

Paralisi ipokaliemica ed equilibrio acido-base

Ivo Casagrande, Riccardo Boverio, Andrea Defrancischi, Sara Ferrillo, Francesca Gargiulo

DEA ASO Santi Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria

SINTESI

Vengono riportati tre casi di paralisi ipokaliemica, visti in Pronto Soccorso; il primo è un paziente con paralisi periodica ipokaliemica con equilibrio acido-base normale, il secondo è un caso di tetraplegia flaccida ipopotassiemica in acidosi metabolica con anion gap normale, ipercloremica e infine l'ultimo è una paziente con paralisi distale dell'arto superiore destro da ipopotassie-

mia in alcalosi metabolica. Di seguito vengono discussi alcuni elementi di fisiopatologia e clinica dell'ipopotassiemia e viene presentato un appropriato iter diagnostico da seguire in Pronto Soccorso per l'identificazione delle cause della paralisi ipokaliemica a partire dalla valutazione dello stato acido-base del singolo paziente.

Caso clinico n. 1

Il signor L.G. di 32 anni si è presentato nel mese di marzo 2006 all'attenzione del nostro Pronto Soccorso per la comparsa da alcune ore di importanti mialgie diffuse e deficit motorio a carico degli arti e del tronco.

In anamnesi il paziente riferiva dal 1998 la comparsa di episodi saltuari di mialgie agli arti inferiori, prevalentemente a destra, soprattutto a livello della coscia, che comparivano circa una volta all'anno e regredivano con l'assunzione di FANS. L'anamnesi familiare e quella remota risultavano sostanzialmente mute. Riferiva un'attività lavorativa pesante e una dieta ricca di carboidrati, di cui aveva abusato in particolare la sera precedente.

Nell'aprile 2001 accusava lombalgia a destra per cui veniva eseguita una TC della colonna lombare, con reperto di una modestissima protrusione discale L4-L5, trattata poi con FANS. Circa due giorni dopo, nella notte, mentre si trovava a letto, compariva un quadro di paralisi completa degli arti e del tronco con risparmio della muscolatura del collo e della testa, per cui si rivolgeva al nostro Pronto Soccorso. In tale sede la valutazione neurologica evidenziava un quadro di paralisi flaccida prevalentemente prossimale, con dolori muscolari diffusi spontanei ed esacerbati dalla palpazione. Gli esami ematochimici evidenziavano un'elevazione delle CPK totali (626 U/l) e una ipopotassiemia (2,3 mEq/l). Ricoverato, il paziente veniva sottoposto a terapia di supplementazione di potassio con remissione rapida e completa della sintomatologia.

Gli accertamenti eseguiti nel corso della degenza con valutazione anche della funzionalità tiroidea, dosaggio di aldosterone e cortisolo sono risultati normali. Dopo aver eseguito una EMG, risultata nella norma, il paziente veniva successivamente indirizzato ad altra struttura per essere sottoposto a biopsia muscolare (quadricipite sinistro), con reperto di un quadro di modesta sofferenza miogena aspecifica (anisometria fibrillare con fibre normotrofiche e ipertrofiche, rare centralizzazioni nucleari e rari *splittings*, normale contenuto glucidico e lipidico, normale distribuzione degli enzimi ossidativi, assenza di fibre positive all'esterasi, fosfatasi acida e alcalina, ATPasi con predominanza nelle fibre di I tipo). Veniva pertanto formulata la diagnosi di miopatia ipokaliemica con grave deficit stato-dinamico.

Il paziente riferiva successivamente un'ingravescenza progressiva delle mialgie, con interessamento dei quattro arti e del tronco, prevalentemente dopo una protratta attività fisica e in particolare in occasione di un episodio influenzale. Nell'ottobre 2001 comparivano mialgia e ipostenia degli arti inferiori, successivamente diffuse alla muscolatura di tronco e arti superiori, per le quali veniva ricoverato a sintomatologia acuta in miglioramento. In tale occasione la potassiemia all'ingresso risultava nella norma e si riduceva (2,6 mEq/l) dopo circa 48 ore per normalizzarsi poi spontaneamente. Era inoltre presente un lieve rialzo delle CPK. A seguito di questo episodio veniva ripetuta una biopsia muscolare (bicipite brachiale destro), risultata anche questa volta aspecifica. Le indagini genetiche riferite dal paziente risultavano negative (do-

cumentazione non disponibile in visione). Veniva posta la diagnosi di sospetta paralisi periodica ipokaliemica (HPP) e impostato un trattamento con acetazolamide, successivamente sospeso dal paziente.

Un ultimo ricovero per mialgie al tronco e in particolare in sede scapolare destra risaliva a circa due settimane dall'ultimo accesso in PS, tuttavia in tale occasione i dosaggi degli elettroliti e del CPK erano risultati nella norma e il paziente era stato trattato con analgesici e blanda integrazione orale di potassio.

Ritornando a quest'ultimo ingresso in Pronto Soccorso (marzo 2006), all'esame obiettivo i parametri vitali erano normali, mentre si rilevava ancora una volta la paralisi flaccida degli arti in sede prevalentemente prossimale e del tronco, senza disturbi della sensibilità, con completo risparmio della muscolatura del collo e della testa, e come già nel passato il paziente lamentava mialgie importanti con dolorabilità alla palpazione.

Gli esami ematochimici eseguiti dimostravano un'ipopotassiemia marcata (2,5 mEq/l) e CPK elevate (1442 U/l). L'equilibrio acido-base risultava normale con pH 7,39, HCO_3^- 23,3 mmol/l, acido lattico 1,2 mmol/l. Il dosaggio di cloro, sodio, magnesio e gli indici di funzionalità renale erano nella norma. L'ECG risultava nei limiti.

