

UNIVERSITA' DI PALERMO

Facoltà di Medicina e Chirurgia

Corso di Laurea in Terapia della neuro e psicomotricità dell'età evolutiva

Presidente: Prof. Fabio Canziani

METABOLISMO IDRO- ELETTROLITICO ED EQUILIBRIO ACIDO-BASE

DIARREA ACUTA

DIABETE INSIPIDO

E' utile considerare l'organismo umano da due punti di vista:

Come un sistema metabolico strettamente controllato e integrato al suo interno

Come un sistema flessibile ed aperto che comunica con l'ambiente in cui si trova.

L'acqua rappresenta una quota notevole della massa corporea totale, il nostro organismo controlla la sua perdita, così come la concentrazione di elettroliti e la utilizza comunemente come ambiente per le reazioni biochimiche.

FISIOPATOLOGIA DEI LIQUIDI

La conoscenza della fisiologia dei liquidi dell'organismo assume una grande importanza. Perdite elevate, con la diarrea o con il vomito, o ridotte assunzioni di acqua e di sali hanno in breve tempo gravi conseguenze sullo stato di salute e se, imponenti e protratte mettono a rischio la vita stessa del bambino. Le conseguenze sono tanto peggiori quanto minore è il peso, e quindi l'età del paziente.

Il lattante e il bambino differiscono dall'adulto sotto molti aspetti ma soprattutto per quanto riguarda la percentuale di acqua totale sul peso totale del corpo.

Questa percentuale diminuisce rapidamente dalla vita fetale al 1° anno di vita e successivamente fino a tre anni.

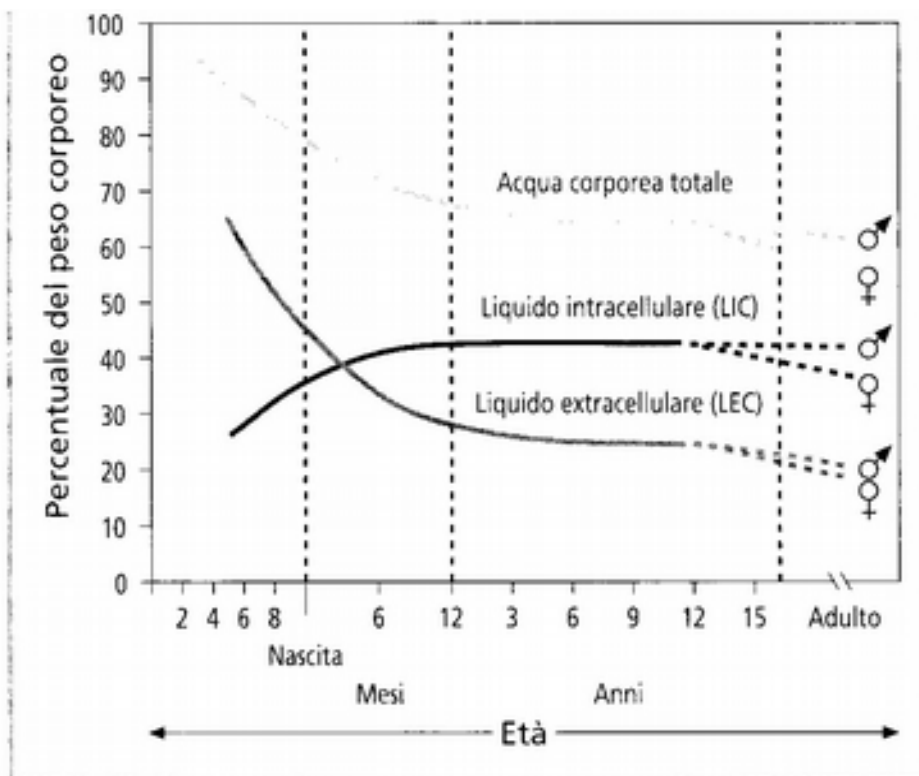
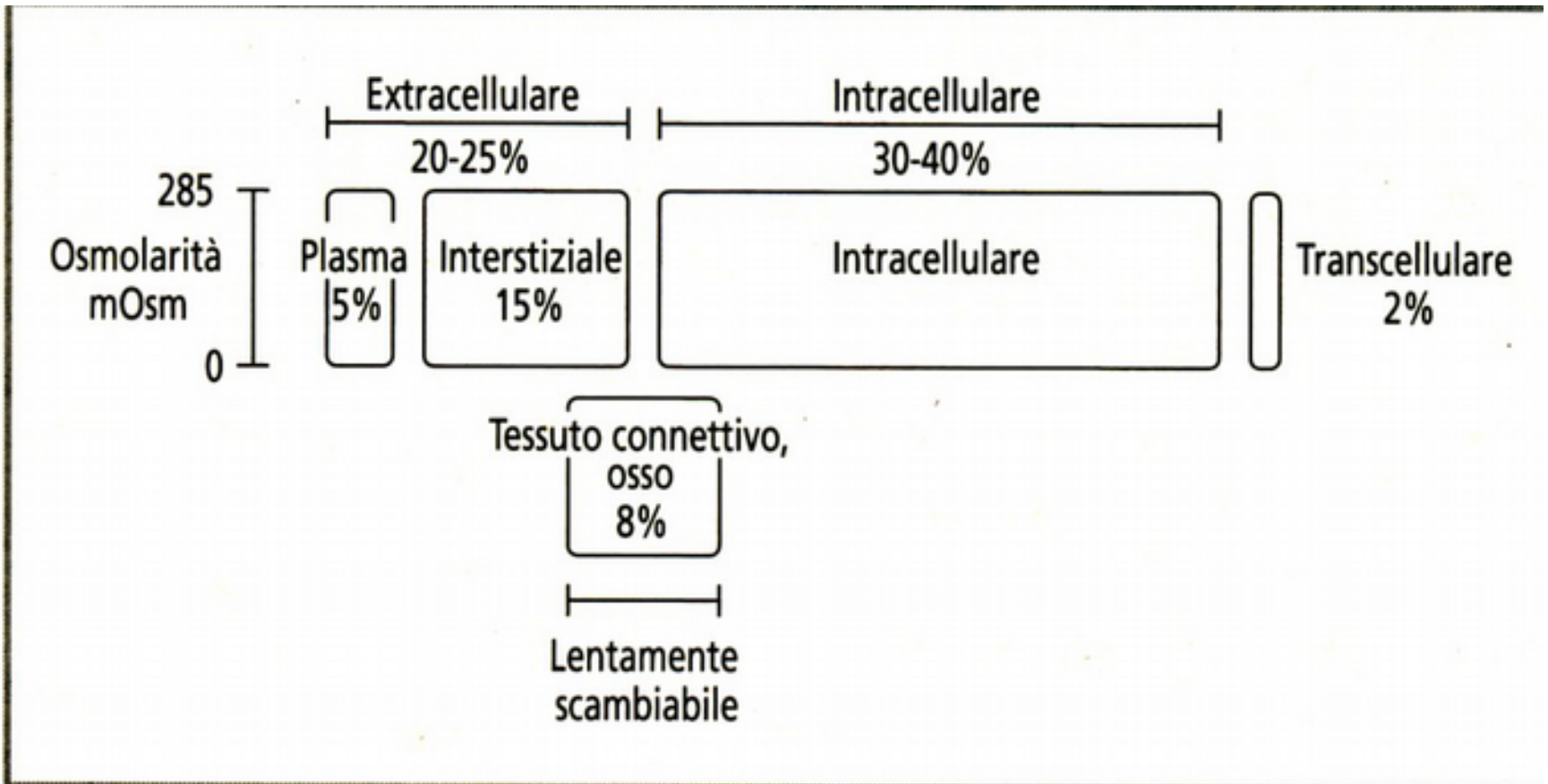


Figura 10.1 - *Acqua corporea totale, liquido extracellulare e liquido intracellulare in percentuale del peso corporeo e in funzione dell'età.* (Da Winter R.W., *The body fluids in Pediatrics*, Little Brown & Co, Boston 1973.)

L'acqua corporea è ripartita in due compartimenti principali: intracellulare ed extracellulare. Quest'ultimo risulta a sua volta suddiviso in settore intravascolare e spazio interstiziale.



Liquido trans-cellulare: costituito da circa il 2% del peso totale e rappresentato soprattutto dalle secrezioni gastro-intestinali, dalle urine, presenti nel rene e nelle vie urinarie, dal liquido cefalo-rachidiano, dai liquidi contenuti nell'occhio e nelle ghiandole a secrezione esterna.

Il liquido extracellulare, molto abbondante nel feto, diminuisce dopo la nascita e continua a diminuire per tutto il 1° anno; il liquido intracellulare presenta un andamento inverso.

Prima del 6° mese di vita l'acqua dei due compartimenti si eguaglia.

Il liquido extracellulare si suddivide in acqua presente nel plasma (il 4-5% del peso corporeo, costituito dal 93-94% di acqua e dal rimanente 6-7% di proteine e lipidi) e in acqua del liquido interstiziale (circa il 15% del peso corporeo).

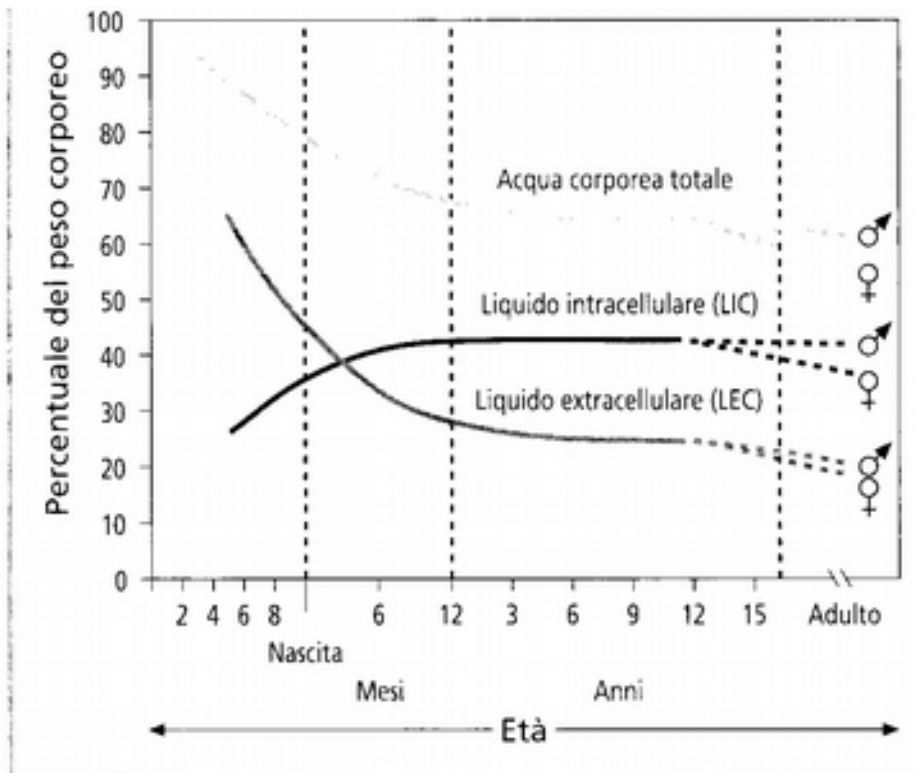


Figura 10.1 - *Acqua corporea totale, liquido extracellulare e liquido intracellulare in percentuale del peso corporeo e in funzione dell'età.* (Da Winter R.W., *The body fluids in Pediatrics*, Little Brown & Co, Boston 1973.)

Il tessuto adiposo è privo di acqua.
Durante il periodo della crescita attiva la percentuale di grasso aumenta mentre quella dell'acqua diminuisce.

La relativa maggiore quantità di liquido extracellulare del bambino al di sotto di un anno di vita porta ad una maggiore vulnerabilità nei confronti delle perdite elevate di liquidi (soprattutto diarrea e vomito) durante le malattie

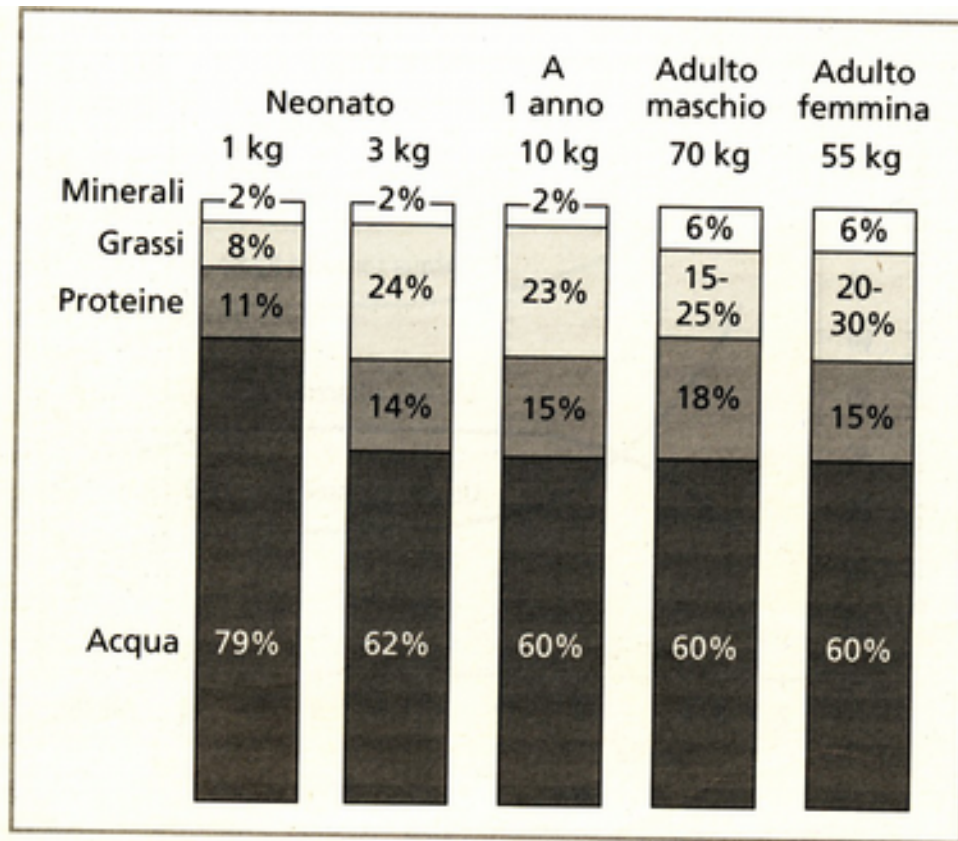


Figura 10.3 - Modificazioni delle proporzioni della composizione del corpo durante la crescita. (Da Pencharz P.: *Body composition and growth*, in Walzer W., Watkins J.: *Nutrition in pediatrics: basic science and clinical application*, Little Brown & Co., Boston 1985.)

