9221

ISTITUTO DELLA CLINICA MEDICA GENERALE E TERAPIA DELLA R. UNIVERSITA' DI PERUGIA
DIRETTORE: PROF. GIORGIO DOMINICI

Dott. ALDO MAGRINI
*Assistente*

# La diagnosi precoce della insufficienza cortico-surrenale

ESTRATTO DA «LE FORZE SANITARIE»
ANNO IX - N. 19 DEL 15 OTTOBRE 1940-XVIII

Miscellanea B
68

STABILIMENTO TIPOGRAFICO «EUROPA» - ROMA

ISTITUTO DELLA CLINICA MEDICA GENERALE E TERAPIA DELLA R. UNIVERSITA' DI PERUGIA
DIRETTORE: PROF. GIORGIO DOMINICI

Dott. ALDO MAGRINI
*Assistente*

# La diagnosi precoce della insufficienza cortico-surrenale

ESTRATTO DA «LE FORZE SANITARIE»
ANNO IX - N. 19 DEL 15 OTTOBRE 1940-XVIII

STABILIMENTO TIPOGRAFICO «EUROPA» - ROMA

I due aspetti classici della manifestazione della insufficienza surrenale sono rappresentati, è ben noto, dalla malattia di Addison e dalla insufficienza acuta; espressione, la prima, del progressivo distruggersi della compagine ghiandolare e segno di brusco arresto, la seconda, della funzione ghiandolare. Queste due espressioni estreme della turba ghiandolare, attirano facilmente l'attenzione del clinico e pur essendo relativamente rare, appaiono di facile diagnosi. La malattia di Addison, certamente, non è che l'epilogo di una lunga storia e non esistono, mi pare, ammalati che come gli addisoniani, presentino un quadro sintomatologico ed una sindrome bio-chimica più ricca. Non altrettanto agevole è la diagnostica di quelle forme fruste, larvate di insufficienza che talvolta costituiscono il primo gradino di una rapida evoluzione, e tal'altra possono simulare affezioni le più diverse ed essere causa di errori diagnostici le cui conseguenze non sempre possono essere rimediabili. L'organismo intaccato nelle funzioni delle sue surrenali, può lottare a lungo prima di cedere; ed appunto in questo periodo iniziale di reazione, prima che l'insufficienza ghiandolare abbia portato una turba considerevole nelle diverse funzioni, è interessante studiare e colpire la disfunzione con una diagnosi precocissima di certezza. Allorchè si attende l'apparire dei sintomi clinici caratteristici, possiamo dire di essere prossimi all'epilogo e non più in grado, in verità, di poter almeno rallentare in modo sensibile, con l'instaurazione di un trattamento efficace, la insufficienza corticale.

Non vi è dubbio che la clinica da sola non sia capace di raggiungere, nel caso dell'insufficienza surrenale, la necessaria e voluta precocità di diagnosi; se in questo caso vogliamo riportare la clinica stessa alla sua più alta funzione di rapidità nell'individuare il male, appare indispensabile la collaborazione se non addirittura la prevalenza del laboratorio. Si comprende agevolmente come la patologia funzionale della capsula surrenale abbia preso posizione importante da quando sono apparsi evidenti, al lume delle nuove acquisizioni, le turbe e gli squilibri funzionali che qualsiasi lesione della ghiandola porta nell'equilibrio biochimico, sempre ed assai prima del manifestarsi della sintomatologia clinica. Del resto poi, a parte la pigmentazione delle mucose e della pelle che sono manifestazioni di solito più tardive, tutti gli altri segni clinici subbiettivi ed obbiettivi, non riescono ad avere valore di certezza quando siano isolati, mentre allorchè acquistano un valore sintomatico, nella loro associazione, vuol dire che l'insufficienza corticale ha già sensibilmente progredito nel suo cammino.

Man mano che la sindrome umorale è stata messa in luce e studiata in tutte le sue alterazioni, la diagnosi dell'insufficienza surrenale è divenuta più agevole attraverso ai risultati ottenuti dal laboratorio. Qualunque possa essere la causa che ha colpito la corteccia surrenale nella sua funzionalità (tubercolosi, atrofia, lues, emorragie o necrosi focali, ecc.) esiste un periodo di latenza fra l'insediarsi della lesione e il comparire dei primi evidenti segni clinici.