È stato impostato un trattamento di supplementazione del potassio (KCl 5 mEq/ora per vena), idratazione e analgesici. Il giorno successivo, a normalizzazione avvenuta dopo 18 ore di infusione di KCl in soluzione fisiologica per un totale di 90 mEq, la sintomatologia appariva completamente regredita con un pieno recupero della funzionalità motoria degli arti e del tronco e scomparsa delle mialgie. Nei giorni successivi anche le CPK sono rientrate nella norma.

Il paziente è stato dimesso asintomatico con la diagnosi di recidiva di paralisi periodica ipokaliemica, scatenata verosimilmente da un'eccessiva assunzione di carboidrati, per cui abbiamo provveduto a programmare una valutazione dietologica per impostare un regime dietetico a basso contenuto di carboidrati.

Caso clinico n. 2

Il signor C.D., di 80 anni, viene trasportato presso il nostro Pronto Soccorso per la comparsa di importante astenia, insorta il giorno prima e con andamento ingravescente, inizialmente localizzata agli arti superiori e successivamente coinvolgente anche gli arti inferiori.

Il paziente riferiva all'ingresso di essere affetto da morbo di Crohn da diversi anni, in trattamento discontinuo con mesalazina, da alcuni mesi sospesa per il riscontro di modesta insufficienza renale, di essere stato sottoposto diversi anni prima ad asportazione di polipo laringeo, di essere stato sottoposto tre giorni prima

dell'insorgenza dei sintomi a intervento di ernioplastica inguinale sinistra: gli esami preoperatori mostravano Na^+ 140 mEq/l, Cl^- 1000 mEq/l; K^+ 3,5 mEq/l. Lamentava, dal giorno della dimissione, comparsa di diarrea (3-4 episodi in tutto), senza febbre e senza altri sintomi di pertinenza addominale.

All'ingresso in Pronto Soccorso il paziente appariva eupnoico, vigile (GCS 15), orientato, con un tono dell'umore adeguato. Normali i parametri vitali (PA 120/70, FC 60 bpm, temperatura corporea ascellare 36,7 °C, pulsossimetria in aria: 96%).

L'esame neurologico evidenziava una plegia completa agli arti superiori e una plegia quasi completa agli arti inferiori (muoveva debolmente il piede destro). I muscoli della testa non mostravano alcun deficit, così come la muscolatura cervicale e del tronco. Era presente disfonia, che tuttavia il paziente e la moglie consideravano del tutto sovrapponibile a quella presente dall'epoca dell'intervento alle corde vocali. Normale la sensibilità.

Il paziente veniva sottoposto a elettrocardiogramma a 12 derivazioni, che evidenziava una modesta bradicardia sinusale (frequenza cardiaca di 56/min) con QRS ai limiti superiori di normalità (0,12 sec) con diffuso appiattimento delle onde T e presenza di onda U. Nei limiti l'intervallo QT.

L'emogasanalisi arteriosa evidenziava un'acidosi metabolica con *anion gap* normale associato a ipercloremia e ipopotassiemia (pH 7,19, PaO_2 108 mmHg, PaCO_2 24,6 mmHg, HCO_3^- 9,1 mEq/l, AG 12 mEq/l, lattati 0,5 mmol/l, potassio 1,5 mEq/l, cloro 119 mEq/l).

Dagli esami ematici di routine si confermava la presenza di ipopotassiemia (2,0 mEq/l) con ipomagnesiemia (1,14 mg/dl), ipocalcemia (6,5 mg/dl), ipercloremia (114 mEq/l). Erano inoltre presenti insufficienza renale (creatinina 2,3 mg/dl, azotemia 111 mg/dl) e un modesto rialzo degli enzimi muscolari sierici (CPK 421 U/l), mentre gli indici di citolisi epatica, di colestasi e di sintesi epatica apparivano nella norma. Il pH urinario era 6.

All'esame emocromocitometrico si apprezzava una moderata anemia macrocitica (Hb 12,6 g/dl con MCV 100 fl) e leucocitosi neutrofila (WBC 13.350/mm³ con 90% di granulociti neutrofili). Erano nella norma il conteggio delle piastrine e la crasi coagulativa. Veniva inoltre eseguita una radiografia del torace che risultava nella norma. Si decideva quindi di ricoverare il paziente presso la sezione semintensiva della Medicina d'Urgenza sotto monitoraggio ECG.

Si iniziava subito terapia elettrolitica con supplementazione di potassio cloruro (KCl a 10 mEq/ora), calcio cloruro (3,2 mEq/ora), magnesio cloruro (3,2 mEq/ora), nonché terapia reidratante con soluzione fisiologica a 100 ml/ora.

Si eseguiva comunque una visita specialistica neurologica urgente che confermava la presenza di tetraplegia con nervi cranici e sensibilità conservati, con riflessi osteo-tendinei achillei e agli arti superiori non evocabili e con riflessi rotulei presenti, vivaci.

In considerazione dell'esame neurologico veniva comunque consigliata l'esecuzione di una rachicentesi per escludere una sindrome di Guillain-Barré, con riscontro all'esame chimico-fisico del *liquor* di protidorrhachia non significativa, in assenza di altri reperti patologici.

Si eseguivano inoltre RMN del midollo spinale cervicale (normale) e un'elettromiografia (segni aspecifici di sofferenza assonale diffusa).

Il giorno seguente, dopo circa 16 ore di terapia elettrolitica, la sintomatologia era in chiaro miglioramento. In particolare il paziente riusciva a eseguire, sebbene con difficoltà, tutti i movimenti richiesti, permanendo una discreta ipostenia agli arti inferiori che non venivano ancora mobilizzati attivamente contro gravità.

