

Due problemi, forse uno

DOTTOR WILLIAM CORDEDDU-DOTTOR GIACOMO ARGIOLAS



Tutto inizia con...

Una donna di 59 anni giunge in Pronto Soccorso per una sintomatologia caratterizzata da importante ipostenia dei quattro arti



Anamnesi patologica remota

Recente diagnosi di disturbo depressivo dell'umore

Nessun altro precedente patologico degno di nota

Terapia domiciliare

Sertralina 50 mg ½ cp/die

Anamnesi patologica prossima

La paziente ha presentato, nel corso degli ultimi mesi, una sintomatologia caratterizzata da ipostenia degli arti inferiori, parestesie e perdita di peso. I sintomi sono stati attribuiti al disturbo dell'umore recentemente diagnosticato e sarebbero parzialmente migliorati dopo l'inizio della terapia con Sertralina. La mattina del ricovero al risveglio la paziente non è riuscita ad alzarsi dal letto (riporta che « gambe e braccia non rispondevano») per cui è stato allertato il Servizio di Emergenza Territoriale 118 che ha provveduto al trasporto in ospedale.

Esame obiettivo in PS

Vigile, collaborante, orientata T/S

PA 120/60 FC 78 bpm TC 36.9°C spO2 97% in aria ambiente

EO cardiaco: toni ritmici normofrequenti, pause libere

EO polmonare: MV ridotto bilateralmente alle basi

EO addome: trattabile, peristalsi presente

EO neurologico: debolezza muscolare dei quattro arti – forza 2/5 agli arti inferiori, 3/5 agli arti superiori

Accertamenti in PS

ECG

Ritmo sinusale, frequenza cardiaca 78 bpm, normale conduzione atrio-ventricolare e intraventricolare, diffuso appiattimento dell'onda T

Esami radiologici

TC del capo (eseguita in urgenza nelle sole scansioni di base) : non segni di vasculopatia cerebrale acuta, sistema ventricolare normoteso, strutture mediane in asse

Esami ematici

Azotemia 15 mg/dl

Creatinina 1.06 mg/dl

AST 23 UI/L

ALT 14 UI/L

ALP 97 UI/L

hs-PCR 5.9 mg/dl

Na 140 mEq/L

K 1.9 mEq/L ↓ ↓

Cl 116 mEq/L ↑

Mg 1.04 mmol/L



La severa ipokaliemia spiega l'obiettività neurologica

EGA venoso

pH 7.3 ↓

Na 141.7 mEq/L

K⁺ 1.8 mEq/L ↓↓

Cl⁻ 113.4 mEq/L ↑

Ca²⁺ 1.141 mmol/L

HCO³⁻ 17 mmol/L ↓

Lattati 1.1 mmol/L

AG 11.1

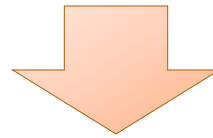


Acidosi metabolica ipercloremica (con normale gap anionico)

Terapia in PS e ricovero presso reparto di Medicina

La paziente inizia infusione di KCl 60 mEq in 500 cc di Soluzione Fisiologica

Ricovero presso Reparto di Medicina Interna



Continua supplementazione di KCl fino al raggiungimento di valori sierici di K 3.5 mEq/L

Notevole miglioramento della debolezza muscolare, soggettivamente sta bene

Alla sospensione della supplementazione di KCl e.v. i valori di K sierico scendono rapidamente a 2.5 mEq/L

Persiste all'EGA acidosi metabolica ipercloremica (con normale anion gap)

Due problemi

Ipopotassiemia

e

Acidosi metabolica ipercloremica (con normale gap anionico)

Due condizioni cliniche casualmente associate oppure esiste una correlazione diretta?

Acidosi metabolica ipercloremica

Si verifica quando a una diminuzione di HCO_3^- sierico al fine di mantenere l'elettroneutralità si accompagna una ritenzione di Cl^- .

Le cause più frequenti sono legate a patologie renali e gastrointestinali.

