

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI “FEDERICO II”



**DIPARTIMENTO DI MEDICINA VETERINARIA E SCIENZE DELLE
PRODUZIONI ANIMALI**

**DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE CLINICHE E FARMACO-TOSSICOLOGICHE
VETERINARIE**

XXVII CICLO

LA MALATTIA DI ADDISON NEL CANE

Il Docente guida

Dottorando

Ch.mo Prof. Angelo Elio Gravino

Dr. Nunzio Improta

Indice

Abstract	4
Riassunto	6
Definizione	8
Cenni di anatomia e fisiologia delle ghiandole surrenali	9
Aldosterone	12
Cortisolo	13
Cenni storici	14
<i>Uomo</i>	<i>14</i>
<i>Cane</i>	<i>16</i>
Epidemiologia	17
<i>Uomo</i>	<i>17</i>
<i>Cane</i>	<i>17</i>
Segnalamento	18
<i>Uomo</i>	<i>18</i>
<i>Cane</i>	<i>19</i>
Eziopatogenesi	21
<i>Uomo</i>	<i>21</i>
<i>Cane</i>	<i>23</i>
Sintomatologia	25
<i>Uomo</i>	<i>25</i>
<i>Cane</i>	<i>31</i>
Patologia Clinica	32
<i>Uomo</i>	<i>32</i>
<i>Cane</i>	<i>35</i>
Ricerche Collaterali	39
<i>Uomo</i>	<i>39</i>
<i>Esame Radiografico</i>	<i>39</i>
<i>Tomografia Assiale Computerizzata</i>	<i>39</i>
<i>Cane</i>	<i>39</i>
<i>Esame Radiografico</i>	<i>39</i>
<i>Ecografia</i>	<i>40</i>
<i>Pressione Sistemica Arteriosa</i>	<i>40</i>
<i>Elettrocardiogramma</i>	<i>41</i>
Diagnosi	43

<i>Uomo</i>	43
<i>Cane</i>	46
Concentrazione Endogena ACTH	47
Altri Test	47
Diagnosi Differenziale	48
<i>Uomo</i>	48
<i>Cane</i>	49
Prognosi	50
<i>Uomo</i>	50
<i>Cane</i>	50
Terapia	51
<i>Uomo</i>	51
<i>Cane</i>	51
Monitoraggio del paziente	53
Reports Clinici nel Cane	54
<i>Caso Clinico 1</i>	54
<i>Caso Clinico 2</i>	57
<i>Caso Clinico 3</i>	59
<i>Caso Clinico 4</i>	61
Discussione	63
Conclusioni	64
Bibliografia	65

ABSTRACT

This work will be taken of the Addison's disease in dogs with nodules and forced compared due to the disease in man, about the brief history, epidemiology, signaling, etiology, symptoms, clinical pathology, research side, diagnosis, differential diagnosis, prognosis and therapy.

Historically, the first reference to the disease in humans was made by Gregorio Marañón, then Richard Bright to finally arrive at Thomas Addison, English surgeon that despite knowledge of the era in anatomy, histology and pathology were not the current ones, even today its publication in 1849 remains a cornerstone of medical clinic.

Later, Prof. Armand Trousseau filming the study of the disease, became known internationally in the scientific world and gave her the present name in honor of its discoverer.

The first case of Addison's disease in dogs was found well over 100 years after that of Addison humans.

The disease is very rare, both in humans and in dogs. In man there is a certain familiarity, affects much more than the male, in the dog there is a certain inheritance, but only in certain breeds.

The symptoms in humans varies from a characteristic skin hyperpigmentation up to much more serious symptoms.

In the dog, on the other hand, there are not the characteristic signs present in humans which can be addressed at once towards the disease.

Laboratory findings characteristic in humans may be absent in the dog.

About the diagnosis, while in man there is a wide availability of tests, in the dog, currently, the gold standard test is just to stimulation with adrenocorticotrophic hormone (ACTH).

Significant differences also exist regarding therapy, given that in man there are specific forms of the disease according to the cortical area concerned.

The work concludes with the description of four clinical cases.

Will not be described forms of secondary hypoadrenocorticism, nor forms of so-called crisis Addisonian nor atypical nor man nor in the dog.

RIASSUNTO

In questo lavoro sarà presa in considerazione la Malattia di Addison nel cane con cenni obbligati e dovuti comparati alla malattia nell'uomo, riguardo i cenni storici, l'epidemiologia, il segnalamento, l'eziopatogenesi, la sintomatologia, la patologia clinica, le ricerche collaterali, la diagnosi, la diagnosi differenziale, la prognosi e la terapia.

Storicamente il primo riferimento alla malattia nell'uomo fu fatto da Gregorio Marañon, poi Richard Bright per arrivare infine a Thomas Addison, medico chirurgo inglese che nonostante le conoscenze dell'epoca in anatomia, istologia ed anatomia patologica non erano quelle attuali, ancora oggi la sua pubblicazione del 1849 resta un caposaldo di clinica medica.

Successivamente il Prof. Armand Trousseau riprese lo studio della malattia, la fece conoscere internazionalmente al mondo scientifico e le diede l'attuale nome in onore del suo scopritore.

Il primo caso di malattia di Addison nel cane fu riscontrato ben oltre 100 anni dopo quello di Addison nell'uomo.

La malattia è molto rara, sia nell'uomo che nel cane. Nell'uomo esiste una certa familiarità, colpisce molto di più il sesso maschile, nel cane esiste una certa ereditarietà, ma solo in alcune razze.

La sintomatologia nell'uomo varia da una caratteristica iperpigmentazione cutanea fino a sintomi ben più gravi.

Nel cane, invece, non ci sono i caratteristici segni presenti nell'uomo che possono indirizzare subito verso la malattia.

Rilievi di laboratorio caratteristici nell'uomo possono essere assenti nel cane.

Circa la diagnosi, mentre nell'uomo c'è una vasta disponibilità di tests, nel cane, attualmente, il test gold standard è solo quello di stimolazione con l'ormone adrenocorticotropo (ACTH).

Differenze significative esistono anche riguardo la terapia, dato che nell'uomo esistono forme specifiche della malattia secondo la zona corticale interessata.

Il lavoro si conclude con la descrizione di 4 casi clinici.

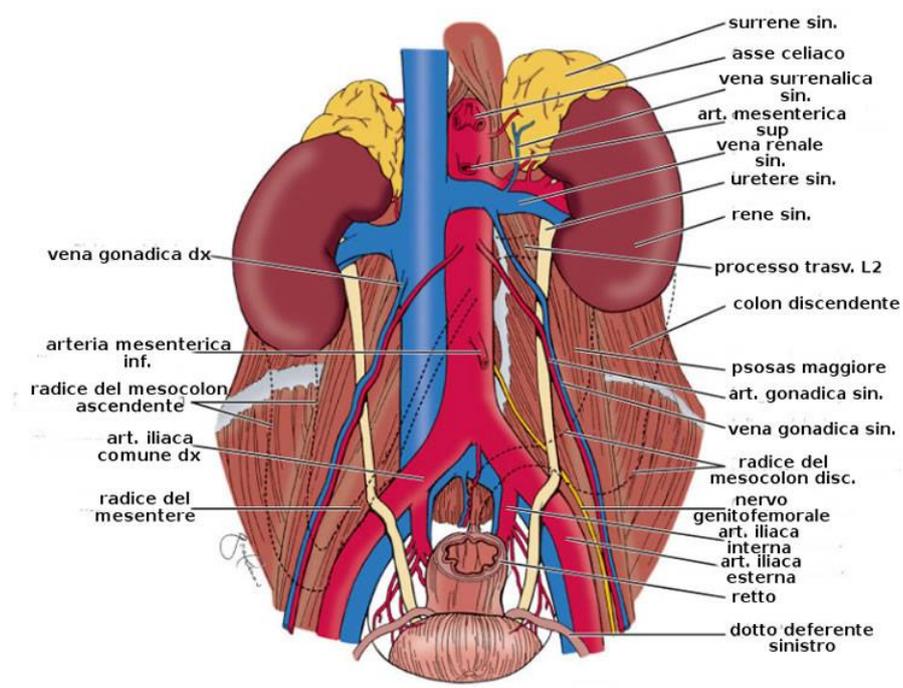
Non saranno descritte forme di ipoadrenocorticismo secondario, né forme così dette di crisi addisoniana, né forme atipiche né nell'uomo né nel cane.

DEFINIZIONE

La malattia di Addison è una *sindrome* caratterizzata dalla *insufficienza cronica primitiva della corteccia surrenale* risultante dalla distruzione da varia eziologia della corteccia surrenale con conseguente carenza od assenza di tutti gli ormoni surrenalici, sia glucocorticoidi che mineralcorticoidi.

Affinché si instauri questa condizione, è necessario che, bilateralmente, oltre l'85% della funzione surrenalica sia persa, prima che si manifestino i segni clinici della malattia.

CENNI DI ANATOMIA E FISIOLOGIA DELLE ghiandole surrenali



Le ghiandole surrenali dei Mammiferi sono *organi pari*, situati ai lati della colonna vertebrale in contiguità col polo superiore dei reni dove sono situate come un cappuccio. Trattasi di organi *asimmetrici*, di forma grosso modo piramidale; la surrenale di sinistra è generalmente più grande di quella di destra.

Importante è la loro *organizzazione vascolare* relativamente alla loro massa cellulare: le ghiandole surrenali ricevono un flusso ematico tra i più alti di tutto l'organismo.

Il *sangue arterioso* proviene da 3 vasi: l'arteria frenica inferiore, l'aorta e l'arteria renale. Dall'arteria frenica inferiore derivano le arterie surrenali superiori che apportano la maggior quantità di

sangue; sono di solito più di una. Le arterie surrenaliche medie derivano direttamente dall'aorta addominale; mentre quelle inferiori derivano dall'arteria renale e sono di solito singole.

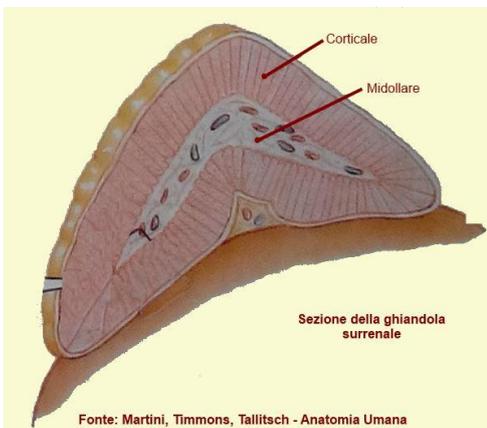
Prima di penetrare nella compagine ghiandola, le arterie formano un plesso sotto la capsula, dove derivano sia i rami corticali che i rami midollari. Questa rete vascolare, in prossimità della midollare, si unisce con la rete capillare dei rami midollari, da questi il **deflusso venoso** è organizzato attraverso tronchi sempre più ampi fino ad un collettore che fuoriesce al cosiddetto **ilo**, prendendo così il nome di vena surrenalica.

