

Iperammonemia di origine sconosciuta

Francesca Molino¹

Abstract

Idiopathic portal hypertension is a benign long-standing non-cirrhotic portal hypertension with no typical laboratory findings and absence of stigmata of chronic liver disease. The disease is diagnosed by the presence of evidence of portal hypertension with preserved liver function and absence of extrabepatic portal vein obstruction. We report the case of a 71-year-old woman who was admitted in hospital with encephalopathy and hyperammonemia. Liver biochemical tests excluded cirrhosis but revealed pancytopenia; preliminary abdomen ultrasound was normal. Ultrasound doppler and abdomen computed tomography of portal vein revealed patent portal vein with impaired portal intrahepatic perfusion and portal-systemic shunts.

Keywords: hyperammonemia, portal hypertension, portal-systemic shunts, liver function
Hyperammonemia of unknown origin
CMI 2010; 4(Suppl. 3): 11-15

¹ SSCVD Day Hospital e Day Service Unificato di Medicina. Azienda Ospedaliero-Universitaria San Giovanni Battista, Torino

CASO CLINICO

La signora Maria, 71 anni, giunse nel nostro ambulatorio di Medicina Interna nel marzo 2008 dopo un ricovero per iperammonemia (ammonio = 230 µg/dl) e stato confusionale a cui non era stata data una chiara spiegazione.

All'anamnesi risultavano allergia alla penicillina, assenza di potus o fumo attivo e familiarità per leucemia e neoplasia ossea non meglio specificata. Venivano inoltre riferiti artrite reumatoide (di cui non era disponibile documentazione clinica), diabete mellito in terapia insulinica dal 1999 con neuropatia agli arti inferiori, pericardite con versamento nel 2005 e gastro-duodenite emorragica da FANS nel 2007. Dall'inizio del 2008 la paziente era inoltre seguita presso l'ambulatorio di ematologia del nostro Ospedale per pancytopenia con anemia macrocitica; nei mesi precedenti erano stati eseguiti numerosi accertamenti (tra cui sono da segnalare anticorpi anti-piastrine, test di Coombs,

vitamina B12, acido folico e ferritina), tutti risultati nella norma.

All'esame obiettivo la signora Maria si presentava lucida e orientata e non era presente *flapping*; la pressione era pari a 120/60 mmHg e la frequenza cardiaca era di 68 bpm. I toni cardiaci erano validi e ritmici ed era apprezzabile un soffio sistolico 1/6 alla base. Nulla di rilevante all'esame polmonare. L'addome era globoso per adipe, trattabile, non dolente; milza e fegato erano mal valutabili. Erano inoltre assenti segni sistemici di ritenzione idrica.

Gli esami già eseguiti durante il ricovero nel reparto di Medicina del nostro Ospedale non parevano supportare l'ipotesi di cirrosi come causa di iperammonemia; in particolare erano segnalati:

- all'eco-addome: steatosi epatica e milza globosa, ma di dimensioni nei limiti;
- marker per epatite B e C negativi;
- ferritina = 23 ng/ml;
- lieve aumento della bilirubina totale (soprattutto indiretta);

Corresponding author
Dott.ssa Francesca Molino
francesca.molino@email.it

Tabella I

Esiti dei principali esami eseguiti sulla paziente

Esame	Esito
Esami ematochimici e delle feci	Conferma di lieve pancitopenia con i caratteri già noti, funzionalità epatica ai limiti inferiori della norma e transaminasi nella norma, Hb feci positivo
Rx torace	Diffuso ispessimento dell'interstizio
Ecografia dell'addome	Liquido periepatico nella tasca di Morrison meritevole di approfondimento, milza di 15 cm; fegato e tronco portale nella norma
TC addome (eseguita senza mezzo di contrasto per rifiuto della paziente)	Fegato di dimensioni ridotte, vena porta verticalizzata con riduzione di calibro, aree di densità media a livello di rene e surrene sx (ectasie venose?) e milza di 14 cm
Colonscopia	Escluse grossolane lesioni stenosanti o vegetanti (toiletta non ottimale); presenza di numerosi diverticoli del sigma
Ecodoppler portale	Tronco portale esile con flusso assai lento, epatopeto; rami intraepatici non campionabili, vene sovraepatiche pervie

- ipocolesterolemia;
- transaminasi ed enzimi di colestasi nella norma;
- sintesi epatica ai limiti inferiori: INR (*International Normalized Ratio*) = 1,30; albumina = 3,8 g/dl, ChE = 5.216 U/l);
- velocità di eritrosedimentazione (VES) = 26;
- immunoglobuline nella norma;
- marker di autoimmunità tutti negativi, compresi RA test e anticorpi anticitrullina (anti-CCP), contrariamente al dato anamnestico di artrite reumatoide;
- vitamina B12 e acido folico nella norma.