In ambito ospedaliero può essere riscontrata dopo infusione di grandi quantità di soluzione fisiologica.

Acidosi metabolica ipercloremica: cause

Aumentata perdita di bicarbonati

Patologie gastrointestinali (diarrea, diversioni uretero-ileali, fistole biliari o pancreatiche)

Patologie renali (acidosi tubulare renale tipo 2 o prossimale, intossicazione da toluene, farmaci ifosfamide, tenofovir, topiramato, acetazolamide)

Ridotta escrezione renale di acidi

Malattia renale (acuta o cronica) con principale compromissione tubulare

Acidosi tubulare renale tipo 1 (distale)

Acidosi tubulare renale tipo 4 (ipoaldosteronismo o pseudoipoaldosteronismo)

Orientiamoci con ciò che abbiamo

Quali cause di acidosi metabolica ipercloremica sono associate a ipokaliemia?

Diarrea e altre perdite gastrointestinali

Acidosi tubulare renale tipo 1 (distale)

Acidosi tubulare renale tipo 2 (prossimale)

Orientiamoci con ciò che abbiamo

Quali cause di acidosi metabolica ipercloremica non sono associate a ipokaliemia?

➤ acidosi tubulare renale tipo 4 (ipoaldosteronismo)

Nb: ipoaldosteronismo è associato a IPERkaliemia

➤ Malattia renale acuta o cronica con principale compromissione tubulare

Cosa abbiamo concluso?

Quale sembra essere la diagnosi più probabile?

Nessuna evidenza anamnestica di possibili perdite gastrointestinali

Possibili opzioni

Acidosi tubulare renale distale

Acidosi tubulare renale prossimale

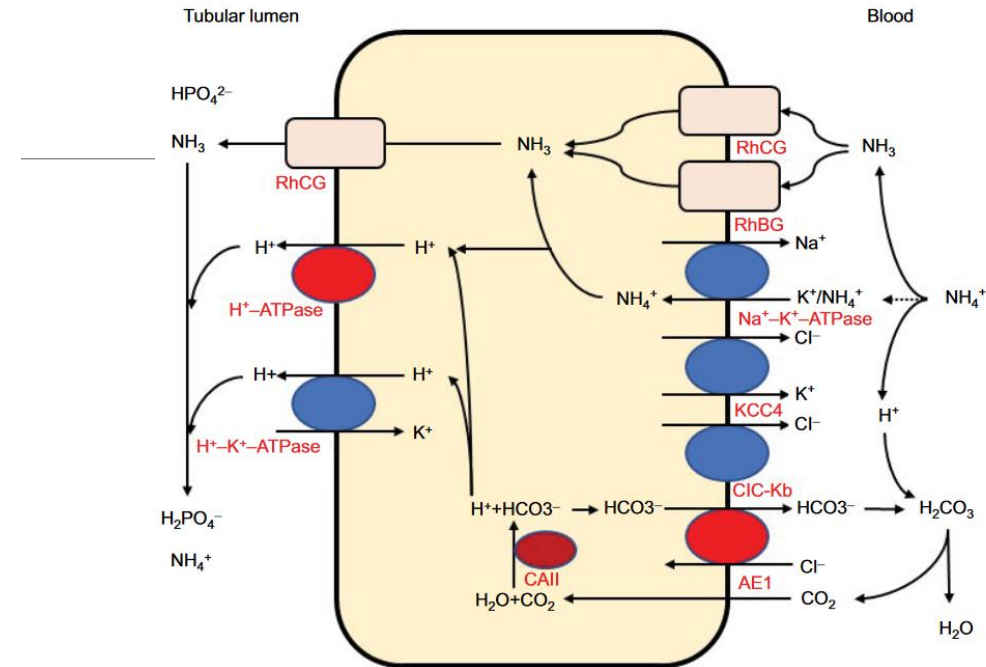
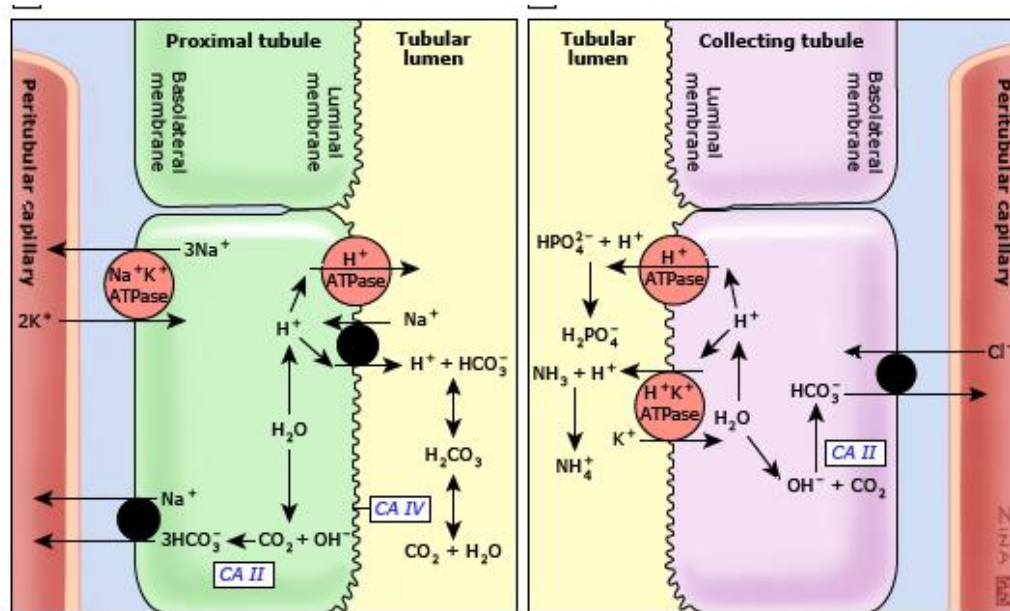
Cosa è l'acidosi tubulare renale