La vena surrenalica destra finisce direttamente nella cava. La vena surrenalica sinistra si immette invece nella corrispondente vena renale.

L'**innervazione** surrenalica è abbondante e complessa. Essa è di tipo simpatico. Praticamente sono inesistenti fibre parasimpatiche.

Il **neurotrasmettitore** a livello delle cellule e a livello midollare è l'acetilcolina. Neurotrasmettitori identificati sono la noradrenalina, la dopamina e la 5-idrossitriptamina (serotonina).

Istologicamente le ghiandole surrenali sono composte, oltre che da



una capsula fibrosa, da uno strato più esterno detto corticale e da uno più interno detto midollare.

Lo **strato midollare** produce le **catecolamine**, **adrenalina** e **noradrenalina** non vitali per la vita.

Lo **strato corticale** (detto anche **corteccia surrenale**) produce gli **ormoni adrenocorticotropi**,

essenziali per la vita. È composto da 3 zone: la zona più esterna, detta *zona glomerulosa*, sintetizza ed increta gli *ormoni mineralcorticoidi*, oltre che fornire le cellule precursori per i due strati corticali più interni. La zona media, detta *zona fascicolata*, increta gli *ormoni glucocorticoidi*. La zona più interna, detta *zona reticolare*, increta gli *ormoni sessuali androgeni*.

Tra gli *ormoni mineralcorticoidi* il più importante è l'*aldosterone*, mentre *l'ormone glucocorticoide* più importante è il *cortisolo*, entrambi sintetizzati dal *colesterolo*.

ALDOSTERONE

L'aldosterone ha un'azione specifica e vitale nell'organismo perché regola l'omeostasi del sodio, del potassio e dell'acqua corporea. È il più importante ormone che regola l'escrezione renale del potassio ed il suo organo bersaglio principale è il rene. Lo stimolo diretto più importante per l'incremento dell'aldosterone è l'*angiotensina II* che è un prodotto del *sistema renina-angiotensina (RAS)*. Il ruolo più importante del sistema renina-angiotensina è la difesa dell'espansione del volume del fluido extracellulare attraverso il bilancio del sodio.

Diversi *stimoli* possono attivare il RAS, come la pressione sanguigna sistemica, la concentrazione di sodio nel filtrato renale e l'aumentata concentrazione di potassio nel liquido extracellulare. Infine è l'*ormone adrenocorticotropo (ACTH)*, dalla ghiandola pituitaria anteriore, che esercita un effetto necessario e permissivo per il rilascio dell'aldosterone, come accade nell'iponatriemia e nella diminuzione del pH extracellulare.

La *dopamina* ed il *peptide natriuretico atriale* inibiscono l'incremento dell'aldosterone.

CORTISOLO

Il *cortisolo* influisce quasi su ogni tessuto dell'organismo, i suoi effetti biologici variano con la dose. Aiuta nel *mantenimento* della pressione sanguigna sistemica, del volume vascolare, dell'equilibrio idrico ed aumenta la sensibilità vascolare alle catecolamine. Aiuta a mantenere il tono vascolare, la permeabilità vascolare e l'integrità endoteliale; inoltre *sopprime* le risposte infiammatorie e produce effetti catabolici sul tessuto connettivo, muscolo ed osso. Infine *stimola* l'eritrocitosi e, non da ultimo, *contrastata* lo stress.

Poiché quasi nessuno stimolo può direttamente costringere la zona fascicolata ad immettere in circolo cortisolo, l'increzione dei glucorticoidi dipende interamente dall'ACTH prodotto dalla ghiandola pituitaria anteriore. A sua volta l'ACTH è controllato dall'*ormone rilasciante la corticotropina (CRH)* dell'ipotalamo. Così il cortisolo è rilasciato dalle cellule della zona fascicolata. Insieme, la pituitaria e l'ipotalamo, formano l'*asse pituitario-ipotalamico (HPA)*, che opera come semplice feedback negativo.

Il cortisolo esercita un forte feedback negativo sulla ghiandola pituitaria e sull'ipotalamo.

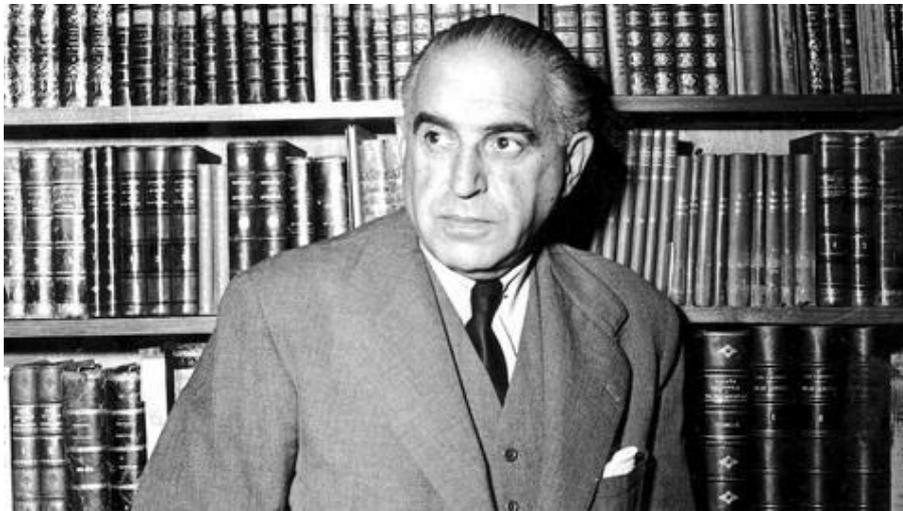
Sotto normali condizioni di riposo, l'ACTH è prodotto in un ritmo episodico, pulsatile, ma non circadiano.

Quando l'ipotalamo riceve, da zone del sistema nervoso, segnali come stimoli dolorosi o stress mentali, rilascia il CRH, seguito dal rilascio di ACTH e poi di cortisolo al di sopra delle increzioni basali normali.

CENNI STORICI

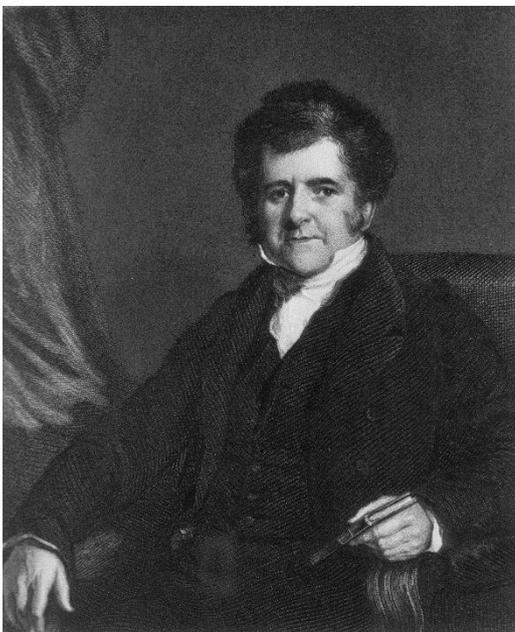
UOMO

Cronologicamente, prima della descrizione classica e fondamentale fatta da Thomas Addison del 1849 della malattia, dobbiamo ricordarne due precedenti. La prima notizia di ipocorticosurrenalismo cronico primitivo ci vien fatta da **Gregorio Marañon** nel suo “*La Enfermedad*



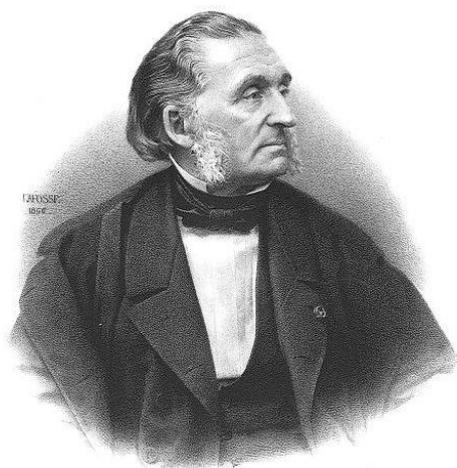
de Addison – Estudio de 400 casos” del 1949, dove cita una suggestiva descrizione fatta nel **1577** da Padre Siguenza, di un caso tipico occorso ad un frate del Monastero dell’Escorial in Spagna.

Dopo il Marañon, **Richard Bright** nel 1818, descrisse un caso clinicamente ed anatomicamente, senza che l’autore potesse collegare, e quindi spiegare, le relazioni esistenti tra la sintomatologia riscontrata e le lesioni anatomiche.



Ed arriviamo così a **Thomas Addison**

medico chirurgo al Guy's Hospital di Londra, con la sua pubblicazione "**Anaemia - Disease of the Supra-renal Capsules**" del **1849**, la quale rappresenta, ancora oggi, nonostante all'epoca le conoscenze anatomiche, istologiche e fisiopatologiche delle ghiandole surrenali non erano quelle attuali, una delle più significative, complete, concise e dettagliate descrizioni anatomiche e cliniche di un quadro morboso (dal latino *morbis* "malattia che conduce a morte", si dice di malattie non curabili e quindi i soggetti affetti inesorabilmente ne venivano a morte).



Successivamente fu il **Prof. Armand Trousseau** di Parigi che, nel **1856**, avendone osservato anche lui un caso, riprese lo studio della malattia, la fece conoscere internazionalmente alla classe medica e ne diede l'attuale nome in onore del suo scopritore.

L'ultima trattazione nosografica della Malattia di Addison è quella del **1949** di **Gregorio Marañón**: "**La Enfermedad de Addison - Estudio de 400 casos**", importantissima in quanto descrive casi personalissimi del famosissimo clinico spagnolo.

CANE

La *I descrizione* della Malattia di Addison nel cane è del **1953**, oltre 100 anni dopo quella di Addison nell'uomo.

È un dettagliato report, confermato necroscopicamente, stilato dal medico veterinario **W. J. Hadlow**, su tre soggetti deceduti, senza apparente motivo, nella Stazione Agraria Sperimentale del Minnesota (USA).

EPIDEMIOLOGIA

UOMO

La malattia è *rara*. A livello mondiale un caso su 9000 persone (circa 665.000 casi sulla popolazione mondiale attuale), con una predisposizione uguale verso entrambi i sessi, anche se su questo aspetto c'è qualche divergenza tra vari autori, secondo alcuni come **Thorn, Marañon**, il sesso più colpito sarebbe il maschile, mentre per altri, come il **Guttman**, sarebbe il femminile.

CANE

La malattia è *molto rara* con una incidenza approssimativa di 6-28 casi su 10.000.