Gli esami ematochimici del mattino evidenziavano un miglioramento della potassiemia sierica (da 2,0 a 2,3 mEq/l dopo una supplementazione complessiva di potassio cloruro calcolabile in 160 mEq), della calcemia e la normalizzazione della magnesemia (calcio da 6,5 a 7,2 mg/dl e magnesio da 1,14 a 2,22 mg/dl dopo circa 50 mEq di calcio cloruro e 50 mEq di magnesio cloruro). Il sodio e il cloro erano rispettivamente 152 mEq/l e 124 mEq/l.

Veniva proseguita la terapia elettrolitica con ulteriore recupero motorio nel corso della giornata. La potassiuria eseguita in corso di supplementazione elettrolitica era stimata ridotta sulla base della ridotta concentrazione di potassio urinario su campione "spot" (potassio urinario 4 mEq/l; $U_K/U_{Cr} = 1,48$). Già in serata, in seguito a un ulteriore controllo laboratoristico (potassiemia 3,0 mEq/l), si decideva di dimezzare la quantità di potassio cloruro, successivamente infuso a 5 mEq/ora.

In terza giornata il quadro clinico si presentava normalizzato dal punto di vista della sintomatologia soggettiva e dell'esame neurologico. Gli esami di laboratorio si presentavano in via di normalizzazione con una potassiemia di 3,6 mEq/l, una calcemia di 8,0 mg/dl e una magnesemia di 2,98 mEq/l. La creatinina appariva migliorata (1,8 mEq/l), l'emogasanalisi mostrava sempre acidosi metabolica ipercloremica (pH 7,29, PaO₂ 94 mmHg, PaCO₂ 27,5 mmHg, HCO₃⁻ 12,8 mEq/l, *anion gap* 7,1 mEq/l, cloremia 122 mEq/l). Veniva sospesa la somministrazione di calcio e magnesio cloruro, mentre proseguiva a dosaggio ridotto l'infusione di potassio cloruro (80 mEq/24 ore per un totale di altri 5 giorni).

Nei giorni successivi, in seguito al riscontro di una nuova riduzione della magnesemia e della calcemia

si riprendeva la supplementazione di calcio carbonato e magnesio per via orale. Permaneva ai controlli emogasanalitici uno stato di acidosi metabolica ipercloremica (in quinta giornata pH 7,29, PaO₂ 105 mmHg, PaCO₂ 27,6 mmHg, HCO₃⁻ 12,9 mEq/l, cloremia 119 mEq/l, *anion gap* 7,7 mEq/l, con sodio, potassio, calcio e magnesio sierici normali), per cui si iniziava supplementazione di bicarbonato di sodio per via orale. L'esame colturale delle urine eseguito all'entrata risultava negativo.

Il paziente in pieno benessere veniva dimesso dopo 12 giorni, con i seguenti parametri laboratoristici: creatinemia 1,5 mg/dl, sodiemia 143 mEq/l, potassiemia 4,5 mEq/l, calcemia 8,0 mEq/l, cloremia 112 mEq/l. Anche l'emogasanalisi appariva notevolmente migliorata (pH 7,36, PaO₂ 87,4 mmHg, PaCO₂ 36,9 mmHg, HCO₃⁻ 20,6 mEq/l, AG 10,4 mEq/l).

Alla dimissione si consigliava di proseguire terapia con potassio cloruro per bocca (600 + 600 mg al giorno), calcio carbonato, vitamina D3, bicarbonato di sodio, magnesio.

Caso clinico n. 3

La signora S.M. di anni 73 è arrivata nel nostro Pronto Soccorso, alla fine del mese di febbraio 2005, perché da 2 giorni presenta un deficit motorio caratterizzato da incapacità di estendere la mano destra e le ultime tre dita. In anamnesi si riscontra ipertensione arteriosa trattata con amlodipina 5 mg, benazepril 10 mg e idroclortiazide 12,5 mg.

Gli esami ematochimici evidenziano esame emocromocitometrico nella norma, creatinemia 0,6 mg/dl, azotemia 13 mg/dl, osmolarità plasmatica calcolata 286 mOSM/kg, CPK 1037, K⁺ 1,9 mEq/l, Na⁺ 142 mEq/l, Cl⁻ 99 mEq/l, magnesio 1,7 mg/dl, calcio 8,5 mg/dl. I valori emogasanalitici sono i seguenti: pH 7,54, PaCO₂ 40,9 mmHg, PaO₂ 56,5 mmHg, HCO₃⁻ 34,2 mEq/l, TSH, FT3 e FT4 nella norma. L'esame delle urine evidenzia: pH 7,0, assenza di glucosio, proteine, corpi chetonici, bilirubina ed emoglobina. L'ECG evidenzia un ritmo sinusale regolare QRS stretto, alterazioni della ripolarizzazione da presenza di ampie onde U e intervallo Q-T nei limiti. La radiografia del torace non mostra alterazioni pleuroparenchimali in atto.

Un primo accurato esame neurologico attribuisce il deficit a una compromissione dell'estensore radiale del carpo. Oltre a questo non vengono rilevati altri segni di patologia neurologica in atto. La TC cerebrale non evidenzia lesione alcuna, come pure normale risulta l'esame ecodoppler dei tronchi sovraortici.