Gruppo di patologie in cui, a fronte di un Tasso di Filtrazione Glomerulare relativamente preservato, si sviluppa acidosi metabolica a causa dell'inabilità dei tubuli renali nel mantenere l'equilibrio acido-base.

Tutte le acidosi tubulari renali (RTA) sono caratterizzate da acidosi metabolica ipercloremica (con normale gap anionico).

Possono essere associate a osteopenia e osteoporosi, nefrolitiasi, ritardo nella crescita e alterazioni elettrolitiche anche severe.

Meccanismi di omeostasi acido-base renale



La maggior parte di HCO_3^- filtrato (85%) ritorna in circolo tramite meccanismi di scambio a livello del tubulo prossimale. Il rimanente HCO_3^- è riassorbito a livello del tubulo distale.

L'escrezione di ioni H^+ nel tubulo distale è mediata da una pompa luminale ATP-dipendente e in misura minore da un antiporto H^+/K^+ ATP-dipendente. La secrezione di NH_3 avviene a livello del tubulo distale.

Classificazione delle RTA

- Acidosi tubulare renale distale (tipo 1)
Difetto nell'escrezione distale di idrogenioni
- Acidosi tubulare renale prossimale (tipo 2)
Difetto nel riassorbimento prossimale di bicarbonato
- Ipoaldosteronismo (o acidosi tubulare renale tipo 4)
Difetto nella secrezione di aldosterone o ridotta risposta alla sua secrezione
- Acidosi tubulare renale voltaggio-dipendente
Difetto nel riassorbimento distale del sodio

Prima di procedere

Nel sospetto di acidosi tubulare renale

- escludere prima perdite di bicarbonato o «potenziale» bicarbonato (acido lattico, acido butirrico, acido acetico) nelle feci a causa di diarrea
- escludere, tra le altre, inalazione di toluene («sniffatori di colla»)

In questo caso l'acidosi è dovuta alla produzione di ippurato. Lo ione H^+ viene inizialmente ritenuto mentre la base coniugata viene eliminata per filtrazione glomerulare e secrezione tubulare. L'escrezione di ioni ammonio in questo caso è appropriatamente aumentata, a differenza dei casi di acidosi tubulare renale

Come procediamo?

