

## Su un caso di "cianosi molto sospetta"

### *A case of suspect "cyanosis"*

Elisabetta Antonucci \*, Matteo Conte, Michele Di Pumpo, Giuseppe Antonucci

UO Medicina Interna, Ospedale di San Severo, ASL Foggia 1

#### KEY WORDS

Hyperpigmentation  
Congenital heart  
disease  
Tuberculosis  
Addison's disease

**Summary** CLINICAL CASE A 70-year old woman was admitted to our hospital because of fever, asthenia and a suspected stroke. Her medical history showed a congenital cardiopathy (Patent Foramen Ovale, PFO). Skin and oral mucosa pigmentation, orthostatic hypotension, hypoglycemia and hyponatremia arose the suspect of Addison's disease. The diagnosis was confirmed by the evaluation of basal levels of plasma ACTH and serum cortisol, and serum cortisol levels after ACTH stimulation. Abdominal CT scan showed atrophy and calcification of adrenal glands. **CONCLUSIONS** In most cases, Addison's disease is provoked by autoimmune destruction of the adrenal cortex; however, in our reported patient, tuberculosis could be a possible cause.

#### Caso clinico

##### Anamnesi

Una donna di 70 anni è giunta alla nostra osservazione nel febbraio 2008 lamentando, a seguito di un episodio influenzale, dolori addominali, vomito, diarrea, grave stato astenico e, successivamente, disorientamento temporale. In anamnesi patologica remota riferiva ipertensione arteriosa in trattamento con ACE-inibitore e cardiopatia congenita tipo forame ovale pervio (*Patent Foramen Ovale*, PFO) diagnosticata nel 2005 dopo esame ecocardiografico transesofageo eseguito a causa della comparsa di cianosi ai polselli e al volto.

In quell'occasione l'esame aveva dimostrato, oltre alla pervietà del forame ovale, la presenza di un aneurisma del setto interatriale con shunt sinistro-destro e l'inversione dello shunt dopo manovra di Valsalva; da allora la paziente era in terapia con antiaggreganti piastrinici (acido acetilsalicilico e ticlopidina) e diuretici (furosemide).

All'ingresso la paziente era febbrile, con pressione arteriosa (PA) di 100/60 mmHg e con saturazione di ossigeno in aria ambiente del 96%. L'esame obiettivo accertava un marcato stato di disidratazione, iperpigmentazione a chiazze della cute con melanosmi dei solchi palmari, delle gengive e della mucosa delle labbra e perdita totale di peli pu-

bici e ascellari (Figg. 1 e 2). L'obiettività polmonare e addominale era nella norma, mentre quella cardiovascolare rivelava la presenza di attività tachicardica (frequenza cardiaca pari a 108 bpm) senza evidenti soffi cardiaci.

L'esame neurologico era caratterizzato da riduzione dei riflessi osteotendinei e disorientamento temporale; non erano presenti deficit sensitivo-motori.

La routine di laboratorio era nella norma, tranne una lieve iponatremia ( $\text{Na}^+$  128 mEq/L) e ipokaliemia ( $\text{K}^+$  3,2 mEq/L) con ipoosmolarità plasmatica (260 mOsm/kg) e una tendenza all'ipoglicemia, con valori glicemici compresi tra 43 e 79 mg/dL. L'emogasanalisi arteriosa eseguita in aria ambiente non mostrava alterazioni di rilievo (pH 7,42;  $\text{pO}_2$  80 mmHg;  $\text{pCO}_2$  33,4 mmHg;  $\text{HCO}_3^-$  23 mmol/L).

Nel sospetto di uno stato infettivo si eseguivano esami colturali (emoculture, urinocolture, coproculture, esami colturali dell'espettorato), risultati tutti negativi. Negativa era anche la ricerca di autoanticorpi (antinucleo, anti-DNA nativo, anticellule parietali gastriche, antimitocondrio, antimuscolo liscio e anti antigeni nucleari estraibili).

La paziente veniva sottoposta a indagini strumentali: elettrocardiogramma (tachicardia sinusale, emblocco anteriore sinistro), radiografia del torace (sfumata area di ipodiapofania in campo polmonare medio destro con associata retrazione pleurica come per esiti specifici; ombra cardiaca nei limiti senza segni di iperafflusso polmonare), tomografia computerizzata (TC) dell'encefalo all'ingresso e dopo 48 ore (non alterazioni tomografiche dell'encefalo di natura ischemica e/o emorragica), ecocardiogramma transtoracico (nella norma, salvo per la presenza di aneurisma del setto interatriale, che appare integro). Nella norma

\* Corrispondenza:  
Elisabetta Antonucci, UO Medicina Interna,  
Ospedale di San Severo, ASL Foggia 1, via T. Masselli,  
71016 San Severo (FG)



**Figura 1** Iperpigmentazione delle pieghe palmari e chiazze di iperpigmentazione a livello della mucosa gengivale e della lingua

risultavano l'ecotomografia dell'addome completo, l'eco-Doppler dei tronchi sovraortici, l'elettroencefalogramma e l'esofago-gastro-duodenoscopia.

