

# IPONATREMIA DA TRATTAMENTO CON DDAVP

## La desmopressina e l'enuresi notturna

P.P. MOLINARI, A. LAMBERTINI, G. GIOVANNINI, C. MAGNANI, G. AMBROSIONI  
Unità Operativa di Pediatria, Ospedale Maggiore "C.A. Pizzardi", Bologna

**HYPONATREMIA AND SEIZURES FOLLOWING THE ADMINISTRATION OF DDAVP FOR NOCTURNAL ENURESIS**  
(M&B 4, 227-228, 1998)

### Key words

Desmopressin (DDAVP), Hyponatremia, Seizures, Nocturnal Enuresis

### Summary

Desmopressin (DDAVP) is widely used in the treatment of primary nocturnal enuresis. It is a safe and effective drug, but occasionally water intoxication may occur.

We report a 5-year-old girl who developed generalized seizures due to hyponatremia, after a single therapeutic dose of intranasal DDAVP for enuresis.

Guidelines are given to avoid the risk of water intoxication following the DDAVP administration: to exclude from treatment very young children, to control water intake before bed time and to control weight at morning time.

L'uso di desmopressina (DDAVP), introdotto come spray nasale nel 1989, ha consentito, durante il trattamento, il controllo della enuresi nel 50-60% dei pazienti, e una stabile continenza urinaria nel 30% degli enuretici anche dopo la sospensione del farmaco<sup>1,2</sup>.

La relativa semplicità di somministrazione ha pertanto favorito la diffusione, spesso come primo presidio terapeutico. Tuttavia il DDAVP non è esente da un severo effetto avverso, quale l'intossicazione di acqua.

Descriviamo il caso di una bambina di 5 anni affetta da enuresi monosintomatica, venuta alla nostra osservazione per convulsioni da iponatremia.

### CASO CLINICO

Giada è una bambina di 5 anni, di 20 kg, che ha sempre goduto buona salute.

Ha raggiunto un completo controllo minzionale diurno a 3 anni, ma presenta quotidiani episodi di enuresi notturna. Per questo motivo, su consiglio del curante, la sera precedente il ricovero la paziente ha assunto per la prima volta, verso le ore 22, una dose di 10 mg di DDAVP per spray nasale. Durante la notte, come era abituata a fare, Giada ha bevuto una quantità di liquidi pari a 500 cc (!), e non ha urinato.

Verso le ore 6 del giorno successivo la bambina ha presentato un episodio

critico, caratterizzato da ipotonia, dispnea, perdita di coscienza, clonie generalizzate per circa 5 minuti, seguito da vomito alimentare e da un'abbondante minzione. All'ingresso in ospedale la bambina alternava periodi di torpore a crisi eretiche. Gli esami di laboratorio sono elencati nella *Tabella I*.

Dopo infusione di 100 cc di soluzione ipertonica di Na 3% e restrizione dei liquidi (600 cc/24 ore) la natremia si è progressivamente normalizzata (dopo 24 ore), mantenendosi tale anche nei giorni successivi. I controlli clinici, elettroencefalografici e la prova di concentrazione urinaria da assetamento sono risultati nella norma.

### ESAMI DI LABORATORIO

<input type="checkbox"/> Na sierico	124 mmol/l
<input type="checkbox"/> Na urinario	> 30 mEq/l
<input type="checkbox"/> K sierico	4.1 mmol/l
<input type="checkbox"/> Cl sierico	92 mmol/l
<input type="checkbox"/> osmolalità plasmatica	252 mOsm/kg H <sub>2</sub> O
<input type="checkbox"/> Ca sierico	9.9 mmol/l
<input type="checkbox"/> glicemia	135 mg/dl
<input type="checkbox"/> creatinemia	0.5 mg/dl
<input type="checkbox"/> bicarbonato plasmatico	22 mEq/l
<input type="checkbox"/> EEG: grave disturbo generalizzato dell'elettrogenesi	
<input type="checkbox"/> TC encefalo: nella norma	

Tabella I

## LE AZIENDE INFORMANO

### L'EPATITE A E IL SUO VACCINO

Nel 1996, in Puglia, sono stati denunciati 5889 casi di epatite A nel corso di una epidemia. Il costo individuale della malattia è stato valutato (sulla base di un questionario) a circa 1.000.000 di lire, e il costo globale per la società, inclusa la spesa del SSN, è stata calcolata a circa 37 miliardi. Questa epidemia, che ha interessato prevalentemente soggetti tra 11 e 30 anni, conferma che vi è in Italia una fascia di popolazione suscettibile sufficiente a permettere la disseminazione epidemica.

Questa fascia è più larga nell'Italia del Nord che nell'Italia del Sud (95% di sieronegativi tra i giovani settentrionali contro il 73% tra i giovani meridionali); paradossalmente, ma naturalmente, i fattori di rischio individuale sono più rilevanti per i soggetti colpiti appartenenti ad aree a bassa endemicità: infatti mentre nelle aree ad alta endemicità l'epatite A colpisce prevalentemente sotto i 5 anni, essendo spesso asintomatica o oligosintomatica, nelle aree a bassa endemicità l'infezione colpisce prevalentemente adulti, nei quali la malattia è di regola sintomatica e occasionalmente severa o molto severa, o complicata (epatite fulminante, epatite ricorrente, ittero colostatico persistente, epatite cronica attiva autoimmune).

L'efficacia, la tollerabilità, la stabilità, la co-somministrabilità del vaccino (disponibile in formulazione per adulto e pediatrica), ne fanno uno strumento perfetto, sia per interrompere epidemie sia per intervenire su soggetti a rischio (secondo le raccomandazioni ufficiali: viaggiatori in aree a endemia alta o intermedia; bambini, adolescenti e giovani adulti in aree a endemia alta o intermedia e/o con focolai epidemici ricorrenti; omosessuali, politrasmisti, epatopatici cronici, lavoratori addetti alle fognie, tossicodipendenti).

