

## ARTYKUŁ POGŁĄDOWY / REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 03.02.2024 • Zaakceptowano/Accepted: 20.02.2024

© Akademia Medycyny

## Hiponatremia w przebiegu obrażeń mózgu *Hyponatraemia in traumatic brain injury patients*

Waldemar Iwańczuk<sup>1,2</sup>, Piotr Guźniczak<sup>1</sup>, Paweł Iwańczuk<sup>1</sup>,  
Marcin Nowicki<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Oddział Intensywnej Terapii Szpital Wojewódzki Kalisz

<sup>2</sup> Uniwersytet Kaliski

<sup>3</sup> Zakład Radiologii Szpital Wojewódzki Kalisz



### Streszczenie

W następstwie obrażeń mózgu mogą powstać dwa zespoły chorobowe prowadzące do hiponatremii: zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny (Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion- SIADH) oraz zespół mózgowej utraty soli (Cerebral Salt Wasting Syndrome- CSWS). W SIADH przyczyną hiponatremii jest nadmierna reabsorpcja wody powodująca rozcieńczenie jonów Na<sup>+</sup>, natomiast w CSWS patologiczna, nerkowa utrata jonu sodowego. W odróżnieniu od CSWS, w którym dochodzi do odwodnienia, w SIADH występuje norma lub hiperwoleミア. W różnicowaniu SIADH i CSWS wśród badań laboratoryjnych największą rolę odgrywa wskaźnik frakcyjnego wydzielania kwasu moczowego. W obu tych stanach chorobowych jest on podwyższony, ale tylko w SIADH ulega normalizacji po korekcie hiponatremii. Leczenie tych zaburzeń jest odmienne, w SIADH jest to restrykcja płynowa, natomiast w CSWS substytucja jonów sodu i podawanie mineralokortykoidów. U chorych z obrażeniami mózgu rozpoznanie i prawidłowe leczenie CSWS i SIADH odgrywa dużą rolę, ponieważ hiponatremia pogłębia zaburzenia neurologiczne i pogarsza rokowanie. *Anestezjologia i Ratownictwo 2024; 18: 32-41. doi:10.53139/AIR.20241807*

*Słowa kluczowe: obrażenia mózgu, hiponatremia, zespół mózgowej utraty soli, zespół nieodpowiedniego wydzielania wazopresyny, różnicowanie, leczenie*

### Abstract

Hyponatraemia can complicate the clinical outcome in traumatic brain injury. As a result of brain injuries, two disease syndromes may arise: SIADH (Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion) and CSWS (Cerebral Salt-Wasting Syndrome). In SIADH the cause of hyponatraemia is excessive water reabsorption causing dilution of Na<sup>+</sup> ions. CSWS is a syndrome of hypovolemic hyponatraemia caused by renal natriuresis and diuresis. Brain natriuretic peptide, secreted by the injured brain plays a crucial role in the pathogenesis of CSWS. Making a distinction between SIADH and CSWS is important due to different treatment required for the two conditions. In the differentiation of SIADH and CSWS the index fractional uric acid secretion plays the greatest role. In both of these disease states it is elevated, but only in SIADH it normalizes after correction of hyponatraemia. The maintenance of normal levels of serum sodium in patient with TBI may help alleviate increases in ICP as well as can avoid intensifying neurological deficit in these two syndromes. *Anestezjologia i Ratownictwo 2024; 18: 32-41. doi:10.53139/AIR.20241807*

*Keywords: traumatic brain injury, hyponatraemia, Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion, Cerebral Salt Wasting Syndrome, differentiation, treatment*

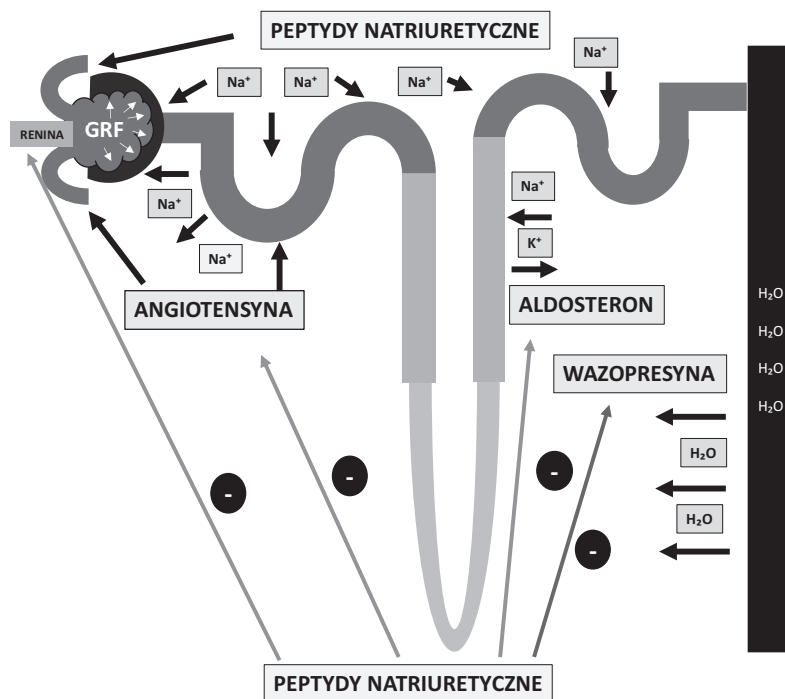
## Wprowadzenie

Sód jest głównym elektrolitem przestrzeni pozakomórkowej, odpowiedzialnym za 85% osmolarności osocza. W regulacji stężenia sodu w surowicy uczestniczą:

- aldosteron, który powoduje wymianę potasu na sód w cewkach dystalnych;
- wazopresyna, która wzmacnia reabsorpcję wody w cewkach zbiorczych;
- angiotensyna II, jej działanie polega na reabsorpcji sodu w cewce proksymalnej;
- peptydy natriuretyczne, zwiększają przesączanie kłębuszkowe i wydalanie sodu w cewkach proksymalnych i dystalnych oraz hamują układ RAA [1].

