandolito – Revisionatore: Sofia De Bei

Le alterazioni ipotoniche dei liquidi si manifestano quando l'osmolalità del LEC è inferiore al normale (inferiore a 280 mOsm). Tra le cause più comuni figurano la carenza di sodio (iponatriemia) e l'eccesso di acqua libera (intossicazione idrica) nell'organismo. Entrambe le cause portano all'iperidratazione cellulare (edema cellulare) e al rigonfiamento delle cellule quando l'acqua si trasferisce all'interno delle cellule stesse, dove la pressione osmotica è maggiore, determinandone l'incapacità di de/ripolarizzare la loro membrana, provocando in alcuni tipi cellulari complicanze ancora peggiori. Con l'iponatriemia, il volume plasmatico diminuisce, comportando sintomi di ipovolemia. L'eccesso di acqua libera, invece, determina un aumento del volume plasmatico circolante ed espansione del volume extracellulare con conseguente comparsa di sintomi di ipervolemia quali edema ed insufficienza cardiaca.

CAUSE E CONSEGUENZE DEGLI SQUILIBRI IPOTONICI			
FATTORE CAUSALE	MECCANISMO	EFFETTI SUL LEC	EFFETTI SUL LIC
Diminuzione del sodio (iponatriemia)	Assunzione inadeguata Ipoaldosteronismo Terapia diuretica eccessiva Furosemide Acido etacrinico Tiazidici	Contrazione del volume extracellulare e ipovolemia (possono non verificarsi in caso di eccesso idrico)	Aumento dell'acqua intracellulare, edema Rigonfiamento delle cellule cerebrali, irritabilità, depressione, stato confusionale Edema cellulare sistemico con debolezza, anoressia, nausea e diarrea Edema (vedi sopra)
Eccesso idrico	Assunzione eccessiva di acqua pura Somministrazione eccessiva di soluzioni ipotoniche per via endovenosa Assunzione di acqua per compensare la perdita di liquido ipotonico Enterocolismi con acqua di rubinetto Polidipsia psicogena Ritenzione idrica renale Sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH)	Espansione del volume extracellulare e ipervolemia (possono non verificarsi se il liquido è imprigionato nello spazio intracellulare)	
Altri fattori	Disidratazione isotonica trattata con D ₅ W per via endovenosa; il glucosio in D ₅ W viene metabolizzato ad acqua, contribuendo all'iponatriemia Sindrome nefrosica Cirrosi Insufficienza cardiaca	Iperovolemia o ipovolemia	Edema (vedi sopra)

D₅W, soluzione al 5% di destrosio in acqua; LEC, liquido extracellulare; LIC, liquido intracellulare.

Le cause e le conseguenze degli squilibri ipotonici sono di sopra riportate e di seguito riassunte.

La riduzione del sodio può essere dovuta ad:

- una sua assunzione inadeguata tramite la dieta (sebbene questa non sia una delle cause più determinanti di questo problema),
- ipoaldosteronismo, ossia una ridotta produzione di aldosterone (può essere dovuto all'assunzione di farmaci diuretici risparmiatori di potassio e farmaci antialdosteronici responsabili di un blocco della funzione dell'aldosterone con possibile iponatriemia come conseguenza),
- terapia diuretica che causa natriuresi con eccessiva perdita di sodio nelle urine. Tale terapia può essere a base di furosemide (Lasix), torasemide, acido etacrinico (oggi poco utilizzato) e diuretici tiazidici (importanti perché si trovano spesso nelle terapie anti ipertensive pur in assenza di grandi

segni di insufficienza cardiaca, come l'idroclorotiazide associato ad ACE inibitori e sartani in combinazioni fisse, che i pazienti assumono per un lungo periodo di tempo).

Gli effetti di questi meccanismi sul LEC sono una contrazione del volume extracellulare a causa dell'eliminazione di sodio dal LEC e ipovolemia (che possono non verificarsi in caso di eccesso idrico). Nel LIC vi è un aumento dell'acqua intracellulare con edema, rigonfiamento dei neuroni e alterazioni ad essi associate che provocano irritabilità, depressione, stato confusionale. Anche gli eritrociti possono gonfiarsi fino a rompersi e determinare emolisi in casi di iponatriemia severa. Può esserci anche edema cellulare sistemico con sintomi quali debolezza, anoressia, nausea e diarrea.