Una volta escluse altre cause di acidosi metabolica ipercloremica

- determinare il pH urinario
- stimare escrezione di ammonio urinario

Perchè?

Nella maggior parte dei casi di acidosi tubulare renale distale il pH è persistentemente uguale o superiore a 5.5

➡ difetto nella acidificazione distale ←

Nei casi di acidosi tubulare renale prossimale il pH è variabile

➡ difetto nel riassorbimento prossimale ←

*NB: pH inferiore a 5.5 esclude acidosi tubulare renale distale **ma non** prossimale*

Tornando alla paziente

Esame chimico fisico urine	
Colore	Paglierino
Aspetto	Limpido
pH	8.0
Glucosio	0.0
Proteine	<15
Albumina	2
Emoglobina	ASSENTE
Corpi chetonici	0
Bilirubina	0
Urobilinogeno	0.2
Nitriti	ASSENTI
Peso specifico	1006
Esame citofluorimetrico	nulla da rilevare

Valori di pH urinario > 5.5 confermati su più determinazioni in corso di acidosi metabolica

Prossimo passo :

- Stima dell'escrezione di ammonio urinario



Stima dell'escrezione di ammonio urinario

Perché?

La risposta adattativa all'acidosi cronica è l'aumento dell'eliminazione di ioni H^+ combinati con NH_3 a formare ione ammonio, NH_4 . Questo meccanismo è deficitario nell'acidosi tubulare distale, per cui le concentrazioni di NH_4 sono ridotte nei pazienti con RTA e aumentate nei pazienti con acidosi metabolica ipercloremica da altre cause (per es. diarrea profusa o cronica)

La stima dell'ammonio urinario differenzia le due condizioni ma il dosaggio non è disponibile nella maggior parte dei laboratori.

Un surrogato è rappresentato da

- Gap anionico urinario
- Gap osmolare urinario



Gap anionico urinario (UAG)

$$\text{UAG (in mEq/L o mmol/L)} = \text{Na}_U + \text{K}_U - \text{Cl}_U$$

UAG normale:

positivo, compreso tra 20 e 90 mEq/L (Na e K introdotti con la dieta superano il Cl)

UAG in caso di acidosi secondaria a diarrea:

negativo, generalmente compreso tra -20 e -50 mEq/L (Na e K vengono persi con le feci e NH_4 viene escreto nelle urine legato al Cl, il quale supera nelle urine la concentrazione degli altri due ioni)

UAG in caso di RTA:

NORMALE

(NH_4 non viene escreto nelle urine)

Limitazioni del gap anionico urinario

- Malattia renale cronica
- Presenza nelle urine di anioni non misurati diversi da NH_4 che non sono normalmente presenti, come
 - Beta-idrossibutirrato e acetoacetato nella chetoacidosi diabetica
 - D-Lattato
 - Ippurato
 - 5-ossiprolina (assunzione cronica di paracetamolo)
- Neonati, in cui fisiologicamente l'escrezione di anioni non misurati diversi da NH_4 è aumentata

Gap osmolale urinario (UOG)

L'osmolalità urinaria è data dalla concentrazione dei sali di sodio e potassio, dall'urea, dal glucosio (se presente) e dai sali di NH_4 .

Può quindi essere calcolata con la seguente formula

$$(2 \times [\text{Na}_U + \text{K}_U]) + [\text{urea nitrogen in mg/dL}]/2.8 + [\text{glucose in mg/dL}]/18$$

Il GAP osmolale urinario è definito come:

Osmolalità urinaria misurata (con osmometro) – osmolalità urinaria calcolata
e rappresenta la componente di osmolalità legata ai sali di NH_4

In presenza di acidosi metabolica ipercloremica:

- UOG < 150 mosmol/Kg è suggestivo di deficit di escrezione di NH_4
- UOG > 400 mosmol/Kg indica una normale risposta renale all'acidosi