W wyniku ciężkich obrażeń mózgu może dojść do powstania dwóch zespołów chorobowych o odmiennej patofizjologii, powodujących hiponatremię. Są to: zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny (*Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion* – SIADH) oraz zespół mózgowej utraty soli (*Cerebral Salt-Wasting Syndrome* – CSWS) [2-8]. W ich przebiegu mogą wystąpić gwałtowne wahania poziomu jonu sodowego, powodujące stan nierównowagi stężeń

osmotycznych pomiędzy przestrzeniami płynowymi organizmu. W celu korekcji tych zaburzeń dochodzi do wyrównawczego przesunięcia wody do przedziału o wyższej osmolarności. W skrajnych sytuacjach gwałtowny spadek stężenia jonu sodowego może doprowadzić do powstania obrzęku mózgu i związanego z nim krytycznego wzrostu ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Hiponatremia występuje według różnych autorów u 9,6-57% chorych po urazach mózgu i jest niezależnym czynnikiem zwiększającym śmiertelność w tej grupie chorych [9-11]. Powoduje ją zarówno SIADH, jak i CSWS. Oba te zespoły chorobowe zostały opisane w latach pięćdziesiątych XX wieku, CSWS w 1950 r. przez Petersa, a SIADH w 1957 r. przez Schwartza i Barttera [12,13]. O ile CSWS występuje przede wszystkim w przebiegu zaburzeń czynności mózgu, o tyle przyczynami SIADH mogą być także choroby zlokalizowane poza układem nerwowym. Są to nowotwory, szczególnie płuc, leki, czy też infekcje [7,8]. Oba te zaburzenia pojawiają się po upływie 7-14 dni od powstania obrażeń mózgu i mają przeważenie charakter ostrego i przemijającego [2-4]. Przyczyna hiponatremii w przebiegu CSWS i SIADH jest różna [2-8]. W SIADH nieadekwatne, autonomiczne wydzielanie wazopresyny



Rycina 1. Działanie i punkty uchwytu w nefronie hormonów regulujących stężenie sodu [1]

Figure 1. Activity and grip points of sodium-regulating hormones in the nephron [1]

proceeds to excessive retention of free water, increase in extracellular volume, and "dilution" of sodium ions, while hyponatremia in CSWS is caused by a pathologically increased renal loss of sodium ions. Only in the second case of the disease does a real loss of sodium ions occur in the organism. Distinguishing SIADH from CSWS is not easy. They have a similar clinical picture, and also a similar result of most laboratory tests. There are several biochemical indicators that help in the differentiation of these two disease groups, but none of them is completely reliable and the final diagnosis is based on the overall clinical picture [14-18]. Determination of fluid volume status was up to now a key indicator allowing to distinguish both disorders, in SIADH there is normo or slight hypernatremia, while in CSWS there is hyponatremia. Therefore, clinical signs of dehydration, and also related to them, laboratory results such as: increased hematocrit, increased concentration of albumin, urea, and carbon dioxide, are characteristic of CSWS. A CVP < 6 cm H<sub>2</sub>O in many publications is often used as a helpful indicator in the differentiation of CSWS and SIADH, but the assessment of volume status based only on this one, static parameter is a high-risk mistake [2-6]. Currently, the role of two new indicators in the differential diagnosis of these states - fractional excretion of urea and phosphate [14-18]. Treatment of these disease groups is different, in SIADH it is a strict fluid restriction, while in CSWS it is sodium substitution and administration of mineralocorticoids.

## Cel pracy

Celem pracy jest przedstawienie charakterystyki SIADH i CSWS, ze szczególnym zwróceniem uwagi na ich różnicowanie i leczenie.

## Zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny - SIADH

SIADH to zaburzenie, w przebiegu którego dochodzi do patologicznie nadmiernego wydzielania wazopresyny niezależnie od osmolarności osocza, wolemii i stanu hemodynamicznego [7]. Jego przyczyną jest przede wszystkim uszkodzenie podwzgórze lub

przysadki przez procesy chorobowe zlokalizowane w jamie czaszki. Są to guzy, neuroinfekcje, urazy, krwawienia oraz schorzenia neurodegeneracyjne. Innymi przyczynami SIADH jest ektopowe wydzielanie ADH przez nowotwory i procesy zapalne umiejscowione poza ośrodkowym układem nerwowym, najczęściej w płucach. Wiele leków, szczególnie z grupy przeciwdepresyjnych, przeciwdrgawkowych, antypsychotycznych, cytostatycznych może doprowadzić do SIADH [4,6,7]. Do nadmiernej antydiurezy predysponują także znieczulenie ogólne, czy też wentylacja mechaniczna z wysokimi wartościami PEEP. Hormon antydiuretyczny jest syntetyzowany przez jądra nadwzrokowe i przykomorowe w podwzgórze w odpowiedzi na bodźce osmotyczne i nieosmotyczne, a następnie jest uwalniany do krwiobiegu i pobudza receptory V<sub>2</sub> w dystalnych kanalikach krętych i zbiorczych nerek, co powoduje reabsorpcję wody. Bodźce nieosmotyczne mają przewagę nad bodźcami osmotycznymi i w przypadku hipowolemii dochodzi do wydzielania wazopresyny, nawet przy niskiej osmolarności osocza. Prowadzi to do wzrostu objętości przestrzeni wewnątrz i pozanaczyniowej, przy czym kliniczne objawy hipowolemii są dyskretne, nie obserwuje się także obrzęków. Hiponatremia powstaje w wyniku „rozcieńczenia” jonów Na<sup>+</sup> i ma najczęściej charakter łagodny lub umiarkowany (Na<sup>+</sup> 135-125 mmol/l). Wtórnie do nadmiernej retencji wody dochodzi do zwiększenia wydzielania peptydów natriuretycznych, spadku aktywności reninowej osocza i wydzielania aldosteronu [1]. Zjawisko to częściowo przeciwdziała hipowolemii przez zwiększenie natriurezy, może jednak nasilić hiponatremię. Wlew izotonicznego chlorku sodu nie prowadzi do wzrostu stężenia sodu. I jest to jedna z kardynalnych cech tego zespołu. Bartter przedstawiając pierwsze opisy SIADH skonstatował: „uderzającym odkryciem jest fakt, że u pacjentów z SIADH hiponatremia utrzymuje się pomimo infuzji nawet dużych ilości sodu” [13].