Nelle iponatriemie diluzionali il sodio viene diluito da un eccesso idrico di acqua. Possono esserci cause iatrogene (dovute a farmaci) come la somministrazione eccessiva di soluzioni ipotoniche per via endovenosa o l'assunzione eccessiva di acqua per compensare la perdita di liquidi. Si ricordano anche enterocismi, polidipsia psicogena, ritenzione idrica renale e Sindrome da Inappropriata Secrezione di Ormone Antidiuretico (SIADH: una condizione di eccessivo rilascio di ADH che diluisce i livelli di sodio causando iponatriemia).

Gli effetti di ciò causano nel LEC un'espansione del volume extracellulare e ipervolemia (possono non verificarsi se il liquido è imprigionato nello spazio intracellulare). Gli effetti sul LIC sono quelli già descritti.

Alti fattori che causano ipotonicità con riduzione dei livelli di sodio, sono la disidratazione isotonica trattata con destrosio per via endovenosa, poiché il glucosio in destrosio viene metabolizzato ad acqua (acqua metabolica), contribuendo all'iponatriemia, ma anche insufficienza cardiaca, sindrome nefrosica (a causa di proteinuria e quindi fuoriuscita di proteine con le urine) e cirrosi epatica (a causa di una deplezione del patrimonio proteico dell'organismo che riguarda in particolar modo l'albumina)

Gli effetti sul LEC sono ipervolemia o ipovolemia, ad esempio nel caso dell'insufficienza cardiaca ci sono quadri ipervolemici con dilatazione delle camere cardiache, edema ecc, mentre nella sindrome nefrosica e cirrosi abbiamo ipotensione legata alla presenza di ipovolemia. Nel LIC le manifestazioni sono le medesime già descritte.

Tutte le cause producono l'iperidratazione cellulare e quindi un eccesso nell'ingresso di acqua nelle cellule che ne determina un maggiore rigonfiamento con distensione delle membrane, responsabile di gravi alterazioni strutturali e funzionali che riguardano oltre i canali di regolazione del sodio e potassio, anche l'ATPasi sodio potassio e una serie di strutture che distese perdono funzionalità fino ad arrivare a una situazione di distruzione della cellula (es: globulo rosso).

IPONATRIEMIA: L'iponatriemia si sviluppa quando la concentrazione sierica di sodio diminuisce fino a meno di 135 mEq/L. Si tratta del disturbo elettrolitico più comune nei pazienti ospedalizzati. L'iponatriemia può essere dovuta alla perdita di sodio, a un apporto di sodio inadeguato o alla diluizione del sodio nell'organismo. Le sindromi cliniche che possono causare iponatriemia comprendono SIADH (eccesso di ADH) e quelle sodiche che provocano ipo-osmolalità, con conseguente spostamento dell'acqua all'interno delle cellule e rigonfiamento cellulare. L'eccesso di ADH blocca il meccanismo di riassorbimento del sodio a livello tubulare distale. Si deve quindi modificare il rapporto fra le entrate di liquidi nell'organismo e le perdite che questa condizione determina con ad esempio restrizione idrica. Le carenze di sodio possono anche essere causate da diuretici e da perdite extrarenali, per esempio dovute a vomito, diarrea, aspirazione gastrointestinale o ustioni. Un apporto inadeguato di sodio con la dieta è raro, ma può

verificarsi negli individui che seguono regimi alimentari iposodici, in particolare tra coloro che assumono diuretici.

FISIOPATOLOGIA IPONATRIEMIA: Dal punto di vista fisiopatologico, l'iponatriemia può causare alterazioni ipotoniche o ipertoniche. Nei casi di insufficienza renale oligurica acuta, insufficienza cardiaca congestizia grave o cirrosi, l'escrezione renale dell'acqua risulta compromessa. Il livello di acqua eccede l'aumento del livello di sodio, con conseguente iponatriemia ipotonica. L'iponatriemia ipertonica insorge con lo spostamento dell'acqua dal LIC al LEC, come avviene nei casi di iperglicemia, iperlipidemia e iperproteinemia. Il passaggio di liquido osmotico al LEC diluisce a sua volta la concentrazione di sodio e di altri elettroliti.