Mentre la composizione del liquido intracellulare è diversa da quella del liquido extracellulare, le composizioni dei liquidi intravascolari e interstiziali sono sovrapponibili

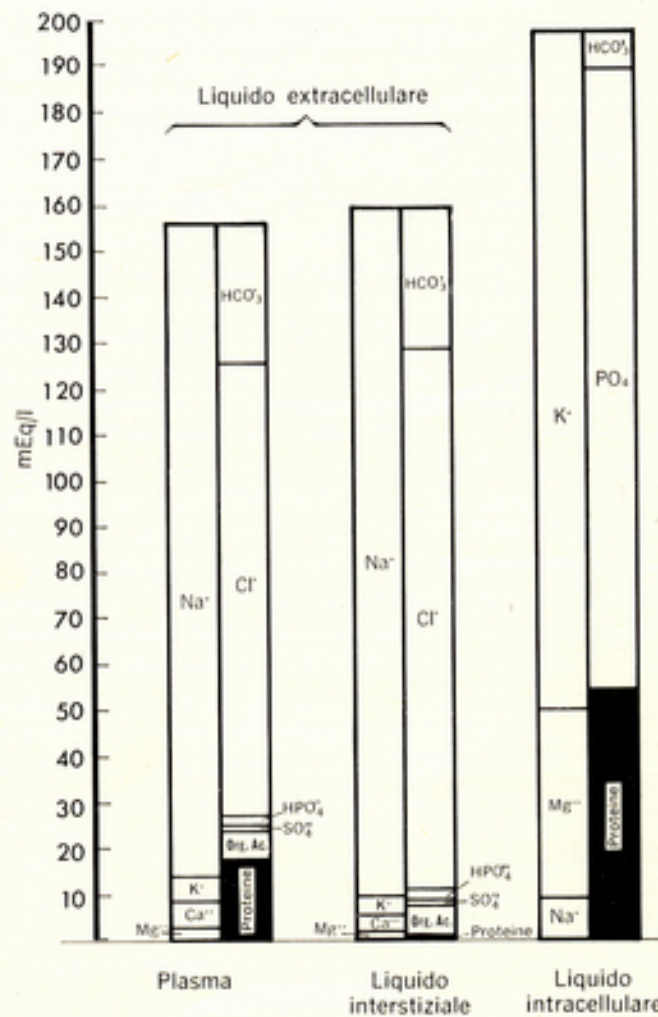


Fig. 1.1 - Composizione del liquido extracellulare e del liquido intracellulare.

Le differenze fra plasma e il liquido interstiziale sono dovute soprattutto all'alta concentrazione di proteine nel plasma.

Essi sono separati da una membrana semipermeabile (Na^+ , K^+ , Cl^- sono liberamente diffusibili a differenza delle proteine)

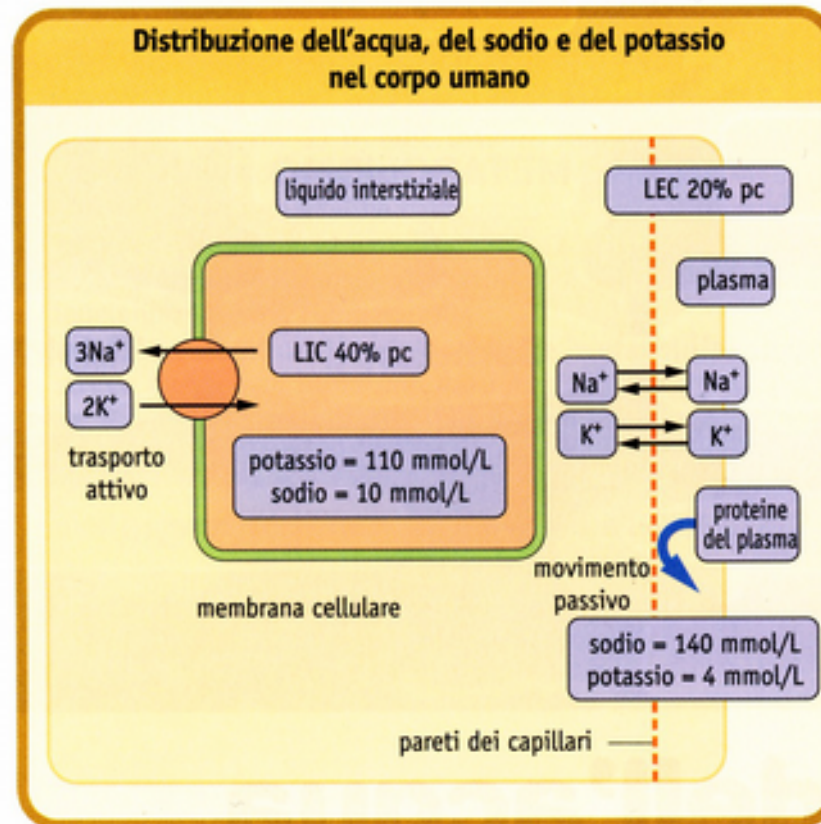


Fig. 21.1 I principali compartimenti acquosi dell'organismo sono il LIC e il LEC. Il LEC comprende il liquido interstiziale e il plasma. La Na⁺/K⁺-ATPasi genera un gradiente di concentrazioni di sodio e potassio attraverso le membrane cellulari. Questo enzima pompa sodio dal LIC al LEC e potassio nella direzione opposta. Il sodio fornisce il contributo preponderante all'osmolalità del LEC ed è responsabile della distribuzione dell'acqua tra i due compartimenti. Invece la distribuzione d'acqua tra il plasma e il liquido interstiziale è determinata dalla pressione oncotica esercitata dalle proteine plasmatiche. pc, peso corporeo.

Il liquido intracellulare differisce da quello extracellulare.

Come precisato sopra, l'acqua corporea è distribuita tra liquido extra- e intracellulare; le membrane che separano questi due compartimenti sono semipermeabili e perciò solamente l'acqua e poche altre sostanze possono passare dall'uno all'altro.

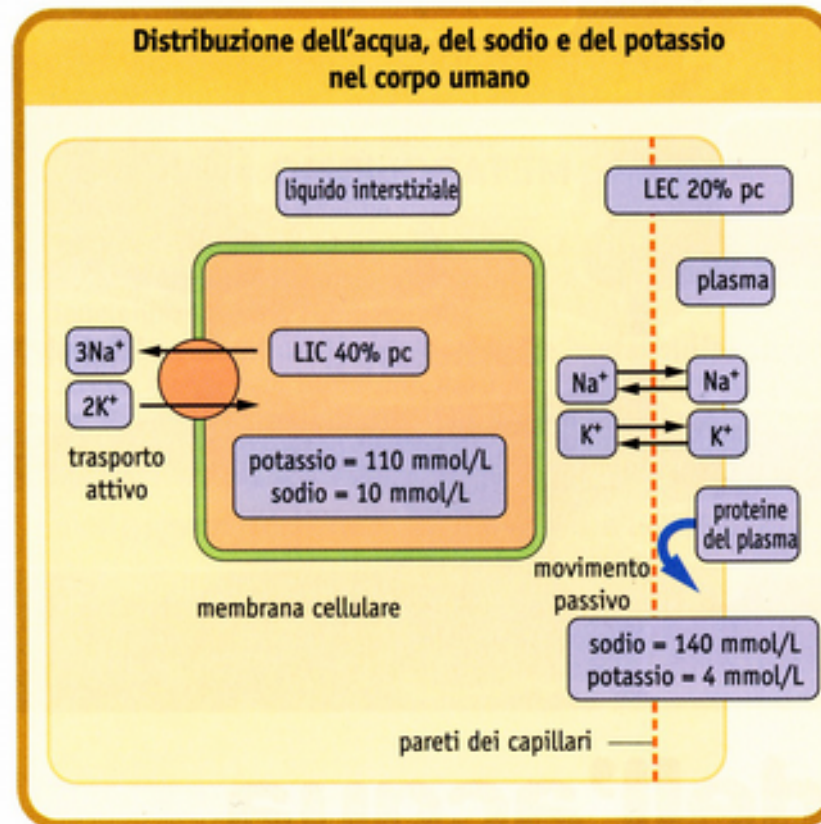


Fig. 21.1 I principali compartimenti acquosi dell'organismo sono il LIC e il LEC. Il LEC comprende il liquido interstiziale e il plasma. La Na⁺/K⁺-ATPasi genera un gradiente di concentrazioni di sodio e potassio attraverso le membrane cellulari. Questo enzima pompa sodio dal LIC al LEC e potassio nella direzione opposta. Il sodio fornisce il contributo preponderante all'osmolalità del LEC ed è responsabile della distribuzione dell'acqua tra i due compartimenti. Invece la distribuzione d'acqua tra il plasma e il liquido interstiziale è determinata dalla pressione oncotica esercitata dalle proteine plasmatiche. pc, peso corporeo.

Le proteine del plasma hanno, tra le altre funzioni, anche quelle di fornire un gradiente osmotico, che regola lo scambio di liquidi fra i capillari e il liquido interstiziale. Il liquido interstiziale circonda le cellule, i capillari e gli altri vasi dell'interstizio: è anche attraverso di esso che avviene il passaggio dei metabolici dalle e per le cellule. L'interstizio si comporta come un gel, costituito da elementi solidi, come le fibre del collagene, e da soluti.

Le molecole nel liquido interstiziale si muovono più per diffusione che per flusso. Un aumento del liquido interstiziale è responsabile dell'edema: in un'ultima analisi l'edema deriva da un'alterazione dello scambio del liquido interstiziale con i capillari, perché il flusso di liquido che esce dai capillari supera quello che può essere rimosso dai capillari linfatici.

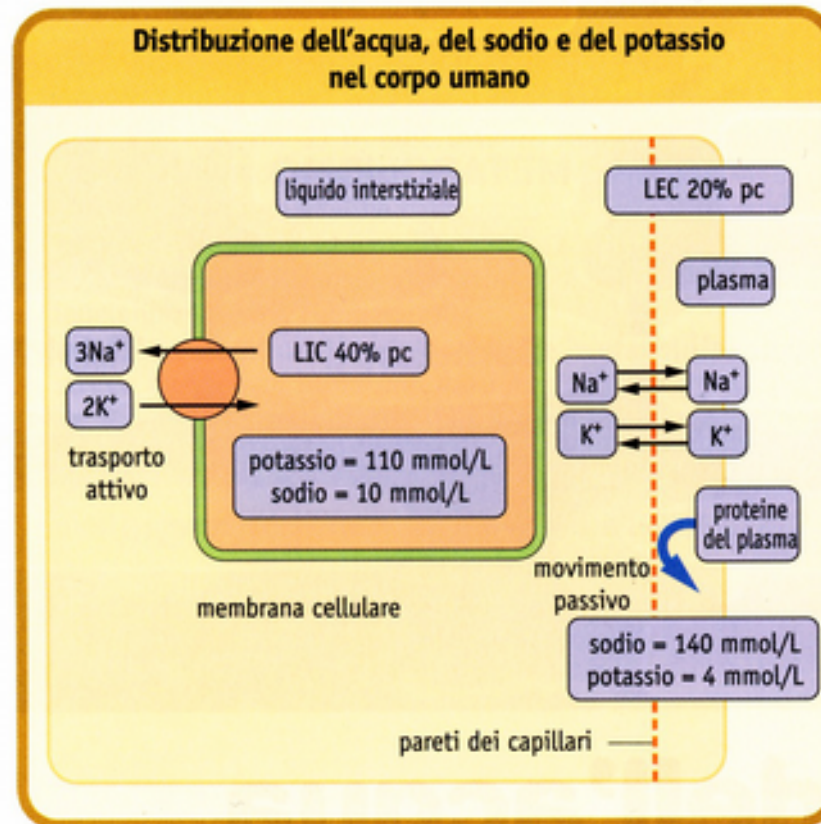


Fig. 21.1 I principali compartimenti acquosi dell'organismo sono il LIC e il LEC. Il LEC comprende il liquido interstiziale e il plasma. La Na⁺/K⁺-ATPasi genera un gradiente di concentrazioni di sodio e potassio attraverso le membrane cellulari. Questo enzima pompa sodio dal LIC al LEC e potassio nella direzione opposta. Il sodio fornisce il contributo preponderante all'osmolalità del LEC ed è responsabile della distribuzione dell'acqua tra i due compartimenti. Invece la distribuzione d'acqua tra il plasma e il liquido interstiziale è determinata dalla pressione oncotica esercitata dalle proteine plasmatiche. pc, peso corporeo.