SEGNALAMENTO

UOMO

L'*età* interessata è quella giovane-adulta, con un esordio tra i 20 ed i 40 anni.

Raro è l'esordio al di sopra dei 50 anni. Insolita è la comparsa prima dei 15 anni di età. Eccezionale, se ben non impossibile l'esordio nel bambino (il Marañon, su 400 casi personali, non ha mai osservato un caso di Addison in bambini inferiori ai 10 anni di età).

Non è dimostrata nessuna *incidenza familiare* della malattia, né una sua sicura ereditarietà.

Per quanto riguarda le *razze*, il Marañon afferma che ci sia una certa predilezione per i popoli del Bacino del Mediterraneo con capelli bruni e bruni di pelle, anche se mancano dati certi a questo riguardo.

Altra incertezza è quella riguardante la *costituzione fisica* preferita dalla malattia, anche se sembra esserci una certa frequenza verso soggetti ipostenici, normo-longilinei.

CANE

La malattia è *ereditaria*, come tratto autosomico recessivo nel



Barbone di Grande Mole,

nel Cane Portoghese d'Acqua,
e nel Nova Scotia Duck Tolling Retriever.



Anche nel Bearded Collie

può essere ereditaria, anche se in quest' ultima razza ancora non è conosciuto come ciò avvenga.

Solo in queste razze è certa la eziologia ereditaria.

In letteratura sono riportate diverse altre razze con maggior o minor rischio di contrarre la malattia, ma trattasi di affermazioni aneddotiche senza alcun riscontro scientifico.

Per quanto riguarda il *sesso* , in generale, c'è una certa predisposizione verso il sesso femminile, con una percentuale approssimativa del 70%, anche se non esiste nessuna predilezione di sesso nelle razze sopracitate.

L' *età* interessata è, per tutte le razze, 4 anni con un intervallo che varia da 4 mesi a 14 anni, anche se comunemente sono soggetti di media età.

EZIOPATOGENESI

UOMO

Ancora sembra esserci una certa azione favorente lo sviluppo della malattia verso quei soggetti in condizioni sociali di miseria. Questo è senza ombra di dubbio da mettere in relazione alla frequenza, in queste classi di appartenenza sociale, della *Tubercolosi*, ancora oggi fattore eziologico preponderante nella genesi della malattia.

Infatti la tubercolosi bilaterale del surrene, secondaria alla localizzazione primaria polmonare, urogenitale od ossea, è stata da sempre considerata unanimemente la causa più frequente della Malattia di Addison fino agli anni 1950-1960, ossia fin quando fu effettuato in Europa un enorme programma vaccinale contro la Tubercolosi, con vaccino Bacillus Calmette-Guérin o "BCG", ai bambini in età scolastica.

Subito dopo la Tubercolosi, ha importanza l'*Atrofia*, apparentemente primitiva, delle surrenali, non di origine tubercolare, oggi ritenuta di

origine autoimmune, data la presenza in circolo, in soggetti affetti dalla malattia, di *anticorpi anti-surrene (ACA)*.

Ci sono poi *forme associate* autoimmuni rappresentate da:

APS-1: Malattia di Addison+Candidiasi cronica+Ipoparatiroidismo;

APS-2: Malattia di Addison+malattie tiroidee+Diabete mellito di Tipo1;

APS-4: Malattia di Addison+altre malattie autoimmuni (vitiligo, alopecia, gastrite, celiachia);

Isolato: Malattia di Addison senza altre malattie autoimmuni.

Altre affezioni di minor importanza sono la *Sifilide*, la *Malaria*, *malattie virali (AIDS)*, *affezioni piogene*, *Amebiasi*, *micosi sistemiche*, *Istoplasmosi*, *Blastomicosi*, *traumi vari* con emorragie bilaterali delle surrenali, *CID*, *trombosi*, *embolie*, *Amiloidosi*, *intossicazioni varie*.

Infine, per quanto riguarda i *tumori surrenalici* sia primitivi che secondari, solo eccezionalmente sono responsabili della Malattia di Addison, in quanto alcune porzioni della ghiandola sono risparmiate dal processo neoplastico e quindi l'increzione ormonica residua è sufficiente ad impedire l'instaurarsi della malattia.

CANE

Siccome la causa sottostante normalmente non viene diagnosticata, si parla di *Malattia di Addison idiopatica*.

A differenza dell'uomo, dove storicamente la causa più frequente della malattia era la Tuberculosis, nel cane, dove la Tuberculosis anche in tempi remoti non era frequente riscontrarla, l'eziologia della Malattia di Addison è dovuta ad *altre cause*.

A questo riguardo, considerato che in soggetti affetti dalla malattia la lesione riguardante le surrenali era una *adrenalite*, e siccome in due cani è stata rilevata anche la presenza di *anticorpi anti-surrene (ACA)*, oggi si pensa che la maggior parte dei casi di malattia di Addison sia dovuta ad una *adrenalite immunomediata*.

Ancora, è da considerare che talvolta la Malattia di Addison può associarsi ad *altre endocrinopatie* come diabete mellito, ipotiroidismo ed ipoparatiroidismo, sia primariamente che secondariamente.

Altre cause infrequenti della malattia, come nell'uomo, possono essere infezioni granulomatose varie come ***Blastomicosi, Istoplasmosi, infezioni virali, emocoagulopatie, CID, traumi violenti*** interessanti le surrenali, ***amiloidosi, necrosi***.

Per quanto riguarda i ***tumori***, pur non essendo frequenti, solo il ***Linfoma***, in letteratura, si ritiene sia capace di causare la malattia.

Inoltre anche ***alcuni farmaci*** possono causare la malattia come il ***Mitotano*** ed il ***Trilostano***. Quest'ultimo, oggi usato come terapia per la Malattia di Cushing, può provocare uno stato di insufficienza surrenalica primaria provvisoria anche se talvolta questo farmaco è stato causa di Malattia di Addison permanente dovuta ad emorragie o necrosi surrenaliche.

Sperimentalmente, la Malattia di Addison può essere indotta in Beagles, come nell'uomo, data la sua tossicità, dalla inalazione di aerosol di Diossido di Plutonio (Plutonio-238), combustibile usato nei reattori nucleari.

SINTOMATOLOGIA

UOMO

Non esiste nessun'altra patologia comprendente tutti i sintomi esistenti nella malattia di Addison, tanto è vero che è stata soprannominata "***Il Grande Imitatore***" ("***The Great Pretender***" degli autori anglosassoni).

Sintomi aspecifici, singoli o variamente associati tra di loro senza nessun ordine, e correlazione temporale, inoltre nessun sintomo patognomonico. Anche per inizio e durata della malattia non esistono tempi certi. L'***inizio*** della malattia può variare da alcuni mesi ad 1-2 anni mentre per un quadro completo sintomatologico occorrono talvolta anche più di 10 anni.

L'inizio è lento ed insidioso.

La sintomatologia classica della Malattia di Addison è costituita dai seguenti sintomi: astenia, adinamia, pigmentazione cutanea e mucosale, disturbi gastrointestinali, anemia, dimagrimento, ipotensione arteriosa, sintomi neurologici, ai quali si aggiungono le caratteristiche alterazione metaboliche rilevabili con le opportune



indagini di patologia clinica.

La *pigmentazione cutanea* è il sintomo più appariscente e caratteristico, anche se non precoce, della malattia di Addison (*Mal Bronzino di Addison*), che già da solo può far sospettare la malattia stessa.

Questo sintomo è dovuto alla iperproduzione e successiva deposizione di melanina a livello cutaneo e mucosale.

L'*ipermelanosi* è da mettere in rapporto all'aumentata secrezione di ACTH o di ormone melanoformo (MSH) da parte della ipofisi. Questa ipersecrezione è conseguente alla insufficiente produzione di corticosteroidi.

È un reperto peculiare della malattia di Addison ed è presente in un'altissima percentuale di soggetti affetti, anche se, molto raramente,

si possono riscontrare casi di pazienti senza questo sintomo (**Addison Bianco di Wilks**): si tratta di un'insufficienza surrenalica secondaria ad ipoincrezione di ormoni preipofisari.

La pigmentazione ha **caratteristiche cromatiche** varie: di solito è di color bronzo ma può avere sfumature di grigio o un colore quasi nero. Non c'è alcun rapporto costante tra l'intensità della pigmentazione e la gravità della malattia.

Anche se la melanodermia di regola interessa tutta la cute, ci sono delle **zone del corpo** più particolarmente colpite come il volto, la faccia dorsale delle mani, il collo, gli avambracci; ancora, parti che normalmente sono già iperpigmentate, assumono un colore ancora più scuro che può arrivare fino al nero (come le areole mammarie, lo scroto, le grandi labbra, la regione perianale, e le dita del palmo della mano), anche le zone di cute sottoposte a pressione possono essere interessate come i gomiti e le ginocchia. Una **caratteristica particolare** è quella che se il soggetto addisoniano presenta delle cicatrici cutanee che si sono formate da ferite avute dopo l'inizio della malattia, queste si faranno pigmentate, mentre se queste erano già preesistenti alla malattia, esse rimangono chiare. Eccezionalmente possono essere interessate le **unghie** ed ancora più eccezionalmente i **denti**.



Ed
ancora,
fu il
Marañon
ad

accorgersi della presenza di numerose *efelidi scure* sulla regione del volto e particolarmente sulla fronte, nelle regioni retroauricolari ed anche sul lobo dell'orecchio, formazioni a dir del vero già presenti soprattutto nei soggetti con cute bruna od olivastria, ma nei soggetti addisoniani sono particolarmente abbondanti.

Inoltre, l'iperpigmentazione può colpire anche i peli corporei ed addirittura in qualche raro caso avviene anche l'oscurirsi abnorme dei capelli.

Anche le *iperpigmentazioni mucosali* sono importanti sia per



frequenza che per significato. Si presentano sotto forma di piccole chiazze brune a livello di mucosa labiale, mucosa gengivale, specialmente nella guancia interna, mucosa vaginale, mucosa rettale, più raramente queste

chiazze possono presentarsi a livello della lingua e sul palato.

Comunque la iperpigmentazione mucosale non è esclusiva, né caratteristica, né patognomonica della Malattia di Addison. Per esempio possiamo riscontrarla, a livello delle mucose orali, in certi gruppi razziali anche se sono di solito simmetriche, cosa che rarissimamente accade nella malattia di Addison, od anche nell'Argiria.

Tra i sintomi più costanti e frequenti della Malattia di Addison abbiamo l'adinamia e l'astenia. Tra i due, l'*adinamia* è il sintomo più precoce che nel soggetto affetto va progressivamente nel tempo sempre più accentuandosi fino a raggiungere casi estremi gravissimi

dove anche i movimenti più semplici sono impediti. Inoltre c'è da dire che è anche il primo sintomo che risente favorevolmente della terapia.

