

# “Non tutte le donne sono acide”

S. Michelassi<sup>1</sup>, L. Grassi<sup>2</sup>, F. Pizzarelli<sup>1</sup>

<sup>1</sup>U.O. di Nefrologia, Ospedale S.M. Annunziata, Bagno a Ripoli, Firenze

<sup>2</sup>U.O. di Radiodiagnostica, S.M. Annunziata, Bagno a Ripoli, Firenze

## Caso clinico

Il paziente è una donna di 77 anni, di razza caucasica, altezza 165 cm e peso 55 kg.

Vive da sola, fuma fino a 10 sigarette al giorno, riferisce uso cronico di lassativi per stipsi.

In passato è stata sottoposta a intervento di protesi d'anca bilaterale per coxartrosi.

Alcune settimane prima del ricovero è stata riscontrata occasionalmente ipertensione arteriosa per cui il medico curante ha prescritto terapia antiipertensiva con ACE-inibitori (enalapril). A domicilio assume anche COX-2 (meloxicam), vitamina D<sub>3</sub> (colecalfiferolo) e acido acetilsalicilico a basso dosaggio (100 mg/die).

Quattro giorni prima del ricovero la paziente cade accidentalmente procurandosi trauma dorsale. Il giorno del ricovero cade nuovamente sul dorso, ancora in modo accidentale, e per comparsa di intenso dolore al rachide dorsale e lombo-sacrale viene portata al Pronto Soccorso del nostro ospedale.

All'arrivo in ospedale la paziente deambula con appoggio. L'esame obiettivo rileva PA 211/108 mmHg, polso ritmico 76/min, assenza di edemi declivi, sparsi ronchi al torace, lieve rallentamento ideativo e disorientamento spaziale, non evidenti deficit neurologici di lato, intensa dolorabilità alla palpazione del rachide a livello delle ultime vertebre dorsali e delle prime lombari.

**EGA in aria:** pH 7.7, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 58 mEq/L, pO<sub>2</sub> 47 mmHg con saturazione 89%, pCO<sub>2</sub> 47 mmHg.

**ECG:** Ritmo sinusale 90/min. Non alterazioni morfologiche significative.

**Rx torace:** Ili ingranditi. A sinistra aspetto addensato dell'ilo con accentuazione interstiziale ilo-perilare e tenue velatura basale. Ombra cardiaca ingrandita. Aortosclerosi.

**Rx rachide dorso-lombo-sacrale:** Deformazione a cuneo anteriore di D11 per verosimile recente frattura traumatica. Limitante somatica superiore di L1 avvallata. Spondilartrosi diffusa, scoliosi destro-convessa del rachide lombare.

La paziente è reidratata con SF 2000 mL, trattata con O<sub>2</sub> al 35%, levofloxacina 500 mg ev, metilprednisolone ev 20 mg x 2, paracetamolo/codeina 550/30 mg x 3 *per os*, ramipril 5 mg *per os*, broncodilatatori per aerosol (ossitropio bromuro + salbutamolo x 3), dalteparina sodica 5000 U sc. Viene inserito catetere vescicale per controllo della diuresi.

Il consulente ortopedico conclude per crollo vertebrale di D11 e L1 e pone l'indicazione a intervento in elezione di cifoplastica.

La paziente è ricoverata in reparto di Medicina Interna. Gli esami (mostrati in Tabella) confermano l'alcalosi metabolica e rilevano inoltre grave ipopotassiemia, aumento di transaminasi e LDH. Il pH urinario risulta 7.5; per il resto l'esame urine è non significativo. Nel corso del ricovero viene proseguita idratazione ev (SF 1500 cc + SG 5% 1000 cc) con supplementi di potassio (120-210 mEq KCl ev + KCl retard 2 cp/die) che producono tuttavia solo parziale miglioramento dell'alcalosi e dell'ipotassiemia. La paziente rimane in apparente equilibrio idrico, con diuresi di 2000-2500 cc/die. La PA non è adeguatamente controllata (140-180/85-110 mmHg) nonostante terapia farmacologica con diuretici (canrenoato di potassio 200-400 mg/die), ACE-inibitori (ramipril 5 mg/die) e calcioantagonisti diidropiridinici (amlodipina 5 mg/die). Prosegue aerosol con broncodilatatori (beclometasone + ossitropio bromuro) e dal 14° giorno sono introdotti steroidi ev (metilprednisolone 40 mg).