In considerazione del quadro clinico [1,2], del persistere di ipoglicemia a digiuno, di iponatremia con importante ipoosmolarità plasmatica, si eseguivano ulteriori indagini di laboratorio. Il sodio e il potassio nelle urine delle 24 ore erano nei limiti della norma, come pure il dosaggio degli ormoni tiroidei, del paratormone, della prolattina e delle gonadotropine. Negativa risultava la ricerca degli anticorpi anti-tireoglobulina e anti-tireoperossidasi.

La curva cortisolemica era caratterizzata da valori di cortisolo marcatamente ridotti. Ore 8: 1,27 µg/dL (4,3-22,4); ore 16: 1,06 µg/dL (3-16,6); ore 24: 0,86 µg/dL (2-8).

Nel sospetto di iposurrenalismo è stato eseguito un test di stimolo rapido con ormone adrenocorticotropo (ACTH) sintetico mediante somministrazione di 0,25 mg per via endovenosa (ev) in bolo e con dosaggio della cortisolemia basale, a 30 e a 60 minuti dall'iniezione. I risultati del test hanno evidenziato una scarsissima risposta surrenalica (cortisolemia basale: 0,46 µg/dL; a 30 minuti: 0,57 µg/dL; a 60 minuti: 0,64 µg/dL), confermando la diagnosi di iposurrenalismo.

È stato effettuato, inoltre, il dosaggio dell'ACTH plasmatico, che è risultato marcatamente elevato (> 1.500 pg/mL; valori normali: 9-55 pg/mL), indicando una forma primitiva di iposurrenalismo.



**Figura 2** Perdita totale dei peli nel cavo ascellare

Al fine di poter chiarire l'eventuale eziologia (presso il nostro ospedale non si esegue la ricerca degli anticorpi anti-surrene), è stata eseguita una TC dell'addome con mezzo di contrasto, che ha evidenziato la presenza di surreni ridotti in volume e calcifici (Fig. 3) e, in alcune scansioni effettuate a livello toracico inferiore, un ispessimento pleurico calcifico a carico della pleura costale e diaframmatica di destra.

### Decorso clinico

La paziente è stata trattata con terapia corticosteroidica mediante somministrazione, dapprima, di idrocortisone ev 100 mg ogni 8 ore e, successivamente, di cortisone acetato 25 mg, 1 capsula al mattino, 1/2 capsula alle ore 16 e 1/2 capsula alle ore 23.

Nei giorni seguenti si è assistito a una ripresa delle condizioni generali con scomparsa della sonnolenza, dell'astenia e dei disturbi neurologici.

A questo punto restava da determinare l'eziologia dell'iposurrenalismo. In un successivo colloquio la paziente riferiva una pregressa storia di infezione tubercolare polmonare in età giovanile, che aveva richiesto un lungo periodo di terapia specifica.

### Diagnosi conclusiva

Alla luce dei dati anamnestici, del reperto radiologico polmonare e del risultato della TC dell'addome (atrofia dei surreni con calcificazioni), pur consapevoli che il dosaggio degli anticorpi antisurrene avrebbe potuto indirizzare la