Le alterazioni metaboliche che sono alla base dell'adinamia sono quelle riguardanti il metabolismo glicidico ed elettrolitico.

Un altro sintomo è l'**anoressia** che è presente frequentemente. Anch'essa è precoce e insieme alla pigmentazione cutanea ed alla ipertensione arteriosa, può precedere di molto il quadro clinico completo che si manifesterà nel tempo.

In alcuni soggetti ci può essere **bulimia**, sintomo già noto ai vecchi autori come il Kussmaul ed il Bittorf.

Altro sintomo è l'**ipodipsia**.

Ancora, in una certa percentuale di ammalati è presente una vera e propria **fame di sale** da mettere in rapporto senz'altro alla iponatremia.

Nelle fasi evolutive della malattia compaiono vari sintomi gastrointestinali quali **diarrea**, **vomito**, **stipsi**, **coliti croniche** e con fasi acute.

L'**anoressia**, insieme alla disidratazione, è la prima causa di dimagrimento del soggetto.

Inoltre gli ammalati mostrano **ipocloridria gastrica**, anche se il Marañon, in circa il 25% dei casi, ha riscontrato **ipercloridria gastrica**.

L'ipocloridria è da mettere in rapporto alla ipocloroemia.

Il **dimagrimento** è molto marcato nelle fasi terminali in soggetti non trattati e può raggiungere gradi estremi come avviene nelle cachessie neoplastiche ed ipofisarie.

Per quanto riguarda *l'apparato cardiovascolare* è spesso presente *microcardia*, dovuta al ridotto volume plasmatico di questi soggetti, anche se talvolta dovuta all'aspetto costituzionale. Si manifesta nelle fasi terminali della malattia.

Frequente è l'*ipotensione sistemica arteriosa*, costante ed importante, tant'è che la sua assenza mette in dubbio la stessa diagnosi. Si presenta con valori sistolici e diastolici che di regola non superano i 110 mmHg e 70 mmHg rispettivamente, anche se si possono riscontrare valori ben inferiori.

Alla ipotensione sistemica arteriosa sono collegati sintomi come *vertigini, obnubilamento della vista, senso di lipotimia e tachicardia*, che si accentuano con i cambiamenti di postura ed in particolare nel passaggio dal clinostatismo all'ortostatismo.

Anche se il meccanismo responsabile della ipotensione arteriosa è molto complesso, senz'altro è una conseguenza della mancata secrezione ormonica della corticale.

Spesso si possono rivelare anche *sintomi neurologici*, più o meno manifesti, come *irritabilità alternata a depressione psichica, apatia, sonnolenza* ed anche *incapacità nella concentrazione*, tutti sintomi che, nel progredire della malattia, diventano sempre più accentuati.

Mentre *eccezionali* sembrano la *catatonìa* e le *crisi convulsive ed epilettiformi*.

In qualche caso il *Thorn* ha evidenziato *anomalie elettroencefalografiche* come *anormalità nel ritmo α , diminuzione del numero delle onde β , accresciuta sensibilità alla iperventilazione*.

Altri sintomi sono quelli interessanti l'*asse ipofisi-gonadi*, e quindi riguardanti la *sfera sessuale*, come *diminuzione della libido* ed

impotenza nell'uomo, *frigidity* e *menopausa precoce* nella donna.
Tutti questi tardivi.

CANE

Non esistono segni clinici caratteristici, né patognomoniche che possono indirizzare verso la malattia di Addison, ma solo sintomi vaghi e non specifici attribuibili a vari organi ed apparati del corpo.

Tali sintomi possono essere *episodici*, *altalenanti*, ed anche con *periodi di remissione* vari e molto lunghi.

Altri soggetti mostrano una sintomatologia più lentamente progressiva nel tempo.

Anche il **tempo di progressione** della malattia varia da paziente a paziente. Inoltre, possono esserci degli episodi acuti ed iperacuti della malattia, detti "*crisi Addisoniane*", che possono derivare da varie cause più o meno stressanti od invalidanti l'organismo come un cambio di alimentazione, un viaggio, una tolettatura, o persino una visita dal medico veterinario, sempre in soggetti già affetti dalla malattia.

I più comuni *segni clinici* in ordine decrescente di frequenza sono caratterizzati da: *anoressia, disoressia, letargia, depressione, vomito, rigurgito, debolezza, dimagrimento, diarrea, poliuria/polidipsia, tremori vari, collasso, coliche addominali*. Inoltre sono stati riportati, anche se *non frequentemente, ematemesi, ematochezia, melena, atassia, convulsioni e dispnea*. *Rarissimamente* sono stati riportati casi di soggetti con *perdita di pelo*. Per quanto riguarda l'*apparato cardiovascolare* abbiamo: *tempo di riempimento capillare prolungato, polso femorale debole e bradicardia*, quest'ultima, specie se legata in soggetti sotto shock o collassati, è da mettere in relazione alla iperpotassiemia.

PATOLOGIA CLINICA

UOMO

Tra le alterazioni di laboratorio più frequentemente riscontrabili abbiamo la *ipernatruria* e la *ipercloruria*, cui consegue *iponatremia* ed *ipocloremia*.

Contemporaneamente si ha *iperpotassiemia* (valori della natriemia persistentemente inferiori a 130 mEq/l e della potassiemia superiori a 5 mEq/l, devono far sospettare la malattia di Addison).

Importante anche il *rapporto NA/K plasmatico*: inferiore a 30 (normale 32) deve allertare il clinico a ricercare altri sintomi di ipocorticosurrenalismo.

Da ricordare inoltre la produzione di *acidosi metabolica*, anche grave.

Ancora possono essere presenti *iperazotemia*, *rapporto BUN/creatinina aumentato (iperazotemia prerenale)*, *creatinuria*, *ipouricemia*.

All'*esame emocromocitometrico*, intorno ad una percentuale del 50%, è presente *anemia* (Addison diagnosticò gli ammalati proprio nel corso dei suoi studi sulle anemie che legarono il suo nome, insieme a quello di M. A. Biermer, alla anemia perniciosa detta anche anemia di Addison – Biermer).

Di solito trattasi di *anemia normocitica normocromica non rigenerativa*, anche se talvolta si riscontrano *forme ipercromiche*, affini a quelle delle anemie cosiddette nutrizionali ed anche *forme ipocromiche* (forse legate ad una carenza di ferro).

Inoltre caratteristica dell'addisoniano è la *linfocitosi* e frequente anche l'*eosinofilia*.

Altro parametro caratteristico e non raro è l'*ipoglicemia* con crisi ipoglicemiche spontanee, spesso contemporanee o successive a fasi di digiuno o disoressia od ancora ad episodi di vomito. Frequentemente la glicemia basale è di 60 – 70 mg. %. L'ipoglicemia è dovuta proprio alla insufficienza di glicidi, che è propria dell'addisoniano, per ridotta neoglicogenesi (per mancanza di 17 – 11 idrossicorticosteroidi), per deficit della introduzione nell'organismo di carboidrati e per il loro difettoso assorbimento.

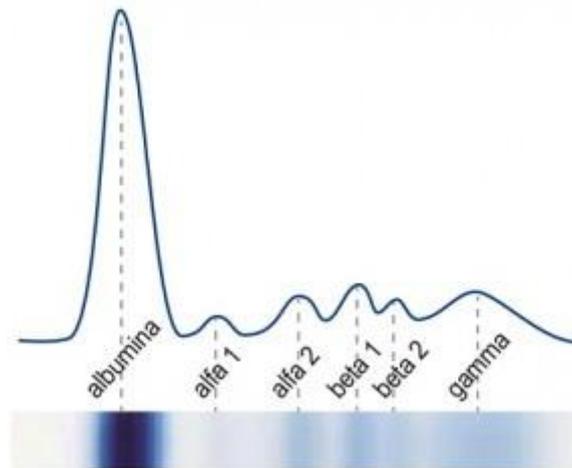
In questa situazione di alterato ricambio glicidico, può instaurarsi nel soggetto ammalato anche il diabete mellito.

In questo caso il decorso del diabete, viene modificato in quanto l'iperglicemia e la glicosuria diminuiscono per mancanza di glicidi di neoproduzione, mentre il fabbisogno di insulina diminuisce ma

aumenta considerevolmente la sensibilità all'insulina stessa. Così possono verificarsi gravi episodi ipoglicemici.

Inoltre è presente *ipotrigliceridemia*, *ipocolesterolemia* e da alcuni anche *iperglutationemia*.

All'*esame elettroforetico delle proteine* abbiamo *ipoalbuminemia*,



ipergammaglobulinemia (soprattutto della *frazione γ*).

Altri fenomeni caratteristici dell'addisoniano sono quelli riguardanti il *metabolismo idrico ed elettrolitico*.

Sono sempre presenti ed assumono importanza nelle fasi di ripresa della malattia.

La *disidratazione*, costante e con vari gradi di intensità, responsabile anche del dimagrimento del soggetto stesso, può accentuarsi ed aggravarsi durante episodi acuti di diarrea, nonché prima e durante crisi addisoniane, e che, se non prontamente trattata, può mettere a repentaglio la vita del paziente.

CANE

Tra i valori di laboratorio più caratteristici e in ordine di frequenza della patologia abbiamo: *iperpotassiemia*, *iponatremia* ed *ipocloremia*. Possono presentarsi contemporaneamente, indipendentemente uno dall'altro od anche non presentarsi affatto (la mancanza di essi non può escludere la presenza della malattia).

L'*iperpotassiemia* e l'*iponatremia* sono le risultanti di una insufficienza di aldosterone il quale causa un difetto nei reni alla conservazione del sodio ed all'escrezione del potassio. Gli effetti più deleteri, importanti e gravi dell'*iperpotassiemia* si hanno nel tessuto miocardico, dove causa diminuita eccitabilità miocardica, conduzione rallentata ed arresto cardiaco.

La perdita renale di sodio è accompagnata da disidratazione molto più accentuata dalla presenza di perdite gastrointestinali (vomito, diarrea). In questo modo si ha la deplezione delle riserve di sodio corporee con diminuzione grave nel volume del fluido extracellulare.

Altro parametro è il *rapporto NA/K* che nel cane normale varia da 27:1 a 40:1: soggetti malati frequentemente hanno un rapporto <27:1 e talvolta <20:1. Rapporti <15:1 sono fortemente diagnostici della malattia di Addison più che di ogni altra patologia anche se la diagnosi dev'essere ulteriormente confermata.

