

Andrea Milaković¹, Tomaž Kocjan²

Hiponatriemija: pregled patofiziologije in zdravljenja s prikazom zapletenega kliničnega primera

Hyponatremia: A Review of Pathophysiology and Management Illustrated by a Complex Clinical Case

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: hiponatriemija, sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona, odpoved nadledvičnice, rak dojke, kombinacija zdravil trimetropin in sulfametoksazol

Hiponatriemija je najpogostejša elektrolitna motnja v klinični praksi, ki nastane zaradi porušenega ravnovesja med telesno vodo in natrijem. Napoveduje težji potek kroničnih bolezni in višjo umrljivost bolnikov. Etiologija je raznolika, lahko pa nastane zaradi kombinacije več vzrokov. Akutna hiponatriemija je nujno stanje, ki zahteva takojšnjo obravnavo. Prehiter popravek serumske koncentracije natrija lahko povzroči trajne posledice na živčnem sistemu. Hiponatriemija je tako terapevtski kot diagnostični izziv. Predstavljamo primer 62-letne bolnice z izrazito hiponatriemijo zaradi več sočasnih vzrokov: odpovedi nadledvičnic v sklopu hipopituitarizma in prizadetosti skorje nadledvičnic zaradi metastaz, sindroma neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona zaradi razširjene maligne bolezni ter zdravljenja z indapamidom in trimetoprim-sulfametoksazolom.

ABSTRACT

KEY WORDS: hyponatremia, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, adrenal insufficiency, breast cancer, trimethoprim, sulfamethoxazole drug combination

Hyponatremia is the most common electrolyte disorder in clinical practice, resulting from an imbalance between total body water and sodium. It is associated with a more severe course of chronic diseases and increased mortality. Its etiology is diverse and sometimes involves a combination of factors. Acute hyponatremia is a medical emergency that requires immediate intervention, while overly rapid correction of serum sodium can cause permanent neurological damage. Hyponatremia presents both therapeutic and diagnostic challenges. We present the case of a 62-year-old woman with severe multifactorial hyponatremia due to adrenal insufficiency associated with hypopituitarism and metastatic infiltration of the adrenal cortex, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion due to metastatic disease, and treatment with indapamide and trimethoprim-sulfamethoxazole.

¹ Andrea Milaković, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; andrea.milakovic2000@gmail.com

² Prof. dr. Tomaž Kocjan, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

UVOD

Homeostaza natrija in vode

Natrij (Na^+) je glavni zunajcelični kation v telesu in najpomembnejši osmotsko aktiven delec, nujen za uravnavanje znotrajžilne prostornine (1). Normalne laboratorijske vrednosti Na^+ v serumu so 135–145 mmol/l (2, 3). Koncentracija serumskega Na^+ je tesno povezana predvsem z bilanco vode, bistveno manj pa je odvisna od celotne količine Na^+ v telesu (3, 4). Za dolgoročno ohranjanje normalne osmolalnosti plazme morata biti vnos in izločanje vode enaka. Vnos vode uravnava občutek žeje, ki ga sprožijo hipotalamični osmoreceptorji. Izločanje vode je odvisno predvsem od izločanja in učinka antidiuretičnega hormona (arginin-vazopresin, AVP) na zbiralca ledvic, kjer uravnava reabsorpcijo proste vode in s tem koncentracijo seča (3). AVP se tvori v supraoptičnem in paraventrikularnem jedru hipotalamusa pod vplivom osmotskih (hipotalamičnih osmoreceptorjev) in neosmotskih (zmanjšane efektivne arterijske cirkulirajoče prostornine) dražljajev, nato pa se skladišči v neurohipofizi (5). Uravnavanje osmolalnosti plazme je zelo občutljivo. Osmoreceptorji so namreč sposobni zaznati in sprožiti signal za izločanje AVP že ob spremembi osmo-

lalnosti za 1–2%. Neosmotski dražljaji vplivajo na izločanje AVP ne glede na plazemsko osmolalnost. Zmanjšanje srednjega arterijskega tlaka ali prostornine krvi z baroreceptorskimi aferentnimi potmi poveča izločanje AVP, ki z delovanjem na vazopresinske receptorje tipa 2 sproži hitro vstavitve akvaporinov 2 v celično membrano zbiralca, dolgoročno pa poveča transkripcijo genov za akvaporin 2 (3, 5). Ledvice uravnajo bilanco Na^+ s številnimi nevrohumoralnimi mehanizmi, med katerimi so ključni renin-angiotenzin-aldosteronski sistem (RAAS), simpatični živčni sistem ter atrijski in možganski natriuretični peptid. Ob povečanem vnosu Na^+ povečajo natriurezo, pri majhnem vnosu Na^+ pa izločajo seč z zelo nizko koncentracijo Na^+ (1, 2).

HIPONATRIEMIJA

Hiponatriemija je najpogostejša elektrolitna motnja, opredeljena kot znižanje serumske koncentracije Na^+ pod 135 mmol/l (2, 3, 6). Prava hiponatriemija običajno nastane zaradi neravnovesja v bilanci vode in je povezana z neustrezno prisotnostjo ali učinkom AVP. Tudi pri stanjih z ledvično izgubo Na^+ je za razvoj ali vzdrževanje hiponatriemije praviloma potrebna aktivnost AVP (7).

Tabela 1. Pregled razdelitev hiponatriemije (3, 7).

Razdelitev glede na serumsko koncentracijo natrija:

- 130–134 mmol/l (blaga),
- 125–129 mmol/l (zmerna),
- < 125 mmol/l (huda).

Razdelitev glede na prostorninski status zunajcelične tekočine:

- hipovolemična,
- euvolemična,
- hipervolemična.

Razdelitev glede na efektivno osmolalnost plazme:

- hipotonična – prava hiponatriemija,
- ne-hipotonična (izotonična, hipertonična).

Razdelitev glede na hitrost nastanka:

- akutna,
 - kronična.
-

Hiponatriemija je prisotna pri slabi tretjini hospitaliziranih bolnikov (8). Psevdohiponatriemija je posledica napake meritve ob povečani koncentraciji lipidov ali beljakovin (2, 9). Pregled razdelitev hiponatriemije prikazuje tabela 1.