Erano confermate la pancitopenia lieve-moderata e l'iperammoniemia, ma non era stata ricercata la presenza di sangue occulto nelle feci.

Per qualche settimana la paziente fu seguita contemporaneamente dall'ambulatorio di ematologia dove furono effettuati ulteriori accertamenti volti a scoprire la causa della pancitopenia. Fu anche eseguita una biopsia midollare che escluse la presenza di plasmacellule monoclonali, di blasti e di segni di mielodisplasia; risultarono ben rappresentati anche i megacariociti.

La conclusione degli specialisti ematologici fu: «anemia macrocitica e piastrinopenia di ndd» e la signora Maria fu rimandata all'internista per la ricerca di neoplasia occulta.

Alla luce dei dati a disposizione, il quadro clinico non era assolutamente chiaro e fu pertanto deciso di tentare una rilettura dei dati clinici, qui sintetizzata:

- **pancitopenia:** i dati a nostra disposizione evidenziavano un'anemia macrocitica (emoglobina = 11 g/dl; volume corpuscolare medio = 100 fl) con vitamina B12 e acido folico nella norma, LDH sempre ai limiti superiori, aptoglobina bassa, lieve iperbilirubinemia prevalentemente indiretta, midollo osseo non patologico, reticolociti ed eritropoietina elevati, test di Coombs negativo, leuco-piastrinopenia lieve-moderata (globuli bianchi = 3.500/mm³ con lieve eosinofilia e linfopenia; piastrine = 92.000/mm³). Il quadro era suggestivo per un'anemia emolitica e/o ipersplenismo;
- **iperammoniemia** con fegato e milza nella norma sia anatomicamente che funzionalmente.

Nel tentativo di giungere alla diagnosi, furono in seguito eseguiti nuovi controlli; i principali sono riassunti in Tabella I.

La consulenza gastroenterologica, richiesta a questo punto per cercare di fare



chiarezza con l'aiuto di uno specialista, si concluse con il sospetto di cirrosi su base dismetabolica ma non diede ulteriori spunti diagnostici.

Dopo ripetute richieste da parte nostra, la paziente fu finalmente convinta ad accettare la TC addome con mezzo di contrasto (ciò che la spaventava era il rischio di iperglicemia secondaria alla necessaria preparazione anti-allergica con steroidi) che fu eseguita in sicurezza approfittando di un ricovero per rallentamento ideomotorio e iperammoniemia. Gli esiti furono: «il tronco portale ha calibro nettamente ridotto (6 mm) e i suoi rami intraepatici sono assai esili; presenza di grossolani gavoccioli venosi da circolo collaterale porto-sistemico che si realizza a sx in uno shunt spleno-renale e a dx in uno shunt mesenterico gonadico. La milza è ingrandita con aspetto globoso ma conserva parenchima omogeneo. Assenza di ascite» (Figura 1).

Finalmente tutto il quadro clinico, compresa la pancitopenia, era spiegato: la splenomegalia, causa di ipersplenismo e pancitopenia, era secondaria all'ipoplasia della vena porta e l'iperammoniemia era dovuta agli importanti shunt porto-sistemici.