Adesso facciamo i conti con la paziente

UOG = Osmolalità urinaria misurata - Osmolalità urinaria calcolata

$$\text{UOG} = 218 \text{ mosmol/l} - 185 \text{ mosmol/l}$$

$$\text{UOG} = 33 \text{ mosmol/l}$$

Valori di gap osmolale urinario (UOG) suggestivi di difetto di escrezione di NH_4

DIAGNOSI

Acidosi tubulare renale distale

Acidosi tubulare renale distale: cause

Primaria

Idiopatica

Familiare

Autosomica recessiva

Autosomica dominante

Secondaria

Malattie autoimmuni

Sindrome di Sjogren

Epatite autoimmune/ Cirrosi biliare primitiva

LES

Artrite reumatoide

Farmaci

Ipercalciuria

Approfondendo l'anamnesi...

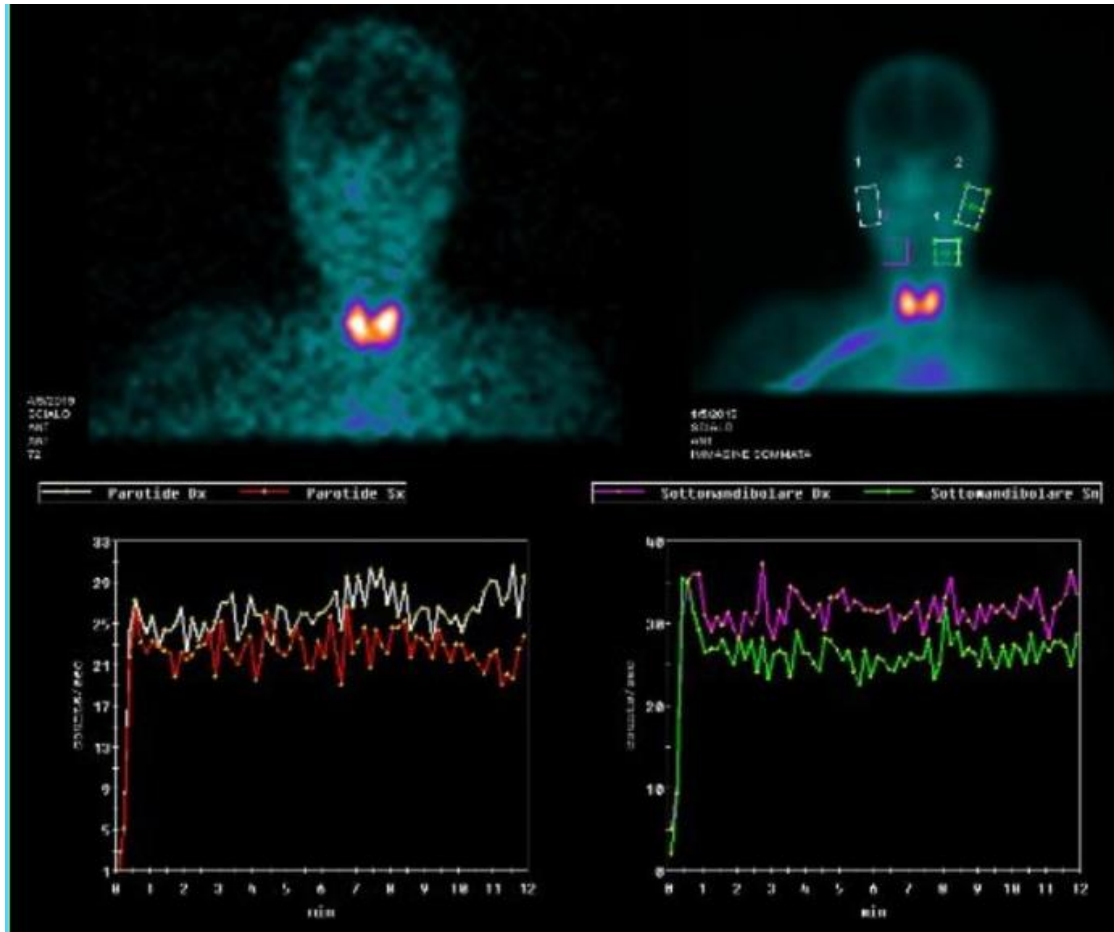
La paziente riferisce che , oltre ai sintomi già citati all'ingresso (astenia, calo ponderale, parestesie), da circa sei mesi presenta xeroftalmia e xerostomia.