Klinična slika

Na izraženost klinične slike vplivata predvsem hitrost nastanka in stopnja znižanja serumske koncentracije Na^+ (6). Simptomi se lahko razvijajo postopno ali nenadno ter segajo od blagih, neznačilnih, do zmerno hudih (slabost brez bruhanja, zmedenost, glavobol) in hudih, življenje ogrožajočih (bruhanje, kardiorespiratorna stiska, somnolenca, krči in koma) (7). Tabela 2 povzema ključne razlike med akutno in kronično hiponatriemijo. Ne glede na stopnjo je hiponatriemija povezana s povečano umrljivostjo ter napoveduje težji potek srčnega popuščanja, jetrne ciroze, infarkta srčne mišice in kronične ledvične bolezni (6, 10).

Etiopatogeneza

Pravo hiponatriemijo glede na prostorninski status zunajcelične tekočine delimo na hipovolemično, euvolemično in hipervolemično. Najpogostejša oblika hiponatriemije je euvolemična, ki predstavlja približno 60 % vseh primerov (2). V tabeli 3 so opisani osnovni patofiziološki mehanizmi nastanka in primeri najpogostejših etioloških dejavnikov.

Diagnostika

Diagnostiko hiponatriemije začnemo s temeljito anamnezo in kliničnim pregledom (2, 7, 17). Osnovna laboratorijska diagnostika vključuje določitev koncentracije Na^+ v serumu in urinu ter osmolalnosti plazme in urina (7). Če plazemska osmolalnost ni znižana, z določitvijo koncentracije lipidov, beljakovin in glukoze v serumu razlikujemo izotonično psevdohiponatriemijo od hipertonične hiponatriemije (3). Izločanje maksimalno razredčenega urina (osmolalnost $< 100 \text{ mOsm/kg}$ in specifična teža $\leq 1,003$) kaže na ustrezno zavoro AVP in ohranjeno sposobnost izločanja proste vode. Če urin ni maksimalno razredčen, je izločanje proste vode moteno zaradi delovanja AVP. Osmolalnost urina tako posredno odraža aktivnost AVP (2). Koncentracija Na^+ v urinu pomaga ločiti med ledvično in neledvično izgubo Na^+ . Pri ohranjeni ledvični funkciji nizke vrednosti Na^+ v urinu (običajna meja $< 20\text{--}30 \text{ mmol/l}$) praviloma govorijo za hipovolemično hiponatriemijo zaradi neledvičnih izgub. Pri bruhanju je interpretacija zahtevna, saj pridružena metabola alkalozia lahko poveča izločanje Na^+ preko ledvic zaradi elektronevtralnosti in izločanja Na^+ skupaj z bikarbonatom. Višje vrednosti Na^+ v urinu ($> 20\text{--}30 \text{ mmol/l}$) nakazujejo na izgubo Na^+ čez ledvice (7). Pri bolnikih, ki prejemajo diuretike, koncentracija Na^+ v urinu ni vedno zanesljiva, zato jo moramo vedno interpretirati v celotnem

Tabela 2. Značilnosti akutne in kronične hiponatriemije (2, 6, 11). ↑ – povečanje, IKT – intrakranialni tlak.

	AKUTNA	KRONIČNA
Trajanje	$< 48 \text{ ur}$	$\geq 48 \text{ ur}$
Klinična slika	izraziti nevrološki simptomi/znaki	nespecifični simptomi/znaki
Zapleti	herniacija možganov, smrt (nujno stanje)	motnje pozornosti, mišični krči, motnje hoje, padci, zlomi, osteoporoza
Patofiziologija in mehanizmi prilagoditve možganov	možganski edem in ↑ IKT – osmotski premik vode v možganske celice	aktivno izločanje elektrolitov in osmolitov (osmotsko aktivnih toplicev, npr. mioinozitol, glutamat) iz možganskih celic odpravi nabrekanje možganskih celic

kliničnem kontekstu in glede na čas jemanja zdravila. Za opredelitev in izključitev drugih možnih vzrokov hiponatremije, kot so malignomi, odpoved nadledvičnic, hipotiroza in jetrna ciroza, opravimo dodatno laboratorijsko in slikovno diagnostiko. Uporabno je tudi določanje serumske koncentracije urata, saj lahko znižane vrednosti nakazujejo na sindrom neustreznega izločanja arginin-vazopresina (SNIAMP) (2). Shematski prikaz diagnostične poti hiponatremije je prikazan na sliki 1.

Zdravljenje

Pri zdravljenju hiponatremije upoštevamo več dejavnikov: izraženost kliničnih znakov in simptomov, hitrost nastanka, prostorsko stanje ter etiologijo (6). Glede na izraženost klinične slike, predvsem nevroloških simptomov, se odločimo, kako hitro bomo ukrepali. Akutno hiponatremijo običajno spremlja burna simptomatika. Tveganje za herniacijo možganov in smrt je visoko, zato je nujno takojšnje ukrepanje. Zdravljenje izbora je parenteralna aplikacija

Tabela 3. Etiopatogeneza hiponatremije (2, 3, 12–16). ↑ – povečano/povečajo, SNIAMP – sindrom neustreznega izločanja arginin-vazopresina, RAAS – renin-angiotenzin-aldosteronski sistem.

HIPOVOLEMIČNA HIPONATREMIIJA

Patofiziološki mehanizem – ↑ izločanje AVP zaradi hipovolemije ob izgubi Na⁺ in tekočin

Ledvična izguba tekočin	Neledvična izguba tekočin	
• diuretiki Henlejeve zanke, • pomanjkanje mineralokortikoidov, • osmotska diureza (glukoza, manitol, sečnina), • nefropatija z izgubljanjem soli, • možgansko izgubljanje soli	• izguba skozi prebavila • bruhanje, • driska	• izguba v tretji prostor • pankreatitis, • peritonitis, • ileus, • opekline

EUVOLEMIČNA HIPONATREMIIJA

Patofiziološki mehanizem – ↑ izločanje AVP brez ustreznega dražljaja; izjeme: primarna polidipsija – vnos tekočin preseže sposobnost izločanja proste vode preko ledvic, AVP je fiziološko zavrt; tiazidi in tiazidom podobni diuretiki – neposredna zavora reabsorpcije Na⁺ v distalnem tubulu

- SNIAMP,
- pomanjkanje glukokortikoidov,
- hipotiroza,
- primarna polidipsija,
- pooperativna stanja (infuzija hipotoničnih raztopin),
- hud telesni napor,
- tiazidi in tiazidom podobni diuretiki (indapamid),
- druga zdravila^a

HIPERVOLEMIČNA HIPONATREMIIJA

Patofiziološki mehanizem – neledvični vzroki; ↑ izločanje AVP in aktivacija RAAS ob zmanjšani učinkovitosti arterijski prostornini; ledvični vzroki: zmanjšana sposobnost izločanja proste vode