Appunto in questo periodo deve essere posta diagnosi precoce sulla indicazione di qualche segno clinico isolato, più o meno appariscente, senza attendere che altri segni vengano a completare il quadro morboso assai più supposto che accertato. Si eviterà così l'instaurare di terapie blande, incerte e insufficienti se non addirittura dannose allorchè la sopravalutazione di qualche sintomo non abbia portato del tutto fuori strada la diagnosi.

Sino ad oggi si potevano, secondo me, dividere in tre tipi diversi gli accorgimenti suggeriti in ausilio della diagnostica precocissima dell'insufficienza surrenale; ad essi aggiungerò una quarta prova quale contributo personale derivante da osservazioni che fanno oggetto di uno studio già pubblicato in collaborazione con il collega Doneddu. Ed ecco intanto brevemente il contenuto delle prime tre prove:

1) l'accentuarsi dei segni e dei sintomi dell'insufficienza surrenale in seguito ad un periodo di diminuita somministrazione di cloruro di Na, o ad aumento di apporto di K;

2) determinazione della concentrazione del Na e del Cl nelle urine in seguito a regime standardizzato;

3) gli effetti della somministrazione di ormone corticale sulla sintomatologia clinica e sulla escrezione renale degli elettroliti.

Appare superfluo chiarire che nessuna di queste ricerche diagnostiche può essere qualificata come infallibile, ma cercherò appunto di precisare quale valore e quale importanza possa avere ciascuna di esse allorchè i risultati vengano interpretati con discernimento.

Non è possibile neppure accennare a quanto, in questi ultimi tempi, è stato acquisito con gli studi (iniziati dal VERZAR e dalla sua scuola) sul processo di fosforilazione nel ricambio dei lipidi e dei glicidi; tale processo sembra essere strettamente legato alla attività corticale e l'avvenire potrà darci, con tutta probabilità, qualche altro dato positivo bene utilizzabile anche dal punto di vista diagnostico.

La dimostrazione dei disturbi del metabolismo del Na nella insufficienza surrenale è stata rapidamente messa al servizio della diagnosi, nonostante che anche in altre condizioni morbose si possa avere un abbassamento del livello del sodio nel sangue; ma solamente nel caso della insufficienza surrenale può essere provocato un *deficit* di Na assai sensibile con una dieta povera o del tutto priva di cloruro di Na. In alcuni casi, senza arrivare al precipitare di una crisi addisoniana, anche soltanto dopo uno o due giorni di regime privo di cloruro di Na, si può avere una caduta del tasso di Na nel sangue; ma normalmente, in casi non troppo avanzati, è necessario un periodo di osservazione di 5-6 giorni. E' certo che il sodio del sangue (LOEB, ATCHELEY, ecc.) negli insufficienti surrenali decresce assai più rapidamente di quello che non avvenga, indipendentemente dai valori iniziali, in qualsiasi altra affezione morbosa in cui venga instaurata una dieta povera di cloruro di Na. D'altra parte nelle identiche condizioni di esperimento non si ritrovano mai alterazioni apprezzabili nel contenuto di elettroliti nel sangue negli individui a funzione corticale integra, in quanto entrano immediatamente in giuoco i meccanismi fisiologici di compenso alla deficiente introduzione. Qualche A. tende a sminuire notevolmente il valore di questo procedimento diagnostico, sopratutto perchè talvolta i reperti autopsici avrebbero messo in evidenza una lesione corticale senza che in vita, nonostante la prova della dieta di cloruro di Na, si fosse riusciti a dimostrare una qualsiasi alterazione nel contenuto degli elettroliti nel sangue. Nonostante attente ricerche bibliografiche non sono riuscito a trovare che un solo caso (di convincente osservazione) in cui alla autopsia (JOHNSON) fu trovata una atrofia della corteccia surrenale senza che in vita si fosse avuto alterazione sensibile del ricambio del Cl e del Na nel sangue, nonostante che per 21 giorni il paziente fosse stato sottoposto a dieta con soli gr. 1,5 *pro die* di cloruro di Na.