Accertamenti ematochimici e strumentali per
Sindrome di Sjogren



ricerca di riscontri obiettivi di ipofunzione salivare e/o lacrimale unitamente a sierologia tipica di sindrome di Sjogren

Scintigrafia sequenziale delle ghiandole salivari



Marcata ipofissazione del radiofarmaco sulle ghiandole parotidi e sottomandibolari. Mancata risposta allo stimolo scialogogo

Conclusioni: deficit funzionale delle ghiandole parotidi e sottomandibolari

Autoimmunità

Esame	Risultato	Valori normali
ANA	1:160 U/ml	< 1:80
SSA	> 240 U/ml	< 7
SSB	39 U/ml	< 7
Sm	1.3 U/ml	< 7
Jo1	0.2 U/ml	< 7
Scl70	0.8 U/ml	< 7
Anti-DNA ds	3.2 U/ml	< 7
C3	52 mg/dl	90-170
C4	1 mg/dl	12-36

La sola presenza di SSA e SSB non permette di porre diagnosi di Sindrome di Sjogren, dal momento che possono essere presenti in altre connettiviti e in soggetti sani

Conclusione diagnostica

Acidosi tubulare distale in paziente affetta da Sindrome di Sjogren

Terapia dell'acidosi (alternative includono)

- Bicarbonato di sodio
- potassio citrato
- potassio bicarbonato-potassio citrato
- sodio citrato-acido citrico

La correzione dell'acidosi induce correzione dell'ipokaliemia

Terapia e follow-up

Bicarbonato di sodio ½ cucchiaino 2 volte/die
corrispondente a circa 60 mEq

Potassio Cloruro 600 mg 2 cp 3 volte/die

Controllo dopo una settimana di terapia

Normalizzazione del pH

prosegue assunzione di bicarbonato

Valori di potassio sierico stabilmente superiori a 3.5 mEq/L

sospensione del potassio cloruro

Preso in carico reumatologica per la gestione della Sindrome di Sjogren

Conclusioni

L'acidosi metabolica con normale gap anionico è legata principalmente a problematiche gastrointestinali e renali e può essere accompagnata da severe alterazioni elettrolitiche, la valutazione delle quali talvolta può costituire un utile elemento diagnostico.

Quando si sospetta una causa renale la valutazione del pH urinario e in seconda istanza di gap anionico e gap osmolale urinario permette una veloce ed efficace diagnosi differenziale.

Il gap osmolale urinario ha meno limitazioni rispetto al gap anionico urinario ed è quindi più affidabile.

Bibliografia essenziale

Berend K, de Vries AP, Gans RO Physiological approach to assessment of acid-base disturbances *N Engl J Med*. 2014 Oct 9;371(15):1434-45

Lee Hamm L, Hering-Smith KS, Nakhoul NL Acid-base and potassium homeostasis *Semin Nephrol* 2013 May;33(3):257-64.

Rodríguez Soriano J Renal tubular acidosis: the clinical entity. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2160-70

Rastegar M, Nagami GT Non-Anion gap metabolic acidosis: a clinical approach to evaluation *Am J Kidney Dis* 2017 Feb;69(2):296-301

Maripuri S, Grande JP, Osborn TG, et al. Renal involvement in primary Sjögren's syndrome: a clinicopathologic study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(9):1423–1431

Ho K, Dokouhaki P, McIsaac M, Prasad B. Renal tubular acidosis as the initial presentation of Sjögren's syndrome. *BMJ Case Rep*. 2019;12(8):e230402