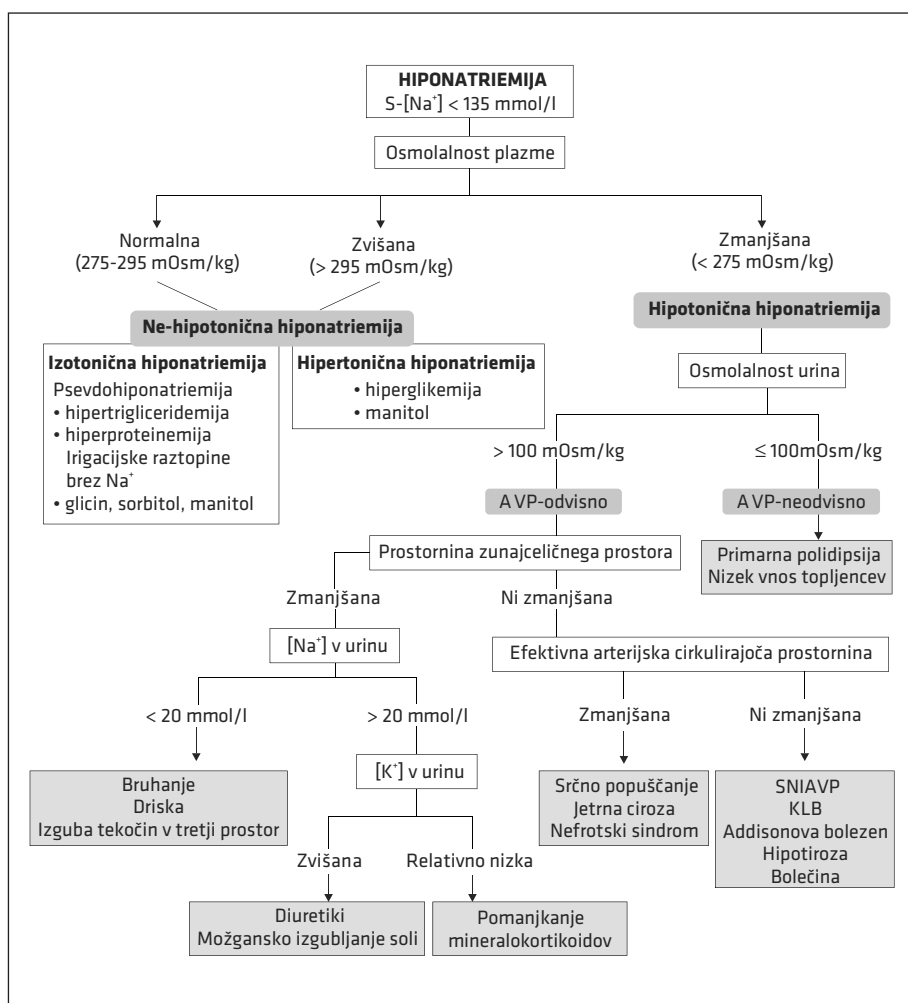
Neledvični vzroki	Ledvični vzroki
• srčno popuščanje, • jetrna ciroza	• nefrotski sindrom, • kronična ledvična bolezen, • akutna ledvična odpoved

^a Zdravila pretežno ↑ izločanje AVP (antidepresivi, antipsihotiki, karbamazepin), redkeje pa potencirajo učinek AVP na ledvice (nesteroidni antirevmatiki) ali delujejo neposredno na ledvične tubule (trimetoprim).

hipertonične raztopine natrijevega klorida (NaCl). Bolniku intravensko apliciramo 150 ml 3-% raztopine NaCl v bolusu v približno 20 minutah in po potrebi ponavljamo do izboljšanja simptomov. Učinkovitost zdravljenja spremljamo s koncentracijo serumskega Na⁺. Cilj je zvišanje serumske koncentracije Na⁺ za do 5 mmol/l ali do jasnega kliničnega izboljšanja v prvi uri (6, 7). Po vsakem bolusu je priporočljiva kontrola serumskega Na⁺ in nadaljnje ukre-

panje glede na simptome in laboratorijske izvide.

Ključna je previdnost, saj lahko prehitro popravek povzroči osmotski demielinizacijski sindrom. Gre za redko, a zelo nevarno stanje, pri katerem pride do trajne okvare oligodendrocitov in izgube mielina, najpogosteje v predelu ponsa, lahko pa tudi v drugih delih možganov (6, 18). Dejavniki tveganja za prehitro popravek so zelo nizka koncentracija serumskega Na⁺



Slika 1. Diagnostični algoritem hiponatremije. S-[Na⁺] – serumska koncentracija natrija, AVP – arginin-vazopresin, Na⁺ – natrij, [Na⁺] – koncentracija natrija, [K⁺] – koncentracija kalija, SNIAMP – sindrom neustreznega izločanja arginin-vazopresina, KLB – kronična ledvična bolezen.

(≤ 105 mmol/l), hipokaliemija, nizek indeks telesne mase, zloraba alkohola, podhranjenost in napredovala jetrna bolezen (19). To je še posebej pomembno pri kronični hiponatriemiji, saj se pri njej že kompenzatorno izločajo osmotsko aktivni topljenici v zunajcelično tekočino (2, 19). Popravek serumske koncentracije Na^+ ne sme biti hitrejši od 10 mmol/l v prvih 24 urah, v primeru visokega tveganja za mielinolizo pa največ 8 mmol/l v prvih 24 urah. Meje v 48 urah so odvisne od tveganja, v praksi pa je bistveno, da ne pride do prehitrega popravka v katerem koli 24-urnem intervalu. Če so simptomi manj izraziti, prav tako apliciramo 150 ml 3-% raztopine NaCl v bolusu, česar pa nato ne ponavljamo več (6, 7). Po ameriških smernicah hudo simptomatskim bolnikom intravensko apliciramo 100 ml 3-% raztopine NaCl v bolusu v približno 10 minutah in po potrebi ponavljamo do izboljšanja simptomov, če pa so simptomi manj izraziti, nastavimo kontinuirano infuzijo 3-% NaCl s hitrostjo 0,5–2 ml/kg/h (20). Vsem bolnikom ukineмо zdravila, ki so lahko vzrok hiponatriemije.