Uno stato di edema riflette un'eccessiva raccolta di fluidi nello spazio interstiziale. Anche se alcune aree corporee, a causa degli effetti posturali, presentano più di altre un edema clinicamente rilevabile, ogni organo o distretto vascolare può essere soggetto ad abnormi raccolte liquide interstiziali. La distribuzione dei fluidi tra compartimento vascolare ed interstiziale è regolata dalle cosiddette forze di Starling: la pressione idrostatica dei capillari, che favorisce un movimento dell'acqua plasmatica verso l'interstizio e la pressione oncotica delle proteine seriche, che vi si oppone. L'effetto netto di queste due forze, regolato

pone. L'effetto netto di queste due forze, regolato a sua volta dal coefficiente di permeabilità della membrana capillare, fa sì che, in condizioni normali, solo una piccola quantità di liquido esca dal vaso. Questa quantità è quindi drenata dal sistema linfatico e ritorna nella circolazione sanguigna. Pertanto a parte i casi di alterazione del sistema linfatico, la comparsa di edema, quale che ne sia la causa, è dovuta ad aumento della pressione idrostatica o a diminuzione della pressione oncotica o ad entrambi i fattori. La conseguenza immediata di uno stato di edema

Il movimento di liquidi tra plasma e liquido interstiziale

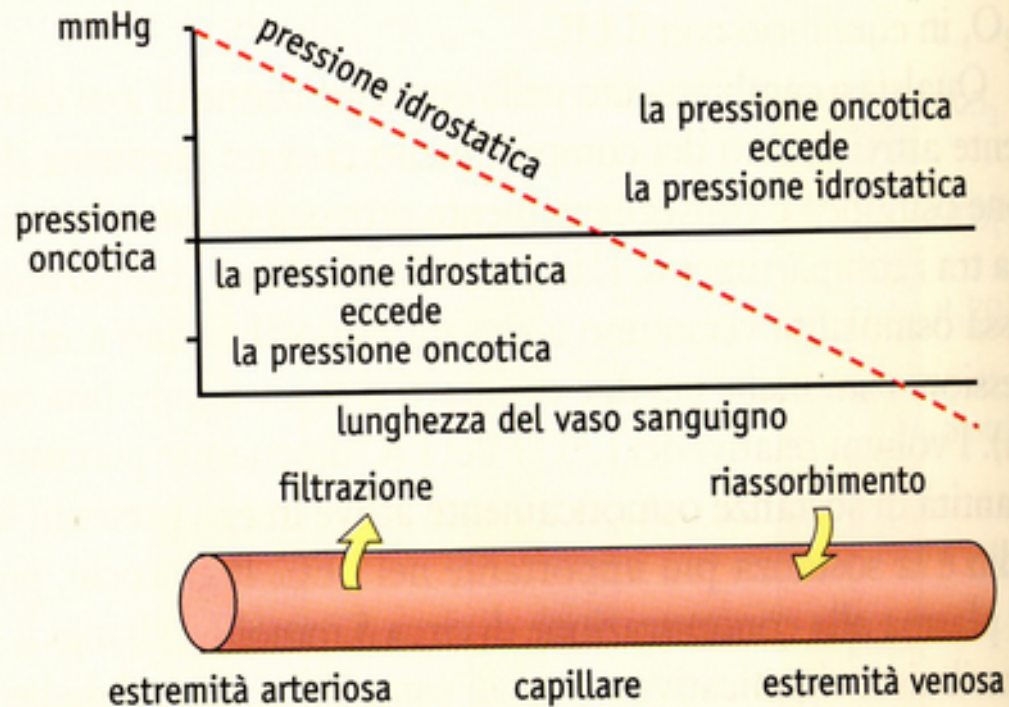


Fig. 21.6 L'equilibrio tra pressione oncotica e pressione idrostatica determina il flusso di liquidi tra plasma e liquido interstiziale.

Questo movimento è controllato dalla forza osmotica (osmolarità) del liquido extra – e intracellulare.

La misura della concentrazione di soluti nel plasma (urine) è l'**osmolalità** (Moli di soluto/Kg di soluzione). Si usa anche l'osmolarità (Moli soluto/L soluz.).

Siero: 275-295 mOsm/Kg

Urine (24h) : 300-900 mOsmol/Kg

L'effetto osmolale di una sostanza è determinato dal numero delle particelle di quella sostanza presente nella soluzione.

A causa di ciò il sodio è di maggiore importanza nel determinare l'equilibrio osmotico di quanto lo siano le proteine, anche se il loro peso nel plasma è più elevato.

L'osmolarità del sodio nel plasma è di circa 135-140 mM/l rispetto a 2 mM/l delle proteine.

Il controllo dell'osmolarità plasmatica avviene esclusivamente mediante un rapido aggiustamento nel contenuto idrico del volume extracellulare senza che vi siano variazioni nella quantità dei soluti.

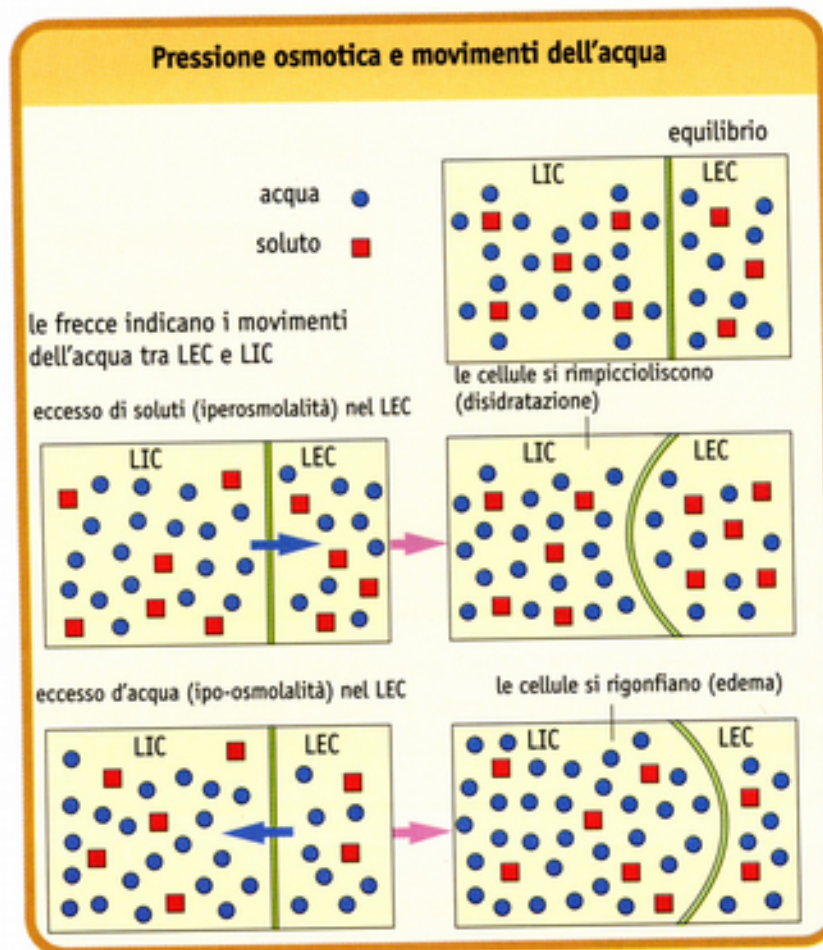


Fig. 21.5 La pressione osmotica controlla i movimenti d'acqua tra i diversi compartimenti. Un aumento dell'osmolalità del LEC determina un movimento d'acqua dalle cellule verso il LEC, con disidratazione cellulare. Al contrario, quando l'osmolalità del LEC diminuisce, l'acqua si muove dal LEC nelle cellule. Questo provoca l'aumento del volume cellulare (edema). Le frecce blu indicano la direzione del movimento dell'acqua.

Perciò i termini osmoregolazione e regolazione del metabolismo dell'acqua sono sinonimi.

Nell'uomo, la tonicità dei fluidi corporei, e quindi la concentrazione delle particelle osmoticamente attive (osmolarità), è mantenuta in un limite stretto.

Nonostante ampie variazioni della dieta, dell'ambiente e dell'attività, l'osmolarità del plasma (concentrazione dei soluti in un Kg di acqua plasmatica) rimane costantemente tra 286 e 294 mOsm/Kg di acqua.

Tra le particelle osmoticamente attive (elettroliti, urea, glucosio), solo al sodio ed ai suoi anioni (in primo luogo il cloro) non è liberamente permeabile la membrana cellulare; essi rimangono confinati nel volume extracellulare. Pertanto la natriemia riflette molto da vicino l'osmolarità serica.

Nonostante le ampie variazioni di apporto idrico e di soluti cui un individuo va incontro giornalmente, il volume plasmatico ed il volume extracellulare totale devono rimanere costanti. L'organismo cerca di regolare al massimo la quantità totale di acqua e di soluti in esso contenuti, agendo sia sull'assorbimento che sull'eliminazione.

L'osmoregolazione si impernia su tre principali meccanismi.

- Potere di diluizione delle urine
- Potere di concentrazione delle urine e ormone antidiuretico
- Il senso della sete e l'apporto idrico per os

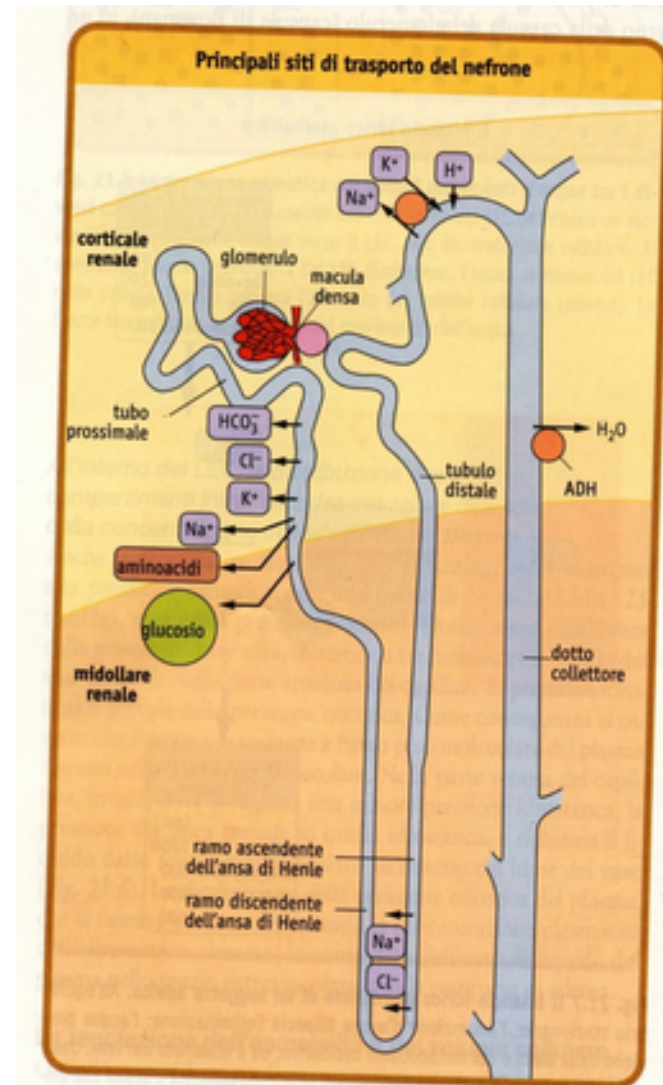


Fig. 21.8 La struttura del nefrone e dei principali siti di trasporto al suo interno.