Questi quattro parametri (*iperpotassiemia*, *iponatremia*, *ipocloremia*, e rapporto NA/K), rappresentano i classici cambi elettrolitici presenti

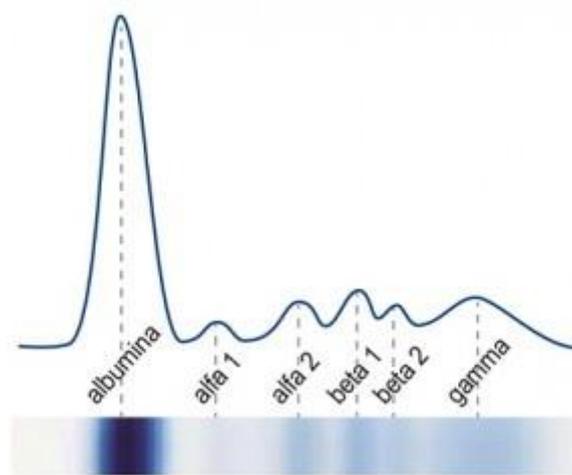
nella malattia di Addison del cane, anche se la presenza di valori normali in questi parametri non esclude la malattia. Ancora, possiamo avere ***iperazotemia di tipo prerenale*** dovuta alla diminuita perfusione renale ed alla diminuita velocità di filtrazione glomerulare. L'iperazotemia prerenale può essere senz'altro confermata anche all'esame delle urine dove abbiamo un peso specifico urinario normale od aumentato (>1.030), anche se una certa percentuale di soggetti ammalati presentano un peso specifico urinario diminuito (<1.030).

Possiamo avere ***iperfosfatemia*** dovuta alla diminuita concentrazione della velocità di filtrazione glomerulare nonché alla diminuita escrezione renale del fosforo inorganico secondaria ad ipovolemia.

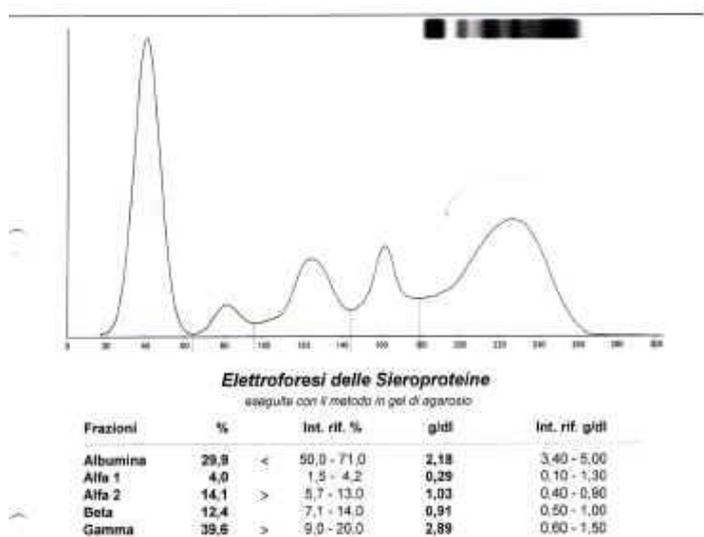
Ancora, possiamo avere ***acidosi metabolica*** dovuta alla mancanza di aldosterone che ostacola l'abilità del tubulo renale ad eliminare gli ioni idrogeno che insieme alla ipovolemia, all'ipotensione ed all'ipoperfusione, contribuisce all'instaurarsi del difetto. La maggior parte dei casi mostra un'acidosi metabolica medio – moderata con livelli di bicarbonato sodico tra 13 e 17 mmol/L anche se, in un minor numero di casi, ci possono essere valori ben inferiori con stati di acidosi metabolica molto gravi. Ancora, in una certa percentuale di casi, possiamo avere ***ipercalcemia*** correlata allo sviluppo dell'iperpotassiemia in soggetti con grave disidratazione anche se può risultare dall'insieme di emoconcentrazione, diminuita velocità di filtrazione glomerulare e diminuita escrezione renale del calcio. Il meccanismo dell'ipercalcemia nella malattia di Addison non è completamente conosciuto (l'ipoadrenocorticismo è al secondo posto delle malattie che causano ipercalcemia dopo le neoplasie maligne).

Altro parametro di laboratorio rilevabile è l'**ipoglicemia** con valori < 60 mg/%. Gli episodi ipoglicemici come convulsioni, ottundimento del sensorio o lipotimia non sono frequenti anzi sono rari persino in quei soggetti con ipoglicemia marcata e sono proprio la diretta conseguenza dell'insufficienza di glicidi che è caratteristica nel soggetto addisoniano.

L'**esame elettroforetico delle proteine** mette in rilievo una



ipoalbuminemia da moderata a severa conseguente alla compromessa sintesi epatica, alla mancanza di introduzione di alimenti dovuta alla anoressia od alla disoressia, nonché alle perdite gastrointestinali. Inoltre abbiamo un aumento delle transaminasi epatiche **alanina aminotransferasi (ALT)** e **aspartato aminotransferasi (AST)**. Ciò può essere messo in relazione all'insufficiente gittata cardiaca, all'ipotensione, all'insufficiente



perfusione tissutale, ad una sottostante epatopatia immunomediata, anche se l'esatta causa resta ancora sconosciuta.

L'esame *emocromocitometrico* mette in rilievo ***un'anemia normocitica normocromica non rigenerativa*** secondaria alla soppressione del midollo osseo dovuta all'insufficienza di glucocorticoidi.

La conta totale dei leucociti generalmente resta nella norma anche se possiamo avere sia ***leucopenia*** che ***leucocitosi***, quest'ultima può essere associata anche ad una infezione opportunistica ricorrente concomitante.

Alla conta degli ***eosinofili*** questi possono essere ***diminuiti, normali*** od ***aumentati*** indifferentemente. Una ***eosinofilia assoluta*** esiste solo nel 10-20% dei casi.

Anche la ***linfocitosi*** assoluta esiste in un minor numero di casi. Altra caratteristica saliente in pazienti affetti da malattia di Addison è la mancanza di ***leucogramma da stress*** (linfopenia, eosinopenia). Eosinofili e/o linfociti normali od aumentati in un cane ammalato devono senz'altro indurre il clinico a sospettare la malattia di Addison.

RICERCHE COLLATERALI

UOMO

ESAME RADIOGRAFICO

L'*esame radiografico del torace* può rivelare *microcardia*.

L'*esame radiografico dell'addome* può rilevare *calcificazioni surrenaliche* secondarie a Tubercolosi o ad infezioni micotiche.

TOMOGRAFIA ASSIALE COMPUTERIZZATA

La parte addominale può rilevare *piccole ghiandole surrenali* che generalmente indicano o un'*atrofia idiopatica* od una *Tubercolosi cronica* di lunga data, mentre, *ghiandole surrenali ingrossate* sono suggestive di una *Tubercolosi recente*.

CANE

ESAME RADIOGRAFICO

In soggetti con malattia di Addison le *radiografie toraciche* possono mostrare *microcardia*, ridotte dimensioni della *vena cava caudale* o dimensioni dei *vasi polmonari* diminuite, anche se queste alterazioni non sono specifiche e le possiamo riscontrare anche in soggetti con ipovolemia e disidratazione.

Meno frequentemente possiamo riscontrare *megaesofago*, reperto raro e talvolta reversibile.

Alle *radiografie addominali* ci può essere *microepatia* correlata alla ipovolemia o ad una *malattia epatica primaria*.

ECOGRAFIA

L'*ultrasonografia addominale* mostra la *diminuzione* della grandezza delle *ghiandole surrenali* che in caso di malattia di Addison sono marcatamente più piccole di quelle in soggetti sani.

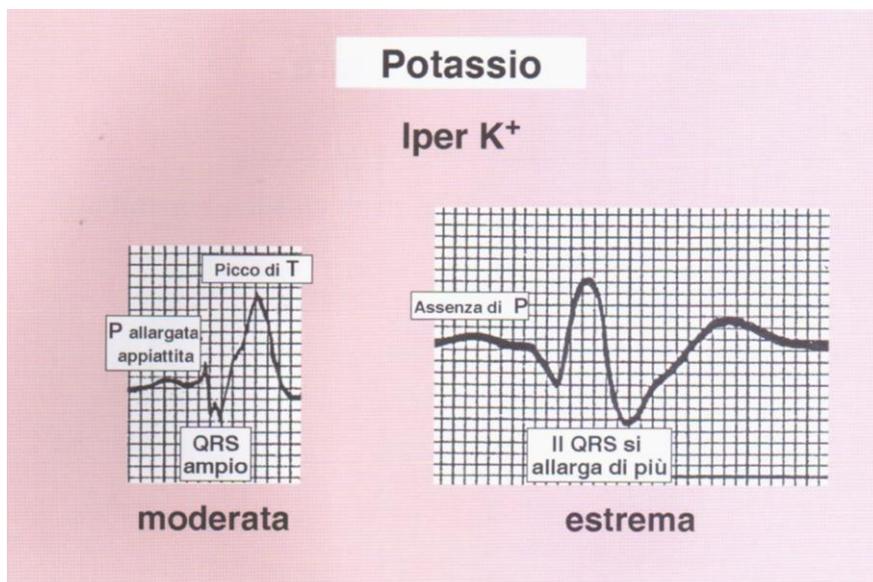
PRESSIONE SISTEMICA ARTERIOSA

Nel cane l'*ipotensione arteriosa sistemica* non è comune come nell'uomo, anche se la rilevazione strumentale di essa resta una tecnica importante e fondamentale in pazienti critici (non esistono in letteratura dati riguardanti l'incidenza di ipotensione arteriosa nella malattia di Addison nel cane).

ELETTROCARDIOGRAMMA

Nel *paziente addisoniano non trattato*, l'ECG può essere normale o mostrare alterazioni ritmiche ed elettrolitiche severe o gravi da mettere a repentaglio la vita del paziente.

Senz'altro la anomalia elettrolitica più importante e frequente rilevabile all'ECG è l'*iperpotassiemia*



risultante dai cambi dell'eccitabilità della membrana cellulare e dai suoi effetti depressivi sul sistema di conduzione cardiaco.

Le prime alterazioni elettrocardiografiche le osserviamo quando la potassiemia è $> 5.0 \text{ mEq/L}$: ampiezza aumentata delle onde T che

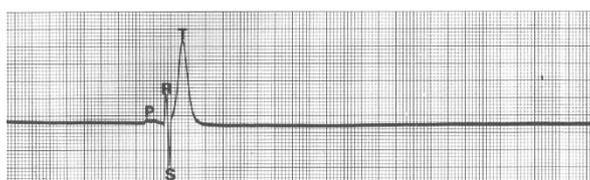
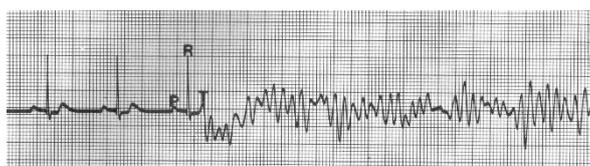
divengono sottili ed appuntite, possono essere di deflessione sia positiva che negativa, a questo stadio può essere presente **bradicardia**.