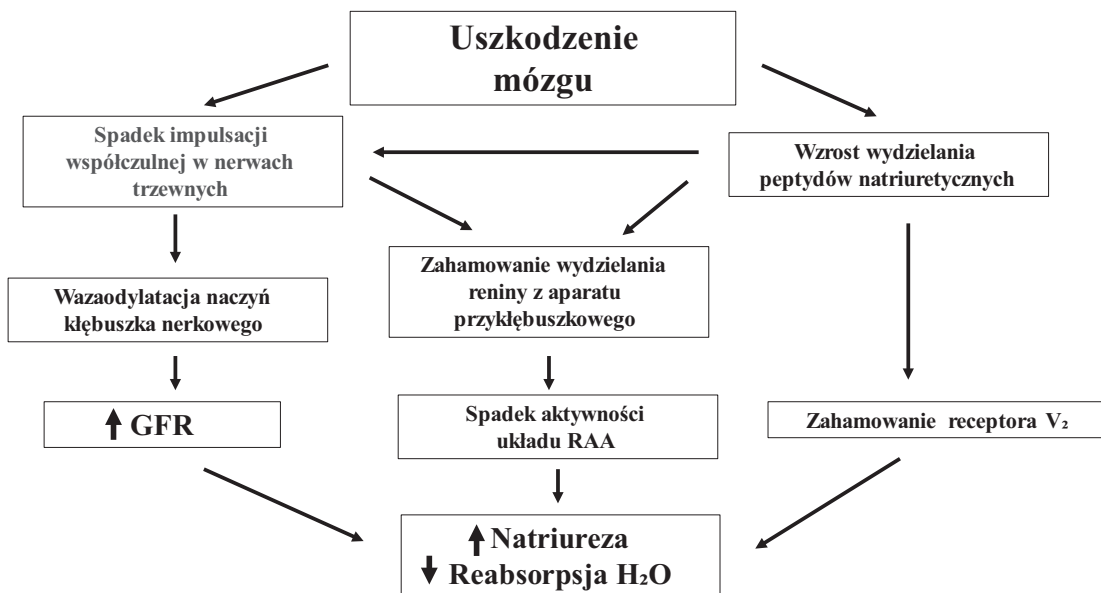
## Zespół mózgowej utraty soli- CSWS

Zespół ten występuje zdecydowanie rzadziej niż SIADH, jego patogenеза jest złożona i nie do końca poznana. Istnieją dwie teorie tłumaczące powstanie hiponatremii w przebiegu CSWS [2-6,19,20]. Według pierwszej z nich, pierwotnym czynnikiem wywołującym hiponatremię jest uszkodzenie podwzgórzowego ośrodka regulującego napięcie adrenergiczne.

Obniżenie impulsacji współczulnej w gałęziach nerwowych nerwów trzewnych powoduje spadek napięcia arterioli doprowadzającej kłębuszka nerkowego oraz ograniczenie sekrecji reniny z komórek przykłębuszkowych. Redukcja oporu naczyń kłębuszka nerkowego przyczynia się do wzrostu GFR i przesączenia kłębuszkowego  $\text{Na}^+$ , a spadek aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron doprowadza do zmniejszenia reabsorpcji jonów  $\text{Na}^+$  w cewce proksymalnej i dystalnej. Oba te zjawiska prowadzą do nadmiernej natriurezy i powiązanej z nią zmniejszonej reabsorpcji  $\text{H}_2\text{O}$ . Według drugiej z hipotez nadmiernie wydzielane przez uszkodzony mózg peptydy natriuretyczne są odpowiedzialne za obniżone uwalnianie reniny z komórek przykłębuszkowych i zahamowanie wydzielania aldosteronu. Peptydy te także mogą blokować receptor  $\text{V}_2$ , co nasila wydzielanie  $\text{H}_2\text{O}$  w cewce zbiorczej [19,20]. Prawdopodobnie obie te przyczyny – spadek ośrodkowej impulsacji współczulnej i patologiczne wydzielanie peptydów natriuretycznych mogą ze sobą w różnym stopniu współistnieć, zależnie od mechanizmu i rozległości uszkodzenia mózgu [2-6]. O złożonej patofizjologii tego zespołu świadczy fakt, że nie u wszystkich chorych aktywność reninowa osocza i wydzielanie aldosteronu są upośledzone, mogą one być prawidłowe lub wyjątkowo wzmożone [18, 20-22].

W 2022 r. Maesaka i wsp. odkryli, że białko

HRPWSP (*Haptoglobin Related Protein without Signal Peptide* - białko powiązane z haptoglobina bez peptydu sygnałowego) powstające w nadmiernych ilościach w niektórych schorzeniach mózgu może także odgrywać rolę w powstawaniu zespołu CSWS [17]. HRPWSP ma działanie podobne jak peptydy natriuretyczne, które polega na zahamowaniu reabsorpcji jonów  $\text{Na}^+$  w cewce proksymalnej nefronu. Obecność tego białka i ewidentne cechy CSWS, w tym zmniejszoną objętość ECF stwierdzoną metodą radioizotopową także u chorych bez patologii wewnątrzczaszkowej. Stąd sugestia, aby zmienić nazwę tego zespołu z Cerebral Salt Wasting Syndrome na Renal Salt Wasting Syndrome. Hiponatremia w przebiegu CSWS ma charakter umiarkowany lub ciężki. Istotna w patogenezie CSWS jest częściowo zachowana możliwość kompensacyjnego wydzielania ADH w odpowiedzi na hipowolemię. Jest to o tyle ważne, że bodziec hipowolemiczny jest silniejszym bodźcem do wydzielania wazopresyny niż bodziec osmotyczny nawet przy istniejącej znacznej hiponatremii. W tej sytuacji zwiększone wydzielanie wazopresyny powoduje dalszy spadek stężenia jonów sodu w mechanizmie ich „rozcieńczenia”. Ma to także pewne znaczenie w terapii tego zespołu, ponieważ wyrównanie hipowolemii przywraca wrażliwość na bodziec osmotyczny i pozwala do pewnego stopnia skorygować hiponatremię. W wielu publikacjach pod-



Rycina 2. Patogeneza zespołu mózgowej utraty sodu [1-3]

Figure 2. Pathogenesis of Cerebral Salt Wasting Syndrome [1-3]

kreśla się rolę monitorowania CVP w rozpoznawaniu CSWS. Zespół ten charakteryzuje się niskim CVP (<6 cm H<sub>2</sub>O), podczas gdy SIADH ma normalny lub podwyższony CVP (6-10 cm H<sub>2</sub>O) [1-6]. CVP powinien być brany pod uwagę przy decyzjach klinicznych zawsze w połączeniu z innymi, dynamicznymi sposobami monitorowania (SVV, PPV, SPV, ocena szerokości żyły głównej dolnej w cyklu oddechowym). Wartość CVP sama w sobie nie wystarcza do oceny stanu hemodynamicznego. W metaanalizie 24 randomizowanych badań klinicznych, obejmujących 803 chorych wykazano, że nie ma bezpośredniego związku między wartością CVP a wolemią, a prawdopodobieństwo przewidzenia prawidłowej odpowiedzi na płynoterapię jedynie w oparciu o statyczny pomiar CVP wynosi niespełna 50% [23]. Dlatego też opieranie się jedynie na tym pomiarze w różnicowaniu SIADH i CSWS obarczone jest dużym ryzykiem popełnienia błędu.