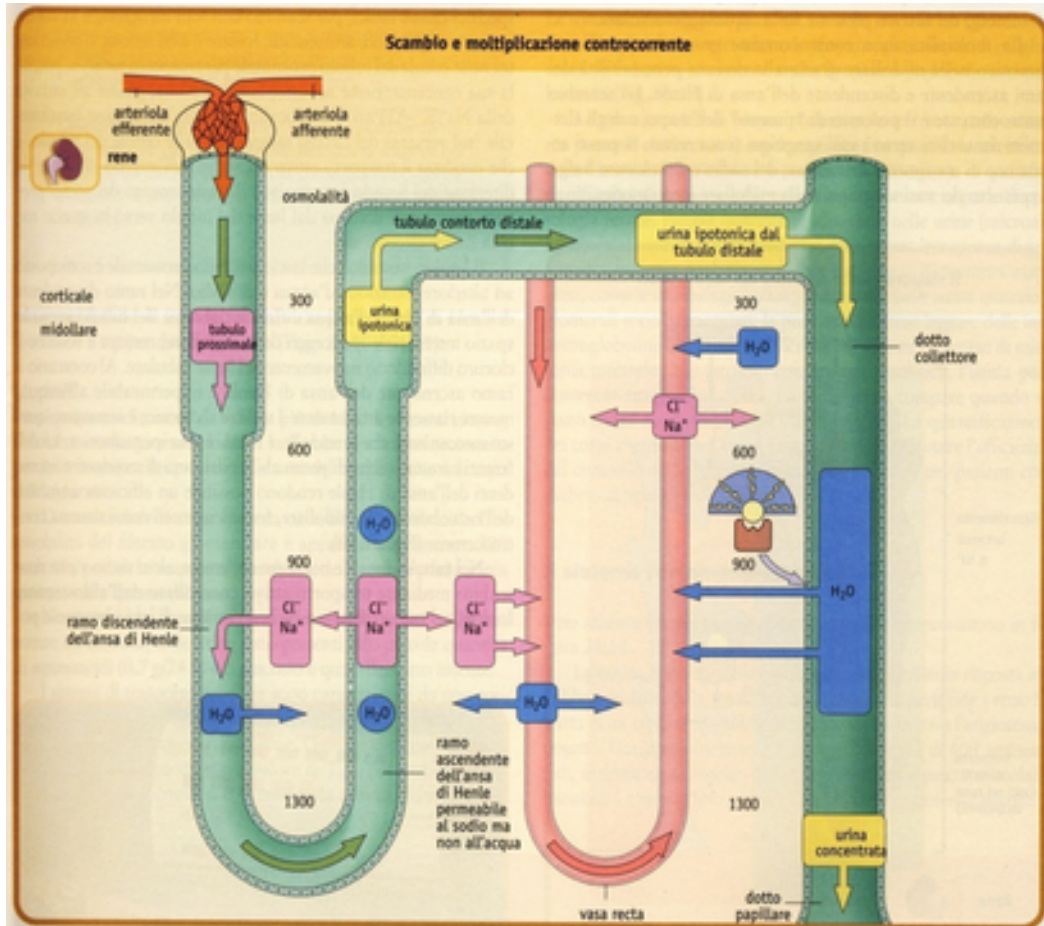


Fig. 21.10 Il meccanismo controcorrente è fondamentale per la formazione delle urine e per un efficiente riassorbimento dell'acqua nel tubulo distale: consente al rene di creare un ambiente ad elevata osmolalità nella parte midollare. I rami ascendenti e discendenti dell'ansa di Henle hanno permeabilità diverse. Nel ramo ascendente, gli ioni sodio sono pompati all'esterno, verso il liquido interstiziale. Qui possono diffondere liberamente nel lume del ramo discendente, creando un "anello" funzionale, che sostiene in continuo l'aumento di osmolalità del filtrato che raggiunge il braccio ascendente. Questo meccanismo viene definito "moltiplicazione controcorrente". Da ciò risulta che l'osmolalità nella corteccia renale è simile a quella del plasma (300 mmol/L), mentre nella midolla può raggiungere anche 1300 mmol/L. L'elevata osmolalità nella midollare facilita il riassorbimento dell'acqua nei dotti collettori, fenomeno noto come "scambio controcorrente". L'acqua riassorbita diffonde nei vasi sanguigni della midollare (vaso recto). La quantità d'acqua riassorbita è controllata dall'ormone antidiuretico (ADH). Il funzionamento concertato della moltiplicazione controcorrente e dello scambio controcorrente consente un riassorbimento efficiente dell'acqua nel dotto collettore.

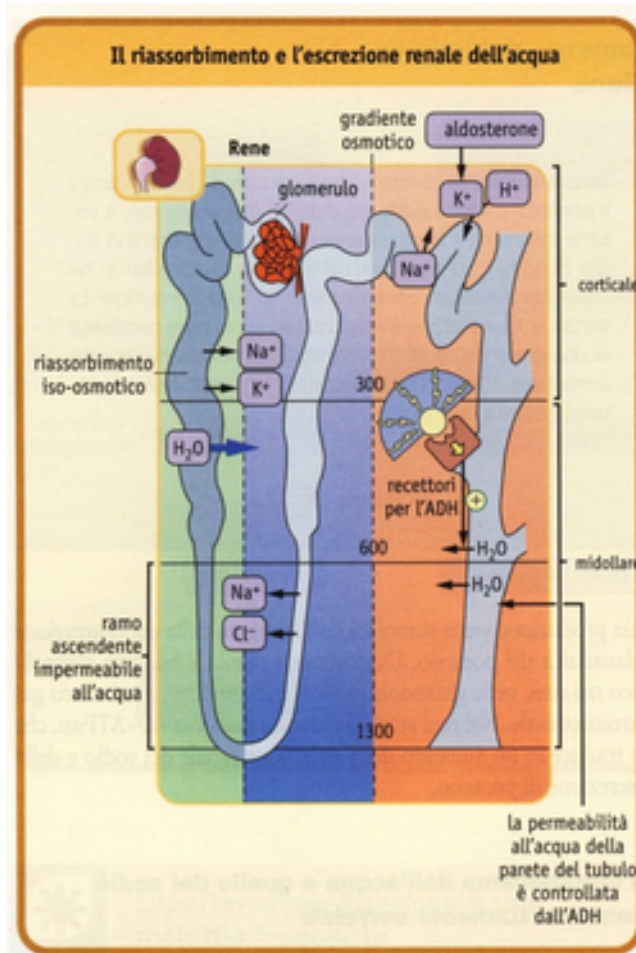


Fig. 21.14 Il destino renale dell'acqua. La permeabilità all'acqua della parete dei tubuli varia lungo il nefrone. Circa l'80% dell'acqua filtrata è riassorbito nel tubulo prossimale, in condizioni iso-osmotiche. Il ramo ascendente dell'ansa di Henle è impermeabile all'acqua; in questo distretto il riassorbimento del sodio determina un aumento dell'osmolalità della midollare. Nel dotto collettore, l'ADH controlla il riassorbimento dell'acqua rendendo ad essa permeabile la parete del tubulo.

La sete è regolata da recettori localizzati nell'ipotalamo anteromediale, capaci di rilevare piccoli cambiamenti delle concentrazioni plasmatiche di sodio e di altri soluti

Il tipo di disidratazione riflette le perdite nette relative di acqua ed elettroliti e si basa sulle concentrazioni plasmatiche di sodio e sull'osmolarità plasmatica.

L'osmolarità extracellulare è ampiamente determinata dalla concentrazione di sodio (il principale catione extracellulare) e di cloro (il principale anione extracellulare) la cui concentrazione è strettamente correlata al sodio.

Nel plasma la somma totale dei cationi è di 154 mEq/l. Secondo la legge di elettroneutralità il totale dei cationi nei liquidi corporei deve essere uguale al totale degli anioni e quindi anche questi ultimi devono essere 154 mEq/l.

La disidratazione ipotonica o iposodica si verifica quando i livelli di sodio scendono al di sotto di 130 mEq/l.

La disidratazione isotonica o isonatriemica si verifica quando i livelli di sodio si aggirano intorno ai 130-150 mEq/l.

La disidratazione ipertonica o ipernatriemica si verifica quando i livelli di sodio sono superiori a 150 mEq/l.

La disidratazione ipertonica può verificarsi con livelli plasmatici di sodio inferiori ai 150 mEq/l in presenza di elevati livelli di molecole dotate di potere osmotico, come il glucosio in caso di chetoacidosi diabetica

Il tipo di disidratazione presenta importanti implicazioni dal punto di vista della fisiopatologia, della terapia, e della prognosi.

L'osmolarità intracellulare ed extracellulare viene mantenuta costante.

Alterazioni dell'osmolarità in un compartimento portano a variazioni compensatorie dell'acqua che può diffondere liberamente attraverso le membrane cellulari da un compartimento all'altro per ristabilire l'uguaglianza dell'osmolarità tra i compartimenti liquidi.

Nella disidratazione isotonica non esiste un gradiente osmotico tra le membrane cellulari ed il volume del liquido intracellulare rimane inalterato.

Nella disidratazione ipotonica i liquidi extracellulari sono ipotonici rispetto al liquido intracellulare e l'acqua passa dal compartimento extracellulare a quello intracellulare.

La risultante grave ipovolemia si può manifestare clinicamente con una grave disidratazione che porta al collasso circolatorio.

Nei pazienti con disidratazione ipertonica si verifica il meccanismo opposto; l'acqua passa dallo spazio intravascolare a quello extravascolare

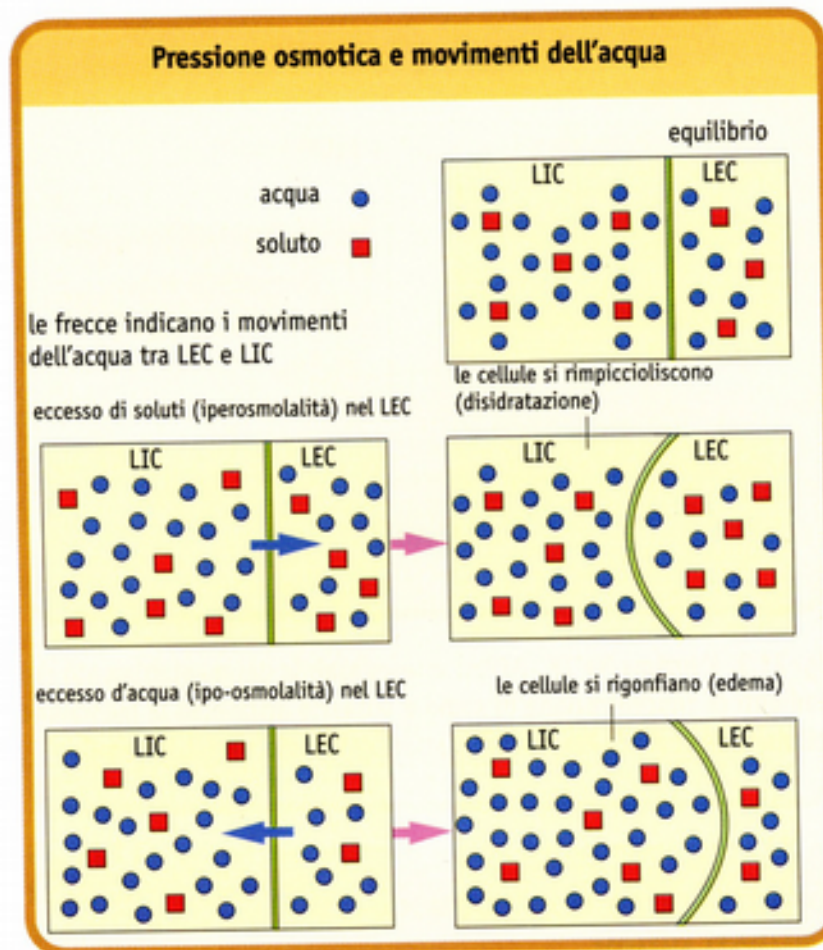


Fig. 21.5 La pressione osmotica controlla i movimenti d'acqua tra i diversi compartimenti. Un aumento dell'osmolalità del LEC determina un movimento d'acqua dalle cellule verso il LEC, con disidratazione cellulare. Al contrario, quando l'osmolalità del LEC diminuisce, l'acqua si muove dal LEC nelle cellule. Questo provoca l'aumento del volume cellulare (edema). Le frecce blu indicano la direzione del movimento dell'acqua.

■ **Tabella 53-3.** Valutazione clinica della gravità della disidratazione.

Segni e sintomi	Disidratazione lieve	Disidratazione moderata	Disidratazione grave
Peso corporeo perso (%)	3-5	6-9	10 o più
Aspetto generale e condizioni: Lattanti e bambini piccoli	Assetato; attento; agitato	Assetato; agitato o letargico ma irritabile al tocco sudato	Sonnolento; ipotonico, freddo, con estremità cianotiche; può essere comatoso
Bambini più grandi e adulti	Assetato; attento; agitato	Assetato; attento; sonnolento	Di solito cosciente; apprensivo; ipotensione posturale; freddo, sudato, con estremità cianotiche; pelle raggrinzita alle dita delle mani e dei piedi; crampi muscolari
Polso radiale	Polso normale e forte	Rapido e debole	Rapido, debole, talvolta non palpabile
Respirazione	Normale	Profonda, può essere rapida	Rapida e profonda
Fontanella anteriore	Normale	Depressa	Molto depressa
Pressione sanguigna sistolica	Normale	Normale o bassa; ipotensione ortostatica	Inferiore a 90 mmHg, può non essere misurabile
Elasticità cutanea	Le pliche si distendono immediatamente	Le pliche si distendono lentamente	Le pliche si distendono molto lentamente
Occhi	Normali	Infossati	Profondamente infossati
Lacrimazione	Presente	Assente	Assente
Mucose	Umide	Secche	Molto secche
Flusso di urine	Normale	Quantità ridotta e scure	Anuria/grave oliguria
Riempimento capillare	Normale	+2 sec	>3 sec
Deficit stimato di liquidi (ml/kg)	30-50	60-90	100 o più

Indipendentemente (o quasi) dal difetto o dall'eccesso globale di liquidi, il difetto o l'eccesso di osmole (o di ioni sodio) che sia dell'ordine del 10% della norma, comporta un'alterazione delle funzioni cellulari, in particolare a livello delle cellule neuronali. La massa cerebrale *in toto* (si parla del cervello perché si tratta dell'unico organo il cui contenitore è rigido, e di cui dunque le variazioni di dimensione possono esser critiche) va incontro a un rigonfiamento (edema intracellulare) o a una contrazione (*shrinkage*), entrambe pericolose per la circolazione rispettivamente intracerebrale (vasi compressi) o extracerebrale (vasi stirati).