A un'ulteriore valutazione clinica, in considerazione del deficit motorio con normalità della TC e degli esami ematochimici, che evidenziano una grave ipopotas-

siemia da assunzione di tiazidici con elevati indici di citolisi, in un quadro di alcalosi metabolica associata ad alcalosi respiratoria, si pone diagnosi di paralisi distale dell'arto superiore destro da miopatia acuta dei muscoli laterali e posteriori dell'avambraccio, causata da grave ipopotassiemia in un quadro di alcalosi metabolica associata ad alcalosi respiratoria. A seguito di questo indirizzo diagnostico la paziente viene ricoverata nell'unità di terapia semintensiva adiacente al Pronto Soccorso e si inizia terapia con KCL in infusione con soluzione fisiologica al dosaggio di 80 mEq/24 ore. Dopo 24 ore vi è una netta ripresa del deficit motorio (potassiemia di 2,3 mEq/l) con *restituito ad integrum* dopo 48 ore (potassiemia invariata). La terapia parenterale con potassio viene sospesa dopo una settimana con il raggiungimento di una potassiemia di 3,6 mEq/dl, con normalizzazione dei valori emogasanalitici e di citolisi muscolare (CPK), in presenza di uno stato di perfetto benessere della paziente. Viene dimessa, dopo aver sospeso il diuretico tiazidico, con il consiglio di assumere per os cloruro di potassio in formulazione ritardata per qualche giorno ancora. A un successivo controllo ambulatoriale la paziente si presenta assolutamente normale da un punto di vista motorio.

Ipokaliemia e funzioni fisiologiche del potassio

Per ipokaliemia si intende una riduzione del potassio sierico (K^+) al di sotto di 3,5 mEq/l¹.

Il potassio svolge alcuni ruoli fondamentali nel nostro organismo¹:

- come cofattore in reazioni enzimatiche nella sintesi di acidi nucleici e delle proteine;
- nel mantenimento del volume cellulare;
- nell'omeostasi acido-base;
- nella genesi del potenziale d'azione, dove la depolarizzazione delle cellule eccitabili è legata all'aumento di permeabilità dello ione sodio, la ripolarizzazione dipende dai flussi di K^+ e il mantenimento del potenziale di membrana a riposo dipende dal rapporto tra il potassio intracellulare (K_i) ed extracellulare (K_e).

Come è distribuito il potassio e come viene regolata la sua distribuzione?

Le riserve corporee di potassio in un adulto normale ammontano a circa 50-55 mEq/kg di peso.

Il potassio si trova in elevata concentrazione in sede intracellulare (140 mEq/l) e in minore concentrazione in sede extracellulare (~4 mEq/l). Il mantenimento di questo rapporto è estremamente importante perché sue variazioni possono causare notevoli squilibri,

tali da determinare le manifestazioni cliniche dell'ipokaliemia.

La normale distribuzione del potassio è mantenuta dalla pompa Na^+/K^+ ATPasi-dipendente, presente all'interno della membrana che estrude il sodio dalla cellula e porta all'interno il potassio in un rapporto di 3:2². Inoltre la normale distribuzione transcellulare del potassio è mantenuta da almeno due segnali ormonali che favoriscono l'entrata in sede intracellulare: l'insulina e le catecolamine β -adrenergiche³.

Non è chiaro invece se l'aldosterone influenzi la distribuzione transcellulare del potassio, anche se questo ormone è il maggior regolatore del contenuto corporeo totale di K^+ attraverso i suoi effetti sull'escrezione di questo catione dal rene³. Altri fattori non ormonali determinano la distribuzione del K^+ , come l'esercizio fisico, le alterazioni dell'equilibrio acido-base e le variazioni della concentrazione plasmatica del potassio². Durante l'esercizio fisico vi è, localmente, un rilascio di K^+ nel plasma, il cui aumento di concentrazione ha un effetto vasodilatatore, che contribuisce ad aumentare il flusso sanguigno nei muscoli⁴. L'acidosi metabolica da acidi inorganici (ad esempio acido fosforico e solforico) determina il passaggio del potassio in sede extracellulare provocando iperkaliemia da ridistribuzione, mentre questo non sembra succedere nell'acidosi metabolica da acidi organici (ad esempio acido lattico) o in corso di acidosi respiratoria. Invece l'alcalosi respiratoria e l'alcalosi metabolica stimolano il passaggio in sede intracellulare determinando ipokaliemia anche se di grado modesto⁵. La concentrazione plasmatica del potassio influenza pure la distribuzione dello stesso, nel senso che in corso di elevata concentrazione dello ione questo si sposta in sede intracellulare, mentre nel caso di riduzione della stessa si ha un passaggio del potassio dalla cellula al plasma².

Manifestazioni cliniche dell'ipokaliemia

Come succede per tutti i disordini idroelettrolitici, anche per l'ipokaliemia la gravità delle manifestazioni cliniche dipende dalla velocità con cui si instaura il processo¹. Questo perché nelle condizioni croniche (ad esempio ipopotassiemia da diuretici) lo squilibrio intra/extracellulare può essere bilanciato nel tempo mentre questo non può avvenire negli eventi acuti (ad esempio vomito protratto).

Detto questo, quando i valori della concentrazione del potassio sierico scendono al di sotto di 2,5 mEq/l o addirittura di 2 mEq/l, siamo di fronte a uno squilibrio elettrolitico grave. Nelle ipokaliemie lievi ($\geq 3,0$ mmEq/l), i sintomi sono assenti³ mentre quando la concentrazione si riduce ulteriormente compaiono sintomi

non specifici come astenia, stanchezza, costipazione. Nelle condizioni di squilibrio grave, soprattutto se intervengono rapidamente, si manifestano i sintomi muscolari che vanno dall'astenia alla paralisi ascendente con interessamento, non frequente, anche dei muscoli respiratori e insufficienza respiratoria secondaria⁶. Non vengono invece mai interessati i muscoli della testa.