MANIFESTAZIONI CLINICHE: Il rigonfiamento cellulare e le carenze di sodio intracellulare alterano la normale capacità di depolarizzazione e ripolarizzazione delle cellule. Tra le alterazioni neurologiche tipiche dell'iponatriemia, figura la letargia, cefalee, stato confusionale, apprensione, crisi convulsive e coma. La perdita di sodio pura può essere accompagnata da una perdita di LEC, che causa ipovolemia con sintomi di ipotensione, tachicardia e diminuzione dell'escrezione di urina. L'iponatriemia diluzionale è accompagnata da un aumento ponderale, edema, ascite e distensione delle vene giugulari. L'edema cerebrale con aumento della pressione endocranica può essere una complicanza fatale dell'iponatriemia ipervolemica.

L'iponatriemia diluzionale è una diminuzione della concentrazione sierica di sodio causata da un eccesso di acqua rispetto al soluto (può essere causata per es. con la somministrazione di mannitolo, ossia un farmaco diuretico osmotico che può determinare alterazioni di questo tipo). L'iponatriemia diluzionale può causare edema cerebrale (che può sfociare in ipossiemia cerebrale e crisi convulsive), distensione delle giugulari, ascite, incremento di peso. L'integrazione dei liquidi persi con la somministrazione di una soluzione al 5% di destrosio in acqua per via endovenosa può anche essa causare iponatriemia diluzionale e deve essere effettuata con estrema cautela perché, una volta metabolizzato, il glucosio resta in soluzione ipotonica con effetto diluente. Se si cerca di correggere in un paziente una condizione di alterazione ipertonica con soluzione fisiologica di tipo ipotonico, come ad esempio soluzione ipotonica 0,85% che è pari alla meta della soluzione fisiologica, si può determinare una diluizione a tal punto che se stiamo correggendo ipernatriemia, ci si potrebbe trovare di fronte a iponatriemia e ipovolemia che possono sviluppare insufficienza cardiaca da sovraccarico.

L'iponatriemia può causare alterazioni ipotoniche o ipertoniche. Nei casi di insufficienza renale oligurica acuta, insufficienza cardiaca congestizia grave o cirrosi, l'escrezione renale dell'acqua risulta compromessa. I livelli di acqua corporea totale e sodio aumentano, ma l'aumento dell'acqua eccede la capacità dell'organismo di aumentare corrispondentemente i livelli di sodio, generando iponatriemia ipertonica. L'iponatriemia ipertonica insorge invece nei pazienti diabetici con iperglicemia, dove lo spostamento dell'acqua dal LIC al LEC determina un effetto di diluizione e riduzione della concentrazione di sodio e altri elettroliti.

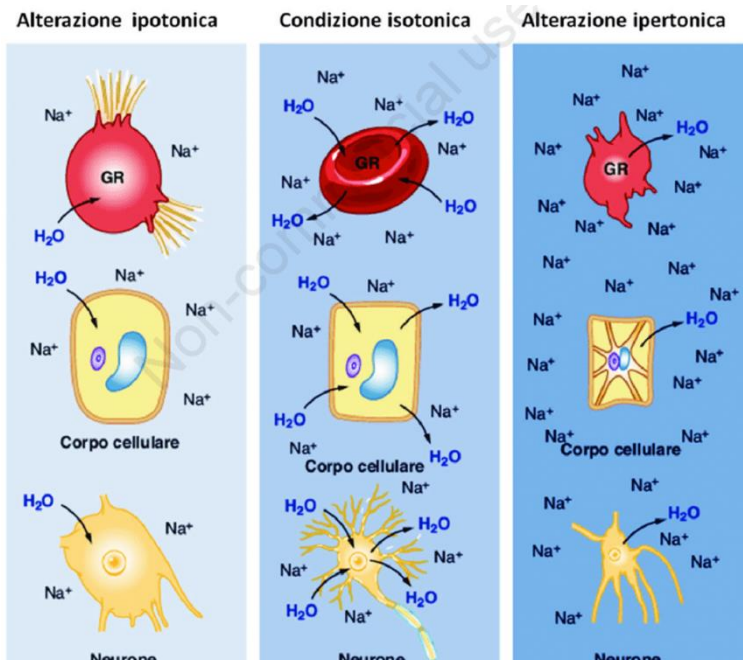
I sintomi sono legati al danno cellulare e alla difficoltosa de/ripolarizzazione delle cellule. Nell'iponatriemia sotto 120 mmol/L di sodio il paziente è in coma/stato confusionale e non è in grado di fornire informazioni concrete.