Ko hiponatriemija neposredno ne ogroža življenja, lahko zdravljenje prilagodimo glede na prostorninski status. Bolnike s hipovolemično hiponatriemijo zdravimo z infuzijo izotonične raztopine (0,9-% raztopina NaCl), saj popravek hipovolemije zmanjša dražljaj za izločanje AVP (6). Hipervolemičnim bolnikom omejimo vnos Na^+ in tekočin ter zdravimo osnovno bolezen. Če je za obvladovanje hipervolemije potreben diuretik, izberemo diuretike Henlejeve zanke (6, 7). Euvolemično hiponatriemijo najprej zdravimo z omejitvijo vnosa tekočin do največ enega litra dnevno, pri čemer poskrbimo za ustrezen vnos soli in beljakovin. Če ni izboljšanja, je druga možnost urea ali diuretik Henlejeve zanke, pogosto v kombinaciji z dodatkom NaCl (21, 22). Urea poveča izločanje vode brez elektrolitov skozi ledvice s pomočjo osmot-

ske diureze (23, 24). Evropske smernice iz leta 2014 ne priporočajo uporabe vaptanov (antagonistov vazopresinskih receptorjev), ki povzročijo selektivno vodno diurezo brez vpliva na izločanje Na^+ . Pri zdravljenju s temi zdravili moramo biti previdni, saj lahko hitro in pretirano zvišajo koncentracijo serumskega Na^+ (25, 26). Nova možnost pri SNIAPV so zaviralci natrij-glukoznih kotransporterjev 2 (angl. *sodium-glucose cotransporter type 2*, SGLT-2), npr. empagliflozin 25 mg dnevno, običajno kot dodatek k omejitvi vnosa tekočin (27).

PRIKAZ PRIMERA

62-letna bolnica z arterijsko hipertenzijo, kronično atrijsko fibrilacijo in po levostranski mastektomiji zaradi karcinoma je bila obravnavana zaradi slabosti, siljenja na bruhanje in izrazitega potenja. Težave so se pojavile nenadno po zaužitju dveh odmerkov trimetoprim-sulfametoksazola, ki ga je osebni zdravnik predpisal zaradi hematurije in suma na okužbo sečil. Ponoči se je začela potiti, čutila je slabost, pekočo bolečino za prsnico in vrtoglavico. Sililo jo je na bruhanje. Ob prihodu reševalne ekipe je prejela nitroglicerín, ranitidin, metamizol, hidrotalcit in infuzijo 500 ml fiziološke raztopine. Redno je prejela še indapamid in apiksaban. V zadnjem letu je večkrat padla in imela pogoste glavobole. Dnevno je uživala do 1,5 l tekočin.

Ob pregledu na Internistični prvi pomoči Univerzitetnega kliničnega centra (UKC) Ljubljana je bila upočasnjena in slabše pogovorljiva. Klinično je bila euvolemična, s krvnim tlakom 124/70 mmHg, srčna akcija aritmična, bradikardna s frekvenco 35 utripov/min, slišen je bil sistolični šum nad apeksom. V laboratorijskih izvidih je izstopala huda hiponatriemija ($\text{S-}[\text{Na}^+] 112$ mmol/l). Indapamid in trimetoprim-sulfametoksazol sta bila ukinjena, bolnica pa je prejela hipertonično NaCl, najprej 100 ml 3-% raztopine kot bolus v približno desetih minutah, nato še infuzijo 500 ml 0,9-%

raztopine NaCl z dodatkom 20 ml 1 M NaCl (100 ml/uro). Kljub ukrepom je hiponatriemija vztrajala tudi naslednji dan (S-[Na⁺] 117 mmol/l), ob tem je bila koncentracija Na⁺ v seču 145 mmol/l. Zaradi slabše odzivnosti je bil opravljen CT glave, ki je pokazal intraselarno do 18 × 10 mm veliko ovalno tumorsko formacijo in blago deviran infundibulum v desno. Srčna frekvenca se je med hospitalizacijo gibala med 35 in 71 utripov/min, bolnica je bila kardiorespiratorno stabilna. Orientacijski UZ srca je pokazal prolaps zadnjega lista mitralne zaklopke s hudo regurgitacijo in močno povečana atrija, brez perikardialnega izliva. Akutni koronarni sindrom je bil izključen.

Za nadaljnjo obravnavo bradikardije je bila premeščena na Center za toksikologijo in klinično farmakologijo. Opravljen je bil 24-urni EKG Holter, ki je pokazal atrijsko fibrilacijo s frekvenco 32–142/min. Testiranje hipofizno-perifernih osi (tabela 4) je potrdilo hipopituitarizem z odpovedjo hipofizno-nadledvične, ščitnične in gonadne osi. Uvedeno je bilo nadomestno zdravljenje s hidrokortizonom (10 + 5 + 5 mg dnevno) in levotiroksinom (12,5 µg zjutraj). Konziliarni kardiolog je ocenil, da vstavitve srčnega spodbujevalnika zaenkrat ni indi-

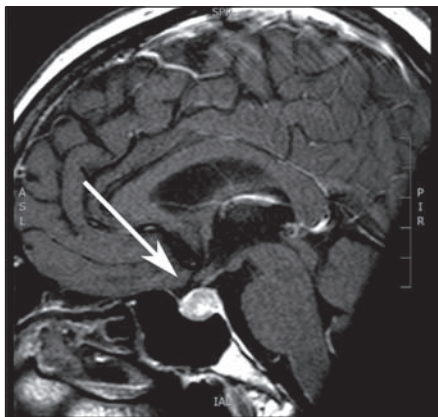
cirana, svetoval pa je ponoven posvet po ureditvi hipotiroze. Bolnica je bila premeščena na Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni.