Voglio far osservare che anche in questo caso (come in qualche altro assai meno chiaro nella descrizione e nei dati) l'autopsia è avvenuta assai dopo la prova ed inoltre trattavasi di atrofia della corteccia e quindi di una lesione che si instaura lentamente e non è distruttiva; inoltre ancora la somministrazioe, sia pure prolungata nel tempo, di cloruro di Na è stata scarsa ma non mancante del tutto.

Quanto a coloro i quali (LILLIENTHAL, per esempio) sostengono la pericolosità di questa prova per la possibile provocazione di una crisi che potrebbe essere mortale, debbo dire che si basano su esempi di pazienti venuti a morte durante o poco dopo la prova, ma nei quali l'osservazione clinica prima e l'autopsia dopo, hanno parlato chiaramente per un evidente e già eclatante quadro di insufficienza surrenale. Non è davvero in questi casi che tale prova mi pare debba essere messa in atto per una diagnosi precoce! Del resto poi, qualora anche si arrivasse sino all'accenno di provocazione di una crisi, il ricercatore attento che avrà in costante e continua osservazione il paziente in tutti i dati del quadro (pressione, glicemia, escrezione renale, peso, ecc.) durante i giorni della prova avrà sempre a disposizione il mezzo agevole di intervenire con somministrazione per vena di soluzione di cloruro di Na, di glucosio e di estratto corticale, con effetto benefico d'assoluta immediatezza anche secondo la mia esperienza.

Il sottomettere il paziente ad un regime declorurato per 4-5 giorni è sufficiente a provocare negli stadi anche iniziali dell'insufficienza corticale uno squilibrio umorale. Questa prova, che da HARROP ha preso il nome, si traduce sostanzialmente in un aumento della riserva di potassio ed una diminuzione della riserva di sodio; soltanto nei casi già avanzati si possono riscontrare alterazioni nel ricambio glicidico nel senso di una ipoglicemia e talvolta anche la diminuzione della riserva alcalina e l'elevarsi del tasso ureico del sangue. Un individuo normale ad integra funzione surrenale, sottoposto alla prova di ipocloremia provocata di Harrop, non presenterà mai turbe evidenti umorali e tutt'al più ad una diminuzione del tasso di cloro non farà mai riscontro alcuna variazione nel contenuto in K e Na del sangue.

Lo studio della eliminazione del Cl e del Na nelle urine quale indicazione di uno squilibrio della funzione corticale può essere fatto attraverso la regolazione della dieta in due modi: variando la quantità del K introdotta con l'alimentazione oppure somministrando Cl e Na con particolari accorgimenti. Si tratti individui con supposta insufficienza corticale con diete povere di K (riducendo praticamente alla metà il quantitativo medio giornaliero di gr. 4 introdotto con normale alimentazione) per 4-5 giorni con aggiunta anche di piccole quantità di Na sotto forma di citrato di Na; a tali ammalati così trattati si dia improvvisamente del K in dose di 5-6 gr. nelle 24 ore e si vedrà, se realmente esiste insufficienza corticale, una forte eliminazione di Na e di Cl con aumento della diuresi in modo tale che si farà abbastanza nettamente negativo il bilancio sia dell'una che dell'altra sostanza. Si comprende inoltre che per la modificazione del sistema elettrolitico sanguigno nel senso di una caduta del Cl e del Na nel plasma ed in relazione quindi alla perdita di liquidi per l'aumento della diuresi, è facile aversi una diminuzione brusca del peso corporeo che anche nei casi non gravi può raggiungere, come io stesso ho potuto notare, anche uno o due kg. Qualora durante questa prova, che non reca turbe sensibili negli individui normali, sia necessario riportare rapidamente alla norma il sistema elettrolitico ematico, basterà iniettare intravena piccole quantità di ormone corticale unitamente ad una soluzione di circa 600-800 cc. di Na cl. 1 %, con 3-4 gr. di citrato di Na e con 50 gr. di glucosio.