L'iponatriemia (concentrazione sierica di sodio < 135 mmol/L) e l'iponatriemia grave (concentrazione sierica di sodio < 120 mmol) sono le anomalie elettrolitiche più comuni tra i soggetti ospedalizzati e si associano a un grave rischio di mortalità.

La terapia si basa essenzialmente sulla restrizione idrica, terapia diuretica ed integrazione di sodio. L'uso di diuretici tiazidici causa iponatriemia che può verificarsi entro 2 settimane dall'inizio del trattamento. L'iponatriemia post-operatoria è dovuta alla somministrazione di fluidi ipotonici e alla disregolazione della secrezione di ormone ADH (arginina-vasopressina). Il trattamento basato su restrizione idrica, terapia diuretica, integrazione di sodio e somministrazione di urea è efficace nei casi meno gravi. Una soluzione ipertonica di cloruro di sodio non è generalmente pericolosa nei casi di iponatriemia acuta. Gli antagonisti dei recettori dell'ADH (vaptani) rappresentano una terapia efficace che può agire aumentando l'afflusso ematico al rene, con maggiore formazione di urina senza perdita di elettroliti (si usa in iponatriemie ipervolemiche). I vaptani sono controindicati nei casi di iponatriemia ipovolemica. Il monitoraggio frequente, con attenzione anche ai sintomi più lievi, e il trattamento tempestivo migliorano l'esito clinico.

Nei pazienti con SIADH se si somministrano dosi di diuretico non elevate (diuretici dell'ansa), si ottiene una perdita d'acqua nettamente superiore a quella di sodio. Quindi, quando si usa in fase acuta di iponatriemia riduzionale la restrizione idrica, e contemporaneamente a questa vengono somministrate basse dosi di diuretici dell'ansa (furosemide), si ottiene un maggiore equilibrio tra livelli di acqua che si abbassano e quelli di sodio. L'utilizzo di soluzioni ipertoniche di sodio in iponatriemie acute va riservata a quelle condizioni in cui non c'è il sospetto di una forma riduzionale con ipovolemia. La somministrazione con cloruro di sodio con soluzioni ipertoniche deve essere eseguita con estrema cautela e molto lentamente perché la variazione dell'osmolarità generata dal sodio ha effetti importanti sul sistema nervoso, per cui se si ha una correzione troppo rapida, il risultato finale può essere un danno alla mielina con demielinizzazione

ECCESSO IDRICO:



Non è frequente. Quando l'organismo funziona normalmente, è praticamente impossibile che si verifichi un eccesso di acqua corporea totale poiché l'equilibrio idrico è mantenuto dai reni. Tuttavia, alcuni individui con patologie psichiche che assumono acqua in maniera compulsiva, possono sviluppare un'intossicazione d'acqua. Anche l'esercizio intensivo, con reintegro di grandi volumi di acqua priva di elettroliti, può causare iperidratazione. Tra le condizioni cliniche che possono accelerare l'eccesso idrico figurano l'insufficienza renale grave (con conseguente dialisi che comporta

anche l'eliminazione di soluti oltre all'acqua in eccesso), l'insufficienza cardiaca congestizia grave e la cirrosi. La diminuzione della formazione di urina conseguente a patologie renali o a un minore afflusso ematico al rene contribuisce all'eccesso idrico. L'effetto complessivo è la diluizione di LEC con conseguente spostamento di acqua nello spazio intracellulare per osmosi. La SIADH, nota anche come disregolazione della vasopressina, aumenta la ritenzione idrica in quanto i livelli di ADH sono elevati. L'eccesso idrico è solitamente associato a iponatriemia. Il primo approccio da effettuare è una moderata restrizione idrica. Dove ci sono segni neurologici gravi che devono essere

corretti o pazienti con segni di ipovolemia, la somministrazione lenta di soluzioni ipertoniche rappresenta l'elemento cardine fondamentale.

I sintomi da eccesso idrico sono correlati alla velocità con la quale è avvenuta l'assunzione di acqua. Un eccesso acuto può causare edema cerebrale accompagnato da stato confusionale e convulsioni. Debolezza, nausea, spasmi muscolari, cefalee e aumento ponderale sono sintomi comuni di un accumulo idrico cronico. È possibile ridurre la concentrazione sierica di sodio, ma questo può accadere anche con una carenza di sodio.