Quando la potassiemia è $> 6.5 \text{ mEq/L}$ abbiamo prolungamento dell'intervallo PQ, prolungamento del complesso QRS, diminuito voltaggio dell'onda R e slivellamento del segmento ST.

Quando la potassiemia è $> 7.0 \text{ mEq/L}$ abbiamo intervallo PQ e complesso QRS che diventano più lunghi, diminuito voltaggio dell'onda P ed allungamento dell'intervallo QT.

Quando la potassiemia è $> 8.5 \text{ mEq/L}$ si ha la scomparsa dell'onda P (**arresto atriale**), accompagnato da una grave bradicardia, se la potassiemia aumenta ulteriormente il complesso QRS continua ad allargarsi ed appare un ritmo senoventricolare.

Infine, quando il livello di potassiemia è $> 10.0 \text{ mEq/L}$ il complesso QRS continua ad allargarsi ed è sostituito da una curva bifasica sottile.



Lo **stadio finale** dell'iperpotassiemia grave o gravissima è la **fibrillazione ventricolare** ed, infine, l'**asistolia ventricolare**.

DIAGNOSI

UOMO

Storicamente, molti sono stati i metodi diagnostici di laboratorio per saggiare la funzionalità surrenalica e poter diagnosticare soggetti con la malattia di Addison.

Tra i tanti verrà fatta solo una descrizione dei più importanti. Fra i test metabolici per l'esplorazione del *metabolismo minerale* abbiamo il *test di soppressione del sale di Harrop* che saggiava la iponatremia, anche se non sempre era innocuo per il paziente.

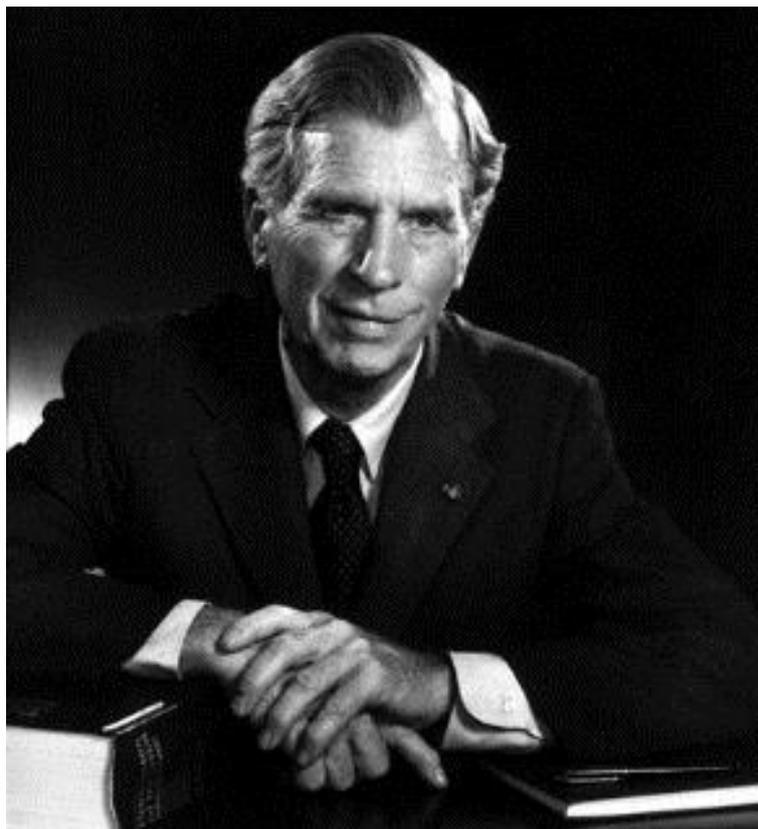
Il *test di Cutler, Power e Wilgher*, anche questo per saggiare la iponatremia.

Il *test di somministrazione del potassio di Zwemer e Turskowski* con il quale nei soggetti affetti da malattia di Addison si osservava una elevazione della potassiemia.

Il *test della diuresi provocata* di *Robinson, Power e Kepler*, con il quale si riconosceva un aspetto importante della malattia di Addison e cioè che il soggetto affetto aveva una diuresi ritardata dopo una introduzione massiva di acqua, contrariamente a quello che accade nel soggetto sano.

Circa i test per l'esplorazione del *metabolismo delle sostanze organiche* abbiamo: il *test di ipoglicemia a digiuno* ed il *test di sensibilità all'insulina* di *Fraser, Albright e Smith*, che svelava l'abnorme sensibilità all'insulina esogena nei soggetti affetti dalla malattia (test molto consigliato e molto usato dal Marañón), anche se non privo di rischi in quanto poteva provocare grave coma ipoglicemico.

Abbiamo anche test che si basano sugli esami *ematologici*. Il primo e più importante, nonché storicamente quello che ha rivoluzionato la diagnostica di laboratorio della malattia di Addison, è stato il *test* di



George Widmer Thorn (endocrinologo americano).

Saggia gli eosinofili: in caso di un alto tasso ematico di ormoni glucocorticoidi si ha eosinopenia, mentre quando questi ultimi sono insufficienti si ha eosinofilia (caduto in disuso in quanto si preferisce usare il nuovo test di Thorn).

Oggi si dà la preferenza ai *dosaggi ormonali*.

Dosaggio dei 17 - idrossicorticosteroidi plasmatici con il quale si saggia l'attività surrenalica in condizioni basali e dopo stimolo con ormone adrenocorticotropo (ACTH); si basa sulla valutazione della cortisolemia basale e dopo somministrazione esogena di ACTH (*nuovo test di Thorn*): nella malattia di Addison la risposta all'ACTH esogeno è molto evidente. Si preleva un campione di sangue e si saggia la cortisolemia basale. Successivamente si somministrano 250 mcg. di ACTH (Synacthen) per via endovenosa. Si misura la cortisolemia a 30 ed a 60 minuti: un aumento della cortisolemia > 18 mcg/dl indica una risposta normale mentre una cortisolemia < 18 mcg/dl a 30 o 60 min. è suggestiva di insufficienza corticosurrenale.

Altro mezzo di diagnosi è il *saggio dell'ACTH plasmatico*: un alto livello di ACTH conferma l'insufficienza surrenalica primaria.

Ancora il *dosaggio dei 17 - idrossicorticosteroidi e dei 17 - chetosteroidi urinari* in condizioni basali e dopo stimolo con ACTH.

È un test indiretto sufficientemente fedele dell'attività corticosurrenale.

Nella malattia di Addison l'escrezione renale di questi due tipi di corticosteroidi è generalmente ridotta sia basalmente che dopo somministrazione di ACTH esogeno.

Infine test che servono ad individuare l'*eziologia* della malattia di Addison sono il *PPD* (escludono la Tuberculosis); gli *anticorpi antisurrene (ACA)*, e gli *anticorpi 21-idrossilasi* (escludono la malattia di Addison da eziologia autoimmune); e gli *acidi grassi plasmatici a catena molto lunga* (escludono l'adrenoleucodistrofia).

CANE

Il *gold standard* per la diagnosi della malattia di Addison nel cane, è il *test di stimolazione con l'ormone adrenocorticotropo (ACTH)* che saggia l'abilità della zona fascicolata e della zona reticolare a produrre cortisolo in risposta al massimo stimolo. Cani addisoniani non hanno adeguate riserve surrenaliche per rispondere a tale stimolo.

Il test di stimolazione dell'ACTH è semplice, sicuro, breve e pratico, unica accortezza da seguire è di non somministrare, almeno da 12 ore prima dell'esecuzione del test, né prednisone, né prednisolone, né idrocortisone in quanto hanno reazioni crociate con il cortisolo e quindi possono causare falsi risultati; solo il desametasone sembra non possedere questa reazione crociata. Inoltre non può differenziare una insufficienza surrenalica primaria da una secondaria.

Altro punto importante è quello di eseguirlo sempre prima dell'inizio di un trattamento terapeutico a lungo termine.

Il test *si esegue* preferibilmente con preparazioni farmacologiche sintetiche (Tetracosactide) di ACTH (Synacthen): si preleva un

campione di sangue basale a tempo 0 e lo si saggia per la cortisolemia, successivamente si somministra ACTH per via endovenosa alla dose di 5 µg/Kg. fino ad un massimo di una fiala/cane. Successivamente, dopo un'ora dalla somministrazione di ACTH, si preleva un altro campione di sangue e lo si saggia ancora per la cortisolemia: nella maggior parte dei cani affetti da malattia di Addison le concentrazioni di cortisolo prima e dopo la somministrazione di ACTH sono < 1 µg/dl.

È possibile che soggetti con progressiva perdita della funzione surrenalica hanno risultati borderline, anche se questo è poco documentato.

Nel caso di soggetti nei quali la risposta surrenalica non può essere stabilita si dovrebbe ripetere il test con una contemporanea misurazione della concentrazione dell'ACTH endogeno (basale).

CONCENTRAZIONE ENDOGENA ACTH

La misurazione della concentrazione dell'ACTH endogeno (basale) > 20pmol/L è indicativa di ipocorticosurrenalismo primario (intervallo di riferimento 2,2 – 20 pmol/L).

ALTRI TEST

Test come l'*aldosteronemia*, il *rapporto aldosterone/renina (ARR)* ed il *rapporto cortisolo/ACTH (CAR)* sono stati proposti come test diagnostici alternativi per la malattia di Addison nel cane, anche se ulteriori studi sono necessari per valutarli.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

UOMO

Riguardo la iperpigmentazione cutanea la diagnosi differenziale va posta nei confronti della *pigmentazione idiopatica* e *razziale* (mediterranei, levantini ecc.). Ancora nell'*emocromatosi*, a volte indistinguibile dalla malattia di Addison: chiarirà la diagnosi il coinvolgimento della funzionalità epatica e la ricerca del pigmento ferrico nella cute. Nell'*ipertiroidismo* talvolta è presente pigmentazione al volto anche in questo caso l'esplorazione funzionale della tiroide renderà facile la diagnosi.

Nell'*uremia* è frequente la pigmentazione bruna del soggetto, per chiarire la diagnosi si valuterà la funzionalità renale dei dati ormonali e della mancata risposta alla terapia con desossicorticosterone acetato (DOCA).

Ancora, nella *Tubercolosi cronica* e nelle *malattie intestinali croniche* si può avere iperpigmentazione cutanea. L'anamnesi, l'esame obiettivo ed i rilievi diagnostici di laboratorio chiariranno la diagnosi.

Anche le *intossicazioni*, soprattutto l'*Argiria*, l'*avvelenamento da bismuto* e l'*avvelenamento da piombo* possono provocare iperpigmentazione cutanee. Anche in questo caso l'anamnesi ambientale, gli esami bioptici e l'indagine di laboratorio consentiranno senz'altro la diagnosi certa.

