

MeB – Pagine Elettroniche

Volume IV

Febbraio 2001

numero 2

CONTRIBUTI ORIGINALI - CASI CONTRIBUTIVI

Iponatremia e coma dopo un intervento chirurgico senza fattori di rischio

E. Garbagnati

Clinica Pediatrica IV, Polo Universitario L. Sacco, Milano

Post-surgical hyponatremic coma

Keywords: Hyponatremic Coma, siADH, Suprarenal gland, Hydrocortisone

Summary Case description of deep hyponatremic coma (115 mEq/l), with ischaemic focus in left parietal, which lasted over 24 hours and returned almost to normality (persistence of slowing down of speech) within 10 days. This episode followed a bilateral inguinal hernia surgery (with ovary in the hernial sack) in a 4-year old girl, without recognisable risk factors. No urinary hyperosmolality was demonstrated, but only a high presence of sodium with a following increase of the urinary Na/K combination. The high presence of sodium (and coma) responded to the intravenous provision of hydrocortisone. Rather than a syndrome related to inappropriate ADH secretion, this case seems to be referable to suprarenal insufficiency. The concomitance with bilateral inguinal hernia (rare in girls) suggests a severe disendocrine condition.

RIASSUNTO

Descrizione di un caso di coma iponatremico (115 mEq/l), profondo, con focolaio ischemico in parietale sinistra, durato più di 24 ore e ritornato alla quasi normalità (persistenza di rallentamento del linguaggio) nel giro di 10 giorni. L'episodio si è verificato a seguito di un intervento di ernia inguinale bilaterale (con ovaie nel sacco erniario) in una bambina di 4 anni, senza fattori di rischio riconoscibile. Non era presente iperosmolarità urinaria, ma solo un aumentato rapporto Na/K urinario. L'iponatremia (e il coma) han risposto alla somministrazione di idrocortisone i.v. Piuttosto che ad una sindrome da secrezione inappropriata di ADH, il caso sembra da riferire a insufficienza surrenalica. La concomitanza con l'ernia inguinale bilaterale (rara nella femmina) potrebbe suggerire una situazione disendocrina limite.

PRIMA PARTE

La protagonista è Jennifer, nata il 24.04.92. Nessun problema importante fino a pochi giorni prima dell'ingresso in ospedale, quando la madre nota la presenza di tumefazioni inguinali.

Fatta diagnosi di ernia inguinale bilaterale, la piccola viene ricoverata in data 09.01.96 (cart. 465) per la correzione chirurgica. L'altezza è di cm 95 (25°p), il peso è pari a kg 13 (10°p), la pressione arteriosa è 90/55 mmHg, le condizioni generali sono buone e non sono evidenziabili altre anomalie. Gli esami eseguiti prima dell'intervento sono nella norma (Tabella 1).

Osservazioni. L'ernia inguinale è una anomalia che si osserva di regola nel maschio, favorita dalle particolari condizioni anatomiche ed endocrine che portano, nell'ultimo trimestre di gravidanza, alla discesa del testicolo nello scroto. Solo il 10% degli interventi riguarda soggetti di sesso femminile. In questi, il contenuto del sacco erniario è rappresentato nel 99% dei casi dall'ovaio e nell'1% dal testicolo (1). Perché l'ovaio apparentemente normale di una bambina senza segni di virilizzazione va ad infilarsi nel canale inguinale comportandosi come un testicolo?

SECONDA PARTE

L'intervento di correzione bilaterale viene eseguito, in anestesia generale, in data 11.01.96 verso le ore 11. La piccola sta bene e non sono evidenti fattori di rischio. Il chirurgo è così rilassato che, nel descrivere l'intervento, dimentica di precisare il contenuto dei sacchi erniari. Contattato in seguito, confermerà di avere osservato due ovaie normali. Il risveglio dall'anestesia avviene regolarmente e, dopo un periodo di osservazione, la piccola è inviata nel reparto di Pediatria. Qui, verso le ore 14.30, la glucosata al 5% senza sali, somministrata per via endovenosa durante l'intervento, viene sostituita con una soluzione di mantenimento contenente glucosio al 5%, Na⁺ 30 mEq/L e K⁺ 20 mEq/L. Nessun problema di rilievo fino alle ore 18.30 quando il medico di guardia viene chiamato per la comparsa di vomito biliare misto a sangue scuro. In quel momento le condizioni generali sono definite discrete e la piccola appare assopita ma facilmente risvegliabile. La presenza di tracce di sangue nel vomito è attribuita alle difficoltà incontrate dall'anestesista durante le manovre di intubazione. Ma poco dopo (ore 19) compare una crisi di ipertono e Jennifer entra in coma profondo.