SUMMARY: L'alterazione ipotonica causa diminuzione della concentrazione di sodio nel LEC e determina un'attrazione osmotica dell'acqua che parte dal LIC, con rigonfiamento e possibile rottura delle cellule.

EQUILIBRIO DI POTASSIO, CALCIO, FOSFATO E MAGNESIO

Caso clinico: Una donna di 35 anni arriva in ospedale lamentando sintomi quali: nausea, vomito e debolezza muscolare, già da diversi giorni. Prima di questo episodio spiacevole di malessere, la paziente si alimentava in maniera regolare e la sua storia clinica non presentava eventi particolarmente importanti, fatta eccezione per una pregressa diagnosi di **nefrolitiasi** (calcoli renali, delle vie urinarie), non prende né farmaci né diuretici né lassativi, tuttavia è fumatrice. Arrivata in ospedale, si ottiene il seguente prospetto: La pressione sanguigna era di 108/88 mm Hg, la frequenza cardiaca era di 110 battiti al minuto; la respirazione non era faticosa, e non aveva febbre. L'esame del torace e del sistema cardiovascolare era normale. La forza muscolare inizialmente era considerata modestamente ridotta, con un punteggio di 3 su 5. I risultati dei test di laboratorio iniziali erano i seguenti: conteggio differenziale del sangue normale; sodio, 137 mmol per litro; potassio, 1,6 mmol per litro (Valore normale= (3,5)-(5-5,5)mmol/L);, cloruro, 108 mmol per litro; bicarbonato 16 mmol per litro (bassi); gap anionico, 13; azoto ureico nel sangue, 10 mg per decilitro; creatinina, 0,8 mg per decilitro; pH del sangue arterioso, 7,32 (basso poiché dovrebbe stare a 7,4); e pressione parziale di anidride carbonica, 25 mm Hg (la paziente sta iperventilando, ovvero sta abbassando i livelli di anidride carbonica, poiché il suo pH è a 7,32, quindi in una condizione di acidosi metabolica, e le basi/i bicarbonati che per poter tamponare questa acidosi dovrebbero essere trattiene dal rene, ancora non sono rientrati nella norma. Nell'analisi delle urine, il pH delle urine era di 7,5, la densità specifica era di 1,005, senza leucociti, proteine, sangue o nitriti. L'elettrocardiogramma ha rivelato onde U prominenti, che indicano ipopotassiemia. La nefrocalcinosi è stata confermata mediante ecografia renale e pielografia intravenosa.

La paziente va trattata con la reintegrazione del potassio in maniera tempestiva poiché si è ad alto rischio di arresto cardiaco (problematiche nella ripolarizzazione a causa della mancanza del K⁺)

È stata trattata con potassio per via endovenosa (40 mmol per litro) in soluzione al 5% di glucosio e potassio per via orale (40 mmol). Ne è derivata una grave debolezza muscolare (grado 1 su 5), e un successivo esame del potassio nel plasma ha mostrato un livello di 1,2 mmol per litro, quindi un NETTO peggioramento. La paziente è stata ammessa in terapia intensiva per una stretta osservazione e per la correzione degli elettroliti. La somministrazione di potassio (replacement del potassio) è stata continuata per via endovenosa, questa volta 40-60 mmol di cloruro di potassio per litro in soluzione fisiologica, e il livello di potassio nel plasma è aumentato a 3,6 mmol per litro. La forza muscolare della paziente è rapidamente tornata alla normalità.

Valutazioni successive hanno confermato la diagnosi di acidosi tubulare renale distale ipokaliemica (tipo I). Alla dimissione dall'ospedale, le è stata prescritta una soluzione orale di 25 ml di citrato di

potassio e acido citrico da assumere quattro volte al giorno. In un appuntamento di follow-up due settimane dopo, la paziente non aveva sintomi e aveva elettroliti plasmatici normali.

Questo caso illustra una complicazione potenzialmente mortale che può derivare dalla somministrazione di soluzioni di glucosio per via endovenosa (nonostante la terapia di sostituzione del potassio) a pazienti con deplezione di potassio. L'aumento della secrezione di insulina dovuto al glucosio porta a una rapida stimolazione dell'assorbimento cellulare di potassio.