Sia l'iper che l'ipoosmolarità vanno trattate tempestivamente: tuttavia, mentre non vi sono importanti motivi per correggere rapidamente gli stati ipoosmolari con la somministrazione di soluzioni ipertoniche, per la correzione degli stati iperosmolari si raccomanda che la correzione sia lenta (12, 24, 48 ore).

1. *Gastroenterite*. Sebbene ormai relativamente rara, resta la causa più tipica di disidratazione. Di regola nella gastroenterite le perdite di acqua sono superiori alle perdite di sale, ma poiché il paziente beve, la prima perdita viene in parte compensata e nella grande maggioranza dei casi la disidratazione è normoelettrolitemica (diventano iperelettrolitemiche le gastroenteriti in cui le capacità di richiesta e compenso sono limitate, come nel neonato, o nel bambino con deficit neuropsichico, o in cui il compenso proposto dalla madre o dal medico è fatto con soluzioni troppo ricche di elettroliti).

2. *Annegamento*. La situazione è evidentemente diversa se l'annegamento avviene in acqua dolce (disidratazione ipoelettrolitemica) o in acqua salata (disidratazione iperelettrolitemica).

3. *Eccessivo apporto di soluzioni per infusione*. Anche qui possiamo avere diversi tipi di disidratazione: normoelettrolitemica, se la somministrazione (rapida) in eccesso è di soluzione fisiologica; ipoelettrolitemica, se fatta con plasma expander non salini o con soluzione glucosata; iperelettrolitemica per eccessivo apporto di soluzioni ipertoniche (per esempio bicarbonato per la correzione di una acidosi).

4. *Diabete insipido* (disidratazione ipertonica).

5. *Inappropriata secrezione di adiuretina* (disidratazione ipotonica).

6. *Insufficienza surrenalica* (disidratazione ipotonica).

7. *Nefrite con perdita di sali* (disidratazione ipotonica).

DIARREA ACUTA

Perdita di feci superiore a 10 ml/Kg/die, per un periodo inferiore a 2 settimane.

L'eziologia nella maggior parte dei casi è infettiva, più frequentemente virale (Rotavirus, Adenovirus), meno spesso batterica (Salmonella, Campylobacter, E.Coli, Yersinia) ancora più raramente protozoaria (Cryptosporidium, Giardia lamblia) Cause meno comuni sono infezioni extraintestinali. La patogenesi può essere ricondotta essenzialmente a due meccanismi:

Diarrea osmotica

Diarrea secretiva

Diarrea osmotica, secondaria al danno della mucosa intestinale prodotto dagli agenti patogeni, con riduzione della superficie assorbitiva e accumulo di soluti non assorbiti, che richiamano acqua nel lume intestinale

Diarrea secretiva, conseguente non al danno istologico bensì all'effetto di tossine prodotte da alcuni microrganismi, che innescando meccanismi intracellulari diversi, portano ad invertire il flusso di Na^+ , Cl^- , acqua dalla situazione normale (assorbitiva) a quella secretiva.

Alcuni patogeni (Vibrio Cholerae, E. Coli enterotossigeni, Klebsiella, Clostridium perfringens) sono responsabili di diarrea secretiva, altri (Shigella, E. Coli enteroinvasivi, Entameba histolytica, Adenovirus) di diarrea osmotica, altri ancora (Rotavirus, Salmonella, Campylobacter, Yersinia, E. Coli enteropatogeni, Cryptosporidium) di diarrea legata a meccanismi sia secretivi che osmotici.

Diarrea secretiva: feci acquose, disidratazione in tempi brevissimi, pH fecale normale, concentrazione fecale di Na^+ e Cl^- aumentata

Diarrea osmotica: feci abbondanti semiliquide, pH fecale ridotto, concentrazione di Na^+ e Cl^- normale.

Condizione autolimitantesi, in alcuni casi può evolvere verso la grave disidratazione o verso segni di enterocoliti.

Dati di laboratorio:

- Identificazione dell'emoconcentrazione, indicata dall'aumento di emoglobina, ematocrito e proteine plasmatiche
- Valori degli elettroliti plasmatici o sierici
- Valori del potassio e del bicarbonato plasmatico
- Livelli ematici di azoto ureico e creatinina

La terapia della diarrea acuta si basa
fondamentalmente su:

1. Reidratazione adeguata
2. Alimentazione corretta
3. Eventuale somministrazione di farmaci

La terapia parenterale è indicata per i pazienti con grave disidratazione, in pazienti che rifiutano la terapia orale o che manifestano vomito.

Tab. 39 Composizione della soluzione reidratante secondo l'ESPGHAN

Soluzione		Concentrazioni
Glucosio	(mmol/l)	74-111
Na ⁺	(mEq/l)	60
K ⁺	(mEq/l)	20
Cl ⁻	(mEq/l)	25-60
Citrato	(mmoli/l)	10
Altri anioni	(mEq/l)	0
	(kcal/l)	52-80
Osmolalità	(mOsm)	200-250
Rapporto glucosio/Na		1,2-1,8

Sebbene la via endovenosa sia preferibile per la terapia parenterale, i liquidi possono anche essere somministrati, in condizioni particolari, per via intraperitoneale o intraossea.

La terapia di reidratazione parenterale ha tre fasi. La fase iniziale consiste nella rapida riespansione del volume del fluido extracellulare ed è destinata a migliorare la dinamica circolatoria e la funzionalità renale; la successiva ha lo scopo di rimpiazzare i rimanenti deficit mentre fornisce al soggetto l'acqua e gli elettroliti necessari.

DIABETE INSIPIDO

Col nome di diabete insipido s'intende una situazione che comporta l'eliminazione renale di grandi quantità di liquidi diluiti. Questa condizione, caratterizzata da elevati introiti di acqua e da poliuria ipotonica.

DIABETE INSIPIDO

Una deficiente secrezione di ADH è alla base del diabete insipido: esso può essere primario o secondario.

La forma primaria deriva da una agenesia o da una distruzione irreversibile della neuroipifisi.

Il diabete insipido nefrogenico primario è una malattia rara legata al cromosoma X, dovuta alla completa non responsività del tubulo all'ADH nel maschio e a una parziale non responsività nella femmine

DIABETE INSIPIDO

Sintomi principali sono poliuria, sete, polidipsia

Il liquido extracellulare è mantenuto relativamente costante dalla regolazione dell'osmolarità, dal bilancio del sodio e **dall'equilibrio acido-base.**

La rigorosa regolazione del pH è necessaria per gli enzimi cellulari e per i processi metabolici, che funzionano in modo ottimale a pH normale

L'organismo umano è costituito in massima parte da acqua in cui sono disciolte svariate sostanze. La concentrazione degli ione idrogeno H^+ , protoni disciolti in soluzione, le conferiscono maggiore o minor acidità. La misurazione della concentrazione degli ioni idrogeno consente pertanto di valutare il grado di acidità della soluzione. La misura della concentrazione degli ioni H^+ è il valore del pH (dal fr. pouvoir + Hydrogene, potere dell'idrogeno).

**Il pH normale è compreso fra 7,35 e 7,45.
Vi è una relazione inversa tra il pH e la
concentrazione degli ioni H⁺.
Se la concentrazione di ione idrogeno
diminuisce, il pH aumenta, mentre quando la
concentrazione di ione idrogeno aumenta, il
pH diminuisce.**

Un acido è una sostanza che rilascia
("dona") ioni H^+ .

Una base è una sostanza che accetta ioni
idrogeno

Un tampone è definito come una sostanza
che riduce la concentrazione di ioni
idrogeno liberi

Il bicarbonato e i tamponi non bicarbonato proteggono l'organismo nei confronti di ampie variazioni del pH.

Il sistema tampone bicarbonato viene monitorato di routine in ambito clinico.

Esso si basa sulla relazione tra anidrite carbonica (CO₂) e bicarbonato (HCO₃⁻):



Il sistema tampone bicarbonato ha caratteristiche particolari in quanto si mantiene in equilibrio con l'aria atmosferica creando così un sistema aperto con una capacità di molto superiore rispetto a tutti gli altri sistemi tamponi chiusi



Consideriamo il suo funzionamento:

L'anidride carbonica prodotta nei tessuti diffonde attraverso le membrane cellulari e si scioglie nel plasma.

Questa CO₂ tende a mettersi in equilibrio con H₂CO₃



Il sistema tampone bicarbonato è molto efficace grazie all'elevata concentrazione di bicarbonato nell'organismo e al fatto che è un sistema aperto.

I restanti tamponi dell'organismo sono un sistema chiuso.

Quando si aggiunge acido all'organismo, si verifica la seguente reazione



In un sistema chiuso la CO2 aumenterebbe

L'equazione di Henderson-Hasselbach fornisce la formula per calcolare il pH di una soluzione tampone come il plasma

$$\text{pH} = \text{pK} (6,1) + \log (\text{HCO}_3^-)/(\text{CO}_2)$$

Presenta tre variabili: il pH, la CO₂, la HCO₃⁻

Se due di tali variabili sono note, si può calcolare la terza

Tale equazione sottolinea che la concentrazione di ione idrogeno, e quindi **il pH, può essere determinata in base al rapporto tra la concentrazione di bicarbonato e di pCO₂.**

Il pH del sangue dipende dalla coppia
tampono acido carbonico-bicarbonato
 $\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{\text{HCO}_3^-}{\text{H}_2\text{CO}_3}$ - rene

H₂CO₃ polmone

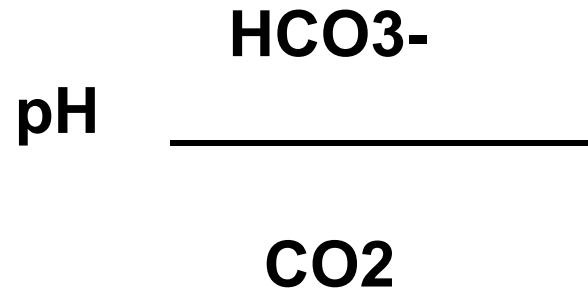
L'H₂CO₃ è in equilibrio con il biossido di carbonio (CO₂) disciolto come segue:



Pertanto la formula può anche essere
trascritta

$$\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{\text{HCO}_3^-}{\text{pCO}_2 \times 0,03}$$

(coefficiente di
solubilità)



IL pH ematico dipende dal rapporto tra
numeratore e denominatore

Tale rapporto deve essere 20:1 per un pH di 7,4

In base alla relazione tra HCO_3^- e CO_2

l'organismo è in grado di mantenere costante il pH
modificando la coppia tampone nelle stesse
proporzioni attraverso la funzione renale e
polmonare.

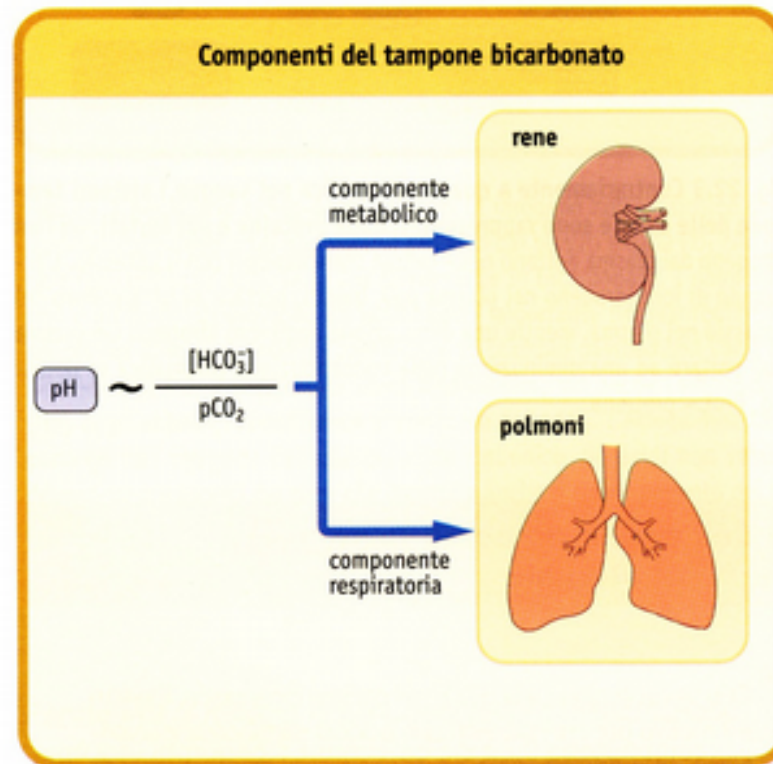


Fig. 22.4 Il pH del sangue è proporzionale al rapporto tra il bicarbonato plasmatico e la pressione parziale di CO_2 nel sangue (pCO_2). La CO_2 ed il bicarbonato sono le componenti del sistema tampone bicarbonato. Dato che la pCO_2 dipende dalla frequenza respiratoria, essa è chiamata componente respiratoria dell'equilibrio acido-base. Il bicarbonato, invece, dato che la sua concentrazione plasmatica è mantenuta dal rene ed è influenzata dalla concentrazione di acidi non volatili prodotti nei tessuti, è chiamato componente metabolica dell'equilibrio acido-base.