OSSERVAZIONI

Non è raro che la cronaca segnali l'evoluzione sfavorevole di interventi programmati privi di fattori di rischio. Ne cito alcuni.

1) Un quotidiano milanese riporta in data 22.03.96 sotto il titolo "Intervento facile, la bambina muore" la vicenda di Clarissa, 4 anni, deceduta dopo un intervento di adenotonsillectomia. Ed ecco le parole del cronista: "La bambina... appena ripresasi dal torpore dell'anestesia, ha cominciato a fare i capricci... ha chiesto di andare in bagno e lo ha fatto da sola.

Tutto procedeva bene. Le complicanze, e gravi, sono sopravvenute nella notte... quando l'infermiera di turno si è accorta che la bimba era entrata in coma... La bimba stava male. E' stato necessario intubarla". Trasferita presso la rianimazione di altro ospedale, "...Clarissa ci arriva in coma irreversibile. Che cos'ha nostra figlia? Chiedono mamma e papà, ma a quella domanda nessuno sa rispondere... Clarissa non ce l'avrebbe fatta... era morta. Perché?..."

2) 19.07.97. Titolo: "Tragedia dopo un intervento per la correzione dello strabismo ... Operata agli occhi, muore. Inchiesta sulla fine di una bimba di 4 anni" "... l'operazione era riuscita perfettamente..., ma la notte del 16 luglio, cioè quella successiva all'intervento, la bambina si è sentita male nel reparto di Pediatria... Ed è entrata in coma irreversibile. Trasferita nel reparto di rianimazione, nonostante le cure, è morta... Il sostituto procuratore ha aperto un'inchiesta... Dall'ospedale di G. confermano che non si è trattato di una operazione particolarmente complessa, preceduta, come vuole la regola, da tutti gli esami necessari per entrare in sala operatoria. Ma qualcosa di imprevisto ha strappato la piccola ai suoi genitori".

3) 26.03.00. Titolo: "Operata alla colecisti muore: inchiesta". "Una donna di 28 anni, Rosa V, operata nei giorni scorsi di coleciste, è morta dopo nove giorni di coma. I genitori hanno presentato una denuncia ai carabinieri... La donna il 14 marzo scorso, dopo otto giorni di ricovero, era stata operata. Qualche ora dopo l'operazione era entrata in coma"

I tre casi segnalati hanno sicuramente qualcosa in comune con Jennifer: il sesso femminile; l'aver subito un intervento programmato, spesso banale, apparentemente privo di rischi e preceduto dalle usuali indagini di laboratorio risultate nella norma; un risveglio apparentemente normale dopo l'anestesia generale, seguito da un intervallo libero di alcune ore, durante il quale non vi sarebbero stati sintomi di allarme; comparsa inaspettata di coma profondo, che disorienta i medici e non risponde alle terapie rianimatorie.

TERZA PARTE

Inaspettatamente, alle ore 19, Jennifer è in coma profondo. Dalla bocca emette una secrezione schiumosa con tracce di sangue scuro, ha ipertono ai quattro arti, midriasi, riflessi osteotendinei vivacissimi, Babinski positivo bilateralmente. Vengono richiesti con urgenza alcuni esami, che mettono in evidenza una grave iponatremia. La Tabella 2 mostra i risultati degli esami eseguiti e la terapia praticata durante lo stato di coma. Verso le ore 21 il rianimatore così descrive la situazione: "Paziente non cosciente, non risponde alla chiamata. Eupnoica. Emodinamica stabile (PA=100/60 mmHg, FC=100/min). Normotermia. Vomito di colore scuro. Ossimetria transcutanea 96-98%. Si osserva agitazione motoria con episodi di bradicardia relativa (70-60/min). TAC cerebrale negativa per processi espansivi. Fundus nella norma. Esami ematochimici: iposodiemia, ipocloremia. Osservazione a vista". Alle 23.30 non ci sono novità apprezzabili. Dal diario: "Stato comatoso stazionario. Non risponde a chiamata, non apre gli occhi a stimoli dolorosi, non si sottrae allo stimolo doloroso. A tratti agitata. Attività cardio-respiratoria