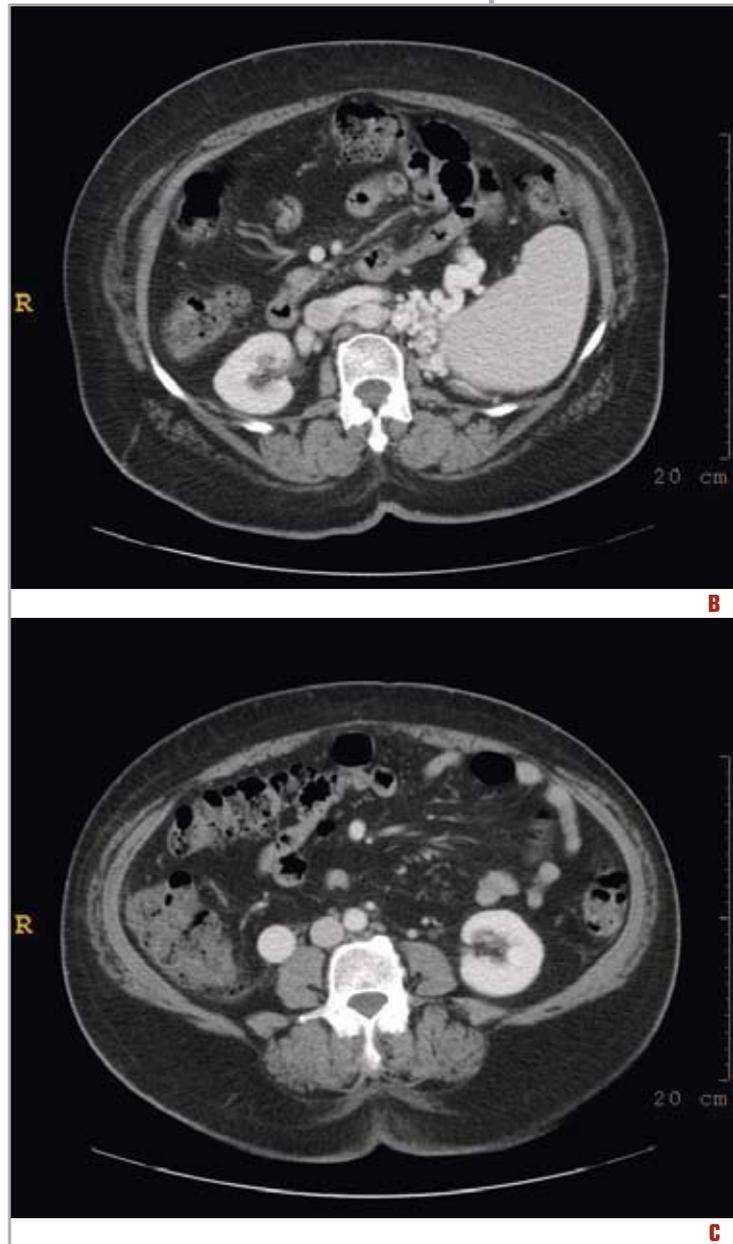
Tutto il quadro clinico pareva a questo punto sotto controllo con la terapia medica, ma la storia non era finita.

Quando, a dicembre 2008, la paziente cominciò a lamentare tosse stizzosa, essa venne attribuita alla terapia con ACE-inibitore che venne sospeso; non furono eseguiti ulteriori approfondimenti, tranne una visita otorinolaringoiatrica che diagnosticò una possibile patologia da reflusso che ci indusse a potenziare la terapia con inibitori di pompa protonica.

A gennaio 2009 la signora Maria riferì dolore agli arti inferiori, sedi di lesioni cutanee nodulari tipo eritema nodoso, e lieve prurito diffuso.

Anche la tosse, pur in riduzione, venne a questo punto rivalutata nell'ipotesi di sarcoidosi, e vennero eseguiti nuovi accertamenti da cui risultò un importante incremento degli acidi biliari, dell'ACE (enzima di conversione dell'angiotensina) e degli indici di flogosi (VES – velocità di eritrosedimentazione; PCR – proteina C reattiva).

La TC ad alta risoluzione (HRCT) polmonare risultò nella norma, la spirometria non evidenziò alterazioni e la diffusione polmonare presentò una riduzione di grado moderato. Gli esami eseguiti escludono perciò l'ipotesi di sarcoidosi; il dosaggio dell'ACE,



dopo aver raggiunto il picco massimo, cominciò a scendere fino alla normalizzazione. Vennero escluse inoltre le altre possibili cause di eritema nodoso (tubercolosi, patologia autoimmune, infezione tonsillare, ecc.); le modificazioni dell'ACE e la riduzione della diffusione polmonare furono attribuiti dal gastroenterologo a cirrosi subclinica, mentre l'eritema nodoso fu interpretato come manifestazione parainfettiva autolimitantesi in paziente in cui lo shunt porto-sistemico favorisce le infezioni a partenza dal tratto gastroenterico.

Ad aprile 2009 si manifestò il primo episodio di scompenso ascitico-edemigeno che fu facilmente controllato con terapia diuretica per os.