## Diagnostyka różnicowa SIADH i CSWS

Diagnostyka różnicowa SIADH i CSWS może sprawiać duże trudności. Wyniki wielu badań laboratoryjnych w obu tych zespołach chorobowych są podobne lub identyczne: stężenie sodu w surowicy jest poniżej 135 mEq/l, osmolarność surowicy poniżej 275 mOsm/kg, podwyższone stężenie sodu w moczu (>30 mEq/l), podwyższona osmolarność moczu >100 mOsm/kg oraz ciężar właściwy moczu >1,010. Jedyna różnica dotyczy stężenia sodu w moczu, które może być zdecydowanie wyższe w CSWS, często przekraczające nawet 100 mEq/l, co wyjątkowo zdarza się w SIADH [21]. Ilość wydalanego moczu w SIADH jest zmniejszona lub prawidłowa, natomiast w CASW znacznie częściej występuje poliuria. W CSWS część wskaźników tradycyjnie używanych w różnicowaniu przyczyny ostrej niewydolności nerek zachowuje się podobnie jak w postaci przednerkowej. Na przykład wartości stosunku: stężenie kreatyniny w moczu/ stężenie kreatynina w surowicy oraz stężenie mocznika w surowicy /stężenie kreatyniny w surowicy są >40. Natomiast stężenie sodu w moczu jest bardzo wysokie, identycznie jak w ostrej martwicy nefronów. Pomimo tego, że nerkowe wydalanie sodu w CSWS jest duże, to FE Na<sup>+</sup> pozostaje <1,0%. Z kolei w SIADH wartość ta jest z reguły wyższa niż 1,0% [1,14-16,20]. Inną charakterystyczną wspólną cechą obu tych zespołów chorobowych jest obniżenie stężenia kwasu moczowego w surowicy poniżej 4 mg/dl [14-18].

Hipourykemia z hiponatremią jest rzadko spotykana i taka konfiguracja występuje tylko w SCWS i SIADH oraz podczas leczenia moczopędnymi [21]. Hipowolemia obserwowana w CSWS jest wiarygodnie diagnozowana, gdy dostępne jest zaawansowane monitorowanie hemodynamiczne. W diagnostyce różnicowej obu zespołów można uwzględnić odpowiedź na wlew izotonicznego roztworu NaCl. W CSWS przywrócenie prawidłowej objętości wewnątrznaczyniowej powoduje zahamowanie stymulowanego hipowolemią uwalniania ADH, co prowadzi do częściowej lub nawet całkowitej korekcy hiponatremii. W SIADH wlew 0,9% roztworu chlorku sodu nie ma znaczącego wpływu na stężenie sodu w surowicy, a nawet paradoksalnie może nasilić hiponatremię. Maesaka i wsp. zaproponowali w różnicowaniu CSWS i SIADH zastosowanie wskaźnika frakcyjnego wydzielania kwasu moczowego (FeUA) [15,16,18]. Jest on jednym z pewniejszych parametrów pomocnych w diagnostyce różnicowej obu tych zaburzeń. Oznaczenie to można wykonać w każdym laboratorium. Zarówno w SIADH, jak i CSWS występuje podwyższony poziom FeUA >11%. Kluczowa różnica polega na tym, że w SIADH FeUA jest początkowo podwyższone, ale gdy stężenie sodu ulega normalizacji, FeUA wraca także do wartości prawidłowych, wynoszących 4-11%. W CSW obserwuje się wzrost FeUA >11%, ale po skorygowaniu hiponatremii wskaźnik ten nadal utrzymuje się na podwyższonym poziomie >11% [14-18].

Zjawisko to nie zostało do tej pory wyczerpująco wyjaśnione. Zapewne upośledzenie funkcji białek uczestniczących w reabsorpcji moczanów jest przyczyną ich zwiększonego wydalania z moczem. Ich reabsorpcja zachodzi wyłącznie w cewce proksymalnej [21]. Uczestniczy w niej kilka systemów transportujących. Są to białka transportujące URAT1 i GLUT 9. Oba są powiązane z reabsorpcją jonu Na<sup>+</sup>. Białko URAT 1 jest zlokalizowane w błonie szczytowej komórki kanalikula proksymalnego, białko GLUT 9 w błonie podstawno-bocznej. Frakcja wydzielnicza moczanów zależy także od wielkości ich sekrecji do kanalikula proksymalnego. Biorą w niej udział zlokalizowane w błonie szczytowej komórki kanalikula proksymalnego białka ABCG2, NPT1 i NPT4 oraz umiejscowione w błonie podstawno-bocznej białka OAT1 i OAT3 [21,22]. W modelu zwierzęcym wykazano, że analog wazopresyny terlipressin powoduje spadek wrażliwości receptora białka transportowego GLUT 9 odpowiedzialnego za reabsorpcję kwasu moczowego i wzrost wrażliwości receptora