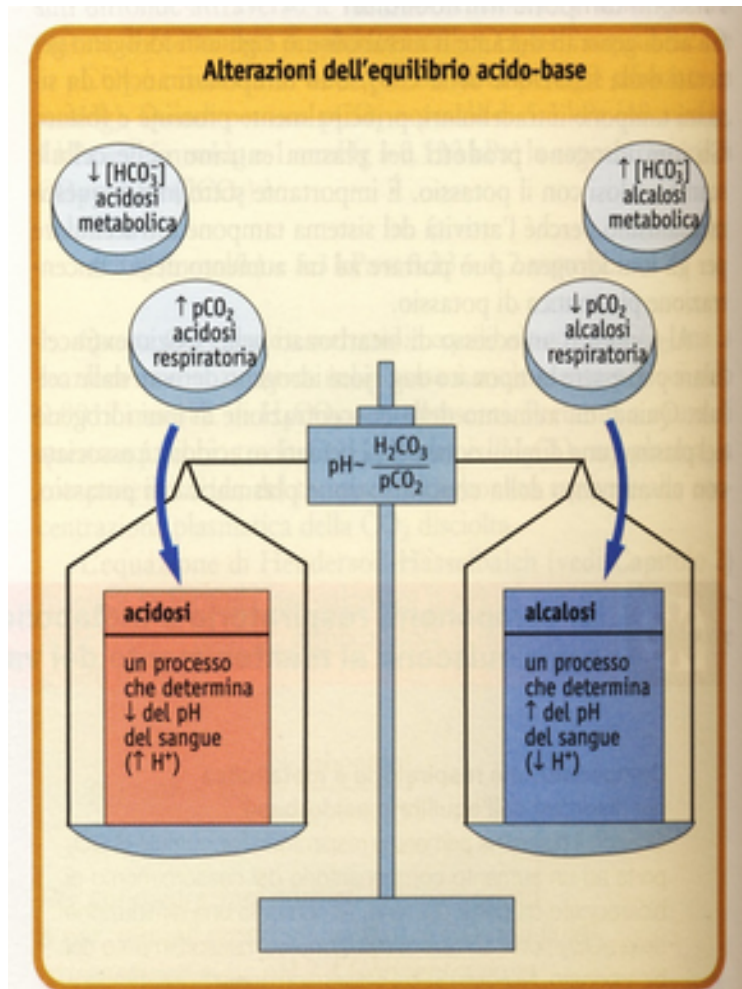


Fig. 22.5 I disordini dell'equilibrio acido-base. Un aumento della pCO₂ o una diminuzione della [HCO₃⁻] porta all'acidosi. Una diminuzione della pCO₂ o un aumento della [HCO₃⁻] porta all'alcalosi. Se l'alterazione della pCO₂ è la causa primaria il disordine viene definito respiratorio. Se la modificazione della concentrazione del bicarbonato è la causa primaria il disordine viene definito metabolico.

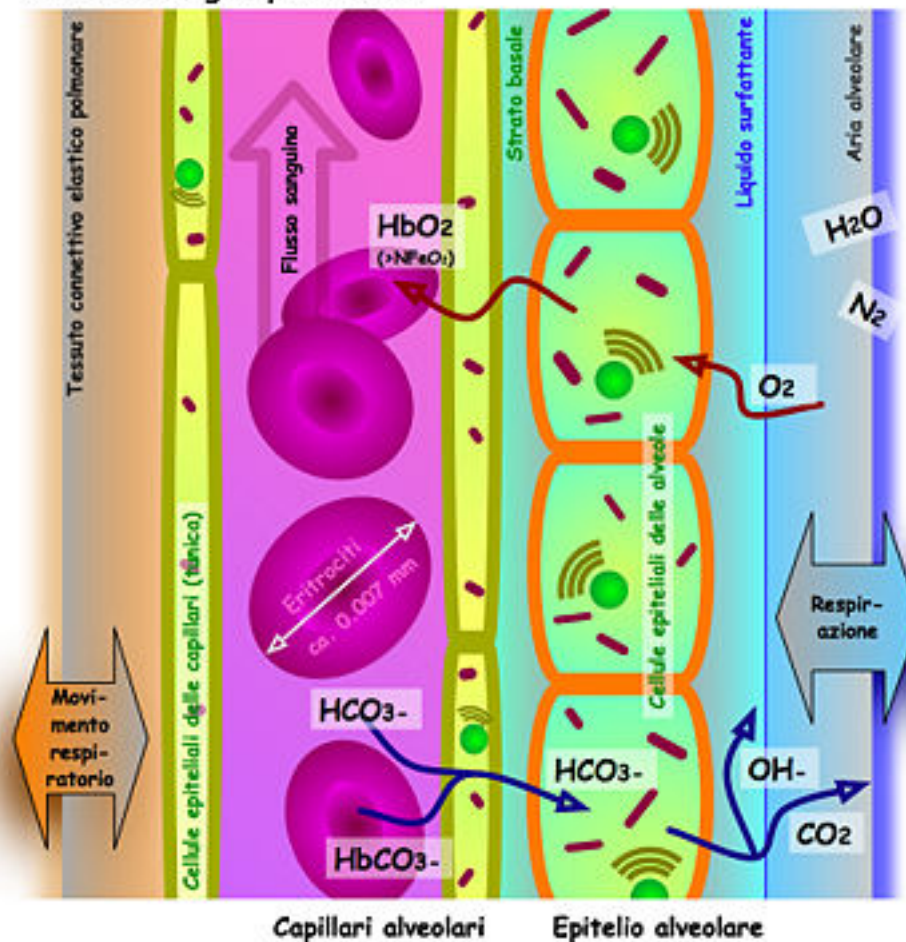
E' fondamentale capire che la respirazione tessutale è mantenuta da:

-apporto di ossigeno dai polmoni ai tessuti ottenuto con il trasporto nel flusso ematico di emoglobina che lega l'O₂

-trasporto di CO₂ dai tessuti ai polmoni (e qui l'escrezione con l'espiazione) ottenuti per lo più idratando la CO₂, a produrre acido carbonico H₂CO₃, che si dissocia in HCO₃⁻ + H⁺.

Quindi i bicarbonati da una parte servono per secernere CO₂, dall'altro per mantenere il pH nei range.

Scambio di gas polmonare



I tamponi intracellulari includono diverse
proteine e fosfati organici

I reni e i polmoni mantengono un equilibrio acido-base normale.

I reni eliminano l'acido endogeno

Le fonti di idrogeno nell'organismo sono rappresentati dagli acidi non volatili prodotti dal metabolismo delle proteine introdotte con la dieta, il metabolismo incompleto dei carboidrati e dei grassi e le perdite fecali di bicarbonato.

- Nonostante le forti variazioni nella produzione di CO₂, per esempio durante l'esercizio fisico, il pH del sangue si mantiene sorprendentemente costante: la concentrazione di ione idrogeno nel plasma si mantiene intorno a valori nano molarli 33-43 nmol/L (pH 7,37-7,44)
- Il principale tampone nei liquidi extracellulari è il sistema bicarbonato-acido carbonico



Fondamentalmente il mantenimento del pH nel range di normalità è funzione di una normale PaCO₂ (circa 40 mmHg) e di una normale quantità di bicarbonati (circa 24 mEq/litro). La PaCO₂ varia al variare della funzione respiratoria, come l'HCO₃⁻ si modifica in base alla funzionalità del rene. Ne consegue che la attività respiratoria e quella renale sono fondamentali nella omeostasi dell'equilibrio acido – base. La formula



L'aggiunta di ioni idrogeno sposta questa equazione verso destra producendo CO₂ ed acqua

Quindi nonostante l'aggiunta di ioni idrogeno, i meccanismi tampone portano ad un cambiamento relativamente piccolo nella concentrazione degli ioni idrogeno liberi e del pH. Tuttavia il tamponamento è ottenuto a spese di una riduzione della concentrazione del bicarbonato e di un aumento dei livelli di pressione parziale di CO₂.





- In pratica la CO₂ ematica viene idratata ad acido carbonico (H₂CO₃), il quale si scinde in H⁺ e HCO₃⁻. Questa reazione è catalizzata dall'enzima *anidrasi carbonica*, che è presente nei *globuli rossi*, per cui, per cui:
 - nella parete alveolare (povera di CO₂ si catalizza la reazione verso sinistra, ovvero: $\text{H}_2\text{CO}_3 \rightarrow \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$, con liberazione della CO₂ nell'aria,
 - nella periferia ove la CO₂ è elevata si ha una reazione opposta, ovvero $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_2\text{CO}_3$, con neutralizzazione della H₂CO₃ che viene trasportata ai polmoni (per essere eliminata con l'espiazione).



•Questa reazione avviene in realtà nei due sensi da sinistra a destra e da destra a sinistra.

Esiste infatti un equilibrio dinamico tra l'acido carbonico H_2CO_3 e l'anidride carbonica CO_2 da una parte (insieme all' H_2O) e gli ioni bicarbonato HCO_3^- e H^+ dall'altra. Ogni variazione degli ioni di idrogeno e bicarbonato o dell'anidride carbonica determinano una alterazione di questo equilibrio con spostamenti a sinistra o a destra, che dovranno essere corretti dall'*apparato respiratorio* (che con un aumento della ventilazione smaltirà la quantità eccedente di CO_2) e dall'*apparato renale* (che aumenterà o ridurrà la eliminazione degli ioni H^+ e HCO_3^-)



- In parole povere se aumenta l'acidità, il conseguente aumento di H^+ provoca una reazione da destra a sinistra con aumento della CO_2 che viene eliminata dai polmoni. Se aumenta la alcalinità, ovvero diminuiscono gli ioni H^+ , si ha una reazione da sinistra a destra con diminuzione di CO_2 .

Il meccanismo con il quale il rene controlla l'equilibrio acido-base è rappresentato essenzialmente dal riassorbimento del HCO_3^- ultrafiltrato e dalla rigenerazione di HCO_3^- nel tubulo.

Nel tubulo prossimale viene prodotto idrogeno (che esce dalla cellula sul versante del lume e si elimina nell'ultrafiltrato), mentre l'anione HO^- si combina con l'anidride carbonica (CO_2) con formazione di HCO_3^- , che esce dalla cellula sul versante opposto e diffonde nello spazio extracellulare. A sua volta lo ione H^+ , nell'ultrafiltrato, si combina con l'anione HCO_3^- formando acido carbonico, e poi si ridivide in H_2O e CO_2 , che viene riassorbito e rientra nella reazione precedentemente esaminata sotto l'azione dell'anidrasi carbonica.

Gli idrogenioni dell'ultrafiltrato si combinano col fosfato e successivamente, dopo averlo saturato, si combinano con lo ione ammonico (NH_3) formando ammoniaca (NH_4). La produzione di NH_3 da parte del tubulo, a partire dalla glutamina, avviene su domanda (in funzione dunque dell'acidità dell'ultrafiltrato): nelle condizioni in cui la capacità di acidificazione (= riassorbimento di HCO_3^-) è difettosa, anche l'ammoniogenesi risulterà secondariamente difettosa.