Senza ricorrere al carico K, che è l'unica prova che può presentare degli inconvenienti allorchè il grado della insufficienza corticale sia avanzato, si è sempre in grado di porre una precoce diagnosi studiando la eliminazione del Cl e del Na nelle orine perchè nelle turbe corticali l'ammalato non è in condizioni, come lo è il sano, di accumulare nè l'una nè l'altra sostanza. L'individuo in osservazione dovrà essere tenuto alla dieta normale di vitto per tre giorni con aggiunta, per ogni giorno, di gr. 1 di Cl ione e di gr. 0,50 di Na ione; al secondo giorno soltanto la dieta dovrà essere arricchita in K nel senso di una somministrazione in più di gr. 0,030 per kg. di peso. L'apporto dei liquidi, libero per il primo giorno, comporterà invece solo 40 cc. per kg. di peso al secondo e 20 cc. al terzo giorno.

Si dovrà tenere conto, giorno per giorno, della quantità di urine escrete e della concentrazione in esse dei vari ioni; oltre che, si comprende, seguire le variazioni del tasso ematico del Na e del Cl, e del quoziente potassio-sodio che discende, nei casi di insufficienza, al disotto dei valori normali di 1,6-1,7. Quello però che l'esperienza ha mostrato essere un dato fondamentale e di più preciso significato diagnostico, è la concentrazione del cloro nelle urine del terzo giorno; allorchè i valori di tale concentrazione si aggirano intorno ai 200 mgr. % si può fortemente dubitare, anche attraverso questa sola prova, di essere in presenza di un *deficit* corticale; in individui sani di controllo non si troveranno valori che superino i 100-125 mgr. %. Minor valore avrà la portata della diuresi pur mettendola in rapporto con le minime quantità di liquidi ingeriti; tuttavia nel terzo giorno essa sarà assai spesso più notevole che negli individui sani di controllo.

Quasi tutti gli AA. sono d'accordo sul valore clinico di questi testi, primieramente studiati da AA. americani, ma devo ripetere che non altrettanto credono alla loro innocuità anche quando la prova consiste semplicemente nel fissare soltanto diete povere di cloruri. Qualche A. ritiene anche così possibile lo scatenarsi di gravi crisi di insufficienza surrenale; ma a parte il fatto, ripeto, che anche in questi casi tali crisi possono sempre facilmente essere dominate, resta ancora a vedere se nei casi portati come esempio non si trattasse di individui che già presentassero segni accentuati clinici e bio-chimici della insufficienza corticale stessa e nei quali, di conseguenza, dovesse apparire prudente instaurare qualche altra prova, come illustrerò in seguito, oppure agire per gradi nello stabilire il *quantum* delle diverse diete.

Il terzo procedimento consistente nella valutazione degli effetti della somministrazione di ormone corticale, implica un diligente ed accurato studio del metabolismo organico in tutta la sua estensione, e quindi non è generalmente e praticamente applicabile. Questa prova avrà valore di sicurezza con effetti facilmente valutabili anche con la semplice osservazione clinica della variazione dei sintomi, soltanto quando il quadro della insufficienza surrenale appare già notevolmente delineato.

Molti AA. hanno osservato effetti pronti, con estratto corticale, sulla pressione arteriosa, sui disturbi digestivi (anoressia, nausea, ecc.), sull'astenia, sulla cefalea provocata da aumento di sforzo muscolare, ecc.; ma tutta questa sintomatologia fa parte troppo spesso di quegli stati adinamici che seguono a periodi di rilassamento o ad infezioni banali anche superate senza alcun rilievo per poter essere riportata ad espressione sicura di una insufficienza surrenale non momentanea.

Individui stanchi rilassati nelle loro attività fisiche e

mentali, astenici e dimagriti per le cause più diverse, ritornano assai di frequente alle condizioni normali anche con un semplice periodo di riposo e l'influenza che può avere in essi la somministrazione di estratto corticale non può davvero assurgere, mi sembra, alla pretesa di una prova positiva di essere di fronte ad una insufficienza surrenale da lesioni già instaurate nella ghiandola anche se in stadi iniziali.