Condizioni più *rare* possono provocare iperpigmentazioni cutanee come nella *melanosi con poliposi intestinale* e nel *melanosarcoma*.

Nell'*Acanthosis nigricans* si ha iperpigmentazione con ipercheratosi, verruche e papillomi cutanei (frequentemente in soggetti affetti da cancro addominale); pigmentazione a chiazze si ha anche nella *neurofibromatosi*.

Infine, la diagnosi differenziale dev'essere posta anche nei confronti di malattie che si accompagnano a profonda astenia come la *miastenia grave*, l'*anoressia nervosa* e soprattutto la *neuroastenia*: in questi casi manca la iperpigmentazione, sono assenti i segni tipici dell'Addison e negativi i tests ormonali.

CANE

Data la estrema varietà di segni clinici presenti nella malattia di Addison riguardanti l'apparato gastrointestinale e renale la diagnosi differenziale dev'essere posta soprattutto nei confronti di patologie riguardanti i suddetti apparati.

PROGNOSI

UOMO

La prognosi in soggetti addisoniani, *prima della terapia ormonica*, era *infausta*: i soggetti venivano a morte dopo pochi mesi dalla diagnosi della malattia.

Con la terapia ormonica il soggetto può condurre una vita normale come in un soggetto sano, a patto di rispettare la terapia farmacologica ed i controlli periodici necessari.

CANE

La maggior parte dei pazienti presenta una prognosi da buona ad eccellente dopo stabilizzazione e trattamento appropriati, anche se, talvolta, i proprietari di razze giganti preferiscono l'eutanasia per il loro pet a causa dei costi elevati della terapia farmacologica

mineralcorticoide. Il tempo di sopravvivenza medio può variare da 7 giorni a 12 anni, mentre i fattori come l'età, razza, sesso e peso non hanno influenza sulla sopravvivenza.

Cause di *prognosi non favorevole* sono: dosi farmacologiche di mineralcorticoidi non adeguate o somministrate male o dimenticate (soprattutto fludrocortisone acetato), presenza di patologie sottostanti non ben diagnosticate (ipotiroidismo, megaesofago o emorragie gastrointestinali gravi). Comunque i soggetti malati, se trattati adeguatamente, muoiono per altre cause.

TERAPIA

UOMO

Per quanto riguarda gli *ormoni glucocorticoidi* si somministra *idrocortisone* alla dose di 15-20 mg. per os al mattino e 5-10 mg. per os nel tardo pomeriggio oppure *prednisone* alla dose di 5.0 mg. per os al mattino e 2.5 mg. per os nel tardo pomeriggio.

Invece, per quanto riguarda gli *ormoni mineralcorticoidi* si somministra *fludrocortisone acetato* (Florinef) alla dose di 0,05 – 0,20 mg/die per os.

CANE

La terapia farmacologica si basa sia sulla somministrazione di glucocorticoidi che di mineralcorticoidi.

L'*ormone glucocorticoide* di elezione nel cane è il Prednisone somministrato inizialmente ad una dose di 0.1 – 0.22 mg/kg.; questa dose sarà aggiustata gradualmente fino alla dose più bassa possibile che è in grado di controllare la sintomatologia.

Per quanto riguarda gli *ormoni mineralcorticoidi* abbiamo a disposizione o il Desossicorticosterone pivalato (Percorten V, Novartis) od il Fludrocortisone acetato (Florinef, Squibb).

Il *desossicorticosterone pivalato (DOCP)* è il solo ormone mineralcorticoide approvato e di elezione nel cane per la malattia di Addison. Viene somministrato ad una dose iniziale di 2.0 mg/kg. IM o SC ogni 30 giorni, regolati in base alle determinazioni degli elettroliti sierici che, se nella norma, possono far diminuire del 10% la dose iniziale.

Il *fludrocortisone acetato* è somministrato alla dose di 10-20 µg/kg/die suddivisi, ed, attraverso la determinazione degli elettroliti sierici, possono essere incrementati di 0,05 – 0,1 mg.

Qualche soggetto può sviluppare segni clinici di *iperadrenocorticism* come poliuria e polidipsia, soprattutto con il Fludrocortisone acetato, molto probabilmente dovuto all'attività glucocorticoide intrinseca residua di questo ormone. In questo caso è consigliabile sostituirlo con il desossicorticosterone pivalato (DOCP).

MONITORAGGIO DEL PAZIENTE

Dopo aver iniziato la terapia è consigliabile controllare i *livelli degli elettroliti sierici* una volta alla settimana finché non si stabilizzano. In seguito controllare di nuovo gli *elettroliti sierici*, la *BUN* e la *creatininemia* una volta al mese per i primi 3-6 mesi e poi ogni 3-12 mesi.

REPORTS CLINICI NEL CANE

CASO CLINICO 1

Cane di razza Bassotto, femmina, di 5 anni di età del peso di circa 3 Kg. È stato portato a visita per dolore e paresi dovuta ad un'ernia discale toraco-lombare diagnosticata precedentemente. I dolori della paresi erano iniziati circa 4 giorni prima. La proprietaria ha riferito che il suo cane era restìo nello svolgere le sue funzioni deambulatorie normali, inoltre presentava in quei giorni una lieve disoressia ed apatia. Tornato a casa con una terapia farmacologica a base di FANS (Carprofen) somministrato per os alla dose di 1 mg/kg/12h. Qualche giorno dopo la proprietaria ritorna in quanto il paziente dimostrava una diarrea emorragica acuta ed un lieve sub-ittero.

A questo punto si procedeva ad un prelievo di sangue per un esame emocromocitometrico e biochimico. Al prelievo di un campione di

feci per un esame coprologico. Nel frattempo si sospendeva la somministrazione del FANS.

L'esame emocromocitometrico non ha rilevato nulla di anormale mentre l'esame biochimico solo un leggero aumento dell'azotemia. L'esame coprologico risultava negativo ai parassiti.

Si procedeva così, data la riluttanza della proprietaria al ricovero ospedaliero del suo pet, alla prescrizione di una terapia reidratante e disintossicante da eseguire a domicilio.

Circa 4 mesi dopo la proprietaria si ripresentava con il suo pet che presentava atassia, apatia, anoressia, dimagrimento, disidratazione moderata e respiro dispnoico. Non aveva avuto in questo frattempo nessun episodio né di vomito né di diarrea.

Si ripetevano gli esami del sangue, si prelevava un campione di urina mediante cistocentesi e si provvedeva anche ad una ricerca microscopica, mediante goccia spessa di sangue, della *Dirofilaria*.

L'esame emocromocitometrico ha messo in evidenza un'anemia normocromica normocitica, una linfocitosi assoluta. Alla biochimica iperazotemia e transaminasi nella norma. L'analisi delle urine ha messo in evidenza una bilirubinuria moderata mentre l'esame degli elettroliti mostrava una iponatremia (115 mEq/L) ed una iperpotassiemia (6,1 mEq/L). L'esame per la ricerca della *Dirofilaria* risultava negativo.

Eseguita anche un'ecografia delle surrenali che risultavano diminuite nelle loro dimensioni normali (4-7 mm).

A questo punto è stata fatta diagnosi di ipoadrenocorticismismo primario (Malattia di Addison), confermata anche dal test di stimolazione con

ACTH risultato positivo con valori di cortisolemia inferiori alla norma (< 1 µg/dl)

È stata prescritta una terapia a base di glucosio al 5% somministrato per via endovenosa addizionata a idrocortisone sodico (Flebocortid 100 mg/fiale) 0,2 ml. per 3 giorni. In questo periodo il paziente non ha mai presentato vomito o diarrea ed ha ripreso man mano le sue funzioni fisiologiche.

A questo punto si optava per la terapia orale consistente nella somministrazione per os di Prednisone (Deltacortene 5mg. cpr.) 1/8 di cpr. per os al dì. addizionato a desossicorticosterone pivalato (Percorten-V) somministrato alla dose di 2 mg/Kg. IM o SC /30giorni. Successivi controlli effettuati sul paziente dopo 15, 30, 60 giorni non hanno evidenziato nulla di anormale né per quanto riguarda l'esame emocromocitometrico, né quello biochimico e cosa importante i valori sierici della natremia e della potassiemia erano rientrati nella norma, questo a denotare l'efficacia terapeutica sostitutiva degli ormoni surrenali.

CASO CLINICO 2

Cane di razza Labrador, maschio, anni 8 di età, peso 56 kg.

Il soggetto è stato portato a visita per profonda astenia, obesità, apatia, disoressia, riluttanza al movimento con gonfiore delle articolazioni, inoltre a livello cutaneo seborrea, presenza di comedoni. Inoltre il soggetto presentava saltuariamente fenomeni di vomito e diarrea alternati a periodi di apparente normalità.

Inoltre il proprietario raccontava che circa un anno prima il soggetto senza alcun motivo collassava per poi riprendersi spontaneamente da solo.

Si procedeva così ad un prelievo di sangue per i normali rilievi ematochimici di routine, valutazione degli elettroliti sierici ed inoltre si procedeva ad un elettrocardiogramma del soggetto.

L'esame emocromocitometrico non rivelava nulla di anormale. All'esame biochimico risultava un aumento delle transaminasi, un aumento della fosfatasi alcalina. L'esame degli elettroliti sierici metteva in risalto una iperpotassiemia $> 6,6$ mEq/L. All'ECG bradicardia sinusale (49 BPM/min.) con diminuito voltaggio dell'onda R, prolungamento del complesso QRS e dell'intervallo PQ, slivellamento del segmento ST.

Dato il rilevamento dei rilievi elettrocardiografici anomali e dell'iperpotassiemia uniti alla sintomatologia vaga si sospettava la malattia di Addison ma ciò contrastava con i rilievi all'esame biochimico e all'esame emocromocitometrico, nonché con l'assenza del vomito, del dimagrimento e della presenza della seborrea, dell'obesità, tutti sintomi che facevano sospettare l'ipotiroidismo.

Per questo motivo è stato prelevato un ulteriore campione di sangue per valutare la funzionalità tiroidea valutando i livelli sierici di T_3 , T_4 , fT_4 e TSH. Risultati tutti e 4 alterati, denotanti così una ipofunzionalità tiroidea.

Il soggetto, per escludere con certezza la malattia di Addison, è stato sottoposto al test di stimolazione con ACTH dove i valori della cortisolemia, pre e post ACTH, risultavano del tutto normali. A questo punto si è confermata la diagnosi di ipotiroidismo primario e si è prescritta terapia con levotiroxina sodica.

Il paziente nell'arco di 2-3 mesi, dall'inizio della terapia, ha avuto una remissione graduale di tutta la sintomatologia con anche una graduale perdita di peso.

