

Morbo di Addison familiare¹

(Iposurrenalismo cronico « parzialmente compensato »
insorto in padre e figlio dopo l'influenza asiatica)

R. Toccafondi, A. Borghi

I casi di morbo di Addison familiare segnalati dalla letteratura sono in numero limitato e, specialmente nelle comunicazioni meno recenti, i dati relativi alla diagnosi esatta ed alla etiologia dell'affezione sono frequentemente insufficienti od incerti (2, 3, 14, 16, 18, 19, 21, 31) tanto che era stata posta in dubbio da Guttman la reale esistenza di un morbo di Addison familiare (22). Le segnalazioni recenti di casi familiari sicuramente documentati hanno nuovamente richiamato l'attenzione sulla possibile influenza di fattori genetici nell'insorgenza dell'iposurrenalismo cronico.² L'esame critico dei casi più attendibili permette infatti di formulare alcune importanti considerazioni di ordine genetico:

1. La malattia di Addison *conclamata* è presente in due o più soggetti della stessa generazione (4, 5, 10, 13, 15, 17, 23, 27, 28, 32, 34, 35) ad eccezione dei casi descritti da Brochner-Mortensen (due fratelli e due zii materni affetti) (11) e da Moehling (un uomo di 41 anni ed uno zio materno affetti) (30);

2. La malattia colpisce ambedue i sessi, anche in una stessa famiglia;

3. In tutti i casi controllati autopicamente, la lesione anatomopatologica è rappresentata da atrofia fibrosclerotica semplice bilaterale delle ghiandole surrenali.

Questi elementi fanno ritenere possibile una situazione di meiotopia surrenale con tendenza involutiva, trasmissibile in via ereditaria. L'eventuale gene (o geni) responsabile sarebbe sicuramente autosomico, dato che l'affezione non appare legata al sesso; e, secondo Weitz (38), si tratterebbe di un gene recessivo, dato che la malattia conclamata è presente in una sola generazione o almeno appare trasmessa da una genitura ai figli.

Lo studio dei casi predetti, anche di quelli meno documentati e pertanto considerati dubbi da alcuni AA., mette però in rilievo alcuni elementi che fanno sospet-

¹ Il lavoro spetta in parti uguali ai due autori. Il Direttore.

² Non possono essere qui considerati i casi di iperplasia surrenale congenita con « sindrome da perdita di sale » (33, 40) da MEAKIN e coll. classificati tra le insufficienze surrenali croniche familiari (27).

tare l'esistenza di un iposurrenalismo più o meno spiccato anche negli ascendenti e collaterali dei soggetti con morbo di Addison conclamato:

a) In diversi componenti della stessa famiglia è presente *iperpigmentazione cutanea*, in una (6) o più generazioni (4, 7, 9, 19, 31, 37). La melanodermia non è ovviamente un elemento sufficiente per formulare la diagnosi del morbo di Addison, ma potrebbe essere espressione di una insufficienza surrenale relativa, compensata attraverso una iperincrezione di ACTH (e quindi di ormone melanocitostimolante).

La comparsa o l'accentuazione della melanodermia in corso di gravidanza (6, 9, 19) sembra ugualmente indicare la esistenza di un iposurrenalismo latente, dato che il fisiologico impegno funzionale della corticosurrene durante la gestazione sarebbe possibile in questi casi solo mediante una notevole iperincrezione di ACTH (e di MSH);

b) nelle famiglie descritte sono frequentemente riscontrate astenia ed ipotensione;

c) Tra i familiari dei soggetti affetti si ha un notevole numero di decessi nella prima infanzia (17, 37), anche per malattie di scarso rilievo (9), fatto che può essere interpretato come espressione di iposurrenalismo latente;

d) Sono pure segnalate in queste famiglie numerose morti improvvise nell'infanzia, che potrebbero essere attribuite a crisi di iposurrenalismo acuto in soggetti predisposti.