Tabela I. Diagnostyka różnicowa SIADH i CSWS

Table I. Differential diagnosis of SIADH and CSWS

	SIADH	CSWS
ECV	prawidłowa/zwiększona	zmniejszona
Objawy odwodnienia	nieobecne	obecne
CVP (central venous pressure)	> 6 cm H <sub>2</sub> O	<6 cm H <sub>2</sub> O
Objętość moczu	prawidłowa/zmniejszona	prawidłowa/zwiększona
Osmolarność surowicy	< 275 mOsm/kg H <sub>2</sub> O	< 275 mOsm/kg H <sub>2</sub> O
Osmolarność moczu	>100 mOsm/kg H <sub>2</sub> O	>100 mOsm/kg H <sub>2</sub> O
Stężenie sodu w osoczu	umiarkowana hiponatremia Na <sup>+</sup> 125-130 mmol/l	ciężka lub umiarkowana hiponatremia Na <sup>+</sup> 110-125 mmol/l
Stężenie sodu w moczu	>30 mmol/l wyjątkowo >100 mmol/l	>>> 30 mmol/l Często > 100 mmol/l
Całkowita zawartość sodu w organizmie	prawidłowa	zmniejszona
BUN/Cr	<20	>40
Cr mocz/Cr surowica	<20	>40
Frakcyjne wydzielanie kwasu moczowego FE UA *	>11% po korekacji stężenia sodu 4-11%	>11% po korekacji stężenia sodu >11%
Frakcyjne wydzielanie sodu FE Na <sup>+</sup> **	>1,0 %	<1,0 %
Frakcyjne wydzielanie fosforanów FE Phosph***	<10%	>20%
Stężenie kwasu moczowego w surowicy	<4 mg/dl	<4 mg/dl
Stężenie wazopresyny	istotnie podwyższone	prawidłowe lub umiarkowanie podwyższone
Stężenie aldosteronu	prawidłowe lub obniżone	obniżone/normalne
Aktywność reninowa osocza	obniżona	obniżona/normalna
Stężenie BNP	prawidłowe lub miernie podwyższone	podwyższone
Przywrócenie prawidłowego stężenia Na <sup>+</sup> wlewnym 0,9% NaCl	nie	tak
Leczenie	Restrykcja płynowa Wąpłany	Substytucja jonów Na <sup>+</sup> Mineralokortykoidy-fludrokortyzon

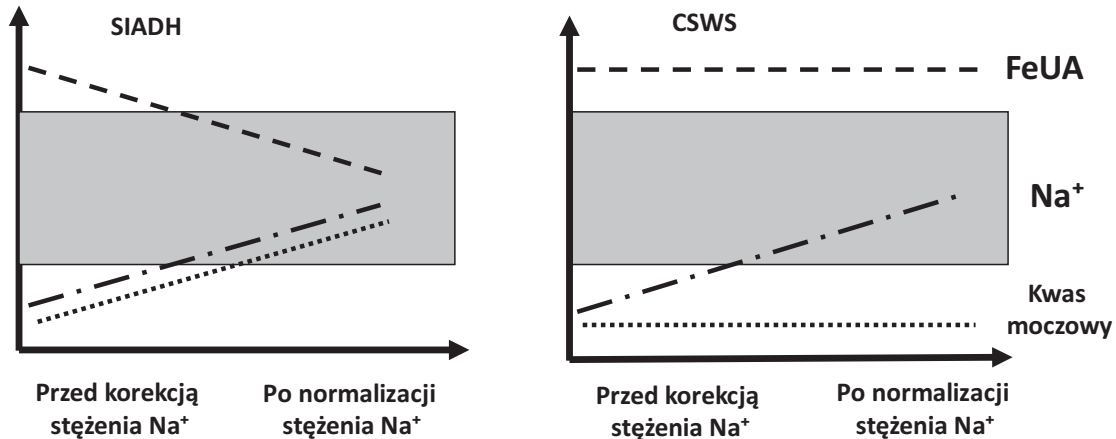
\* FE UA = [stężenie kwasu moczowego w moczu x stężenie kreatyniny w surowicy / stężenie kwasu moczowego w surowicy/stężenie kreatyniny w moczu] x 100%

\*\* FE Na<sup>+</sup> = [stężenie sodu w moczu x stężenie kreatyniny w surowicy / stężenie sodu w surowicy x stężenie kreatyniny w moczu] x 100%

\*\*\* FE Phosph = [stężenie fosforanów w moczu x stężenie kreatyniny w surowicy / stężenie fosforanów w surowicy / stężenie kreatyniny w moczu] x 100%

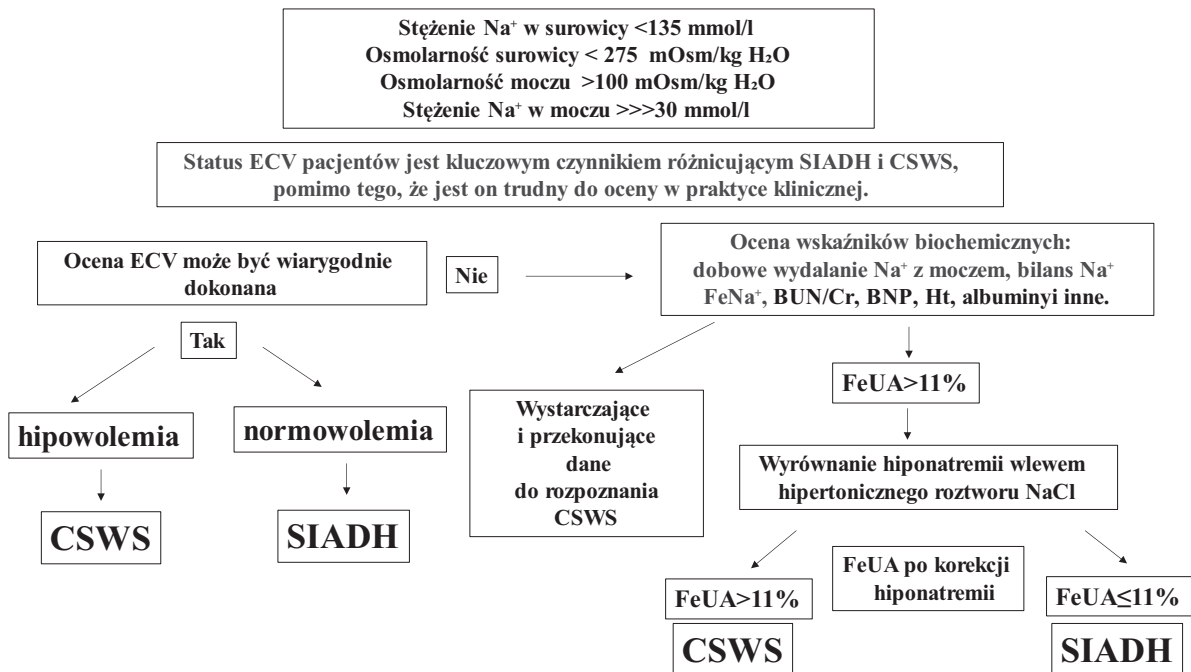
białka ABCG2 odpowiedzialnego za sekrecję kwasu moczowego do kanalika proksymalnego [22]. Odkrycie to tłumaczy wzrost FeUA w SIADH. Sugeruje się, że w CSWS zahamowanie reabsorpcji Na<sup>+</sup> w cewce proksymalnej przez czynniki natriuretyczne (BNP, ANP, HRPWSP) obniża wydajność układów transportowych moczanów [16,17]. Brak jednak do tej pory przekonującego wyjaśnienia odmiennego zachowania się FeUA po wyrównaniu stężenia sodu w CSWS i SIADH. Reabsorpcja moczanów i fosforanów ma częściowo wspólny mechanizm zależny od układu transporto-