L'ipokaliemia è inoltre causa di aritmie, anche se queste si manifestano raramente in un cuore sano e senza altri fattori associati, mentre si manifestano in pazienti con ischemia miocardica, scompenso cardiaco, ipertrofia ventricolare sinistra o in soggetti con ipomagnesiemia, alcalemia, ipocalcemia, in trattamento digitalico o con farmaci antiaritmici che prolungano la durata della ripolarizzazione (incremento del tratto Q-T)⁷⁻¹⁰.

Perché si può arrivare alla paralisi muscolare?

Le manifestazioni muscolari dipendono, come già detto, non tanto dall'ipokaliemia in sé, ma dall'alterazione del rapporto K_i/K_e e dalla velocità con cui questo si instaura. L'ipokaliemia determina un potenziale della membrana a riposo più negativo e conseguente difficoltà alla ripolarizzazione della cellula, che porta a una iperpolarizzazione tale da determinare un blocco successivo della depolarizzazione e quindi paralisi muscolare¹.

Inoltre, a valori molto ridotti, durante lo sforzo muscolare si determina rhabdomiolisi con crampi muscolari e mioglobinuria. Questa necrosi muscolare è dovuta alla mancata vasodilatazione da ridotto rilascio di potassio dal muscolo a causa della sua carenza¹¹. Oltre a questo stato di ipoperfusione si verificano anche alterazioni metaboliche miocellulari che contribuiscono al cattivo funzionamento della muscolatura¹².

Perché l'ipokaliemia può causare aritmie?

Il meccanismo per cui si verificano le aritmie presenta ancora qualche lato oscuro^{13,14}. L'ipokaliemia, comunque, aumenta direttamente l'automaticità e determina anche un ritardo nella ripolarizzazione ventricolare, che inizia con il movimento di potassio verso l'esterno della cellula. Questo movimento è passivo lungo il gradiente elettrochimico che si è creato durante la fase della ripolarizzazione. La velocità della ripolarizzazione dipende dalla permeabilità della membrana al K^+ che a sua volta è influenzata dalla sua concentrazione plasmatica, per cui se questa è bassa la permeabilità ne sarà ridotta e di conseguenza la velocità di ripolarizzazione sarà rallentata. Questo ritardo causa un prolungamento della durata del

periodo di refrattarietà relativa predisponendo alle aritmie da rientro¹³⁻¹⁵.

Si può osservare qualsiasi tipo di aritmia ipercinetica, dalle extrasistoli sopra ventricolari e ventricolari, alla fibrillazione atriale e alla torsione delle punte fino alla TV/FV.

Alterazioni elettrocardiografiche tipiche

Le alterazioni che si osservano sono dovute principalmente al ritardo della ripolarizzazione ventricolare: arrotondamento, appiattimento e talvolta negativizzazione dell'onda T, modesta depressione del tratto ST, comparsa di una prominente e larga onda U che si fonde con l'onda T dando l'impressione di un allungamento del tratto Q-T¹⁶. Queste anomalie si apprezzano bene nelle derivazioni precordiali da V_4 a V_6 .

Quando la carenza di potassio è marcata si osserva un aumento in ampiezza dell'onda P, un prolungamento dell'intervallo PR e un allargamento del complesso QRS.

Percorso diagnostico dell'ipokaliemia con paralisi e contributo delle analisi di laboratorio

Le cause che determinano ipokaliemia sono meno numerose e sono riconducibili essenzialmente a un ridotto apporto di potassio, a una sua aumentata perdita o a uno *shift* dello ione in sede intracellulare.

Le cause che determinano paralisi sono meno numerose e quella più frequente è data dalla paralisi periodica ipokaliemica (HPP)¹⁷⁻¹⁸ dovuta a uno *shift* acuto¹⁹. Nei casi in cui questa non è presente la causa è dovuta a condizioni che determinano un'elevata eliminazione di K^+ ²⁰.

Per chi lavora in Pronto Soccorso è importante porre una diagnosi differenziale tra la HPP e le altre cause di ipokaliemia severa, in quanto il trattamento iniziale deve essere diverso, prevedendo un minor utilizzo di K^+ nei casi di HPP, al fine di evitare un pericoloso *rebound* iperkaliemico²¹. Un approccio molto pratico per la diagnosi differenziale, che può essere estremamente utile in Pronto Soccorso, è quello proposto da Lin²², che utilizza la valutazione dello stato acido-base del sangue e la potassiuria.

Per quel che riguarda lo stato acido-base, ci possiamo trovare di fronte a una situazione di normalità, a una condizione di acidosi metabolica ipercloremica con normale *gap* anionico o a un quadro di alcalosi metabolica. È possibile avere altre informazioni attendibili dalle analisi di laboratorio utilizzando un campione di urine estemporaneo (spot) di circa 10 ml, in alternativa alla raccolta delle urine delle 24 ore. Invece di valutare la sola potassiuria, il cui valore di *cut-off* è di 15-

20 mmol/l per distinguere le cause renali di ipopotassiemia ($K^+ < 15-20$ mmol/l) da quelle extrarenali ($K^+ > 15-20$ mmol/l), è meglio utilizzare due indici, meno scervi da errori, che possono essere rapidamente calcolati: uno è il rapporto tra la potassiuria e la creatinina urinaria U_K/U_{Cr} (mmol/mmol) che riflette la potassiuria al momento²⁰, l'altro è il gradiente di concentrazione transtubulare del K^+ (TTKG), calcolato come rapporto fra concentrazione del potassio urinario/concentrazione del potassio plasmatico e osmolalità urinaria/osmolalità plasmatica:

$$TTKG = \frac{U/P [K^+]}{U/P [Osm]}$$

Questo è un indice semiquantitativo della potassiuria aggiustata per la potassiemia e per l'acqua riassorbita dai dotti collettori nella midollare. Perché questo indice possa essere attendibile è necessario assicurarsi che l'osmolalità delle urine sia uguale o maggiore di quella plasmatica²³.