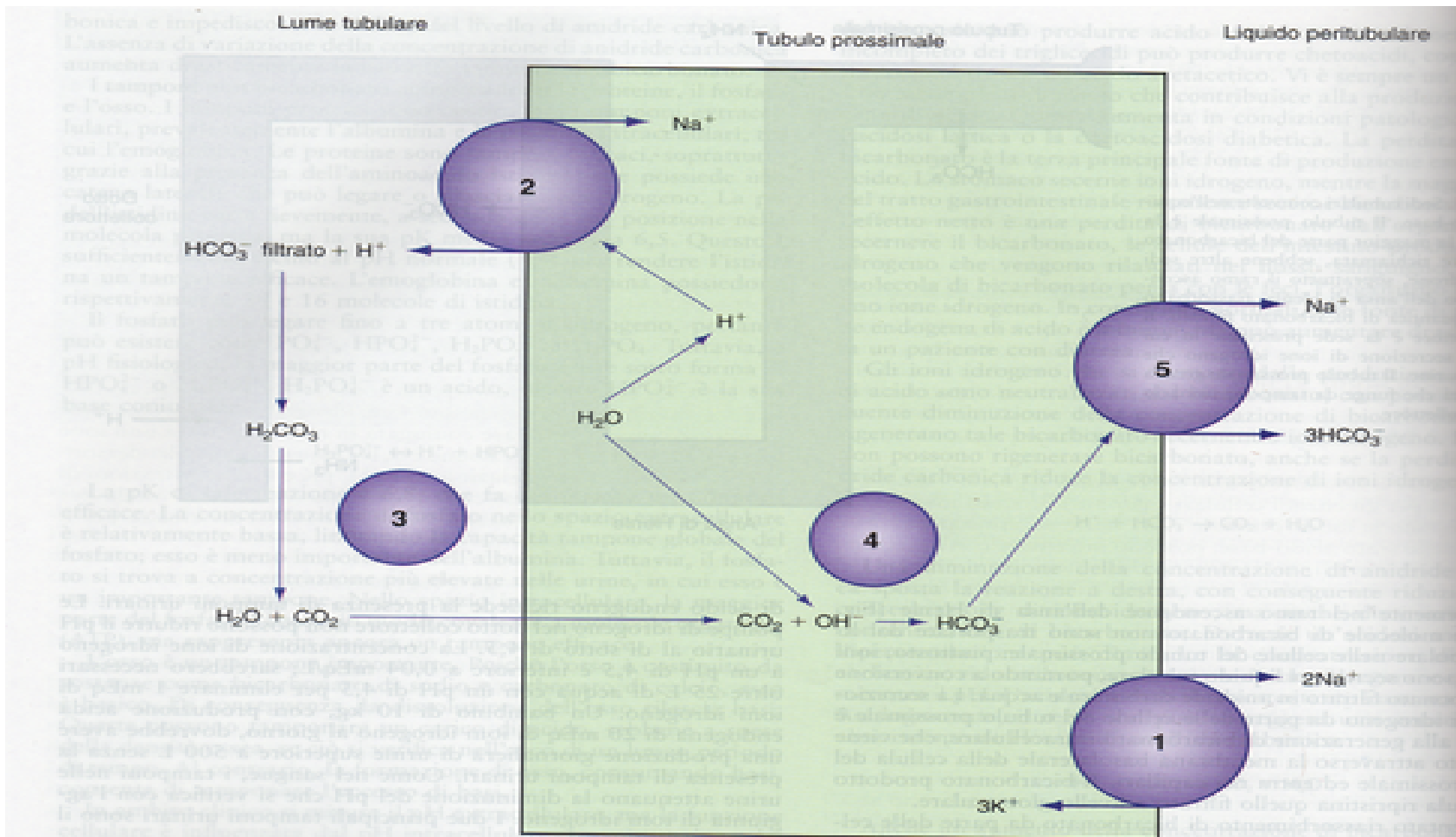
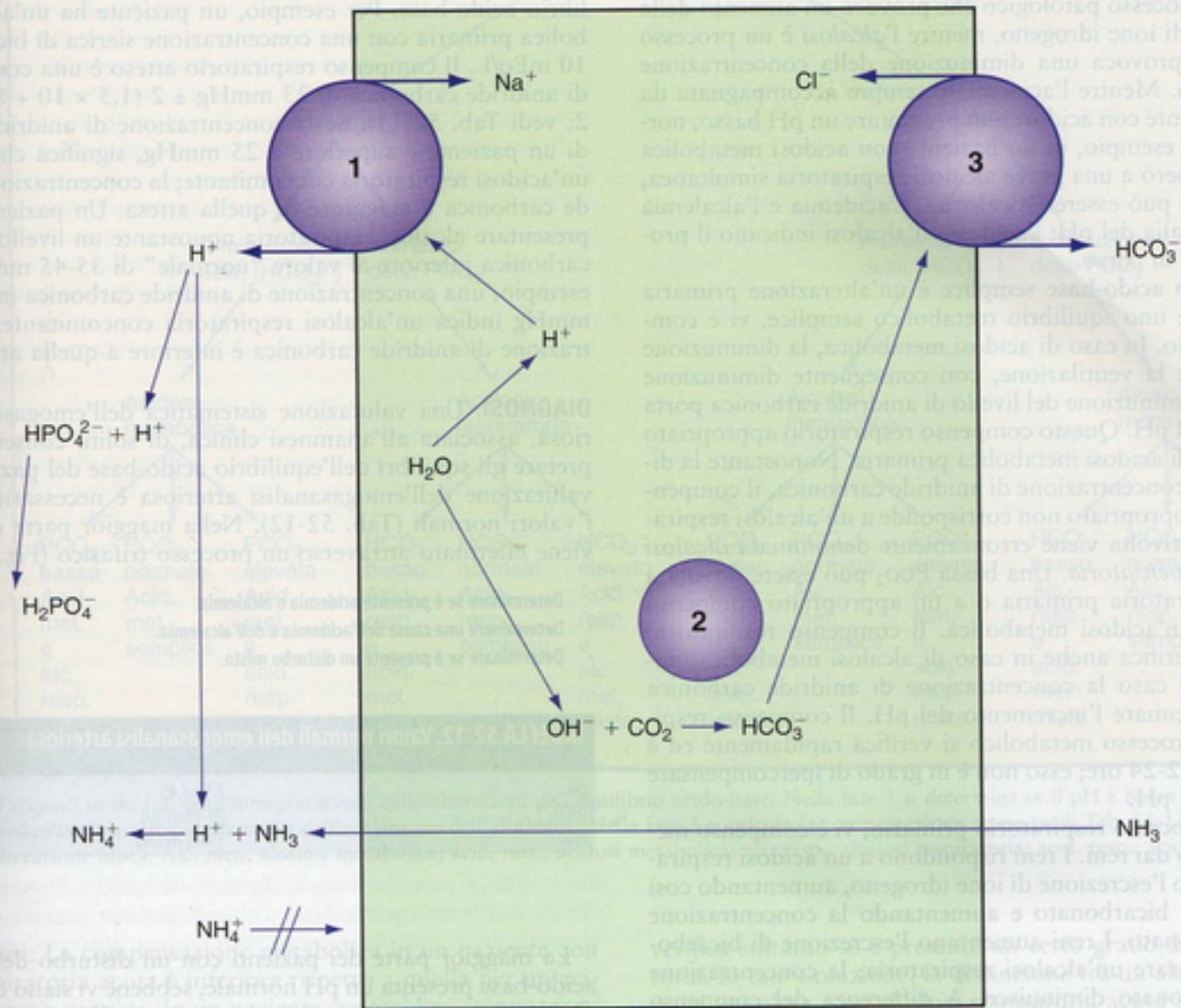


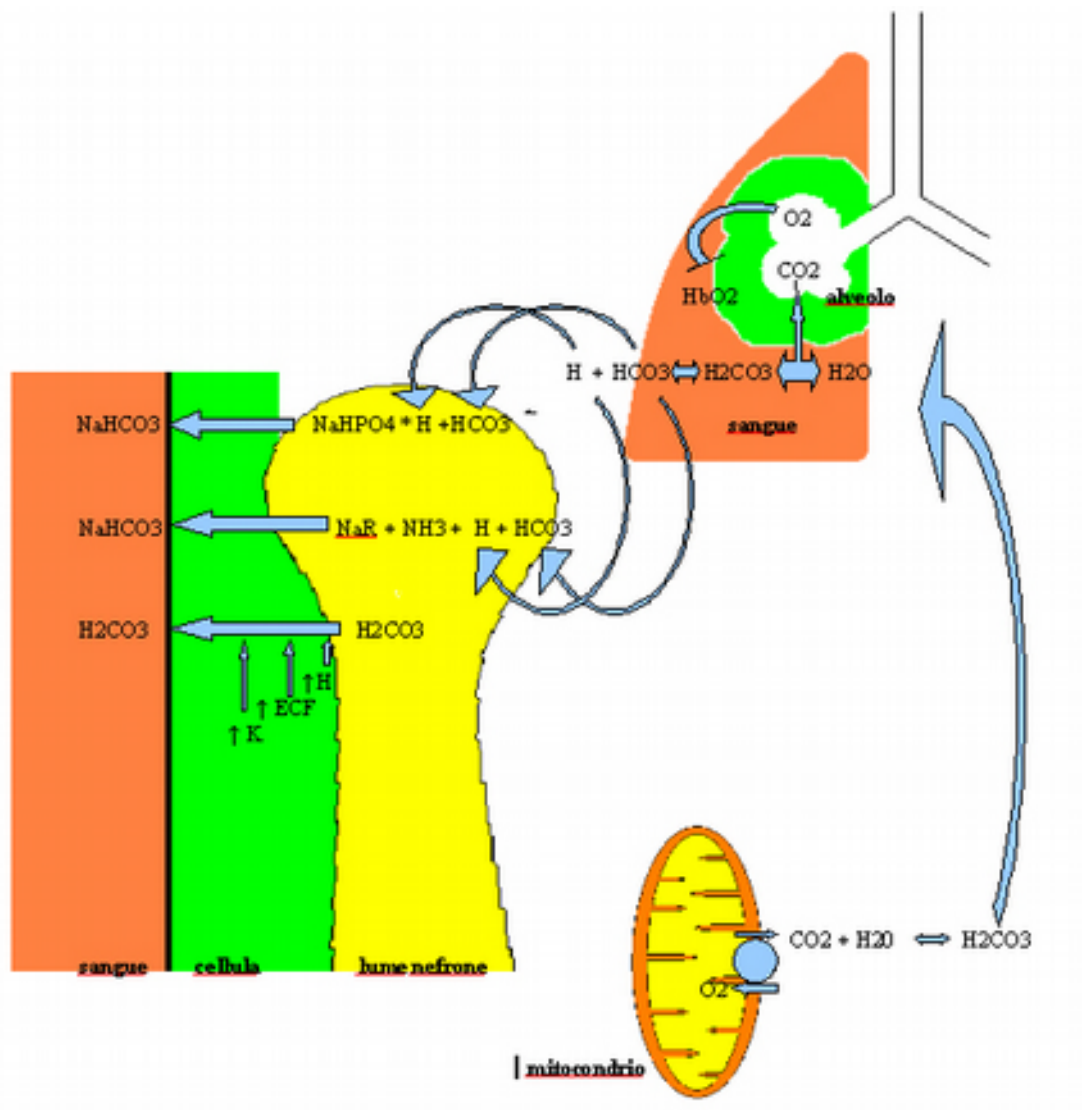
Figura 52-6. Riassorbimento del bicarbonato filtrato nel tubulo prossimale. La Na^+, K^+ -ATPasi (1) elimina il sodio attraverso la membrana cellulare, mantenendo una bassa concentrazione di sodio intracellulare. La bassa concentrazione di sodio intracellulare fornisce l'energia per l'antiporto Na^+/H^+ che scambia il sodio del lume tubulare con gli ioni idrogeno intracellulari. Gli ioni idrogeno che vengono secreti nel lume tubulare si combinano con il bicarbonato filtrato generando acido carbonico. Dall'acido carbonico (H_2CO_3) si producono anidride carbonica e acqua. Tale reazione si catalizza con il carbonato deossigenasi (3). La CO_2 diffonde nella cellula e si combina con gli ioni OH^- per generare bicarbonato. Tale reazione è catalizzata dall'anidrasi intracellulare (4). La dissociazione dell'acqua genera uno ione OH^- e uno ione H^+ . L'antiporto Na^+, H^+ (2) secreta ioni idrogeno. Gli ioni bicarbonato alla membrana basolaterale ed entrano nel sangue attraverso il cotrasportatore $3\text{HCO}_3^-/1\text{Na}^+$ (5). L'energia per il cotrasportatore $3\text{HCO}_3^-/1\text{Na}^+$ proviene dalla cellula che è carico negativamente, creando un ambiente elettricamente favorevole alla fuoriuscita netta di una carica negativa (per es. 3 bicarbonato e 1 sodio) dalla cellula.

Lume tubulare

Dotto collettore

Liquido peritubulare





Meccanismi tampone

Il metabolismo dell'organismo umano deve quindi mantenere costantemente in equilibrio il pH, attraverso alcuni principali meccanismi tampone:

- 1) **modifica escrezione renale di bicarbonati: $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{H}_2\text{CO}_3 \rightleftharpoons \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$** (gli H^+ vengono escreti attraverso il rene, mentre i bicarbonati vengono riassorbiti nel tubulo renale ovvero funzione renale)
- 2) **modifica escrezione respiratoria CO_2** (attraverso l'iperventilazione o l'ipoventilazione, funzione respiratoria)
- 3) **modifica escrezione renale di ammoniaca** che contribuiscono a garantire quella condizione di equilibrio acido-base indispensabile alla **omeostasi** dell'organismo.

Meccanismi di compenso

1) Compenso respiratorio

I chemorecettori siti nei centri respiratori bulbari o nel glomo carotideo quando si "allertano" per via di una alterazione del pH, modificano la risposta ventilatoria, ovvero se acidosi (ovviamente metabolica) si avrà iperventilazione, se alcalosi (metabolica) si avrà ipoventilazione.

2)Compenso renale

E' un meccanismo per cui ad una alterazione del pH si avra' un movimento di HCO_3^- per tentare di ristabilire l'equilibrio. Questo movimento può avvenire per modifica del riassorbimento di HCO_3^- o modifica della rigenerazione di HCO_3^- .

2a) Riassorbimento di bicarbonati

Praticamente tutti i bicarbonati che passano attraverso il nefrone vengono riassorbiti. (infatti il riassorbimento di bicarbonati è correlato alla secrezione di H^+ . La disidratazione accresce il riassorbimento di HCO_3^- e viceversa.