wego NPT 1-4. Frakcyjne wydalanie fosforanów to kolejne obiecujące kryterium diagnostyczne. Wstępne badania wykazały, że frakcyjne wydalanie fosforanów jest podwyższone >20% w CSWS i prawidłowe <10% w SIADH [16-19]. Warunkiem wstępnym rozpoznania obu tych zespołów chorobowych jest wykluczenia innych zaburzeń o podobnych charakterze [1,4]. Są to pierwotna i wtórna niewydolność kory nadnerczy, niedoczynność tarczycy oraz zespół nerkowej utraty sodu. We wszystkich tych stanach występuje przewlekła hiponatremia hipoosmotyczna z osmolarnością



Rycina 3. Zależność pomiędzy stężeniem sodu, stężeniem moczanów i FeUA w SIADH i CSWS [18]. Zacienione obszary oznaczają normalne wartości dla każdego badania laboratoryjnego. Hipourykemia i zwiększona FeUA współistnieją z hiponatremią zarówno w SIADH, jak i CSWS, ale z korektą hiponatremii wracają do normalnych wartości w SIADH. W przeciwieństwie do tego, hipourykemia i zwiększone FeUA utrzymują się po korekcy hiponatremii w CSWS.

Figure 3. Relationship between serum sodium, serum urate, and FeUA in SIADH and CSWS [18]. Shaded areas represent normal values for each laboratory test. Hypouricemia and increased FeUA coexist with hyponatremia in both SIADH and RSW, but return to normal values with correction of hyponatremia in SIADH. In contrast, hypouricemia and increased FeUA persist after correction of hyponatremia in CSWS.



Rycina 4. Algorytm diagnostyczny CSWS wg Cui [4]

Figure 4. CSWS diagnostic algorithm by Cui [4]

moczu  $>100$  mOsm/kg oraz stężeniem sodu w moczu  $>30$  mEq/l. Pierwotna niewydolność kory nadnerczy oraz zespół nerkowej utraty sodu, podobnie jak CSWS przebiegają z hipowolemią, podczas gdy we wtórnej niewydolności kory nadnerczy i niedoczynności tarczycy stan nawodnienia jest prawidłowy, co jest charakterystyczne także dla SIADH [1,4].

## Leczenie

Sposób leczenia hiponatremii w przebiegu SIADH oraz CSWS nie odbiega od przyjętych zasad i zależy od: czasu jej trwania, stężenia jonów  $\text{Na}^+$ , stanu wolemii oraz obecności zaburzeń neurologicznych. Tylko w przewlekłej hiponatremii ( $>48$  godzin) powstają mechanizmy adaptacyjne w postaci przemieszczenia do przestrzeni pozakomórkowej z komórek nerwowych, początkowo elektrolitów ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{HCO}_3^-$ ), a następnie osmolitów organicznych, takich jak: aminokwasy, tauryna, fosfokreatyna, mioinozytole, glicerofosfocholina [1]. Dzięki temu zjawisku dochodzi do obniżenia osmolarności płynu śródkomórkowego i zmniejszenia transferu wody do mózgu. Ostra hiponatremia, w przebiegu której dochodzi do powstania lub pogłębienia istniejącego już obrzęku mózgu wymaga bardzo energicznego postępowania [1,8-11,24]. Jeżeli nie można określić czasu powstania hiponatremii, a występują objawy neurologiczne traktujemy ją zawsze jako ostrą. U chorych z ciężkimi obrażeniami mózgu poddanych analgesodacji wiarygodna ocena stanu neurologicznego często jest niemożliwa, nieocenioną pomoc stanowi wówczas monitorowanie ICP lub ocena wielkości rezerwy płynowej za pomocą TK. Stan wolemii decyduje o stężeniu i ilości przetaczanego chlorku sodu, u hipowolemicznych chorych jest to 0,9% NaCl (0,155 mmoli  $\text{Na}^+$ /ml), w hiponatremii izowolemicznej preferowany jest roztwór 3% (0,517 mmol/ml), w hiponatremii hiperwolemicznej może to być roztwór 10% (1,72 mmol  $\text{Na}^+$ /ml) [24]. Hiponatremia

hipowolemiczna jest charakterystyczna dla CSWS, izowolemiczna dla SIADH.

U izowolemicznych pacjentów z ciężką hiponatremią ( $\text{Na}^+ < 125$  mmol/l) i poważnymi objawami neurologicznymi takimi jak: splątanie, drgawki, prężenia, śpiączka zaleca się niezwłoczne podanie 3% roztworu chlorku sodu w ilości 100-150 ml (2 ml/kg) w dożylnym wlewie trwającym 15-20 minut. Działanie to powinno doprowadzić do wzrostu stężenia sodu w surowicy o 1,5-2 mmol/l i zmniejszenia nasilenia objawów neurologicznych. Jeśli nie uzyskano pozytywnej odpowiedzi powyższą dawkę można podać jeszcze 2-3 krotnie w odstępach 20-minutowych. W przypadku braku gotowego 3% roztworu NaCl można zastosować kilka rozwiązań: 10% roztwór NaCl rozcieńczyć 5% roztworem glukozy w stosunku objętościowym 1:2 lub 30 ml 10% roztworu NaCl zmieszać z 100 ml 0,9% roztworu NaCl. Otrzymamy wówczas odpowiednio 3,3% i 3% roztwór NaCl. 3% roztwór NaCl otrzymamy także wtedy, gdy 30 ml 10% roztworu zmieszymy z 70 ml 5% glukozy. Korekta hiponatremii nie powinna przekraczać 10 mmol/l w ciągu pierwszych 24 godzin oraz 8 mmol/l w ciągu następnych 24 godzin (maksymalny wzrost o 18 mmol/l po upływie 48 godzin). Zbyt szybkie podwyższenie stężenia sodu, zwłaszcza gdy jego stężenie wynosi  $\leq 120$  mmol/l, może doprowadzić do demielinacji neuronów, szczególnie tych umiejscowionych w moście, co może skutkować porażeniem wiotkim czterokończynowym. Pojawia się ono dopiero po upływie około 5-7 dni po korekcie hiponatremii. U pacjentów z osmolarnością moczu znacznie przekraczającą osmolarność osocza ( $>500$  mOsm/kg) dodatkowo zaleca się włączenie furosemidu w celu zwiększenia rozcieńczenia moczu [1].