Ob premetitvi je bila gospa neprizadeta in pogovorljiva. V laboratorijski sliki je bila še vedno prisotna hiponatriemija (S-[Na⁺] 121 mmol/l) in blaga hipoglikemija (S-glukoza 3,4 mmol/l). Ledvična funkcija in hepatogram sta bila v mejah normale. Na MR glave s kontrastnim sredstvom je bila vidna tumorska formacija v predelu hipofize, velikosti 18 × 10 mm, sumljiva za zasevek (slika 2). Oftalmolog ni ugotovil izpadov vidnega polja. Nadaljnja slikovna diagnostika s CT prsnega koša in trebuha s kontrastnim sredstvom je pokazala znake razširjene maligne bolezni s tumorskimi formacijami obeh nadledvičnic (30 × 42 × 72 mm levo; 28 × 12 × 18 mm desno), levega jajčnika (do 3 cm) ter patološkimi bezgavkami retroperitonealno in mediastinalno (slika 3). Tumorski označevalec CA 15-3 (angl. *cancer antigen 15-3*, CA 15-3) je bil povišan (68,4 kU/l; normalno < 30 kU/l). Po izključitvi feokromocitoma (normalne vrednosti kateholaminov in presnovkov v 24-urnem urinu) je bila opravljena UZ-vodena tankoigelnja biopsija tumorske formacije v levi

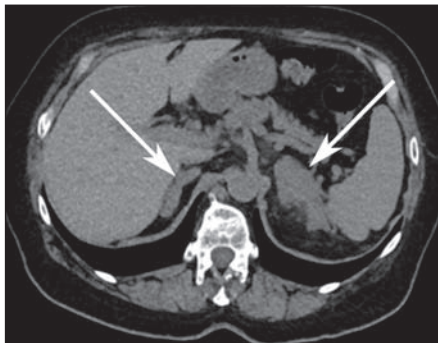
Tabela 4. Izvidi testiranja hipofizno-perifernih osi. FSH – folikel stimulirajoči hormon, LH – luteinizirajoči hormon, TSH – ščitnico stimulirajoči hormon (angl. *thyroid-stimulating hormone*), pT4 – prosti tiroksin, pT3 – prosti trijodtironin, IGF-1 – inzulinu podoben rastni dejavnik 1 (angl. *insulin-like growth factor 1*), ACTH – adrenokortikotropin (angl. *adrenocorticotrophic hormone*).

Hormon	Izmerjena vrednost	Referenčna vrednost
S-FSH (E/l)	2,5	23,0–116,3
S-LH (E/l)	0,3	7,9–53,8
S-TSH (mE/l)	1,38	0,55–4,78
S-pT4 (pmol/l)	8,2	11,5–22,7
S-pT3 (pmol/l)	2,01	3,5–6,5
S-prolaktin (µg/l)	11,4	1,8–20,3
S-IGF-1 (µg/l)	118	42,2–169,0
Hitri ACTH test:	0'	143
S-kortizol (nmol/L)	30'	173
		> 470

nadledvičnici. Patohistološki izvid je pokazal razsoj adenokarcinoma dojke. Tudi po nadomeščanju hidrokortizona in levotiroksina je vztrajala hiponatriemija ($S-[Na^+]$ 126 mmol/l) z nižano plazemsko osmolalnostjo ($P-osm$ 263 mOsm/kg). Še vedno smo beležili neustrezno visoko natriurijo ($U-[Na^+]$ 121 mmol/l) in osmolalnost seča ($U-osm$ 553 mOsm/kg), kar je bilo skladno s SNIAVP. Šele z omejitvijo vnosa vseh tekočin pod liter dnevno se je koncentracija serumskega Na^+ zvišala proti normali ($S-[Na^+]$ 134 mmol/l). Ob odpustu v domačo oskrbo smo gospe svetovali omejitve vnosa tekočin pod liter dnevno, poleg tega pa hidro-



Slika 2. Tumorska formacija v predelu hipofize na MR glave s kontrastnim sredstvom (puščica).



Slika 3. Metastazi v obeh nadledvičnicah na CT trebuha (puščici).

kortizon 15 mg kmalu po vstajanju in manjšem obroku, 5 mg približno pet ur po prvem odmerku, 5 mg približno štiri ure po drugem odmerku ter levotiroksin 50 µg zjutraj na tešče, redne kontrole elektrolitov in dušičnih retentov pri izbranem zdravniku ter kontrolo v endokrinološki in kardiološki ambulanti. Za obravnavo napredovelega adenokarcinoma dojke smo gospo napotili na Onkološki inštitut.

RAZPRAVA

Predstavili smo primer 62-letne bolnice z izrazito hiponatriemijo ($S-[Na^+]$ 112 mmol/l), ki je bila glede na odsotnost hujših motenj zavesti, krčev in zastoja dihanja najverjetneje kronična in posledica več sočasnih vzrokov: odpovedi nadledvičnic v sklopu hipopituitarizma in prizadetosti skorje nadledvičnic zaradi metastaz, SNIAVP zaradi razširjene maligne bolezni ter zdravljenja z indapamidom in trimetoprim-sulfametoksazolom.

Hiponatriemija ima pomembno vlogo pri obravnavi bolnikov, saj gre za najpogostejšo elektrolitno motnjo v klinični praksi. Povezana je z višjo umrljivostjo in napoveduje težji potek kroničnih bolezni (7). Pogosto je posledica več sočasnih vzrokov, kar otežuje diagnostiko in vpliva na izbiro zdravljenja.

K euvolemični hiponatriemiji pri bolnici je verjetno pomembno prispeval SNIAVP, povzročen z metastatskim adenokarcinomom dojke. Hiponatriemija se pojavlja pri različnih vrstah rakavih bolezni (8, 28). Dve veliki danski retrospektivni raziskavi sta pokazali, da imajo osebe s hiponatriemijo večjo verjetnost za razvoj raka, ob neustreznem zdravljenju hiponatriemije pa večje tveganje za smrt (29, 30). SNIAVP je najpogostejši vzrok hiponatriemije pri onkoloških bolnikih (8, 12, 31). Približno polovica bolnikov z rakom med potekom bolezni doživi vsaj eno epizodo hiponatriemije, še zlasti pri drobnoceličnem ali nedrobnoceličnem raku pljuč (8). Osmostat

za sproščanje AVP je običajno nastavljen med 275 in 295 mOsmol/kg. Pri zdravem posamezniku hiponatriemija zaradi hiposmolalnosti zavira izločanje AVP, medtem ko je ta mehanizem pri SNIAMP okvarjen, zato ni mogoče zavreti izločanja AVP, kar še dodatno vzdržuje hiponatriemijo (2). Etiologija SNIAMP je pestra, saj se pojavlja v sklopu številnih bolezni, kot so malignomi, pljučne bolezni, bolezni osrednjega živčevja, po operativnih posegih in zaradi jemanja zdravil (12, 32). Starejši ljudje so še posebej dovzetni za SNIAMP, saj zaradi znižanega praga za sproščanje AVP niso zmožni zavreti njegovega izločanja (2). Če ob nenadzorovanem izločanju AVP bolnik uživa normalne količine tekočin, pride do dilucijske hiponatriemije zaradi zadrževanja tekočine v telesu. Sočasno hipervolemija aktivira RAAS in sproži natriurezo, kar dodatno pogloblja hiponatriemijo. Značilna je nizka plazemska osmolalnost z neustrezno visoko osmolalnostjo urina (2, 3, 7). Pred postavitvijo diagnoze moramo izključiti vse ostale možne vzroke, saj gre za diagnozo izključitve (33).