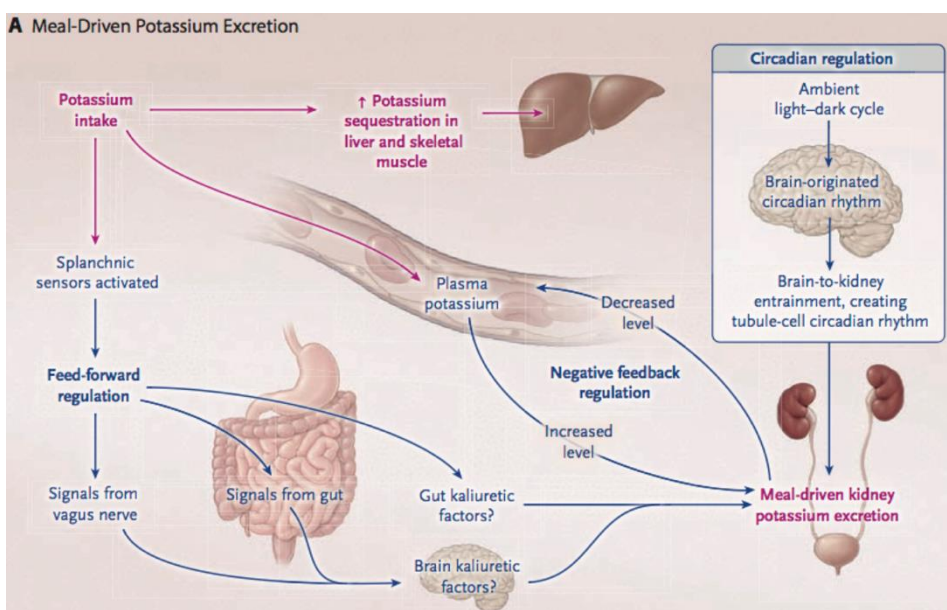
L'insulina è importante per il potassio, in quanto determina ingresso di potassio all'interno delle cellule.

Durante l'infusione di potassio con soluzione glucosata nel trattamento dell'ipokaliemia, possono svilupparsi aritmie cardiache potenzialmente fatali e peggioramento della debolezza muscolare. L'infusione di glucosio **riduce il livello di potassio** nel plasma sia nelle persone sane che in quelle con ipokaliemia, ma le complicazioni possono essere più gravi quando è presente l'ipokaliemia o la deplezione di potassio.

Questo testo mette in evidenza il rischio associato alla somministrazione di soluzioni di glucosio per via endovenosa a pazienti con bassi livelli di potassio nel sangue. Ecco alcune spiegazioni:

1. **Complicazioni della terapia con glucosio e potassio:** La somministrazione di glucosio per via endovenosa, anche quando si fornisce potassio in parallelo, può portare a una rapida riduzione dei livelli di potassio nel sangue. Questo può causare gravi aritmie cardiache e peggioramento della debolezza muscolare.
2. **Importanza della correzione del potassio:** La correzione della deplezione di potassio è essenziale per la salute del paziente, ma deve essere fatta con molta attenzione per evitare complicazioni potenzialmente pericolose.
3. **Raccomandazioni per la somministrazione di potassio:** Nel trattamento della deplezione di potassio, la somministrazione orale di potassio è raccomandata quando possibile. Se si usa la somministrazione di potassio per via endovenosa, dovrebbe essere fatta utilizzando soluzioni **prive di glucosio** per evitare paralisi neuromuscolari o aritmie cardiache.

POTASSIO



Il potassio (K^+) è il principale elettrolita intracellulare ed è presente nella maggior parte dei liquidi corporei. La concentrazione di K^+ nel LIC è pari a 150-160 mEq/L. La concentrazione nel LEC è di 3,5-5,0 mEq/L. Il contenuto totale di potassio nell'organismo è di circa 4000 mEq. La maggior parte di esso si