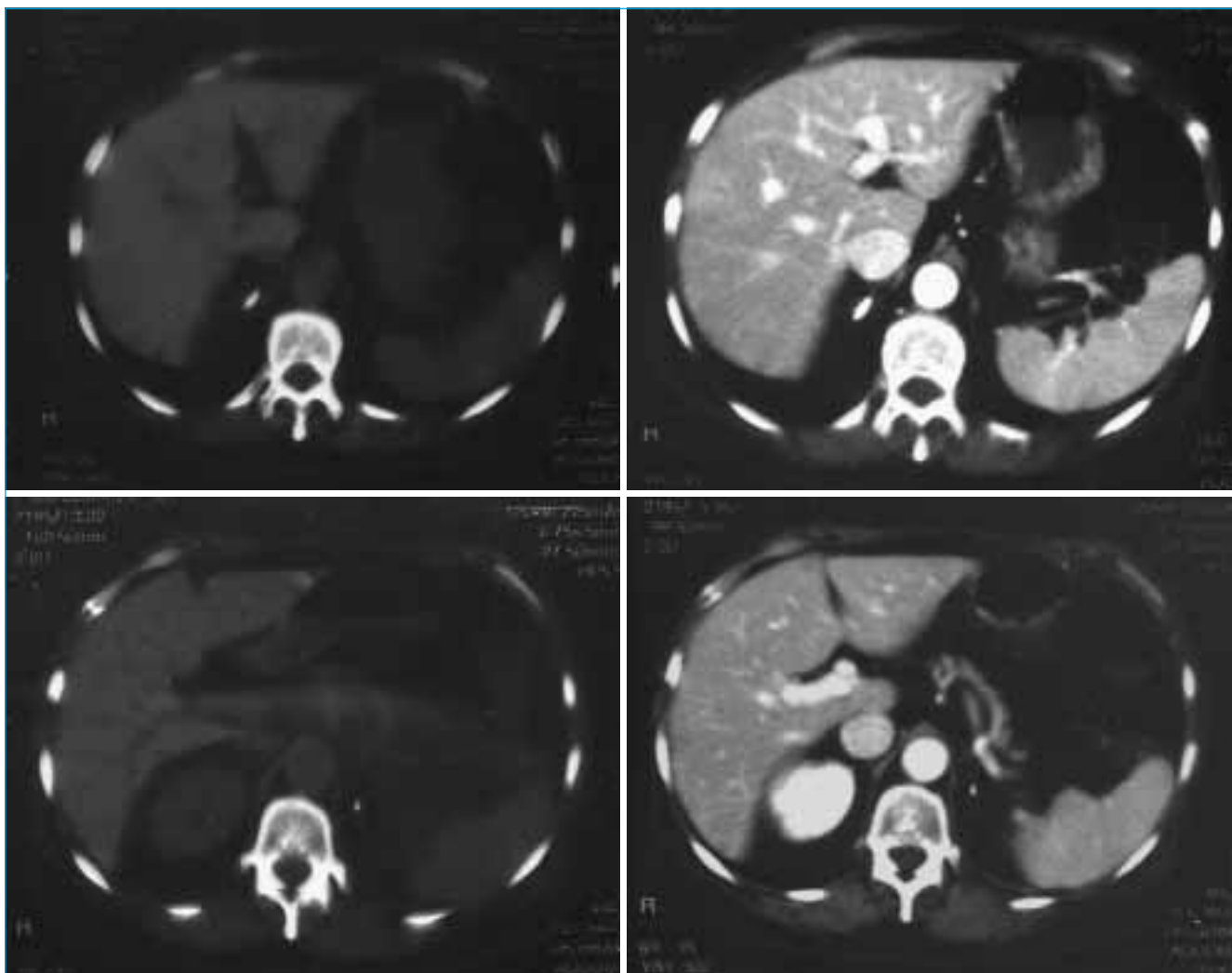
diagnosi verso la causa attualmente più frequente di malattia di Addison, ci siamo orientati verso la diagnosi di insufficienza surrenalica cronica primitiva a eziologia verosimilmente tubercolare.

### Discussione e conclusioni

Il morbo di Addison è una malattia relativamente rara nei Paesi occidentali, con una prevalenza di 60-120 casi/milione di abitanti [2,3].

In passato l'eziologia più frequente della malattia era rappresentata dall'infezione tubercolare, mentre oggi la causa predominante è quella autoimmune (75-91% secondo le casistiche dei vari centri) [2-4].

La classificazione eziologica del morbo di Addison [5] riconosce, accanto alla forma autoimmune caratterizzata dalla presenza di anticorpi antisurrene nel 65-83% dei casi [5,6], anche forme dovute a infezioni (TBC, funghi, infezioni opportunistiche in corso di AIDS), emorragia surrenalica, cancro primitivo e metastatico e disordini genetici (Tab. 1).



**Figura 3** Atrofia e calcificazione di entrambi i surreni (scansioni TC effettuate senza e con mezzo di contrasto)

**Tabella 1** Etiologia dell'insufficienza surrenale primitiva

| Agente eziologico                      | (%)   |
|--|-------|
| Autoimmune                             | 75-91 |
| Tubercolare                            | 8-15  |
| Altre cause                            | 1     |
| • iatrogene                            |       |
| • emorragiche                          |       |
| • infettive (micosi, AIDS)             |       |
| • amiloidosi, emocromatosi, sarcoidosi |       |
| • congenite                            |       |

Il morbo di Addison autoimmune può presentarsi in forma isolata o associata ad altre endocrinopatie, nell'ambito di vere e proprie sindromi pluriendocrine, distinte in due tipi [6,7]:

- il tipo 1, caratterizzato dalla presenza di tre principali componenti, vale a dire candidosi mucocutanea cronica o moniliasi, ipoparatiroidismo e malattia di Addison;
- il tipo 2, caratterizzato dall'associazione della malattia di Addison con patologie autoimmuni della tiroide (sindrome di Schmidt) o con diabete mellito di tipo 1 (sindrome di Carpenter) [6-8].