Posodobljeni diagnostični kriteriji SNIAMP so (7, 34):

- nizka serumska koncentracija Na^+ ($< 135 \text{ mmol/l}$),
- znižana plazemska osmolalnost ($< 270 \text{ mOsm/kg}$ ali 500 mK),
- povišana koncentracija Na^+ v urinu ($> 30 \text{ mmol/l}$),
- neustrezno visoka osmolalnost urina ($> 100 \text{ mOsm/kg}$ ali 186 mK),
- klinična euolemija in
- odsotnost drugih vzrokov hiponatriemije (normalno delovanje ledvic, ščitnice in skorje nadledvičnic).

Pri euvolemični hiponatriemiji je pred potrditvijo SNIAMP nujna ocena delovanja hipofizno-perifernih osi (13, 35). Pri gospe se je zaradi metastaze v hipofizi razvil tudi hipopituitarizem. Metastaze v hipofizi so redke in predstavljajo približno 1 % vseh

hipofiznih tumorjev. Pri ženskah najpogosteje izvirajo iz raka dojke, pri moških pa iz raka pljuč (36, 37). Pri bolnicah z rakom dojke so poročali o SNIAMP po kemoterapiji, ki je gospa ni prejela (8, 38). Hipopituitarizem privede do hiponatriemije predvsem zaradi pomanjkanja kortizola, saj ni ustrezne zavore izločanja AVP (15, 39). Hipotiroza lahko povzroči hiponatriemijo, vendar praviloma le pri zelo hudi obliki (3, 17). Retrospektivna raziskava, ki je vključevala 185 bolnikov s hudo hiponatriemijo, je pokazala, da je sekundarna odpoved nadledvičnic v sklopu hipopituitarizma pogosto spregledan vzrok hude hiponatriemije (39). Povišana koncentracija kortikoliberina in pomanjkanje kortizola povečata koncentracijo AVP. Kortikoliberin deluje kot sekretagog AVP, kortizol pa neposredno zavira njegovo izločanje (13, 40). Dodaten dražljaj za izločanje AVP je hipotenzija (13). Raziskave na podganah so dokazale, da pomanjkanje kortizola z vplivom na akvaporine 2 poveča občutljivost ledvic na AVP (41). Metastaze v nadledvičnicah so pogoste, tudi 12–34 % rakov dojke zaseva na ta način, podobno kot v našem primeru, vendar je prevalenca odpovedi nadledvičnic zaradi obojestranskih metastaz nizka (3–8 %) (42). Le popolno uničenje skorje povzroči tudi pomanjkanje aldosterona, ki se klinično kaže s hiperkaliemijo in hipotenzijo, česar pri obravnavani bolnici nismo beležili (43). Zanesljivo razlikovanje med primarno in sekundarno odpovedjo nadledvičnic bi potrdila določitev plazemskega adrenokortikotropina (angl. *adrenocorticotrophic hormone*, ACTH), ki ni bila opravljena.

Tudi nekatera zdravila, kot so diuretiki, antibiotiki, antiepileptiki in antidepresivi, so možen vzrok hiponatriemije (32). Hiponatriemija se lahko razvije hitro ali postopno, v blagih ali hudih oblikah, pri nekaterih bolnikih pa je asimptomatska. Raziskave kažejo, da so ogrožene skupine starejši od 65 let, ženske in polimorbidni bolniki, ki lahko razvijejo hudo hiponatriemijo

ob uporabi tiazidov ali tiazidom podobnih diuretikov (7, 14). Tudi obravnavana bolnica je kot antihipertenziv prejela tiazidom podoben diuretik indapamid. Tiazidi zavirajo Na^+/Cl^- kotransporter v distalnem tubulu, Na^+ se izloča brez večje izgube vode, saj ohranjena hipertoničnost ledvične sredice omogoča nemoteno reabsorpcijo vode pod vplivom AVP. Diuretiki Henlejeve zanke zavirajo $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ kotransporter v debeljem ascendentnem delu, Na^+ in voda se izločata v enakem razmerju zaradi manj hipertonične sredice, kar oslabi učinek AVP pri koncentraciji urina. Hiponatremija se zato pogosteje pojavi pri tiazidih. Motnja nastane, ko vnos vode preseže ledvično sposobnost za njeno izločanje (32, 44). Bolniki so v večini primerov klinično euvolemični (2, 14). Učinek je odvisen od odmerka in vrste tiazidnega diuretika, pri čemer se je pokazalo, da klortalidon pogosteje povzroča hiponatremijo v primerjavi s hidroklorotiazidom, ki je redko povezan s hiponatremijo (45, 46). Hiponatremija redko nastopi že v prvih dneh ali celo po eni sami uporabi diuretika, v večini primerov (50–90 %) pa v prvih dveh tednih po začetku zdravljenja, zato je treba spremljati elektrolite v prvih dveh tednih po uvedbi zdravljenja (47).

Trimetoprim-sulfametoksazol je pogosto predpisan antibiotik v klinični praksi. Raziskave kažejo, da hiponatremija nastane pri 72 % bolnikov, ki prejemajo visoke odmerke trimetoprim-sulfametoksazola intravenozno, poročali pa so tudi o primerih SNIAPV ob peroralnem jemanju nizkih odmerkov (48, 49). Pri bolnici so se prvi znaki hiponatremije pojavili že po dveh peroralnih odmerkih trimetoprim-sulfa-

metoksazola. Do hiponatremije lahko pride po dveh poteh: z vplivom na epiteljske Na^+ kanale v distalnem nefronu in zbiralcih povzroči natriurezo, po drugi strani pa lahko povzroči SNIAPV (48, 50). Težave se običajno pojavijo med tretjim in desetim dnom od začetka jemanja zdravila, zato je treba bolnikom, ki se jim ob uvedbi zdravila poslabša zdravstveno stanje, preveriti raven elektrolitov (51).

Posebnost primera je, da je šlo za SNIAPV, čeprav je bilo hkrati moteno delovanje hipofizno-nadledvične in ščitnične osi, katerih normalno delovanje je pogoj za postavitev te diagnoze. Hiponatremija se kljub dodajanju hipertonične raztopine NaCl ter uvedbi hidrokortizona in levotiroksina ni ustrezno popravila, izboljšanje smo opazili šele po omejitvi vnosa tekočin, kar dodatno podpira diagnozo SNIAPV.