Per quanto riguarda, invece, gli effetti dell'ormone corticale sul ricambio del Cl e del Na, si può dire, sulla scorta delle ricerche ed osservazioni di numerosi AA., che occorrono invero forti dosi di cortina negli individui normali per provocare variazioni apprezzabili nella bilancia elettrolitica; mentre invece, è noto, sono sufficienti dosi relativamente piccole di ormone negli addisoniani per ottenere effetti assai evidenti. Si comprende come riesca assai difficile per non dire praticamente impossibile, fissare, fra questi due limiti estremi, le condizioni ottimali per poter cogliere assai precocemente le manifestazioni della insufficienza corticale. Ritengo pertanto che questa terza prova di accertamento diagnostico abbia scarso valore nei confronti della precocità di una diagnosi di sicurezza. Questo procedimento appare invece debba essere messo in atto per primo in tutti quei casi in cui il quadro clinico si dimostra già bene abbozzato e le alterazioni bio-chimiche già abbastanza chiare; in questi casi la regressione pressochè immediata dei sintomi con somministrazione di quantità relativamente scarse di cortina, costituirà un dato probativo in ausilio della diagnosi già primieramente delineata, anche se non riuscirà a dare una precisa indicazione del grado raggiunto dall'insufficienza surrenale e del potere di reazione dell'organismo.

Non mi intratterrò a lungo sulla quarta prova accennata, del tutto innocua, e che può dare, per mia esperienza, dei dati veramente utili nella diagnostica dell'iposurrenalismo corticale; si tratta dello studio del comportamento della curva glicemica dopo carico per via endovenosa di cloruro di Na in soluzione al 30 % ed in dose di 6-9 gr. Tale curva dei valori glicemici negli addisoniani conclamati (vedi pubblicazione di Magrini-Doneddu sulla rivista « Tubercolosi ») assume un aspetto caratteristico consistente in un modico aumento dei valori che perdura per 2-3 ore in maniera costante dopo un iniziale abbassamento evidente, specie nei casi più gravi, dopo 15 minuti dal carico di cloruro.

Per quanto riguarda il comportamento delle curve glicemiche nei normali nelle stesse condizioni di esperimento, non ho mai trovato alterazioni consimili o comunque confrontabili (Magrini: *Rapporti cloro-glicemici, ecc.* « Giornale di Clinica Medica », 1940). Negli addisoniani anche nei due-tre giorni seguenti al carico di cloruro, nonostante la normalizzazione della dieta e l'assenza di qualsiasi altra terapia, i valori del tasso glicemico a digiuno si mantengono in modo sensibile più alti di quanto non si potesse osservare prima del carico stesso. Si comprende come sia necessaria la premessa che il paziente non fosse sottoposto a terapia salina precedente e continuativa.

Negli stati di precoce insufficienza corticale non tanto potrà avere valore lo studio della curva glicemica dopo il carico di cloruro di Na (i cui caratteri peculiari sopra accennati, ripeto, appaiono tanto più netti quanto più avanzato è il grado della insufficienza ghiandolare), quanto, invece, l'osservazione dell'aumento del tasso di glucosio ematico a digiuno nei giorni seguenti la prova stessa. Appare indispensabile per una precisa indicazione, che i pazienti siano tenuti per un certo periodo di giorni, prima e dopo il carico, ad una dieta rigidamente costante e ad un regime il più possibile invariato di attività fisica. Negli individui normali sia dal punto di vista dell'attività corticale che del ricambio glicidico, non ho potuto notare come controllo, nessuna apprezzabile variazione nella glicemia neppure dopo sole 24 ore dal carico di cloruro di Na.

Pertanto ritengo questa prova, come potrà confermare una più numerosa osservazione di casi ed una maggiore esperienza, debba essere considerata come una delle prime ad essere messa in atto, data l'assoluta innocuità, la relativa facilità di ricerca, e specialmente in quei casi in cui, per diverse cause, si ritenga poco opportuno ricorrere subito alle altre prove sopra indicate.

Oggi che gli studi sperimentali e clinici relativi alla funzione della corteccia surrenale hanno permesso l'acquisizione di una notevole quantità di dati positivi, oggi che si conosce la ricchezza di sintomi della patologia funzionale della surrenale stessa; si devono comunque porre in atto tutti i mezzi a nostra disposizione per scoprire a tempo tutte le manifestazioni morbose della insufficienza ed essere in grado di instaurare assai precocemente un trattamento efficace. Lo studio delle turbe bio-chimiche non solo ci rivelerà la presenza del *deficit* funzionale dei surreni ma ci permetterà anche di giudicare il grado della deficienza e la capacità di difesa dei diversi meccanismi regolatori, indicandoci la via da seguire nella terapia, per ottenere effetti il più possibile positivi.

3.566

FD