

## Un caso insidioso di iponatriemia

Giulia, 38 anni, giungeva in PS per dolore toracico retrosternale irradiato posteriormente. Veniva riscontrata lieve ipertensione arteriosa con i restanti parametri vitali nei limiti di norma. Veniva sottoposta ad ECG e dosaggio della troponina sierica, che escludevano una sindrome coronarica acuta; una radiografia del torace risultava nei limiti di norma. Su indicazione del curante intraprendeva terapia diuretica con amiloride/idroclorotiazide. Dopo 3 giorni, la paziente accedeva nuovamente in PS lamentando dolore addominale, stipsi, meteorismo, cefalea, vertigini, nausea, astenia e cardiopalmo in ortostatismo. In PS venivano riscontrate ipertensione arteriosa (200/110 mmHg) ed iponatriemia (122 mmol/L); veniva pertanto ricoverata presso l'Unità Operativa di Endocrinologia per approfondimento diagnostico-terapeutico.

In anamnesi: diabete mellito tipo 1 ben controllato (ultima HbA1c 6.6 %), noto dall'età di 9 mesi, in terapia insulinica con microinfusore, assenza di retinopatia, nefropatia e vasculopatia. Per parestesie agli arti inferiori era stata sottoposta ad EMG, che mostrava un quadro compatibile con lieve polineuropatia assonale sensitiva; storia di anemia sideropenica per cui era stata trattata con cicli di terapia marziale e.v.; malattia da reflusso gastroesofageo e gastrite cronica; sindrome del tunnel carpale bilaterale.

Gli esami ematochimici mostravano iponatriemia (121 mmol/L) con potassiemia nella norma (4.3 mmol/L), lieve aumento di creatinina (1.23 mg/dL) e di urea (89 mg/dL), funzionalità tiroidea nella norma (TSH 1.33 uU/ml, FT4 11.4 pg/ml). All'obiettività la paziente appariva lievemente disidratata. Veniva immediatamente sospesa la terapia con idroclorotiazide e impostata idratazione con soluzione salina isotonica. La paziente manifestava tuttavia un rapido e progressivo peggioramento dell'iponatriemia fino a valori di sodiemia pari a 112 mmol/L in assenza di sintomatologia ad essa riferibile. Venivano eseguiti in urgenza i seguenti esami:

- osmolarità plasmatica 256 mOsm/kg
- osmolarità urinaria 723 mOsm/kg
- sodiuria spot 137.3 mmol/l

Veniva somministrata soluzione ipertonica al 3% in infusione continua con risposta non costante e non prevedibile dalla formula di Adroguè-Madias, fino ad ottenere livelli di sodiemia pari a 126 mmol/L nell'arco di 3 giorni. Alla sospensione della soluzione ipertonica i valori di sodiemia subivano un nuovo decremento progressivo fino a 115 mmol/L. Il quadro clinico si complicava per la comparsa di ileo paralitico con chiusura dell'alvo a feci e gas e la TC addome con mdc evidenziava dolico colon e dolico sigma, marcatamente distesi da gas e con livelli fluido aerei contestuali in assenza di segni di occlusione intestinale. Veniva trattata con terapia lassativa per os, clismi evacuativi con posizionamento di sonda rettale e colonscopia decompressiva con beneficio parziale. La paziente manifestava inoltre tachicardia posturale ortostatica con crisi ipertensive, esacerbazioni di dolore toracico atipico e progressiva perdita di forza muscolare.

**Sulla base del quadro clinico quale ipotesi diagnostica è più verosimile?**

1. *Morbo di Addison*
2. *Porfiria epatica acuta*
3. *Polidipsia psicogena*
4. *Iponatriemia indotta da diuretici tiazidici*

## Porfiria epatica acuta

Perché?

Alla luce della sodiuria spot, del quadro di verosimile ipovolemia e della presenza di diabete mellito di tipo 1 in storia clinica, poteva essere preso in considerazione il Morbo di Addison autoimmune nell'ambito di una possibile sindrome poliendocrina autoimmune di tipo 2. Nonostante la paziente manifestasse alcuni sintomi aspecifici suggestivi come astenia, affaticamento, nausea e dolore addominale, tuttavia mancavano altri elementi a favore come l'iperkaliemia e l'ipotensione. Giulia al contrario manifestava un quadro di ipertensione arteriosa. Questi aspetti ci hanno portato ad escludere il Morbo di Addison. (**Risposta 1 non corretta**).

Valori di osmolarità urinaria superiori a 100 mOsm/Kg escludevano la polidipsia psicogena (**Risposta 3 non corretta**).

Il quadro di iponatriemia insorto a breve distanza dall'introduzione del tiazidico e la sodiuria spot superiore a 30 mmol/L poteva far ipotizzare un quadro di iponatriemia indotta da diuretici tiazidici. L'utilizzo di **diuretici tiazidici** può causare iponatriemia in una minoranza di pazienti suscettibili. Una delle caratteristiche è la possibile insorgenza rapida anche entro poche ore dalla somministrazione e nella maggior parte dei casi si manifesta entro due settimane. Mentre alcuni pazienti sono ipovolemici, la maggior parte si presenta euvolemica e questa condizione entra in diagnosi differenziale con la Sindrome da inappropriata antidiuresi (SIAD). A differenza di quest'ultima, con l'interruzione della terapia avviene una completa correzione dell'iponatriemia, che non recidiva senza la reintroduzione del tiazidico. In alcuni casi la correzione può essere molto rapida dopo la cessazione del tiazidico e la somministrazione di soluzione salina, ma più comunemente possono essere necessari da alcuni giorni ad alcune settimane per una completa correzione. La **risposta 4 risulta non corretta** in quanto all'iponatriemia si associavano manifestazioni cliniche non giustificabili dalla terapia diuretica, ma soprattutto non appare compatibile per il fatto che dopo la sospensione dell'idroclorotiazide si fosse manifestato addirittura un peggioramento dell'iponatriemia.