ZAKLJUČEK

Blage oblike hiponatremije pogosto ostanejo neprepoznane zaradi nespecifičnih simptomov, medtem ko hudo hiponatremijo običajno hitro prepoznamo, saj jo spremljajo simptomi in znaki, ki lahko resno ogrožajo življenje. V opisanem primeru simptomatika ni bila tako izrazita, kot bi pričakovali glede na zelo nizko serumsko koncentracijo Na^+ , kar bolj govori v prid kroničnemu poteku. Zdravljenje je bilo zahtevno, ker je bila hiponatremija posledica več različnih, sočasnih vzrokov. Hiponatremija pogosto predstavlja diagnostični in terapevtski izziv, saj zahteva skrbno in postopno popravljanje ter natančno opredelitev vseh vzrokov, sicer obstaja nevarnost ponovne epizode hiponatremije ali spregledane resne bolezni.

LITERATURA

1. Bie P. Mechanisms of sodium balance: Total body sodium, surrogate variables, and renal sodium excretion. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2018; 315 (5): R945–62. doi: 10.1152/ajpregu.00363.2017
2. Reddy P. Clinical approach to euvoletic hyponatremia. *Cureus*. 2023; 15 (2): e35574. doi: 10.7759/cureus.35574
3. Lindner G, Schwarz C, Haidinger M, et al. Hyponatremia in the emergency department. *Am J Emerg Med*. 2022; 60: 1–8. doi: 10.1016/j.ajem.2022.07.023
4. Edelman IS, Leibman J, O'meara MP, et al. Interrelations between serum sodium concentration, serum osmolality and total exchangeable sodium, total exchangeable potassium and total body water. *J Clin Invest*. 1958; 37 (9): 1236–56. doi: 10.1172/JCI103712
5. Brown CH, Bains JS, Ludwig M, et al. Physiological regulation of magnocellular neurosecretory cell activity: Integration of intrinsic, local and afferent mechanisms. *J Neuroendocrinol*. 2013; 25 (8): 678–710. doi: 10.1111/jne.12051
6. Kheetan M, Ogu I, Shapiro JL, et al. Acute and chronic hyponatremia. *Front Med (Lausanne)*. 2021; 8: 693738. doi: 10.3389/fmed.2021.693738
7. Spasovski G, Vanholder R, Alolio B, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Nephrol Dial Transplant*. 2014; 29 (Suppl 2): i1–39. doi: 10.1093/ndt/gfu040
8. Fibbi B, Marroncini G, Naldi L, et al. Hyponatremia and cancer: From bedside to benchside. *Cancers (Basel)*. 2023; 15 (4): 1197. doi: 10.3390/cancers15041197
9. Fortgens P, Pillay TS. Pseudohyponatremia revisited: A modern-day pitfall. *Arch Pathol Lab Med*. 2011; 135 (4): 516–19. doi: 10.5858/2010-0018-RS.1
10. Lu D-Y, Cheng H-M, Cheng Y-L, et al. Hyponatremia and worsening sodium levels are associated with long-term outcome in patients hospitalized for acute heart failure. *J Am Heart Assoc*. 2016; 5 (3): e002668. doi: 10.1161/JAHA.115.002668
11. Gankam Kengne F. Adaptation of the brain to hyponatremia and its clinical implications. *J Clin Med*. 2023; 12 (5): 1714. doi: 10.3390/jcm12051714
12. Warren AM, Grossmann M, Christ-Crain M, et al. Syndrome of inappropriate antidiuresis: From pathophysiology to management. *Endocr Rev*. 2023; 44 (5): 819–61. doi: 10.1210/edrv/bnad010
13. Jessani N, Jehangir W, Behman D, et al. Secondary adrenal insufficiency: An overlooked cause of hyponatremia. *J Clin Med Res*. 2015; 7 (4): 286–88. doi: 10.14740/jocmr2041w
14. Filippone EJ, Ruzieh M, Foy A. Thiazide-associated hyponatremia: Clinical manifestations and pathophysiology. *Am J Kidney Dis*. 2020; 75 (2): 256–64. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.07.011
15. Charoensri S, Auchus RJ. A contemporary approach to the diagnosis and management of adrenal insufficiency. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2024; 39 (1): 73–82. doi: 10.3803/EnM.2024.1894
16. Spasovski G. Etiology, clinical approach, and therapeutic consequences of hyponatremia. *Kidney Dial*. 2024; 4 (1): 37–45. doi: 10.20944/preprints202309.0835.v1
17. Rondon H, Badireddy M. Hyponatremia [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citirano 2026 Apr 30]. Dostopno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470386/>
18. Sheikh AB, Afzal RM, Sagheer S, et al. The dilemma of inadvertent pontine demyelination: A review of literature. *Cureus*. 2018; 10 (8): e3174. doi: 10.7759/cureus.3174
19. Yang H, Yoon S, Kim EJ, et al. Risk factors for overcorrection of severe hyponatremia: A post hoc analysis of the SALSA trial. *Kidney Res Clin Pract*. 2022; 41 (3): 298–309. doi: 10.23876/j.krccp.21180
20. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, et al. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: Expert panel recommendations. *Am J Med*. 2013; 126 (10 Suppl 1): S1–42. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.07.006
21. Garrahy A, Galloway I, Hannon AM, et al. Fluid restriction therapy for chronic SIAD; results of a prospective randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020; 105 (12): dgaa619. doi: 10.1210/clinem/dgaa619
22. Krisanapan P, Vongsanin S, Pin-On P, et al. Efficacy of furosemide, oral sodium chloride, and fluid restriction for treatment of syndrome of inappropriate antidiuresis (SIAD): An open-label randomized controlled study (the effuse-fluid trial). *Am J Kidney Dis*. 2020; 76 (2): 203–12. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.11.012
23. Sterns RH, Silver SM, Hix JK. Urea for hyponatremia? *Kidney Int*. 2015; 87 (2): 268–70. doi: 10.1038/ki.2014.320
24. Soupart A, Coffernils M, Couturier B, et al. Efficacy and tolerance of urea compared with vaptans for long-term treatment of patients with SIADH. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012; 7 (5): 742–7. doi: 10.2215/CJN.06990711
25. Tzoulis P, Waung JA, Bagkeris E, et al. Real-life experience of tolvaptan use in the treatment of severe hyponatraemia due to syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016; 84 (4): 620–6. doi: 10.1111/cen.12943