soddisfacente (a tratti bradicardia, 60/min), riflessi osteotendinei 4+, Babinski positivo. Pupille reagenti alla luce anche consensualmente. A tratti ipertonica con intrarotazione delle mani. Non clonie, non rigor". Nonostante l'elevata somministrazione di sodio (sostituzione del "mantenimento" con soluzione fisiologica, raddoppio della velocità di somministrazione di questa, ulteriore raddoppio della velocità di infusione...), la sodiemia resterà invariata o tenderà a peggiorare per tutta la notte successiva. Un primo miglioramento del dato di laboratorio si verificherà solo alle ore 8.30 del 12.01.96, dopo la somministrazione di idrocortisone ed un secondo apprezzabile aumento della sodiemia si avrà dopo qualche ora, sempre in seguito a somministrazione di idrocortisone (Tabella 2). Clinicamente, coma profondo, crisi di ipertono e di agitazione motoria resteranno invariati fino alle ore 13 del giorno 12.01.96, quando si incomincerà ad osservare qualche movimento finalizzato. Il recupero dello stato di coscienza, consecutivo al miglioramento della sodiemia, sarà molto lento, verosimilmente anche a causa della profonda sedazione farmacologica attuata in occasione delle numerose crisi di ipertono (breve momenti di coscienza verranno osservati solo dopo più di 48 ore dall'inizio del coma). Il recupero, comunque, apparirà quasi completo (presenza di rallentamento del linguaggio, quale unico segno di danno neurologico) al momento della dimissione, dieci giorni dopo l'intervento chirurgico. La diagnosi di dimissione è stata: Intervento chirurgico per ernia inguinale bilaterale. Grave SIADH postoperatoria con edema cerebrale da iponatremia.

OSSERVAZIONI

Iposodiemia.

Il laboratorio ci rivela che lo stato di coma è associato ad una grave ed inaspettata alterazione dell'omeostasi elettrolitica (Tabella 2). La concentrazione di sodio nel sangue appare molto bassa e non si modifica (anzi, tende a peggiorare) con il passare delle ore, nonostante la sostituzione della soluzione di mantenimento ($\text{Na} = 30 \text{ mEq/L}$) con soluzione fisiologica ($\text{Na} = 150 \text{ mEq/l}$) e il progressivo aumento della velocità di somministrazione di questa. Anche la causa dell'iposodiemia non è evidente. Il vomito va escluso, in quanto il primo episodio si è manifestato quando il sodio era già molto diminuito nel sangue. L'ipotesi più probabile è quella della perdita urinaria, documentata direttamente da una breve raccolta di urine (Tabella 2) ed indirettamente sia dall'elevato rapporto Na/K osservato sui campioni di urine delle prime ore di coma (il valore di Na/K nelle urine di soggetti in equilibrio metabolico è 2 ± 1), sia dalla diminuzione di tale valore in concomitanza con l'aumento della sodiemia (un valore Na/K inferiore a 1 ci informa che è in atto un recupero urinario di sodio). Ma, per quale motivo Jennifer ha incominciato a perdere sodio con le urine in modo così rapido, visto che la funzionalità renale, stimata in base al valore della creatinemia, era normale?

Sindrome da secrezione inappropriata di ADH (SIADH). La diagnosi di dimissione attribuisce l'iposodiemia ed il coma alla SIADH cioè a uno squilibrio metabolico conseguente ad una produzione inappropriata di ormone antidiuretico