In caso di perdita renale del K^+ il rapporto U_K/U_{Cr} dovrebbe essere > 2 e il TTKG > 3 ²³⁻²⁶.

Paralisi ipokaliemica e stato acido-base nella norma

In questo quadro clinico l'ipopotassiemia è dovuta a uno *shift* acuto transcellulare di potassio che si determina quando l'ambiente intracellulare ha un voltaggio molto negativo; questa situazione si crea con l'estruzione dalla cellula di un eccesso di ioni positivi (Na^+). In presenza di un ambiente cellulare con un voltaggio molto negativo si ha solamente lo *shift* che porta a ipokaliemia senza altre anomalie biochimiche e quindi senza alterazioni dello stato acido-base²⁷.

Le cause della HPP sono:

- paralisi periodica tirotoossica;
- paralisi periodica familiare;
- paralisi periodica sporadica;
- paralisi ipokaliemica e iposodiemica;
- avvelenamento da bario.

A parte le ultime due cause, piuttosto rare, di maggior interesse è la paralisi periodica, una malattia caratterizzata da episodi ricorrenti di astenia o paralisi muscolare e che può essere mortale se vengono coinvolti i muscoli respiratori. Si riconoscono tre forme, una ipo-, una iper- e una normokaliemica²⁸.

La forma ipokaliemica, accompagnata durante le crisi da ipomagnesiemia e ipofosfatemia, può essere congenita (autosomica dominante) o acquisita secondaria a tirotoossicosi (più frequente tra i maschi di razza cinese)²⁷⁻²⁹. In questi casi la potassiuria è ridotta.

Ambedue i disordini possono essere scatenati dal-

l'esercizio fisico, da un pasto ricco di carboidrati, dallo stress o in seguito a somministrazione di insulina o adrenalina.

Il ritorno della forza muscolare, nei casi non trattati, avviene tra le 6 e le 48 ore².

Paralisi ipokaliemica e acidosi metabolica a gap anionico normale, iperclorémica

In questa situazione clinica il processo fisiopatologico che ne sta alla base determina una perdita di K^+ e una perdita diretta o indiretta di HCO_3^- ³⁰. Le cause che determinano questo quadro sono renali o extrarenali.

Cause renali:

- acidosi tubulare renale (ATR) distale, primitiva e secondaria;
- ATR prossimale;
- sindrome di Fanconi.

Cause extrarenali:

- intossicazione da toluene;
- diarrea;
- diversione ureterale (urterosigmoidostomia, vescica ileale).

L'acidosi tubulare distale (ATR tipo 1) è dovuta a un deficit di escrezione di H^+ a livello dei tubuli collettori, durante il processo di riassorbimento di Na^+ , per cui questi vengono sostituiti con il potassio. In corso di ATR prossimale (tipo 2), poiché vi è un deficit nel riassorbimento di HCO_3^- a livello del tubulo prossimale, questo anione, arrivando in elevata concentrazione a livello del nefrone distale, promuove in tale sede l'escrezione di potassio.

Nel caso della diversione ureterale il Cl^- urinario che arriva al colon attiva la pompa a scambio anionico determinando assorbimento di Cl^- ed eliminazione di HCO_3^- e K^+ .

Nei casi complessi, in cui non è chiaro se la causa sia renale o extrarenale, è utile la valutazione dell'*anion gap* urinario (AGU), cioè la differenza tra i cationi e gli anioni misurati routinariamente nelle urine: $AGU = (Na^+ + K^+) - Cl^-$ (v.n. = $-50 - 80$ mEq/l). L'AGU è tanto più elevato quanto più elevata è l'escrezione di NH_4^+ in quanto lo ione ammonio è eliminato con il cloro, per cui se viene eliminato molto NH_4^+ ci sarà molto cloro nelle urine e quindi il *gap* sarà aumentato.

Nei pazienti con acidosi tubulare renale l'AGU è basso (< 100 mosm/kg/ H_2O) mentre nelle cause extrarenali, dove l'escrezione di NH_4^+ è importante, questo indice è elevato^{17,24,31,32}.

Paralisi ipokaliemica e alcalosi metabolica

La presenza di alcalosi metabolica in un quadro clinico caratterizzato da paralisi e da ipopotassiemia è

molto utile da un punto di vista diagnostico e orienta verso una delle cause che determinano questa alterazione dello stato acido-base.

Le principali cause che determinano alcalosi metabolica sono:

- vomito;
- diuretici;
- patologie di origine endocrina con o senza ipertensione (iperaldosteronismo primario, malattia di Cushing, sindrome di Bartter o di Gitelman, sindrome di Liddle);
- assunzione di farmaci o sostanze ad azione mineralcorticoide (terapia steroidea o liquirizia).

Nel caso del vomito e dell'utilizzo di diuretici vi è una perdita di Cl^- che è il *primum movens* della generazione dell'alcalosi metabolica. A seguito del vomito la continua produzione di succo gastrico contenente HCL determina un passaggio di bicarbonato nel circolo. Questo aumento di bicarbonato determina bicarbonaturia con perdita di potassio³³.

L'utilizzo dei diuretici tiazidici e dell'ansa producono una perdita di cloro, di sodio e di fluidi determinando alcalosi metabolica con perdita di potassio attraverso due meccanismi:

- l'arrivo di un carico di sodio a livello del nefrone distale accelera la secrezione di H^+ e K^+ ;
- la contrazione di volume stimola la secrezione di renina e aldosterone che blocca la perdita di sodio, ma accelera la secrezione di H^+ e K^+ ³³.