W CSWS często występuje hipowolemia, w związku z czym w leczeniu hiponatremii stosuje się 0,9% roztwór chlorku sodu, dopuszcza się także równoczesne podawanie 3% roztworu NaCl celem szybszego podniesienia stężenia jonu  $\text{Na}^+$ . Po przywróceniu

Tabela II. Objawy ostrej hiponatremii [8-11,24]

Figure II. Clinical manifestations of acute hyponatremia [8-11,24]

Stężenie jonów $\text{Na}^+$ (mmol/l)	Objawy kliniczne
$>125$	najczęściej bezobjawowa
120-125	bóle głowy, nudności, wymioty
120-110	splątanie, pobudzenie psychoruchowe, drgawki, majaczenie, zaburzenia świadomości
$<110$	drgawki, prężenia, głęboka śpiączka, zaburzenia czynności oddechowej do bezdechu włącznie



Tabela III. Leczenie hiponatremii [1,24]

Figure III. Treatment of hyponatremia [1,24]

Ostra hiponatremia	Postępowanie
Ciężkie objawy neurologiczne	Wlew dożylny 150 ml 3% roztworu NaCl w ciągu 20 minut. Po 20 minutach należy skontrolować stężenie sodu w surowicy. Wlew można powtórzyć dwukrotnie, jeśli nie uzyskano celu, jakim jest wzrost stężenia sodu w surowicy o 5 mmol/l. W razie braku poprawy klinicznej kontynuacja dożylnego wlewu 3% roztworu NaCl, aby uzyskać dalsze zwiększanie się stężenia sodu w surowicy o 1 mmol/l na godzinę. Wlew 3% roztworu NaCl kontynuować do czasu wystąpienia poprawy klinicznej, zwiększenia stężenia sodu w surowicy łącznie o 10 mmol/l, lub gdy stężenie sodu osiągnie 130 mmol/l. Całkowite zwiększenie stężenia sodu w surowicy w pierwszych 24 godzinach nie powinno przekroczyć 10 mmol/l oraz 8 mmol/l w ciągu każdych kolejnych 24 godzin. *
Umiarkowane objawy neurologiczne	Jednorazowe podanie 150 ml 3% roztworu, w ciągu 20 minut. Celem leczenia jest zwiększenie stężenia sodu w surowicy o 5 mmol/l w ciągu 24 godzin. Całkowite zwiększenie stężenia sodu w surowicy w pierwszych 24 godzinach nie powinno przekroczyć 10 mmol/l oraz 8 mmol/l w ciągu każdych kolejnych 24 godzin. Wlew do czasu osiągnięcia stężenia sodu 130 mmol/l. *
Bez objawów neurologicznych	Jeżeli ostre zmniejszenie stężenia sodu w surowicy przekracza 10 mmol/l, jednorazowy wlew 150 ml 3% roztworu NaCl w ciągu 20 minut. *
Przewlekła hiponatremia	W przypadku hiponatremii umiarkowanej lub głębokiej zwiększenie stężenia sodu w surowicy o nie więcej niż >10 mmol/l w ciągu pierwszych 24 godzin oraz o >8 mmol/l w ciągu każdych kolejnych 24 godzin. Wlew do czasu osiągnięcia stężenia sodu 130 mmol/l. W CSWS wyrównanie hipowolemii wlewnem 0,9% NaCl oraz w późniejszym etapie leczenia mineralokortykoidy: fludrokortyzon- 0,1-0,3 mg/doba SIADH- restrykcja płynowa

\* W przypadku współistniejącej hipowolemii (objaw patognomiczny dla w CSWS) wyrównanie hipowolemii wlewnem 0,9% NaCl.

normowolemii osmolarność moczu w CSWS powinna obniżyć się poniżej 100 mOsm/kg H<sub>2</sub>O. W dalszym leczeniu CSWS stosuje się także mineralokortykosteroidy. Lekiem z wyboru jest fludrokortyzon, który działa na dystalne kanalikuli nerkowe, powodując zwiększone wchłanianie zwrotne wody i sodu. Dawka leku wynosi 0,1-0,3 mg/ doba. Część autorów nadmienia o możliwości leczenia SIADH za pomocą waptanów- antagonistów receptora V<sub>2</sub> (liksywaptan, tolvaptan). Nasilają one klirens wolnej wody, bez wpływu na wydalanie elektrolitów, co prowadzi do wzrostu stężenia sodu w surowicy [24]. Nie jest to postępowanie powszechnie stosowane. Pacjenci z przewlekłą i łagodną hiponatremią bez objawów klinicznych zwykle nie wymagają intensywnego leczenia.

## Podsumowanie

W przypadku wystąpienia hiponatremii w przebiegu obrażeń mózgu należy zawsze brać pod uwagę możliwość wystąpienia CSWS i SIADH. Pomimo tego, że zespoły te są znane od prawie 70 lat to nadal ich różnicowanie nie jest łatwe i wymaga analizy całokształtu

obrazu klinicznego oraz badań laboratoryjnych. Wspólnymi cechami tych zaburzeń są: osmolarność surowicy > 275 mOsm/kg H<sub>2</sub>O, podwyższona osmolarność moczu >100 mOsm/kg H<sub>2</sub>O, hipourykemia oraz większe niż 30 mEq/l stężenie sodu w moczu, natomiast odróżnia je nadmierne wydzielanie moczu i cechy odwodnienia w CSWS, które nie występują w SIADH. Nowymi, obiecującymi wskaźnikami przydatnymi w różnicowaniu obu tych stanów jest wskaźnik frakcyjnego wydzielania kwasu moczowego (FeUA). W SIADH, jak i CSWS występuje podwyższony poziom FeUA >11%, który w SIADH po skorygowaniu hiponatremii powraca do wartości prawidłowych wynoszących 4-11%, natomiast w CSWS wskaźnik ten nadal utrzymuje się na podwyższonym poziomie. Inną istotną różnicą jest też odpowiedź na wlew 0,9% NaCl- w zespole SIADH nie koryguje on hiponatremii, paradoksalnie może ją pogłębić, natomiast w CSWS korekcja hipowolemii wlewnem 0,9% NaCl doprowadza do wzrostu stężenia Na<sup>+</sup>. W przypadku wystąpienia ostrej objawowej hiponatremii w CSWS, w którym z reguły występuje hipowolemia stosuje się przede wszystkim 0,9% NaCl, w SIADH stężony 3 lub 10%

roztwór NaCl. W dalszym postępowaniu w SIADH obowiązuje restrykcja płynowa, podczas gdy w CSWS znajdują zastosowanie mineralokortykoidy.