Figura 1

TC addome: il tronco portale ha calibro nettamente ridotto (6 mm) e i suoi rami intraepatici sono assai esili; presenza di grossolani gavoccioli venosi da circolo collaterale porto-sistemico che si realizza a sinistra in uno shunt spleno-renale e a destra in uno shunt mesenterico gonadico. La milza è ingrandita con aspetto globoso ma conserva parenchima omogeneo. Assenza di ascite

Tabella II

Cause di ipertensione portale [1]

Pre-epatiche	<ul style="list-style-type: none"> • Trombosi della vena porta • Trombosi della vena splenica • Fistola artero-venosa splanchnica • Splenomegalia (linfoma, malattia di Gaucher)
Intra-epatiche	<ul style="list-style-type: none"> • Pre-sinusoidali: schistosomiasi, ipertensione idiopatica (IPH), sarcoidosi, fibrosi epatica congenita, colangite sclerosante, fistola epatica, arteriopatia • Sinusoidali: avvelenamento da arsenico, tossicità da vitamina A o vinile, iperplasia nodulare rigenerativa • Post-sinusoidali: malattia veno-occlusiva, sindrome di Budd-Chiari
Post-epatiche	<ul style="list-style-type: none"> • Ostruzione della vena cava • Malattie cardiache: pericardite costrittiva, cardiomiopatia restrittiva

Nei mesi successivi il quadro clinico fu dominato da un progressivo peggioramento dell'anemia (accompagnata da incremento paucisintomatico dell'ammoniemia), persistenza della positività dell'emoglobina fecale e sideropenia. Oltre alla terapia di supporto marziale, si resero necessarie saltuarie emotrasfusioni.

Gli ultimi mesi sono stati caratterizzati da ripetuti episodi di sanguinamento gastroenterico, talora secondario a stitcolidio gastrico (per gastrite petecchiale dell'antro su cui non è possibile intervenire endoscopicamente), talora dovuto a franca rettorragia, che hanno reso necessarie periodiche emotrasfusioni. Il compenso epatico è più che buono, con moderate dosi di diuretici, e l'iperammoniemia è intermittente ma ben tollerata.

DISCUSSIONE

L'ipertensione portale idiopatica, così chiamata in Giappone (dove colpisce in genere donne adulte/anziane), viene definita fibrosi portale non cirrotica in India (dove ha maggiore prevalenza in giovani uomini) e sclerosi epatoportale negli Stati Uniti.

Per la diagnosi sono necessarie l'evidenza inequivocabile di ipertensione portale e l'assenza di cirrosi o ostruzione portale extraepatica. Devono essere inoltre escluse le altre cause di ipertensione portale [1] (Tabella II).

Le caratteristiche cliniche salienti sono: importante splenomegalia (95%), circoli collaterali sottocutanei (15%), lieve epatomegalia (50%) [2]. L'ascite si manifesta in fasi avanzate.

Per quanto riguarda il quadro ematochimico, sono da segnalare frequenti anemie, leucopenia e trombocitopenia da ipersplenismo (aptoglobina bassa, LDH alto, reticolociti aumentati, eritropoietina alta, bilirubina indiretta lievemente aumentata, test di Coombs e anticorpi anti-piastrine

negativi) ed enzimi epatici nella norma o poco alterati [3-5].

Ittero e iperammoniemia solo in genere presenti nelle fasi tardive o dopo un episodio di sanguinamento gastroenterico.

La complicità più frequente è il sanguinamento da varici esofagee. In genere la prognosi è buona e migliore rispetto a quella dei pazienti con ipertensione portale da cirrosi; tuttavia un sottogruppo evolve in cirrosi, talora con necessità di trapianto. Coloro che sviluppano importanti circoli collaterali sono a minor rischio di emorragie da varici.

Non sono segnalate particolari differenze di incidenza per età e sesso, ma la patologia sembra prediligere le classi sociali meno abbienti.

La causa non è nota, ma alcune condizioni sembrano influire: ripetuti episodi di sepsi ombelicale, infezioni batteriche e diarrea nell'infanzia (che possono favorire pileflebiti, microtrombosi, danno endoteliale e ostruzione dei piccoli e medi vasi portali negli anni successivi) [6]. Le malattie autoimmuni possono predisporre (segnalata associazione significativa con anti-DNA nella popolazione giapponese), ma non sembra esistere predisposizione genetica [7,8]. È stata chiamata in causa anche la diatesi trombofilica [9].

Sono da escludere nella diagnosi differenziale le altre cause di ipertensione portale già segnalate (Tabella II).