I controlli successivi della funzionalità tiroidea dopo 1,3,6 mesi hanno mostrato una ripresa costante della funzionalità tiroidea.

CASO CLINICO 3

Cane di razza Breton Epagneul, maschio, di 3 anni di età del peso di circa 12 kg..

Portato a visita dal proprietario che riferiva apatia, disoressia, leggero dimagrimento, vomito saltuario e scarso rendimento fisico a lavoro (caccia), da circa 2 mesi.

Siccome si trattava di cane da caccia subito fu fatto un esame coprologico con arricchimento per la presenza di eventuali parassiti.

Fu eseguito anche un prelievo di sangue per i normali esami di routine, esame per gli elettroliti sierici ed infine la ricerca microscopica della *Dirofilaria*.

L'esame emocromocitometrico rilevava una lieve anemia ipocromica normocitica, gli altri parametri erano nella norma. L'esame biochimico rilevava solo un leggero aumento delle transaminasi. L'esame degli elettroliti sierici rilevava una iponatremia ed iperpotassiemia. L'esame della *Dirofilaria* risultava negativo, mentre l'esame coprologico era positivo per *Trichuris vulpis*.

Si procedeva così alla terapia vermifuga contro il *Trichuris vulpis* a base di Ivermectina somministrata alla dose di 300 µg/kg. SC per una sola volta e ripetuta dopo 20 giorni (terapia off label).

Al controllo, avvenuto dopo circa 20 giorni, il proprietario riferiva che, già dopo una settimana dalla terapia, il soggetto riprendeva tutte le sue attività di caccia normalmente.

Questo è un caso di pseudo-Addison dovuto ad infestazione da *Trichuris vulpis*.

Ancora oggi non si conoscono i meccanismi con i quali il *Trichuris vulpis* provoca iponatremia ed iperpotassiemia.

CASO CLINICO 4

Cane di razza Shiba Inu, maschio, mesi 8 di età del peso di circa 8 kg.

.

Giungeva a visita in uno stato di profonda astenia, letargia, disidratazione media ed anoressia da circa 5 giorni, il proprietario riferiva che il soggetto non aveva portato a termine il programma vaccinale, ma regolarmente trattato con vermifughi.

Si procedeva al prelievo di sangue, veniva preso un campione di feci per l'esame coprologico e veniva effettuato anche un esame elettrocardiografico.

L'esame emocromocitometrico risultava del tutto nella norma, l'esame biochimico un leggero aumento delle ALT (70 U.I.). L'esame degli elettroliti sierici metteva in risalto una iperpotassiemia (7,1 mEq/L), l'esame coprologico delle feci risultava positivo verso il *Trichuris vulpis*. L'esame elettrocardiografico nella norma.

Si procedeva così ad una terapia per qualche giorno a base di glucosio e terapia dietetica specifica per cuccioli, successivamente si trattava il soggetto con un vermifugo a base di Pyrantel pamoato/Oxantel per os.

Dopo qualche giorno il soggetto riprendeva le sue grandi funzioni organiche, successivamente dopo una settimana dall'inizio della terapia si procedeva ad un secondo esame coprologico (che risultava negativo), ad un successivo controllo della potassiemia (che risultava diminuita rispetto al primo controllo ma sempre un po' al di sopra dei valori normali > 4,8 mEq/L).

Si ripeteva l'esame elettrocardiografico che, pur con valori di potassiemia anormali, risultava sempre nella norma.

Questo è un caso di pseudo-Addison in quanto la razza Shiba Inu insieme alle razze Akita Inu, Shikoku Inu, Kai Inu, Kishu Inu e Hokkaido Inu, dette Razze della Costa del Pacifico, presentano una iperpotassiemia fisiologica.

DISCUSSIONE

Dai sopracitati casi clinici, appare evidente che oltre al classico caso di Malattia di Addison idiopatica nel cane, si possono presentare, più frequentemente, casi di pseudo-Addison che talvolta possono trarre in inganno il clinico. Da ciò è sempre buona norma, soprattutto se in presenza di dubbi diagnostici vari od incertezze, effettuare il test di

stimolazione con ACTH che ancora oggi è il gold standard per questa malattia nel cane.

CONCLUSIONI

Personalmente ritengo, a mio modestissimo parere, dato che la malattia si presenta in modo differente, soprattutto per quanto riguarda l'eziologia e la sintomatologia, tra uomo e cane, a causa dei pochi casi

riscontrati in medicina veterinaria e delle poche ricerche in merito, debbano essere fatti ulteriori studi.

Inoltre penso che si debba ricordare ulteriormente il Dott. Thomas Addison se non altro per la scoperta della malattia che degnamente porta il suo nome.



BIBLIOGRAFIA

- **FELDMAN** ec, **NELSON** rw. HYPOADRENOCORTICISM. In: Canine and feline endocrinology and reproduction. 2nd ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders, 1996;266-302.
- **Meeking** s. Treatment of acute adrenal insufficiency. Clin Tech Small Anim Pract 2007;22(1):36-39
- **Kintzer** PP, **Peterson** ME. Primary and secondary canine hypoadrenocorticism. Vet Clin North Am small Anim Pract 1977;27(2):349-357
- **Greep** DS. Hypoadrenocorticism in small animals. Clin Tech Small Anim Pract 2007;22 (1):32-35
- **Sadek** D, **Schaer** M. Atypical Addison's disease in the dog: a retrospective study of 14 cases. J Am Anim Hosp Assoc 1996;32(2):159-163
- **Lifton** SJ, **King** LG, **Zerbe** CA. Glucocorticoid deficient hypoadrenocorticism in dogs: 18 cases (1986-1995). J Am Vet Med Assoc 1996;209(12):2076-2081
- **Thompson** AL, **Scott-Moncrieff** JC, **Anderson** JD. Comparison of classic hypoadrenocorticism with glucocorticoid-deficient hypoadrenocorticism in dogs: 46 cases (1985-2005). J Am Vet Med Assoc 2007;230(8):1190-1194

- **Peterson ME, Kintzer PP, Kass PH.** Pretreatment clinical and laboratory findings in dogs with hypoadrenocorticism: 225 cases (1979-1993). *J Am Vet Med Assoc* 1996;208(1):85-91
- **Schaer M.** The treatment of acute adrenocortical insufficiency in the dog. *J Vet Emerg Crit Care* 2001;11:7-14
- **Oberbauer AM, Bell JS, Belanger JM, et al.** Genetic evaluation of Addison's disease in the Portuguese Water Dog. *BMC Vet Res* 2006;2:15
- **Rogers W, Strauss J, Chew D.** Atypical hypoadrenocorticism in three dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1981;179(2):155-158
- **Lane IF, Matwichuk Cl, Carpenter LG, et al.** Profound postanesthetic hypoglycemia attributable to glucocorticoid deficiency in 2 dogs. *Can Vet J* 1999;40:497-500
- **Herrtage ME.** Hypoadrenocorticism. In: *Ettinger SJ, Feldman EC, eds. Textbook of veterinary internal medicine. 6th ed. St. Louis, Mo: Elsevier, 2005;1612-1622.*
- **Pak Sl.** The clinical implication of sodium-potassium ratios in dogs. *J Vet Sci* 200;1 (1):61-65
- **Peterson Me, Feinman JM.** Hypercalcemia associated with hypoadrenocorticism in sixteen dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1982;181(8):802-804

- **Melià C, Stefanacci J, Peterson ME**, et al. Radiographic findings in dogs with naturally-occurring primary hypoadrenocorticism. *J Am Anim Hosp Assoc* 1999;35(3):208-212
- **Hoerauf A, Reusch C**. Ultrasonographic evaluation of the adrenal glands in six dogs with hypoadrenocorticism. *J Am Anim Hosp Assoc* 1999;35(3):214-218
- **Riesen SC, Lombard CW**. ECG of the month. Atrial fibrillation secondary to hypoadrenocorticism. *J Am Vet Assoc* 2006;229(12):1890-1892
- **Kerl ME, Peterson ME, Wallace MS**, et al. Evaluation of a low-dose synthetic adrenocorticotropic hormone stimulation test in clinically normal dogs and dogs with naturally developing hyperadrenocorticism. *J Am Vet Med Assoc* 1999;214(10):1497-1501
- **Behrend EN, Kempainen RJ, Bruyette DS**, et al. Intramuscular administration of a low dose of ACTH for ACTH stimulation testing in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2006;229(4):528-530
- **Frank LA, DeNovo RC, Kraje AC**, et al. Cortisol concentrations following stimulation of healthy and adrenergic dogs with two doses of tetracosactrin. *Small Anim Pract* 2000;41(7):308-311
- **Frank LA, Oliver JW**, Comparison of serum cortisol concentrations in clinically normal dogs after administration of freshly reconstituted

versus reconstituted and store frozen coyntropi. J Am Vet Med Assoc 1998;212(10):1569-1571

- **Lenno EM, Boyle TE, Hutchins RG, et al.** Use of basal serum or plasma cortisol concentrations to rule out a diagnosis of hypoadrenocorticism in dogs: 123 cases (2000-2005). J Am Vet Med Assoc 2007;231(3):413-416
- **Javadi S, Galac S, Boer P, et al.** Aldosterone-to-renin and cortisol-to-adrenocorticotrophic hormone ratios in healthy dogs and dogs with primary hypoadrenocorticism. J Vet Intern Med 2006;20(3):556-561
- **Willard MD, Refsal K, Thacker E.** Evaluation of plasma aldosterone concentrations before and after ACTH administration in clinically normal dogs and in dogs with various diseases. Am J Vet Res 1987;48(12):1713-1718
- **Goy-Thollot I, Decosne-Junot C, Bonnet JM.** Influence of aging on adrenal responsiveness in a population of eleven healthy beagles. Res Vet Sci 2007;82(2):195-201
- **Kemppainen RJ, Sartin JL, Peterson, ME.** Effects of single intravenously administered doses of dexamethasone on response to the adrenocorticotrophic hormone stimulation test in dogs. Am J Vet Res 1989;50(11):1914-1917

- **Churcher** RK, **Watson** ADJ, **Eaton** A. Suspected myelinolysis following rapid correction of hyponatremia in a dog. *J Am Anim Hosp Assoc* 1999;35(6):493-497
- **McCabe** MD, **Feldman** EC, **Lynn** RC, **Kass** PH. Subcutaneous administration of desoxycorticosterone pivalate for the treatment of canine hypoadrenocorticism. *J Am Anim Hosp Assoc* 1995;31(2):151-155
- **Cohn** LA. Glucocorticoid therapy. In: Ettinger SJ, Feldman EC, eds. *Textbook of veterinary internal medicine*. 6th ed. St. Louis, Mo: Elsevier, 2005;503-508
- **Paper** No. 2892, Scientific Journal Series, Minnesota Agricultural Experiment Station. Received for publication, September 2, 1952.