Altre associazioni possibili sono quelle con la vitiligine, l'anemia perniziosa, la menopausa precoce e la malattia celiaca [7].

Il caso da noi segnalato offre lo spunto per alcune considerazioni in merito alla presentazione clinica e alla diagnosi eziologica.

Riguardo alla presentazione clinica, la "cianosi" descritta durante una precedente visita cardiologica, attribuita allo shunt sinistro-destro conseguente al PFO (peraltro non dimostrato all'esame ecocardiografico eseguito durante la degenza nel nostro reparto), aveva erroneamente indotto i medici che visitarono la paziente a classificarla come cardiopatica. In seguito, la comparsa di uno stato di adinamia e disorientamento temporale, interpretato come di origine neurologica, ha condotto la paziente alla nostra osservazione. La negatività degli esami strumentali dell'encefalo (elettroencefalografia, tomografia computerizzata), unitamente al riscontro di iposurrenalismo primitivo, hanno confermato l'origine metabolica dei sintomi e segni lamentati dalla paziente.

La seconda considerazione riguarda l'eziologia tubercolare della malattia di Addison, attualmente meno evidente che in passato.

Nel caso in esame, nonostante il mancato dosaggio degli anticorpi antisurrene, riteniamo infatti del tutto plausibile tale eziologia [9-12] per una serie di motivazioni:

- la presentazione della malattia (isolata e non associata ad altri disordini autoimmuni);
- la storia clinica della paziente (infezione tubercolare polmonare in età infantile con presenza di reliquati specifici alla radiografia del torace);
- i dati strumentali (riscontro TC di surreni atrofici e calcifici).

A tal proposito va segnalato come la presenza di storia clinica di TBC, insieme al riscontro alla diagnostica per im-

magini di calcificazioni surrenaliche, siano considerati dalla letteratura criteri maggiori per la diagnosi di malattia di Addison da TBC [6].

Con questo case-report si è voluto sottolineare l'importanza della visione globale del paziente, che non deve essere limitata al singolo apparato di competenza specialistica. Solo l'osservazione internistica, infatti, ha permesso di giungere alla diagnosi esatta (e alla successiva risoluzione della sintomatologia), evitando in tal modo conclusioni diagnostiche e approcci terapeutici non appropriati e potenzialmente dannosi.

## Ringraziamenti

Gli autori sono grati ai dottori Angelo Perta e Michelangelo La Porta per l'aiuto fornito nell'interpretazione delle indagini radiologiche eseguite.

## Bibliografia

- [1] Nieman LK, Chanco Turner ML. Addison's disease. *Clin Dermatol* 2006;24(4):276-80.
- [2] Mason AS, Meade TW, Lee JA, Morris JN. Epidemiological and clinical picture of Addison's disease. *Lancet* 1968;2(7571):744-7.
- [3] Laureti S, Vecchi L, Santeusano F, Falorni A. Is the prevalence of Addison's disease underestimated? *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(5):1762.
- [4] Ten S, New M, Maclaren N. Clinical review 130: Addison's disease 2001. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(7):2909-22.
- [5] Laureti S, Aubourg P, Calcinaro F, et al. Etiological diagnosis of primary adrenal insufficiency using an original flowchart of immune and biochemical markers. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(9):3163-8.
- [6] Falorni A, Laureti S, De Bellis A, et al; SIE Addison Study Group. Italian Addison network study: update of diagnostic criteria for the etiological classification of primary adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(4):1598-604.
- [7] Zelissen PM, Bast EJ, Croughs RJ. Associated autoimmunity in Addison's disease. *J Autoimmun* 1995;8(1):121-30.
- [8] Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocr Rev* 2002;23(3):327-64.
- [9] Pozzi Mucelli R, Andreis M, Avataneo T, Pozzi Mucelli F. Adrenal tuberculosis in 13 patients with Addison's disease. CT findings. *Radiol Med* 1985;71(9):606-10.
- [10] Villabona CM, Sahun M, Ricart W, et al. Tuberculous Addison's disease. Utility of CT in diagnosis and follow-up. *Eur J Radiol* 1993;17(3):210-3.
- [11] Johnson TL. Tuberculous Addison's disease. *Postgrad Med* 1991;90(6):139-40.
- [12] Guo YK, Yang ZG, Li Y, et al. Addison's disease due to adrenal tuberculosis: contrast-enhanced CT features and clinical duration correlation. *Eur J Radiol* 2007;62(1):126-31.