La biopsia epatica dà risultati molto variabili, sia a causa della diversità dei reperti legata al differente stadio di malattia in cui il prelievo viene eseguito, sia a causa della incertezza legata alla campionatura. Nel 15% dei casi il fegato è nodulare con ispessimento delle vene portali e sclerosi delle pareti; è possibile la presenza di trombosi dei piccoli e medi vasi portali. La biopsia può servire però per escludere la presenza di cirrosi da altra causa con iperplasia nodulare rigenerativa [9-11]. Il quadro tipico è quello di una venopatia occlusiva caratterizzata da oblite-

razione dei piccoli vasi e accompagnata da riduzione della perfusione epatica, atrofia parenchimale, sclerosi della parete della vena porta e fibrosi portale [11,12].

La malattia viene classificata in quattro stadi in base a entità dell'epatomegalia, atrofia parenchimale e trombosi portale (nello stadio IV si ha trombosi portale associata a prognosi negativa) [12].

La gestione dei pazienti, come nella cirrosi, è volta soprattutto alla prevenzione

dell'emorragia da varici mediante terapia medica, legatura delle varici, TIPS (*Transjugular Intrahepatic Porto-systemic Shunt*) e trasfusioni. La splenectomia è indicata solo in caso di ipersplenismo grave [5,13,14].

DISCLOSURE

L'Autrice dichiara di non avere conflitti di interesse di natura finanziaria.

BIBLIOGRAFIA

1. Okuda K, Nakajima T, Kameda H, Sugiura M, Ohnishi K, Kobayashi M. Idiopathic portal hypertension: a national study. In: Brunner H, Thaler H (a cura di). *Hepatology: a Festschrift for Hans Popper*. New York: Raven, 1985
2. Dhiman RK, Chawla Y, Vasishta RK, Kakkar N, Dilawari JB, Trehan MS et al. Non-cirrhotic portal fibrosis (idiopathic portal hypertension): experience with 151 patients and a review of the literature. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 6-16
3. Yasuni N, Koichi T, Makoto O, Kazuyoshi K. Pathology and pathogenesis of idiopathic portal hypertension with an emphasis on the liver. *Pathol Res Pract* 2001; 197: 65-76
4. Sarin SK, Kumar A. Noncirrhotic portal hypertension. *Clin Liver Dis* 2006; 10: 627-51
5. Sarin SK, Kumar A, Chawla YK, Baijal SS, Dhiman RK, Jafri W et al; Members of the APASL Working Party on Portal Hypertension. Non-cirrhotic portal fibrosis/idiopathic portal hypertension: APASL recommendations for diagnosis and treatment. *Hepatol Int* 2007; 1: 398-413
6. Sarin SK, Aggarwal SR. Idiopathic portal hypertension. *Digestion* 1998; 59: 420
7. Saito K, Nakanuma Y, Takegoshi K, Ohta G, Obata Y, Okuda K et al. Non-specific immunological abnormalities and association of autoimmune diseases in idiopathic portal hypertension. A study by questionnaire. *Hepato-gastroenterology* 1993; 40: 163-6
8. Sarin SK, Mehra NK, Agarwal A, Malhotra V, Anand BS, Taneja V. Familial aggregation in noncirrhotic portal fibrosis: a report of four families. *Am J Gastroenterol* 1987; 82: 1130-3
9. Hillaire S, Bonte E, Denninger MH, Casadevall N, Cadranet JF, Lebrec D et al. Idiopathic non-cirrhotic intrahepatic portal hypertension in the West: a re-evaluation in 28 patients. *Gut* 2002; 51: 275-80
10. Sarin SK, Kapoor D. Non-cirrhotic portal fibrosis: current concepts and management. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 526-34
11. Nakanuma Y, Hosono M, Sasaki M, Terada T, Katayanagi K, Nonomura A et al. Histopathology of the liver in non-cirrhotic portal hypertension of unknown aetiology. *Histopathology* 1996; 28: 195-204
12. Nakanuma Y, Tsuneyama K, Ohbu M, Katayanagi K. Pathology and pathogenesis of idiopathic portal hypertension with an emphasis on the liver. *Pathol Res Pract* 2001; 197: 65
13. Bernard PH, Le Bail B, Cransac M, Barcina MG, Carles J, Balabaud C et al. Progression from idiopathic portal hypertension to incomplete septal cirrhosis with liver failure requiring liver transplantation. *J Hepatol* 1995; 22: 495-9
14. Isabel Fiel M, Thung SN, Hytioglou P, Emre S, Schiano TD. Liver failure and need for liver transplantation in patients with advanced hepatoportal sclerosis. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 607-14