## Problemi correnti

### COMMENTO

Dalla revisione della letteratura si evince che l'uso del DDAVP in pazienti enuretici può indurre iponatremia asintomatica o iposintomatica (cefalea, vomito, lieve disorientamento) in un numero di casi di difficile valutazione, che va dall'1 al 10%, stando alle voci della letteratura<sup>4</sup>.

Molto rare sono invece le segnalazioni della complicità più temibile, l'intossicazione d'acqua, che si manifesta con convulsioni o stato comatoso.

Nei 10 casi di cui siamo a conoscenza a tutt'oggi, viene tuttavia evocata l'influenza di fattori diversi dalla semplice azione farmacologica del DDAVP: dalla suscettibilità individuale alla desmopressina<sup>5</sup> alla "up regulation" dei suoi 2 recettori<sup>6</sup>, dall'assunzione di farmaci attivi sul SNC (metilfenidato, imipramina)<sup>7,8</sup> a preesistenti condizioni di turbe della osmoregolazione o degli elettroliti<sup>9,10</sup>.

Nella maggioranza delle segnalazioni, così come nel nostro caso, il fattore determinante, indipendentemente dalla dose di DDAVP somministrata<sup>4</sup>, è stato però l'eccessiva introduzione di liquidi, assunta per lo più dai piccoli pazienti, secondo una loro abitudine inveterata, in rilevante quantità<sup>7,11,13</sup>.

La comparsa dei sintomi neurologici può verificarsi a distanza variabile dall'assunzione della dose di DDAVP<sup>4</sup>: nel nostro caso dopo 8 ore, dato compatibile con la persistenza dell'effetto antidiuretico del farmaco (6-26 ore; durata media 10 ore)<sup>4</sup>.

In conclusione l'uso del DDAVP negli enuretici notturni monosintomatici è esente da rischi, ma a condizione di rispettare alcune regole fondamentali:

- non trattare pazienti di età inferiore a 5 anni, soggetti polidipsici qualunque sia la natura della polidipsia (da abitudine, da difetto della osmoregolazione, da sindrome di perdita di sali);
- evitare comunque l'introduzione abbondante di liquidi la sera dell'assunzione del farmaco (< 250 cc);
- controllare periodicamente il peso mattutino, per valutare l'eventuale ritenzione idrica e la pressione arteriosa;
- controllare l'osmolarità o il peso specifico del primo campione di urina del mattino (> 800 mOsm/kg = normale capacità urinaria ADH-rene dipendente)<sup>13,14</sup>;
- fare attenzione all'eventuale comparsa di cefalea, nausea, vomito e in tal caso controllare la natremia;
- interrompere il trattamento nel corso

di malattie intercorrenti che possano influenzare il bilancio idro-elettrolitico, e riprendere la somministrazione a dosi gradualmente crescenti.

### Bibliografia

1. Moffatt MEK, Harlos S, Kirshen AJ, Burd L: Desmopressin Acetate and Nocturnal Enuresis: how much do we know? *Pediatrics* 92, 420-5, 1993.
2. Miller K, Atkin B, Moody ML: Drug therapy for nocturnal enuresis current treatment recommendations. *Drugs* 44, 47-56, 1992.
3. Terho P: Desmopressin in nocturnal enuresis. *J Urol* 145, 818-20, 1991.
4. Robson WLM, Norgaard JP, Leung AKC: Hyponatremia in patients with nocturnal enuresis treated with DDAVP. *Eur J Pediatr* 155, 959-62, 1996.
5. Blanchard P, Brossier JP: Convulsions par hyponatremie profonde au cours d'un traitement par desmopressine nasale pour enuresie. *Arch Fr Pediatr* 48, 589-92, 1991.
6. Kallio J, Rautava P, Hupponen R: Severe hyponatremia caused by intranasal desmopressin for nocturnal enuresis. *Acta Paediatr* 82, 881-92, 1993.
7. Beach PS, Beach RE, Smith LR: Hyponatremic seizures in a child treated with desmopressin to control enuresis. *Clin Pediatr* 9, 566-9, 1992.
8. Hamed M, Mitchell H, Clow J: Hyponatraemic convulsion associated with desmopressin and imipramine treatment. *BMJ* 306, 1169, 1993.
9. Robson WLM, Shashi V, Nagaraj S, Norgaard JP: Water intoxication in a patient with the Prader-Willi Syndrome treated with Desmopressin for nocturnal enuresis. *J Urol* 157, 646-7, 1997.
10. Simmonds EJ, Mahony MJ, Littlewood JM: Convulsion and coma after intranasal desmopressin in cystic fibrosis. *BMJ* 297, 1614, 1988.
11. Davis RC, Morris DS, Briggs JE: Nocturnal enuresis (letter). *Lancet* 340, 1550, 1992.
12. Yaouyanc G, Jonville AP, Yaouyanc-Lapalle H, et al: Seizure with hyponatremia in a child prescribed desmopressin for nocturnal enuresis. *Clin Toxicol* 30, 637-41, 1992.
13. Schwab M, Wenzel D, Ruder H: Hyponatremia and cerebral convulsion due to short term DDAVP therapy for control of enuresis nocturnal. *Eur J Pediatr* 155, 46-8, 1996.
14. Marild S, Jodal U, Jonasson G, Mangulus L, et al: Reference values for renal concentrating capacity in children by the desmopressin test. *Pediatr Nephrol* 6, 254-7, 1992.