Nei casi dubbi è utile la valutazione della cloruria; nei casi di alcalosi metabolica da causa endocrina o da assunzione di farmaci o sostanze ad azione mineralcorticoide, la cloruria è superiore a 20 mEq/l, negli altri casi il cloro urinario è < 10 mEq/l.

Trattamento delle ipopotassiemie con paralisi

Una delle cose che il medico d'urgenza dovrebbe conoscere nel trattamento delle ipokaliemie gravi è che ci deve essere una gestione diversa se si tratta di una ipopotassiemia da *shift* rispetto a un'ipopotassiemia da aumentata eliminazione.

Nel primo caso il potassio totale corporeo non è diminuito e quindi la quantità di potassio da somministrare è solo quella che serve a normalizzare la potassiemia, poiché le riserve sono intatte.

Uno schema² propone di somministrare per os un dosaggio di KCL da 60 a 120 mEq. Se non vi è risposta dopo 15-20 minuti è indicata la somministrazione di altri 60 mEq.

In caso di somministrazione ev non si dovrebbero superare i 90 mEq di potassio nelle 24 ore al fine di evitare l'iperpotassiemia da *rebound*²¹. Infatti quando la paralisi si risolve le miocellule rilasciano potassio con

iperkaliemia secondaria, con tutto ciò che questo comporta, in particolare a livello cardiaco.

La profilassi di ulteriori episodi può essere fatta con l'utilizzo dei β -bloccanti non selettivi²⁹ oppure, a seconda dei casi, supplementando la dieta con potassio, seguendo una dieta a basso contenuto di carboidrati, utilizzando diuretici risparmiatori di potassio o utilizzando acetazolamide.

Negli altri casi di paralisi ipopotassiemiche da perdita di potassio, questo dovrebbe essere somministrato anche per rimpiazzare le riserve corporee. In media, a ogni riduzione di 0,3 mEq/l, si calcola che le riserve si riducano di 100 mEq. Come regola il potassio dovrebbe essere somministrato a una velocità massima di 10-20 mEq/ora.

Si consiglia di utilizzare il KCL e di diluirlo in soluzione salina e non in soluzione contenente glucosio per evitare una possibile transitoria ipokaliemia da iperinsulinizzazione di insulina.

Un altro utile consiglio è quello di non correggere il pH nel caso di acidosi metabolica ipercloremica, per evitare che la somministrazione di bicarbonato determini uno *shift* intracellulare di K^+ e una sua escrezione renale²¹, riducendo ulteriormente la potassiemia; in questi casi è indicato l'uso della soluzione di potassio asportato che è alcalinizzante. Inoltre, in caso di concomitante ipomagnesiemia, questa deve essere corretta per evitare una refrattarietà nella correzione del K e la comparsa di aritmie cardiache³⁴. In tutti questi casi il paziente dovrebbe essere monitorizzato.

Commento ai casi proposti

Il primo dato da sottolineare è che questi tre casi si sono presentati in un lasso di tempo abbastanza contenuto, il che fa ritenere che questi quadri clinici non siano così rari e debbano essere conosciuti per evitare interpretazioni scorrette e soluzioni terapeutiche non adeguate.

Il primo caso è molto interessante, trattandosi di una HPP in un uomo giovane di origine italiana, le cui crisi sono state scatenate una volta da uno sforzo fisico e poi da un'esagerata introduzione di carboidrati. L'episodio occorso nell'ottobre 2001 e manifestatosi con importante astenia si è verificato con un potassio dapprima nei limiti, poi ridotto e successivamente normalizzatosi spontaneamente con risoluzione del quadro clinico, come succede nelle ipopotassiemie da *shift*. Da sottolineare anche i numerosi esami a cui il paziente è stato sottoposto prima che la diagnosi di HPP venisse accettata.

In nessuno degli episodi si è mai manifestata insufficienza respiratoria.

Nel secondo caso l'età avanzata di esordio e la terapia con mesalazina hanno fatto propendere per una

ATR distale da interessamento tubulointerstiziale, confermata poi al *follow-up*. Gli episodi di diarrea sono da considerare una concausa alla riduzione acuta della potassemia e della concentrazione sierica di bicarbonato. In questo caso il miglioramento del quadro clinico si è avuto rapidamente a livelli di potassiemia ancora ridotti, probabilmente per il fatto che anche un parziale ripristino del potassio determina un miglioramento del rapporto K_i / K_e rendendo meno negativo il potenziale a riposo delle miocellule. Correttamente non è stato normalizzato subito il pH con la somministrazione di bicarbonato, se non dopo aver ripristinato parzialmente la kaliemia e questo per evitare, nella prima fase, ulteriori pericolose riduzioni della concentrazione di potassio a seguito, appunto, della somministrazione di alcali.

Il terzo caso è abbastanza singolare in quanto sono stati interessati i soli muscoli posteriori e laterali dell'avambraccio destro, tanto che la prima ipotesi era stata quella di un interessamento periferico del nervo radiale. Anche in questo caso il miglioramento si è avuto con livelli di potassio ancora piuttosto bassi mentre, come anche nel secondo caso descritto, la normalizzazione della potassiemia ha richiesto la somministrazione di molti milliequivalenti dello ione deficitario.