Si riportano di seguito i principali esami e le principali indagini diagnostiche effettuate durante la degenza.

	1° giorno	3° giorno	7° giorno	14° giorno	21° giorno
pH	7.70	7.60	7.54	7.58	7.54
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mEq/L)	58	56	50	42	42
pO <sub>2</sub> (mmHg)	47	80	80	54	53
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	47	57	58	45	49
SatO <sub>2</sub> %	92	97	97	92	91
FiO <sub>2</sub>	21 %	2 L/min	2 L/min	21 %	21 %
Potassiemia (mEq/L)		1.4	2.4	2.5	2.8
Potassiuria (mEq/die)		259*			
Sodiemia (mEq/L)		138	143	140	144
Calcemia (mg/dl)			8.2		6.9
LDH (U/L)		2637	1878		
CK (U/L)			115		
ALT (U/L)		246	169		
AST (U/L)		197	102		
Creatininemia (mg/dl)		0.44	0.48	0.43	0.46
GB		14000	16000	12000	13000
PLT		250000	193000	243000	218000
Hb (g/dL)		14.4	13.1	12.5	13.3

\* In corso di supplementazione di KCl ev 120 mEq/die

**Ulteriori esami biochimici:** NSE (neuron specific enolase) 144 ng/ml (vn 0-16), CEA 34 ng/ml (vn < 5), aldosterone plasmatico (in ortostatismo) 0.38 nMol/L (vn 0.1 - 0.8), magnesemia 1.3 mg/dl.

**Ecografia addome:** Multiple e diffuse lesioni nodulari epatiche su sfondo steatosico, di verosimile natura ripetitiva. Due linfonodi aumentati di dimensioni all'ilo epatico. Altri reperti nei limiti.

**TC torace mdc (Fig. 1):** Massa espansiva (diametro trasverso 43 x 39 mm, altezza 60 mm) nel lobo inferiore del polmone sinistro che si impregna in modo disomogeneo con il mezzo di contrasto e associata atelettasia completa di tutto il lobo. Brusca e completa ostruzione del bronco lobare inferiore sinistro. Non individuabile la vena polmonare inferiore sinistra per probabili fenomeni infiltrativi. Multipli linfonodi aumentati di dimensioni nel seno costo-frenico sinistro, mediastinici, infracarenali e all'ilo sinistro.

**TC addome con mdc (Fig. 2):** Multipli noduli epatici ipodensi al centro e iperdensi alla periferia, suggestivi per metastasi, su fondo di steatosi. Linfadenopatie multiple a livello di tripode celiaco e ilo epatico con significato di secondarietà. Diverticoli multipli del sigma. Alcune piccole cisti corticali renali bilaterali. Scavo pelvico non esplorabile. Altri reperti nei limiti.

**Scintigrafia ossea "total body" (99mTc MDP 740 MBq):**

Aree di iperattività patologica in corrispondenza della teca, del rachide, delle coste, del bacino e dei femori, come per fenomeni di rimaneggiamento osseo.

**Fibrobroncoscopia:** Abbondante materiale muco-purulento nei bronchi, edema diffuso della mucosa bronchiale destra. A sinistra stop a livello del bronco lobare inferiore, verosimilmente su base neoplastica.

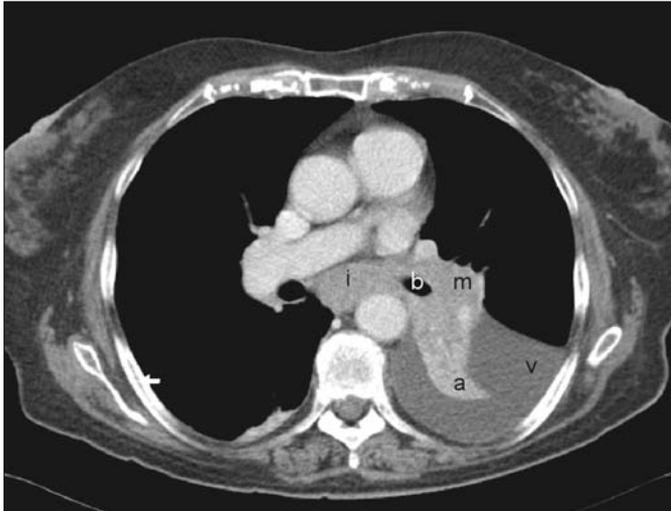
**Biopsia bronchiale sinistra** (due frustoli minimi): Nessuna documentabile cellularità neoplastica negli "esigui" e "marginali" frammenti di mucosa bronchiale esaminati.