La **Porfiria Epatica acuta** (PEA) fa parte di un gruppo di quattro malattie genetiche rare causate dal deficit di quattro degli otto enzimi coinvolti nella via biosintetica dell'eme. Comprende quattro sottotipi: tre a trasmissione autosomica dominante come la porfiria acuta intermittente, la porfiria variegata e la coproporfiria ereditaria; uno estremamente raro a trasmissione autosomica recessiva come il deficit ereditario di acido delta-aminolevulinicodeidratasi (ADP). La PEA si manifesta con la comparsa di attacchi neuroviscerali acuti caratterizzati da:

- coinvolgimento del sistema nervoso autonomo con importante dolore addominale diffuso non associato a segni di peritonismo, stipsi, meteorismo, nausea, vomito, ileo paralitico con distensione intestinale, dolore toracico, tachicardia posturale, ipertensione arteriosa;
- sintomi neurologici e neuropsichiatrici dovuti al coinvolgimento del SNC e periferico, che comprendono debolezza muscolare, neuropatia sensitivo motoria periferica, confusione, ansia, depressione, perdita di memoria, fino alla comparsa di delirium, attacchi epilettici, sindrome da encefalopatia posteriore reversibile, paralisi permanente, coma e insufficienza respiratoria se l'attacco non viene trattato tempestivamente;
- iponatriemia la cui patogenesi è multifattoriale: possono contribuire perdite intestinali di sodio e perdite renali secondarie ad una salt-wasting syndrome, acido delta-aminolevulinico (ALA) dipendente; tuttavia, è maggiormente ascrivibile ad una SIAD.

La maggior parte dei portatori delle alterazioni genetiche non manifesta i sintomi di malattia e nella gran parte dei casi i pazienti sintomatici manifestano solamente pochi attacchi nella loro vita. Gli attacchi acuti insorgono più comunemente dalla seconda alla quarta decade di vita e le donne

sono maggiormente affette. Possono essere scatenati dall'alcol, da alcuni farmaci, dalle alterazioni ormonali correlate al ciclo mestruale, dalla restrizione calorica come il digiuno o la rapida perdita di peso, ma anche da infezioni o altri fattori di stress. Tutti questi fattori aumentano il fabbisogno di eme e up-regolano l'enzima epatico ALA sintasi, il primo enzima limitante della via biosintetica dell'eme, portando nei pazienti affetti ad un accumulo di precursori, come l'ALA e il porfobilinogeno (PBG), che risultano tossici per il sistema nervoso centrale, periferico e autonomo causando le manifestazioni cliniche degli attacchi acuti. La diagnosi biochimica di PEA può essere fatta in tempi rapidi usando un test per il dosaggio di PBG su urine spot con eccezione della ADP che necessita del dosaggio dell'ALA. Sulla base del quadro clinico della paziente è stata posta l'ipotesi diagnostica di PEA. È stato effettuato un test rapido per il dosaggio di PBG su un campione estemporaneo di urine, che è risultato positivo. Giulia è stata quindi trasferita presso il centro regionale delle porfirie dove è stata sottoposta a terapia con emina. L'analisi genetica ha infine permesso di porre diagnosi di **Porfiria Variegata (Risposta 2 corretta)**.

### **Bibliografia di riferimento**

1. Spasovski G et al. Hyponatraemia Guideline Development Group. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. Eur J Endocrinol. 2014 Feb 25;170(3): G1-47.
2. Marcacci M et al. Challenges in diagnosis and management of acute hepatic porphyrias: from an uncommon pediatric onset to innovative treatments and perspectives. Orphanet J Rare Dis. 2022 Apr 7;17(1):160.
3. Solares I et al. Management of hyponatremia associated with acute porphyria-proposal for the use of tolvaptan. AnnTranslMed. 2020 Sep;8(17):1098.
4. Filippone EJ, Ruzieh M, Foy A. Thiazide-Associated Hyponatremia: Clinical Manifestations and Pathophysiology. Am J KidneyDis. 2020 Feb;75(2):256-264.
5. Hwang KS, Kim GH. Thiazide-induced hyponatremia. Electrolyte Blood Press. 2010 Jun;8(1):51-7.
6. Betterle C, Presotto F, Furmaniak J. Epidemiology, pathogenesis, and diagnosis of Addison's disease in adults. J EndocrinolInvest. 2019 Dec;42(12):1407-1433.

Andrea Daniele, [a.daniele@ospfe.it](mailto:a.daniele@ospfe.it)

Camilla Alice Cattaneo, [camillaalic.cattaneo@edu.unife.it](mailto:camillaalic.cattaneo@edu.unife.it)