Bibliografia

- Cenci P, Malan F, Sbrojavacca R. *Il Potassio in Acqua e Sale Acidi e Basi*. C.G. Edizioni Medico Scientifiche, Torino, 2004.
- Rose BE, Post TW. *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders*. McGraw-Hill, New York, 2001.
- Gennari FJ. Hypokaliemia. *N Engl J Med* 1998; 339: 451-458.
- Daut J, Maier-Rudolph W, von Beckerath N et al. Hypoxic dilatation of coronary arteries is mediated by ATP-sensitive potassium channels. *Science* 1990; 247: 1341.
- Adrogue HJ, Madias NE. Changes in plasma potassium concentration during acute acid-base disturbances. *Am J Med* 1981; 71: 456.
- Epstein FH. *Signs and symptoms of electrolyte disorders*. In: Maxwell MH, Kleeman CR (eds.). *Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism*. 3rd ed. McGraw-Hill, New York, 1980.
- Schulman M, Narins RG. Hypokalemia and cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 1990; 65: 4E-9E.
- Hoes AW, Grobbee DE, Peet TM, Lubsen J. Do non-potassium-sparing diuretics increase the risk of sudden cardiac death in hypertensive patients? Recent evidence. *Drugs* 1994; 47: 711-733.
- Shapiro W, Taubert K. Hypokalaemia and digoxin-induced arrhythmias. *Lancet* 1975; 2: 604.
- Hoes AW, Grobbee DE, Lubsen J et al. Diuretics, beta blockers, and

- the risk of sudden cardiac death in hypertensive patients. *Ann Intern Med* 1995; 123: 481.
- Knochel JP, Schlein EM. On the mechanism of rhabdomyolysis in potassium depletion. *J Clin Invest* 1972; 51: 1750.
 - Knochel JP. Neuromuscular manifestation of electrolyte disorders. *Am J Med* 1982; 72: 521.
 - Helefant RH. Hypokalemia and arrhythmias. *Am J Med* 1986; 80(suppl. 4A): 13.
 - Surawicz B. Relationship between electrocardiogram and electrolytes. *Am Heart J* 1967; 73: 814.
 - Weidmann S. Membrane excitation in cardiac muscle. *Circulation* 1961; 24: 499.
 - Costantini M. *Lelettrocardiogramma dalle basi fisiologiche alla facile interpretazione*. 2^a ed. McGraw-Hill, Milano, 2006.
 - Lin SH, Lin YF, Halperin ML. Hypokalaemia and paralysis. *Q J Med* 2001; 94: 133-139.
 - Stedwell RE, Allen KM, Binder LS. Hypokalemic paralysis: a review of the etiologies, pathophysiology, presentation and therapy. *Am J Emerg Med* 1992; 10: 143-146.
 - Sterns RH, Cox M, Feig Pu, Singer I. Internal potassium balance and the control of the plasma potassium concentration. *Medicine* 1981; 60: 339-354.
 - Halperin ML, Kamel KS. Potassium. *Lancet* 1998; 352: 135-140.
 - Manoukain MA, Foot JA, Carpo LM. Clinical and metabolic feature of thyrotoxic periodic paralysis in 24 episodes. *Arch Intern Med* 1999; 159: 601-606.
 - Lin SH, Chiu JS, Hsu CW, Chau T. A simple and rapid approach to hypokalemic paralysis. *Am J Emerg Med* 2003; 21: 487-491.
 - Kamel KS, Quaggin S, Scheich A et al. Disorders of potassium homeostasis: an approach based on pathophysiology. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 597-561.
 - Kamel KS, Ethier JH, Richardson RMA, Bear RA, Halperin ML. Urine electrolytes and osmolality: when and how to use them. *Am J Nephrol* 1990; 10: 89-102.
 - Fumeaux Z, Stoermann Chopard C. Le spot urinaire: utilité et pièges à éviter. *Revue Medicale Suisse* 2005; 1(8): 557-558, 560-561.
 - West ML, Marsden PA, Richardson RMA et al. New clinical approach to evaluate disorders of potassium excretion. *Mineral Electrolyte Metab* 1986; 12: 234-238.
 - Groenveld JHM, Sijpkens YWJ, Lin SH, Davids MR, ML Halperin. An approach to the patient with severe hypokalaemia: the potassium quiz. *Q J Med* 2005; 98: 305-316.
 - Fontaine B, Lapie P, Plassart E et al. Periodic paralysis and voltage-gated ion channels. *Kidney Int* 1996; 49: 9.
 - Ko Gt, Chow CC, Yeung VT et al. Thyrotoxic paralysis in Chinese population. *Q J Med* 1996; 89: 463.
 - Goldstein M, Bear R, Richardson RM et al. The urine anion gap: a clinically useful index of ammonium excretion. *Am J Med Sci* 1986; 292: 198-202.
 - Kamel KS, Briceno LF, Sanchez MI et al. A new classification for renal defects in net acid excretion. *Am J Dis* 1997; 29: 136-146.
 - Carlisle EJ, Donnelly SM, Vasuvattakul S et al. Glue-sniffing and distal renal tubular acidosis: sticking to the facts. *J Am Soc Nephrol* 1991; 1: 1019-27.
 - Galla JH. Metabolic alkalosis. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 369-375.
 - Al-Ghamdi SM, Cameron EC, Sutton RA. Magnesium deficiency: pathophysiology and clinical overview. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 737-752.

ABSTRACT

Three cases of hypokalemic paralysis are reported, presenting to the Emergency Department. The first is a patient with a hypokalemic periodic paralysis with a normal acid-base status, the second is a case of hypokalemic flaccid paralysis of all extremities with a normal anion gap metabolic acidosis, the last is a patient with a hypokalemic distal paralysis of right upper

arm with metabolic alkalosis. Afterwards some pathophysiologic principles and the clinical aspects of hypokalemia are discussed and an appropriate approach to do in Emergency Department, to identify the hypokalemic paralysis etiologies in the Emergency Department, is presented, beginning from the evaluation of acid-base status.