**Esame citologico su BAL:** Negativo. Abbondante cellularità flogistica prevalentemente granulocitaria. Alcuni elementi squamosi e rarissime cellule cilindriche.

In 16<sup>a</sup> giornata di ricovero viene eseguito con successo intervento di cifoplastica su D11 e L1 ma nel corso della degenza le condizioni generali peggiorano progressivamente e la paziente appare sempre più astenica e soporosa. È richiesta consulenza nefrologica.

Viene eseguita procedura diagnostica.

In 24<sup>a</sup> giornata la paziente è trasferita in Hospice dove, dopo 10 giorni, avviene l'exitus.



**Fig. 1** - TC con mdc del torace: massa polmonare (m) all'ilo sinistro che ingloba il bronco lobare inferiore omolaterale (b) ed interessa il mediastino in sede infracrenale (i). Si associano atelettasia del parenchima polmonare a valle della massa (a) e versamento pleurico sinistro (v).

#### *Procedura diagnostica*

La procedura diagnostica è consistita nel dosaggio del cortisolo sierico e dell'ACTH plasmatico. La cortisolemia ore 8.00 e 20.00 è risultata rispettivamente 125 mcg/dl e 118 mcg/dl (circa dieci volte la norma e con normale ritmo circadiano soppresso), l'ACTH plasmatico 460 pg/ml (vn 7 - 63).

## Discussione

Il caso clinico verte su una grave alcalosi metabolica ipopotassiemica in una donna affetta da neoplasia polmonare metastatizzata (linfonodi, fegato, ossa) e con recente diagnosi di ipertensione arteriosa.

Reni normofunzionanti possono convenientemente diminuire l'escrezione di  $K^+$  fino a <25 mEq/die in condizioni di severa ipopotassiemia. Quindi l'elevata potassiuria della paziente, sproporzionata rispetto alla concentrazione di  $K^+$  circolante (e alla quantità di  $K^+$  infuso ev), indicava che l'ipopotassiemia era sicuramente secondaria a perdita renale. L'escrezione renale di K avviene per secrezione distale e (in assenza di iperpotassiemia) richiede sia l'azione di mineralcorticoidi sia un "adeguato" flusso distale di  $Na^+$  che deve essere scambiato con il  $K^+$  per assicurare la neutralità elettrica. Le due cause più probabili dell'ipopotassiemia della paziente erano pertanto una ipovolemia indotta da diuretici e un eccesso primitivo di mineralcorticoidi.



**Fig. 2** - TC con mdc dell'addome superiore: noduli metastatici multipli del parenchima epatico (frecche nere). Evidenziati anche versamento pleurico nello sfondato costo-frenico sinistro (v) ed impianto pleurico secondario (freccia bianca).

Anche la diagnosi differenziale della alcalosi metabolica (v. Test C) comprende principalmente la deplezione di volume indotta da diuretici e una attività mineralcorticoidea primitiva. La prima eventualità era improbabile perché mancava il reperto anamnestico dell'assunzione di diuretici, la paziente era stata ampiamente idratata senza alcun risultato sullo squilibrio metabolico ed era gravemente ipertesa. Peraltro i normali livelli di aldosterone circolante eliminavano la possibilità di un classico iperaldosteronismo primitivo e di altre forme più rare di iperattività mineralcorticoidea (ad esempio, sindrome di Bartter/Gitelman) e quindi si doveva pensare a una via di attivazione alternativa dei recettori per i mineralcorticoidi, indipendente dall'aldosterone.