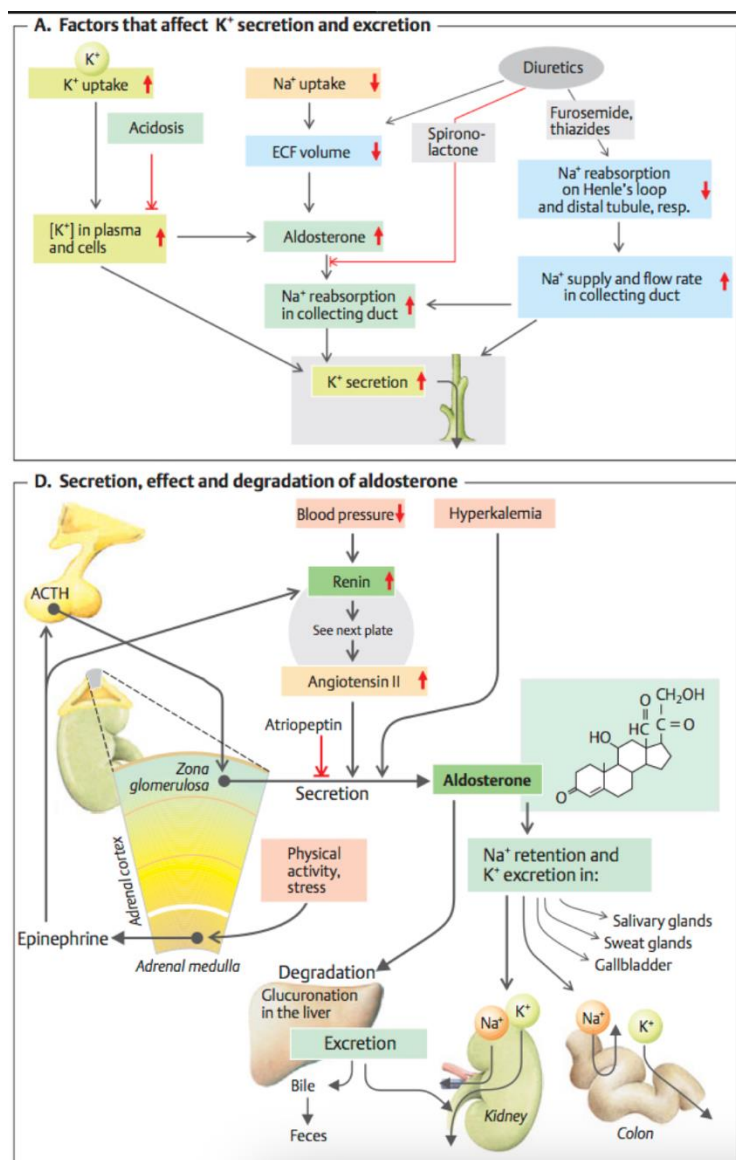
trova nelle cellule. L'apporto alimentare giornaliero di potassio è di 40-150 mEq/die, con una media di 1,5 mEq/Kg peso corporeo.

L'adattamento potassico è la capacità dell'organismo di adattarsi a un aumento dell'apporto di K^+ col passare del tempo. Un improvviso aumento del livello di K^+ può essere fatale, ma aumentando lentamente l'apporto di più di 120 mEq/die il rene può aumentare l'escrezione urinaria di K^+ e mantenere l'equilibrio della concentrazione di K^+ .

All'interno dell'organismo esistono meccanismi di regolazione così efficienti che i livelli di potassio vengono velocemente riequilibrati in assenza di patologie. Ciò che può rendere questa regolazione complessa è l'assunzione degli integratori (ad esempio) con alti livelli di potassio.

L'equilibrio del potassio è mantenuto mediante l'escrezione renale del K^+ assorbito dal tratto gastrointestinale.

Il K^+ assorbito attraverso l'alimentazione si porta rapidamente all'interno delle cellule. Tuttavia, la distribuzione di K^+ tra liquido intracellulare ed extracellulare è soggetta a fluttuazioni ed è influenzata da diversi fattori.



Aldosterone, insulina, adrenalina (stimolazione B-adrenergica) e alcalosi facilitano il passaggio di K^+ all'interno delle cellule.

La carenza di insulina, la carenza di aldosterone, l'acidosi e l'esercizio fisico intenso favoriscono il passaggio di K^+ all'esterno delle cellule.

Le beta cellule del pancreas percepiscono incrementi dei livelli di K^+ , così come il surrene. Le beta cellule rispondono con secrezione di insulina che agisce a livello del canale sodio-potassio (2 potassio entrano e 3 sodio escono).

Torniamo al caso clinico precedente: la paziente è leggermente ipotesa e leggermente tachicardica, si somministra potassio e glucosio e di conseguenza si attiva la risposta insulinica, la paziente ha anche un'acidosi e sta iperventilando. L'adrenalina, quindi, sta contribuendo a far entrare il potassio all'interno delle cellule.

È indispensabile conoscere il legame che intercorre tra i meccanismi di regolazione e ciò che vedremo clinicamente sul paziente, per poterlo curare in maniera appropriata!