#### ORCID:

Waldemar Iwańczuk 0000-0002-7656-7252

Piotr Guźniczak 0009-0003-9876-1755

Paweł Iwańczuk 0009-0001-2578-8688

Marcin Nowicki 0000-0002-0340-7098

Konflikt interesów / Conflict of interest  
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Waldemar Iwańczuk

Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii Szpitala  
Wojewódzkiego w Kaliszu

62-800 Kalisz, ul. Poznańska 79

☎ (+48) 606-271-017

✉ iwanczuk.waldemar@gazeta.pl

#### Piśmiennictwo/References

- Kokot F. Gospodarka kwasowo-zasadowa i wodno-elektrolitowej stanach fizjologii i patologii. PZWL, Warszawa, wydanie piąte 1998.
- Yee AH, Burns JD, Wijidicks EF. Cerebral Salt Wasting Syndrome: Pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Neurosurg Clin N Am* 2010;21:339-52.
- Sterns RH, Silver SM. Cerebral salt wasting versus SIADH: What difference? *J Am Soc Nephrol* 2008;19:194-6.
- Cui H, Yang S, Lv Y, Jiang Z, Gu H. Inappropriate Antidiuretic Hormone and Cerebral Salt-Wasting Syndrome in Neurological Patients. *Frontiers in Neuroscience* 2019;13:1170.
- Dholke H, Campos A, Naresh K, et al. Cerebral salt wasting syndrome. *Journal of Neuroanaesthesiology and Critical Care* 2016; 3: 205-9.
- Zomp A, Alexander E. Syndrome of Inappropriate Antidiuretic and Cerebral Salt Wasting in Critically Ill Patients. *AACN Advanced Critical Care* 2012; 23: 233-239. <https://doi.org/10.1097/NCI.0b013e31824ebd1b>.
- Mentrasti G, Scortichini L, Torniai M, et al. Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion (SIADH): Optimal Management. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2020;16: 663-72.
- Sepehri P, Abbasi Z, Seid-Mohammadi N, et al. Hyponatremia in traumatic brain injury patients: Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone (SIADH) versus Cerebral Salt Wasting Syndrome (CSWS) *Injury & Violence* 2012;4(Suppl. 1).
- Jung E, Ho Ryu H, Jin Ryu S, Kong SY. Risk of pre-existing hyponatremia and mortality in patients with traumatic brain injury across age groups. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e10814>.
- Lohani S, Devkota U. Hyponatremia in Patients with Traumatic Brain Injury: Etiology, Incidence, and Severity Correlation. *World Neurosurgery* 2011;3-4(76):355-60.
- Vingerhoets F, de Tribolet N. Hyponatremia hypo-osmolality in neurosurgical patients. "Appropriate secretion of ADH" and "cerebral salt wasting syndrome". *Acta Neurochir* 1988;91:50-54.
- Peters JP, Welt LG, Sims EA. et al. A salt-wasting syndrome associated with cerebral disease. *Trans Assoc Am Physicians* 1950;63:57-64.
- Schwartz WB, Bennett W, Curelop S, Bartter FC. A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med* 1957;23(4):529-42. doi: 10.1016/0002-9343(57)90224-3.
- Maesaka J, Imbriano L, Miyawaki N. High prevalence of renal salt wasting without cerebral disease as cause of hyponatremia in general medical wards. *Am J Med Sci* 2018;356:15-22. doi: 10.1016/j.amjms.2018.03.020.
- Maesaka JK, Imbriano L, Mattana J, Gallagher D. Differentiating SIADH from Cerebral/Renal Salt Wasting: Failure of the Volume Approach and Need for a New Approach to Hyponatremia *J Clin Med* 2014;3:1373-85. doi:10.3390/jcm3041373.
- Lee SMK, Lanasp MA, Sanchez-Lozada LG, Johnson RJ. Hyponatremia with Persistent Elevated Urinary Fractional Uric Acid Excretion: Evidence for Proximal Tubular Injury. *Kidney and Blood Pressure Research* 2016;41:535-44. <https://doi.org/10.1159/000447928>.
- Maesaka J.K, Imbriano L.J, Grant C, Miyawaki N. New Approach to Hyponatremia: High Prevalence of Cerebral/Renal Salt Wasting, Identification of Natriuretic Protein That Causes Salt Wasting. *J Clin Med* 2022;11:7445. <https://doi.org/10.3390/jcm11247445>.
- Maesaka JK, Imbriano LJ, Ali NM, Ilamathi E. Is it cerebral or renal salt wasting? *Kidney International* 2009;76:934-8.
- Bismarck P, Ankermann T, Eggert P, et al. Diagnosis and management of cerebral salt wasting (CSW) in children: the role of atrial natriuretic peptide (ANP) and brain natriuretic peptide (BNP) *Childs Nerv Syst* 2006;22:1275-81. doi 10.1007/s00381-006-0091-x.
- DiBona GF. Neural control of the kidney: Functionally specific renal sympathetic nerve fibers. *Am J Physiol* 2000;279:1517-24.
- Kim GH, Jun JB. Altered Serum Uric Acid Levels in Kidney Disorders. *Life* 2022;12,1981. <https://doi.org/10.3390/life12111891>.
- Taniguchi K, Tamura Y, Kumagai T, et al. Stimulation of V1a receptor increases renal uric acid clearance via urate transporters: Insight into pathogenesis of hypouricemia in SIADH. *Clin Exp Nephrol* 2016;20:845-52.
- Marik P, Baram M, Vahid B. Does Central Venous Pressure Predict Fluid Responsiveness? A Systematic Review of the Literature and the Tale of Seven Mares. *Chest* 2008;134(1):172-8. doi: 10.1378/chest.07-23.
- Drabczyk R, Jankowski M. Wytyczne rozpoznawania i leczenia hiponatremii. *Med Prakt* 2015;1:63-4.