La presenza di una neoplasia doveva allora far sospettare una sindrome da produzione ectopica di ACTH. L'ACTH induce la secrezione di ormoni glucocorticoidi surrenalici. Il cortisolo è capace di legarsi ai recettori dei mineralcorticoidi ma nei tessuti bersaglio dell'aldosterone (come le cellule dei tubuli collettori renali) è presente un enzima (11  $\beta$ -idrossisteroide deidrogenasi) che fisiologicamente trasforma il cortisolo nel suo metabolita inattivo cortisone. Pertanto usualmente il cortisolo, sia quando secreto in quantità fisiologiche sia quando secreto in maggiori quantità a causa di un adenoma surrenalico (sindrome di Cushing) o ipofisario (malattia di Cushing), NON ha effetti mineralcorticoidei. Tuttavia, in caso di produzione ectopica da parte di una neoplasia maligna i livelli circolanti di ACTH sono marcatamente elevati (spesso >200



pg/ml) e la produzione di cortisolo è solitamente aumentata in modo molto maggiore rispetto a quella riscontrabile in casi di adenomi surrenalici o ipofisari. La grande quantità di cortisolo così prodotta può riuscire allora a saturare tutto l'enzima 11  $\beta$ -idrossisteroide deidrogenasi disponibile e così la quota di cortisolo non inattivata può agire sui recettori dell'aldosterone come un vero ormone mineralcorticoide.

I tumori responsabili della sindrome da produzione ectopica di ACTH sono solitamente carcinomi a piccole cellule (usualmente del polmone ma più raramente anche di altri organi), carcinoidi polmonari, carcinomi midollari della tiroide, adenomi/carcinomi delle isole pancreatiche e occasionali neoplasie neurali (ad esempio, ganglioneuromi, paragangliomi). La sindrome può manifestarsi in due forme cliniche. Quando la neoplasia responsabile ha un andamento relativamente lento (ad esempio, carcinoidi), il quadro clinico può risentire principalmente dell'iperproduzione di steroidi surrenalici ed essere di tipo "anabolico" simile alla classica sindrome di Cushing con obesità centrale, pletora, diabete, miopatia prossimale, ipertensione ecc. Ma quando la neoplasia è rapidamente progressiva e avanzata (usualmente in caso di carcinoma polmonare a piccole cellule), la cachessia tumorale può prevenire l'aumento di peso e lo sviluppo di obesità centrale. In questi casi il quadro clinico è spesso di tipo "catabolico", dominato da evidente dimagrimento e astenia marcata, e l'ipertensione e l'alcalosi metabolica ipopotassiemia possono risultare gli unici indizi della disfunzione endocrina.

A causa delle condizioni preterminali della paziente la diagnosi non poté essere circostanziata. Non fu accertata l'istologia della neoplasia polmonare (i frustoli ricavati dalla fibrobroncoscopia per l'esame istologico risultarono francamente inadeguati), non furono eseguite indagini per immagini del cranio per escludere eventuali adenomi ipofisari e non fu effettuato test di soppressione con desametasone per confermare la non soppressibilità dell'ACTH. La TC dell'addome esclude comunque masse surrenaliche. Inoltre, l'aumento della concentrazione plasmatica di

ACTH non solo fu molto marcato, come riscontrato usualmente solo nella sindrome da produzione ectopica di ACTH, ma anche documentato mentre la paziente era in terapia con metilprednisolone che avrebbe dovuto ostacolare la produzione endogena della corticotropina (sebbene ciò non sia completamente assimilabile a un test di soppressione ad alte dosi di desametasone).

## Diagnosi

Sindrome da produzione ectopica di ACTH da neoplasia maligna polmonare.

## TEST DI VERIFICA - 1

- A** - In 1<sup>a</sup> giornata è presente un compenso respiratorio adeguato all'alcalosi metabolica?
- 1) Sì
  - 2) No
- B** - A cosa può essere attribuita l'ipossia della paziente?
- 1) Al compenso ventilatorio dell'alcalosi metabolica.
  - 2) Ad insufficienza ventilatoria secondaria a patologia polmonare (BPCO + atelettasia lobare inferiore sinistra).
  - 3) Ad entrambe le precedenti.
  - 4) A nessuna delle precedenti.
- C** - L'alcalosi metabolica persistente può essere secondaria a:
- 1) Deplezione di volume, specialmente se da uso di diuretici.
  - 2) Iperaldosteronismo primitivo.
  - 3) Ipotassiemia.
  - 4) Tutte le precedenti.

La risposta corretta alle domande è a pag. 38

smichelassi@tin.it