(ADH). In tale condizione, i soggetti affetti appaiono incapaci di eliminare urine diluite, i liquidi ingeriti vengono in gran parte trattenuti con conseguente espansione del volume extracellulare e l'osmolalità urinaria aumenta. Le alterazioni principali riscontrabili in questi soggetti comprendono iponatremia, diminuzione dell'osmolalità plasmatica, aumento dell'osmolalità urinaria, che diventa pari o superiore a quella plasmatica, sodiuria maggiore di 20 mEq/l (2). Per Jennifer, in realtà, l'ipotesi di SIADH non appare confermata dal basso valore di osmolalità urinaria, osservato quando l'iposodiemia era ancora molto evidente ed il coma profondo (Tabella 3). D'altra parte, vi sono condizioni cliniche (deplezione sodica da diuretici, insufficienza del surrene...) che possono essere associate ad elevati livelli di ADH quale meccanismo di compenso contro la disidratazione (3). Questi casi devono essere distinti dalla SIADH da iperproduzione primaria di ADH (ad esempio, tumori secernenti vasopressina), in quanto un errore diagnostico può portare a provvedimenti terapeutici errati. Nel caso di Jennifer l'ipotesi diagnostica più attendibile è quella di insufficienza acuta del surrene, una condizione che può portare rapidamente a morte, se non correttamente diagnosticata e che non risponde alla somministrazione di sodio, ma solo a quella di glucocorticoidi. L'ipotesi di insufficienza acuta del surrene appare qui compatibile sia con i dati di laboratorio e con la rapida evoluzione clinica verso il coma, sia con l'evidente miglioramento dei valori di sodiemia e sodiuria osservati solo dopo la somministrazione di idrocortisone (4).

DISCUSSIONE

Il **primo punto** meritevole di discussione è la presenza di ernia inguinale, il cui contenuto è rappresentato dalla gonade, in una bambina senza segni di virilizzazione dei genitali esterni. In altre parole, abbiamo un soggetto di sesso femminile il cui ovaio migra attivamente attraverso il canale inguinale comportandosi come se fosse un testicolo. Escluso qui uno stato di femminilizzazione testicolare (il contenuto dei sacchi erniari era rappresentato da ovaie apparentemente normali), quali anomalie si possono nascondere dietro un processo patologico relativamente comune e finora non associato a problemi di differenziazione sessuale?

Come è noto, l'evoluzione del feto in senso maschile dipende dalla trasformazione della gonade primitiva indifferenziata in testicolo, grazie ad un processo attivo legato all'azione di uno o più geni presenti sul cromosoma Y. Il testicolo fetale, in seguito, inizierà a produrre particolari sostanze (fattore inibente le strutture mulleriane, androgeni...), le quali, con un'azione di tipo paracrino, inibiranno lo sviluppo dei dotti di Muller e favoriranno la differenziazione dei dotti di Wolff in epididimo, deferenti e vescicole seminali. Gli androgeni, inoltre, con una azione generale di tipo endocrino, favoriranno lo sviluppo dei genitali esterni in senso maschile (5). Alla produzione di androgeni da parte del testicolo fetale viene attribuita anche la normale migrazione della gonade dalla regione lombare allo scroto, in quanto tali sostanze modificherebbero la consistenza dei tessuti del canale inguinale rendendoli più gelatinosi e lassi (6).

Alla luce di quanto sopra ricordato, come interpretare in Jennifer la presenza delle ovaie nei canali inguinali? Vi è forse una anomala produzione di androgeni? Da parte dell'ovaio, del surrene o di entrambi? E' poi ingiustificato considerare l'ernia inguinale del soggetto femminile un segno di virilizzazione?

Il **secondo problema** meritevole di considerazione è la drammatica evoluzione di un intervento chirurgico apparentemente privo di fattori di rischio. La vicenda di Jennifer sembra del tutto sovrapponibile a quella delle altre due bambine segnalate dalla cronaca, anche se di queste non conosciamo le anomalie biochimiche responsabili del decesso. La letteratura scientifica descrive 15 donne adulte (età 22-66a) e sane, le quali, dopo un intervento programmato, presentarono una grave iponatremia attribuita ad una sindrome da secrezione inappropriata di ADH (iponatremia + osmolalità urinaria elevata). Anche in questi casi si ebbe prima un risveglio dall'anestesia apparentemente normale seguito, dopo qualche ora, dalla comparsa di convulsioni e arresto respiratorio. E in tutte l'evoluzione della condizione morbosa fu sfavorevole, con 4 decessi, 2 soggetti con paralisi agli arti e 9 soggetti in stato vegetativo persistente (7).