26. Morris JH, Bohm NM, Nemecek BD, et al. Rapidity of correction of hyponatremia due to syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone following tolvaptan. *Am J Kidney Dis*. 2018; 71 (6): 772–82. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.12.002
27. Refardt J, Imber C, Sailer CO, et al. A randomized trial of empagliflozin to increase plasma sodium levels in patients with the syndrome of inappropriate antidiuresis. *J Am Soc Nephrol*. 2020; 31 (3): 615–24. doi: 10.1681/ASN.2019090944
28. Koumpis E, Florentin M, Hatzimichael E, et al. Hyponatremia in patients with hematologic diseases. *J Clin Med*. 2020; 9 (11): 3721. doi: 10.3390/jcm9113721
29. Holland-Bill L, Christiansen CF, Heide-Jørgensen U, et al. Hyponatremia and mortality risk: A Danish cohort study of 279,508 acutely hospitalized patients. *Eur J Endocrinol*. 2015; 173 (1): 71–81. doi: 10.1530/EJE-15-0111
30. Selmer C, Madsen JC, Torp-Pedersen C, et al. Hyponatremia, all-cause mortality, and risk of cancer diagnoses in the primary care setting: A large population study. *Eur J Intern Med*. 2016; 36: 36–43. doi: 10.1016/j.ejim.2016.07.028
31. Workeneh BT, Jhaveri KD, Rondon-Berrios H. Hyponatremia in the cancer patient. *Kidney Int*. 2020; 98 (4): 870–82. doi: 10.1016/j.kint.2020.05.015
32. Kim G-H. Pathophysiology of drug-induced hyponatremia. *J Clin Med*. 2022; 11 (19): 5810. doi: 10.3390/jcm11195810
33. Bartter FC, Schwartz WB. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *A J Med*. 1967; 42 (5): 790–806. doi: 10.1016/0002-9343(67)90096-4
34. Martin-Grace J, Tomkins M, O'Reilly MW, et al. Approach to the patient: Hyponatremia and the syndrome of inappropriate antidiuresis (SIAD). *J Clin Endocrinol Metab*. 2022; 107 (8): 2362–76. doi: 10.1210/clinem/dgac245
35. Rushworth RL, Torpy DJ, Falhammar H. Adrenal crises: Perspectives and research directions. *Endocrine*. 2017; 55 (2): 336–45. doi: 10.1007/s12020-016-1204-2
36. Komninos J, Vlassopoulou V, Protopapa D, et al. Tumors metastatic to the pituitary gland: Case report and literature review. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89 (2): 574–80. doi: 10.1210/jc.2003-030395
37. Kim YH, Lee BJ, Lee KJ, et al. A case of pituitary metastasis from breast cancer that presented as left visual disturbance. *J Korean Neurosurg Soc*. 2012; 51 (2): 94–7. doi: 10.3340/jkns.2012.51.2.94
38. Turner N, Stewart J, Barnett F, et al. Syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone secretion secondary to carboplatin after docetaxel-carboplatin-trastuzumab combination for early stage HER-2 positive breast cancer. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2012; 8 (3): e9–e11. doi: 10.1111/j.1743-7563.2012.01526.x
39. Diederich S, Franzen N-F, Bähr V, et al. Severe hyponatremia due to hypopituitarism with adrenal insufficiency: Report on 28 cases. *Eur J Endocrinol*. 2003; 148 (6): 609–17. doi: 10.1530/eje.0.1480609
40. Erkut ZA, Pool C, Swaab DF. Glucocorticoids suppress corticotropin-releasing hormone and vasopressin expression in human hypothalamic neurons. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83 (6): 2066–73. doi: 10.1210/jcem.83.6.4881
41. Saito T, Saito T, Kasano K, et al. Vasopressin-dependent upregulation of aquaporin-2 gene expression in aged rats with glucocorticoid deficiency. *Acta Physiol (Oxf)*. 2009; 196 (2): 239–47. doi: 10.1111/j.1748-1716.2008.01938.x
42. Patrova J, Jarocka I, Wahrenberg H, et al. Clinical outcomes in adrenal incidentaloma: Experience from one center. *Endocr Pract*. 2015; 21 (8): 870–7. doi: 10.4158/EP15618.OR
43. Tallis PH, Rushworth RL, Torpy DJ, et al. Adrenal insufficiency due to bilateral adrenal metastases: A systematic review and meta-analysis. *Heliyon*. 2019; 5 (5): e01583. doi: 10.1016/j.heliyon.2019.e01583.
44. Hix JK, Silver S, Sterns RH. Diuretic-associated hyponatremia. *Semin Nephrol*. 2011; 31(6): 553–66. doi: 10.1016/j.semnephrol.2011.09.010
45. Ravioli S, Bahmad S, Funk G-C, et al. Risk of electrolyte disorders, syncope, and falls in patients taking thiazide diuretics: Results of a cross-sectional study. *Am J Med*. 2021; 134 (9): 1148–54. doi: 10.1016/j.amjmed.2021.04.007
46. Hripcsak G, Suchard MA, Shea S, et al. Comparison of cardiovascular and safety outcomes of chlorthalidone vs hydrochlorothiazide to treat hypertension. *JAMA Intern Med*. 2020; 180 (4): 542–51. doi: 10.1001/jamain-ternmed.2019.7454
47. Mann SJ. The silent epidemic of thiazide-induced hyponatremia. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008; 10 (6): 477–84. doi: 10.1111/j.1751-7176.2008.08126.x
48. Babayev R, Terner S, Chandra S, et al. Trimethoprim-associated hyponatremia. *Am J Kidney Dis*. 2013; 62 (6): 1188–92. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.06.007
49. Takubo M, Tanaka S, Kushimoto M, et al. Hyponatremia associated with prophylactic low-dose trimethoprim during systemic corticosteroid therapy for AQP4-positive optic neuritis in a diabetic patient. *Antibiotics (Basel)*. 2020; 9 (4): 201. doi: 10.3390/antibiotics9040201
50. Marak C, Nunley M, Guddati AK, et al. Severe hyponatremia due to trimethoprim-sulfamethoxazole-induced SIADH. *SAGE Open Med Case Rep*. 2022; 10. doi: 10.1177/2050313X221132654
51. Lei H, Liu X, Zeng J, et al. Analysis of the clinical characteristics of hyponatremia induced by trimethoprim/sulfamethoxazole. *Pharmacology*. 2022; 107 (7–8): 351–8. doi: 10.1159/000523824