2b) Rigenerazione dei bicarbonati

Le cellule distali del nefrone infatti idratano l'anidride carbonica e la scindono in H^+ e HCO_3^- , per cui il protone (H^+) viene escreto nelle urine assieme a fosfati o ammoniaca, mentre lo ione bicarbonato rientra nel circolo ematico

- ***Valori di riferimento***
- **pH normali = 7,35-7,45**
PaCO₂ = 35-45 mmHg
HCO₃⁻ = 22-26
Cl⁻ sierico = 95-105 mEq/l
Na⁺ sierico = 135-145 mEq/l
K⁺ sierico = 3,3-4,9 mEq/l

Interpretazione rapida dell'emogasanalisi

- 1) guardare il pH:
→ è normale?, siamo in acidosi?, siamo in alcalosi?
- 2) guardare la PaCO₂:
se PaCO₂ alta → ipoventila
se PaCO₂ bassa → iperventila
- 3) guardare i bicarbonati:

pH
PaCO₂
HCO₃⁻

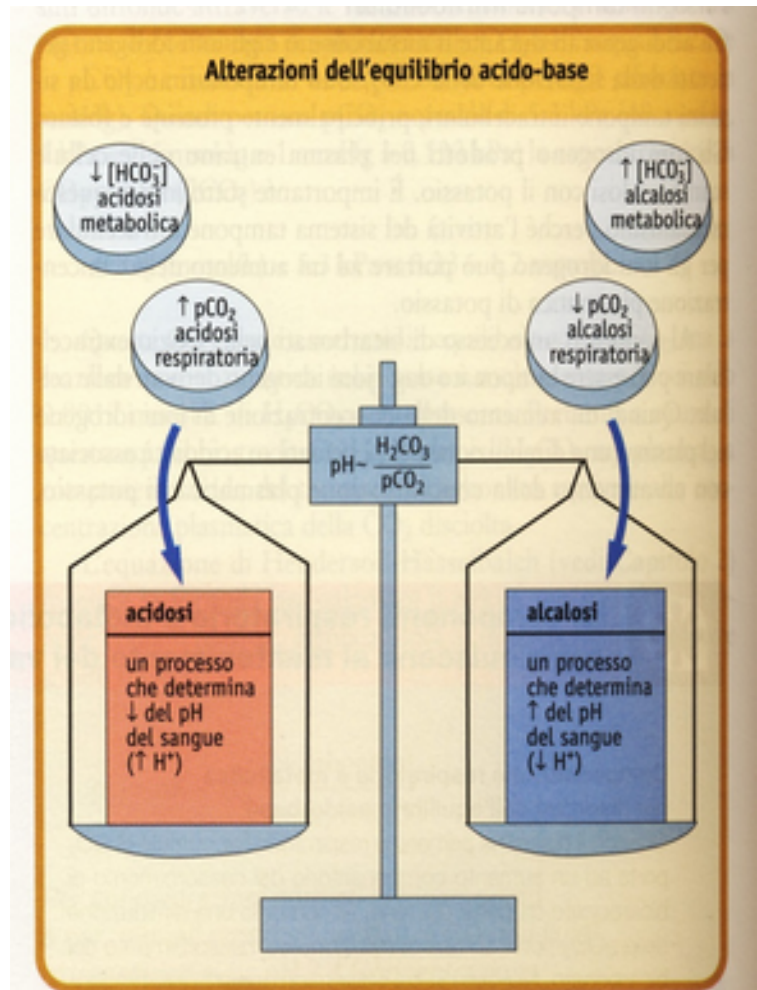


Fig. 22.5 I disordini dell'equilibrio acido-base. Un aumento della pCO₂ o una diminuzione della [HCO₃⁻] porta all'acidosi. Una diminuzione della pCO₂ o un aumento della [HCO₃⁻] porta all'alcalosi. Se l'alterazione della pCO₂ è la causa primaria il disordine viene definito respiratorio. Se la modificazione della concentrazione del bicarbonato è la causa primaria il disordine viene definito metabolico.

Tab. 18.9 Diagnosi differenziale delle alterazioni dell'equilibrio acido-base.

	pH ematico	pCO ₂ arteriosa (mmHg)	Bicarbonato serico arterioso (mEq/l)
Valori normali (neonato)	7,35-7,45 (7,30-7,40)	35-45 (32-40)	22-24 (20-22)
Acidosi*			
Metabolica	< 7,35	10-35	< 20
Respiratoria acuta	< 7,35	50-90	24-30
Respiratoria cronica	7,25-7,4	50-110	26-50
Alcalosi*			
Metabolica	> 7,45	40-70	26-50
Respiratoria acuta	> 7,45	15-35	15-22
Respiratoria cronica	7,4-7,5	20-35	12-22

* Per il neonato, per la definizione di acidosi o alcalosi, va tenuto conto dei diversi valori normali di pH, pCO₂ e HCO₃ ematici.

Alterazioni dell'equilibrio acido-base

La determinazione diretta del pH e della $p\text{CO}_2$ arteriosi (o capillari) e il calcolo della concentrazione di bicarbonati mediante l'equazione di Henderson-Hasselbach permette la definizione del tipo di squilibrio acido-base presente (tab. 18.9). Un abbassamento del pH ematico sotto 7,3-7,35 determina una situazione di acidosi; la determinazione della $p\text{CO}_2$ permette la distinzione tra le forme metaboliche (in cui vi è un'iperventilazione e un'ipocapnia di compenso all'accumulo metabolico di acidi) e quelle respiratorie (in cui la causa prima della acidosi risiede nell'ipercapnia). Analogamente le alcalosi (pH ematico superiore a 7,45) si possono dividere in metaboliche ($p\text{CO}_2$ alta da ipoventilazione compensatoria) e respiratorie, in cui la causa prima risiede nell'ipocapnia.

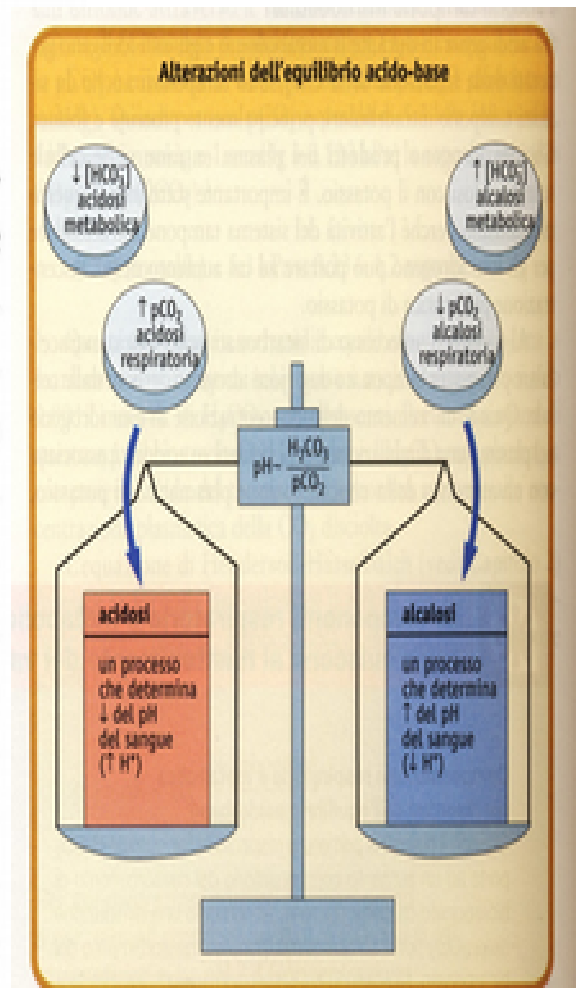


Fig. 22.5 I disturbi dell'equilibrio acido-base. Un aumento della $p\text{CO}_2$ o una diminuzione della $[\text{HCO}_3^-]$ porta all'acidosi. Una diminuzione della $p\text{CO}_2$ o un aumento della $[\text{HCO}_3^-]$ porta all'alcalosi. Se l'alterazione della $p\text{CO}_2$ è la causa primaria il disturbo viene definito respiratorio. Se la modificazione della concentrazione del bicarbonato è la causa primaria il disturbo viene definito metabolico.

TABELLA 52-13. Cause di acidosi metabolica

GAP ANIONICO NORMALE

Diarrea

Acidosi tubulare renale (Renal Tubular Acidosis, RTA)

RTA distale (tipo I) (MIM 179800/602722/267300)**

RTA prossimale (tipo II) (MIM 604278)[†]

RTA iperkaliemica (tipo IV) (MIM 201910/264350/177735/145260)[†]

Diversioni delle vie urinarie

Postipocapnia

Ingestione di ammonio cloruro

GAP ANIONICO AUMENTATO

Acidosi lattica

Ipossia tissutale (shock, ipossiemia, anemia grave)

Insufficienza epatica

Tumori maligni

Iperproliferazione batterica intestinale

Errori congeniti del metabolismo

Farmaci (analoghi dei nucleosidi, metformina)

Chetoacidosi

Chetoacidosi diabetica

Chetoacidosi da digiuno

Chetoacidosi alcolica

Insufficienza renale

Avvelenamento

Etilene glicole

Metanolo

Salicilato

Toluene

Paraldeide

Errori congeniti del metabolismo

MIM, numero del database tratto da Mendelian Inheritance in Man (www3.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/).

**Oltre che a queste patologie genetiche, l'acidosi tubulare renale (RTA) può essere secondaria a nefropatie.

[†]La maggior parte dei casi di RTA prossimale non è dovuta a tale malattia genetica primaria. L'RTA prossimale della sindrome di Fanconi, che ha un'eziologia multifattoriale.

[†]L'RTA iperkaliemica può essere secondaria a patologie genetiche (le più frequenti delle quali sono elencate).

TABELLA 52-14. Cause di alcalosi metabolica

CLORO RESPONSIVA (CLORO URINARIO <15 mEq/L)

Perdite gastriche (emesi o aspirazione nasogastrica)

Diuretici (dell'ansa o tiazidici)

Diarrea cloro-disperdente (MIM 214700)

Latte in formula carente di cloro

Fibrosi cistica (MIM 219700)

Postipercapnia

CLORO RESISTENTE (CLORO URINARIO >20 mEq/L)

Pressione arteriosa elevata

Adenoma o iperplasia surrenalica

Aldosteronismo glicocorticoide-sopprimibile (MIM 103900)

Malattia nefrovascolare

Tumore renina-secernente

Deficit di 17- α -idrossilasi (MIM 202110)

Deficit di 11- β -idrossilasi (MIM 202010)

Sindrome di Cushing

Deficit di 11 β -idrossisteroide deidrogenasi (MIM 218030)

Ingestione di liquirizia

Sindrome di Liddle (MIM 177200)

Pressione arteriosa normale

Sindrome di Gitelman (MIM 263800)

Sindrome di Bartter (MIM 602023/607364/602522/241200/601678)

Ipoparatiroidismo autosomico dominante (MIM 146200)

Somministrazione di basi

MIM, numero del database tratto da Mendelian Inheritance in Man (www3.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/).

DEPRESSIONE DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

- Encefalite
- Neurite cranica
- Neurite cerebrale
- Apnea notturna centrale
- Ipoventilazione polmonare primaria (malattia di Ondine)
- Alcol
- Danno cerebrale ipossico
- Obesità-ipoventilazione (sindrome di Pickwick)
- Ipotensione endocranica
- Farmaci
 - Narcotici
 - Sedativi
 - Anestesia
 - Sincope/collasso
 - Propofol
 - Alcol

NEUROLOGIE DEL MIDOLLO SPINALE, DEI NERVI PERIFERICI O DELLA GIUNZIONE

NEUROMIOPAZIARI

- Paralisi d'infiammazione
- Sindrome di Guillain-Barré
- Poliomielite
- Amiotrofia muscolare spinale
- Paralisi da vena
- Botulismo
- Miastenia
- Sclerosi multipla
- Lesioni del midollo spinale
- Farmaci
 - Verapamil
 - Amroglicozidi
 - Organofosforici (pesticidi)

DEBOLITAZIONE DEI MUSCOLI RESPIRATORI

- Distrofia muscolare
- Ipotireoidismo
- Miastenia
- Ipotensione
- Ipotireoidismo
- Farmaci
 - Sarcosilcolina
 - Curarizzanti

MALATTIE POLMONARI

- Pneumonite
- Pneumotorace
- Asma
- Emfisema
- Edema polmonare
- Emorragia polmonare
- Sindrome da distress respiratorio dell'adulto
- Sindrome da distress respiratorio neonatale
- Fibrosi cistica
- Dispnea broncopolmonare
- Polmoni ipoplastici
- Angiolipoma di mieloma
- Tromboembolia polmonare
- Fibrosi interstiziale

MALATTIE DELLE VIE AEREE SUPERIORI

- Epiglottite
- Laringospasmo
- Angiodipnea
- Apnea notturna ostruttiva
- Spasmo laringale
- Paralisi delle corde vocali
- Tumore intrinseco
- Emangioma intrinseco o estrinseco

MISCELLANEA

- Lesioni toraciche
- Emetto-cardiaco
- Cilicofonia
- Edema miocardico, d'infiammazione dovuta ad acido o-dalci polmonare

IPOSEMIA O IPOSSIA TISSUTALE

- Polmonite
- Edema polmonare
- Cardiopatía cianogena
- Insufficienza cardiaca congestizia
- Asma
- Anemia grave
- Elevate altitudini
- Laringospasmo
- Aspirazione
- Intossicazione da monossido di carbonio
- Embolia polmonare
- Pneumopatia interstiziale
- Ipotensione

STIMOLAZIONE DEL RECETTORE POLMONARE

- Polmonite
- Edema polmonare
- Asma
- Embolia polmonare
- Emotorace
- Pneumotorace
- Sindrome da distress respiratorio (adulto o bambino)

STIMOLAZIONE CENTRALE

- Malattia del sistema nervoso centrale
 - Emorragia subaracnoidea
 - Encefalite o meningite
 - Trauma
 - Tumore cerebrale
 - Ictus
- Febbre
- Dolore
- Ansia (attacco di panico)
- Iperventilazione psicogena o ansia
- Insufficienza epatica
- Sepsi
- Gravidanza
- Farmaci
 - Intossicazione da salicilati
 - Teofillina
 - Progesterone
 - Catecolamine esogene
 - Caffeina
- Ventilazione meccanica
- Iperammoniemia
- Ossigenazione extracorporea a membrana o emodialisi