L'iponatremia di Jennifer non sembra essere la conseguenza di una SIADH, a causa dell'associazione iponatremia + bassa osmolalità urinaria. La diagnosi più probabile è quella di insufficienza acuta del surrene, diagnosi compatibile con la clinica e con i dati di laboratorio e suggerita anche dal rapido aumento del sodio plasmatico che si è verificato in seguito alla somministrazione di idrocortisone. L'ipotesi di una iponatremia da insufficienza acuta del surrene è particolarmente intrigante e meritevole di approfondimento, in quanto, esclusa una lesione anatomica del surrene (grazie alla successiva normalizzazione spontanea della sodiemia), solo un difetto congenito dell'attività di enzimi necessari per la sintesi del cortisolo dal colesterolo potrebbe spiegare lo squilibrio metabolico osservato qui (8). Jennifer è stata sottoposta ad intervento di correzione di una anomalia (ernia inguinale) che potrebbe essere considerata un segno sfumato di virilizzazione; ha avuto un grave episodio di perdita di sali che ha superato solo grazie alla somministrazione di idrocortisone; presenta forse una variante non ancora nota di sindrome surrenogenitale (8), precipitata dallo stress dell'intervento chirurgico, nella quale la perdita di sali è il fenomeno dominante ed i segni di virilizzazione sono solo sfumati o non evidenti?

Un'ultima considerazione sull'azione mineraloattiva dei glucocorticoidi. La grave iponatremia dell'insufficienza acuta del surrene è notoriamente insensibile alla somministrazione di sodio e viene corretta solo dall'uso dei glucocorticoidi (4). Anche la piccola Jennifer ha mostrato un aumento apprezzabile della sodiemia ed una tendenza all'inversione del rapporto Na/K sulle urine solo dopo la somministrazione endovenosa di idrocortisone. Le opinioni scientifiche consolidate sull'argomento ci dicono che l'equilibrio salino è sotto il controllo dei mineralocorticoidi del surrene (aldosterone, desossicorticosterone...), mentre considerano l'attività mineraloattiva dei glucocorticoidi un effetto collaterale indesiderato della loro azione anti-infiammatoria (9). Vediamo qui, invece, che Jennifer, pur avendo ricevuto una terapia antirea-

zionale (idrocortisone, somministrato come anti-edema cerebrale), deve la propria sopravvivenza soprattutto agli effetti mineraloattivi della sostanza (Tabella 2). In altre parole, è evidente come la nostra condotta professionale sia condizionata

da “verità scientifiche” indiscusse, le quali, invece, avrebbero bisogno di una verifica periodica. Lo studio dell’equilibrio salino merita tale attenzione da parte nostra. Gli orizzonti che dischiude appaiono vasti ed affascinanti (10).

GRUPPO SANGUIGNO	A1 Rh POSITIVO; Fenotipo Rh e Kell, CcDee kk
EMOCROMO	GB=8630/mm ³ GR=4.520.000/mm ³ Hb=11.6 g/dL Ht=34.6% MCV=76.5 fl MCH=25.7 pg MCHC=33.5 g/dL piastrine=318.000/mm ³ N=39.1% L=52.3% M=6.7% E=1.0% B=0.9%
COAGULAZIONE	Attività protrombinica, INRI=0.95 aPTT, R=1.03 fibrinogeno=362 mg/dL
BIOCHIMICA	Glicemia=81 mg/dL urea=29 mg/dL creatinina=0.5 mg/dL Na=140 mEq/l K=4.4 mEq/L Ca=9.7 mg/dL Bilirubina totale=0.29 mg/dL bilirubina diretta=0.09 mg/dL ASAT=25 UI/L ALAT=13 UI/L LDH=392 UI/L CPK=87 UI/L amilasi=114 UI/L pCHE=11953 UI/L

Data	Ora	Na+ - K+ sangue (mEq/L)	Na+ - K+ urine (mEq/L)	Terapia
09.01.96	08.00	140-4.4		
11.01.96	11.00			INTERVENTO
	19.00	119-3.9		Glucosata 5% contenente sodio 30 mEq/L sostituita con soluzione fisiologica; ranitidina 25 mg ev.; diazepam 2 mg ev.
	20.30	116-3.7		Furosemide 10 mg ev.; fenobarbitale 150 mg ev.
	22.30	118-3.9		
	23.30		127-26 (a)	Diazepam 5 mg ev.
12.01.96	00.20	116-3.3		Raddoppia la velocità di infusione della soluzione fisiologica.
	01.30			Diazepam 5 mg ev.
	02.00	115-3.7	176-52	
	03.00			Ulteriore raddoppio della velocità di infusione della soluzione fisiologica
	04.00	115-3.9	187-34	Diazepam 10 mg ev.
	06.00	115-3.9		
	06.45			Diazepam 10 mg ev.; IDROCORTISONE 100 mg ev. (b)
	08.30	127-4.8	17-4	
	13.00			IDROCORTISONE 100 mg ev. Riduce la somministrazione di liquidi a 250 ml nelle 24 ore
	13.30	133-3.7	8-9 (c)	
	17.00	131-4.4	34-41	
	19.00	133-3.8	32-46	
	22.30	133-4.5	15-30	
13.01.96	03.00	134-4.3	16-18	
	07.40	133-3.6		
	21.00	134-4.6	42-12	
14.01.96	08.00	135-4.2	52-10	
15.01.96	08.00	136-4.4	21-17	

EQUILIBRIO ACIDO-BASE	11.01.06 ore 19: pH=7.30 BE= -6.5 mmol/L bicarbonati= 19.1 mmol/L. In seguito, valori sempre compresi tra pH= 7.38...7.45 BE= -2.9... -1.1 bicarbonati=18.5...22.3
CREATININEMIA	Valori sempre compresi tra 0.4 e 0.5 mg/dL
CALCEMIA	Valori oscillanti tra 8.8 e 9.8 mg/dL
Hb	Progressiva diminuzione fino a 9.0 g/dL in data 15.01.96
OSMOLALITA'	Posm=256 mOsm/kg H ₂ O Uosm=139 mOsm/kg H ₂ O in data 12.01.96 ore 8.30
FUNDUS OCULI	Nella norma in data 11 e 12.01.96
TAC ENCEFALO	11.01.96 ore 20: Non alterazioni tomografiche a focolaio sovra e sottotentoriali. Sistema ventricolare in asse. 12.01.96 ore 10: Non segni di emorragia. Rispetto a precedente analogica indagine dell'11.01 si osserva una maggiore visibilità delle strutture ventricolari e dei solchi sottocorticali. Sfumata immagine tondeggiante ipodensa in parietale sinistra da riferire in prima ipotesi a lesione vascolare di tipo ischemico.
Rx TORACE	12.01.96 ore 10: reperto normale

Bibliografia

- Fallis J. Hernias. In: Nelson Textbook of Pediatrics. Vaughan III VC, McKay Jr RJ, and Behrman RS eds. 11th edition, 1979, WB Saunders Co, Philadelphia, pp 1107-9
- Costa FV. Sindrome da secrezione inappropriata di ADH. Aggiornamento Medico 1988;12:719-24
- Oelkers W. Hyponatremia and inappropriate secretion of vasopressin (antidiuretic hormone) in patients with hypopituitarism. N Engl J Med 1989;321:492-6
- Oelkers W. Adrenal insufficiency. N Engl J Med 1996;335:1206-12
- Saenger P. Abnormal sex differentiation. J Pediatr 1984;104:1-17
- Elder JS. Cryptorchidism: isolated and associated with other genitourinary defects. Pediatr Clin North Am 1987;34:1033-53
- Arieff AI. Hyponatremia, convulsions, respiratory arrest, and permanent brain damage after elective surgery in healthy women. N Engl J Med 1986;314:1529-35
- Balsamo A, Cacciari E. Il neonato con sindrome adrenogenitale congenita. Riv Ital Pediatr 1994;20(Suppl. al N.1):51-60
- Bondy PK. Disorders of the adrenal cortex. In: Williams Textbook of Endocrinology. Wilson JD and Foster DW eds. 7th edition, 1985, WB Saunders Co, Philadelphia, pp 816-90
- Garbagnati E. Serum digoxin-like immunoreactive factor in children and its relation to sodium metabolism. Acta Paediatr 1998;87:500-4