Se queste interpretazioni sono estatte, e cioè se la melanodermia, l'ipotensione, l'astenia e la labilità di fronte alle infezioni sono sintomi di un iposurrenalismo più o meno latente, una insufficienza surrenale più o meno spiccata può osservarsi in due (4, 7, 31, 37), o tre generazioni (9). In questo caso l'eventuale gene responsabile sarebbe dominante, ma con espressibilità variabile, legata forse alla sistemazione di etero- o di omozigotismo (dominanza parziale, vedi Borghi) (8). Comunque, data la scarsità di dati sull'argomento, l'osservazione di due membri affetti in una stessa famiglia appare notevolmente interessante, anche perchè la malattia, con particolari caratteristiche, è *insorta nel padre e in uno dei suoi figli* dopo una affezione influenzale.

Casistica

V. ESPEDITO, di anni 52.

Anamnesi familiare: negativa, ma tuttavia il padre e diversi ascendenti e collaterali sono di carnagione assai scura.

Anamnesi personale: nato a termine da parto eutocico, i primi atti fisiologici sono stati nei limiti della norma. Coniugato a 22 anni con donna sana, ha avuto 5 figli (4 femmine ed 1 maschio), tutti con iperpigmentazione cutanea fin dai primi anni di vita. Ha prestato servizio militare in Africa Orientale durante il conflitto etiopico e la seconda guerra mondiale e quindi è stato prigioniero nel Kenia ed in Inghilterra.

Appendicectomia a 23 anni. A 29 anni, durante la sua permanenza in Africa, contrasse malaria perdurata per circa 4 anni nonostante le cure praticate. A 32 anni contrasse infezione luetica, per la quale fu ben curato con vari cicli di arsenomenzoli e mercuriali.

A 50 anni, nel 1957, fu colpito dalla pandemia influenzale detta « asiatica » ed il decorso della malattia fu particolarmente serio e prolungato. Durante la convalescenza com-

parve astenia, anoressia spiccata con vivo senso di sete e sensazioni generali di malessere. Da allora il p. ha accusato una serie di disturbi, rappresentati da astenia fisica sessuale ed intellettuale, con depressione psichica, insonnia, eretismo, talvolta dolori epigastrici ed addominali diffusi con conati di vomito e crampi notturni alle sura.

Il paziente ha inoltre notato una netta accentuazione del colorito bruno olivastro della cute, già presente costituzionalmente, che è particolarmente evidente ai genitali, alla cicatrice chirurgica addominale alle areole mammarie ed alle pliche palmari delle mani. La pressione arteriosa è stata ripetutamente riscontrata sui 105/65 mm.

La sintomatologia è andata lentamente ma progressivamente aggravandosi nonostante le diverse terapie praticate, compresa quella a base di estratti surrenali e di DOCA.

Esame obiettivo: Soggetto brevilineo, apparentemente in buone condizioni di nutrizione; muscolatura tonica e trofica. La cute delle regioni esposte presenta una colorazione bruno-fuliginosa. È presente anche una netta iperpigmentazione a carico della linea alba, della cicatrice operatoria addominale e dei genitali esterni.

Niente di notevole a carico dei vari organi, ad eccezione di una modesta tumefazione epatica e di dolenzia provocata all'epigastrio e nel punto colecistico.

Polso ritmico, ampio, di frequenza 76. La pressione arteriosa, ripetutamente controllata, oscilla tra i 150/90 e i 140/80 mm: si deve però ricordare la terapia precedentemente praticata, a base di estratti surrenali e di DOCA.

Esami di laboratorio: Glicemia gm 0,75%; azotemia gm 0,33%; colesterolemia mg 213%. Proteine totali gm 7,04%, albumine gm 4,42% e globuline gm 2,62%. Timolo 6,2 U.M.; Ucko negativa; Rosso colloidale = O. R.W. = negativa anche dopo riattivazione. Potassiemia mg 18,1%; natremia mg 306%. La prova da carico idrico è negativa.

Esami ormonali: 17-chetosteroidi urinari (in condizioni basali) = mg 11,2; 8,1; 7,3 nelle 24 ore; 17-idrossicorticosteroidi urinari (in condizioni basali) = mg 1,7; 3,2; 3,7 nelle 24 ore.

Esami radiologici: Cranio: teca di spessore normale, regolari le formazioni della base ed in particolare la sella turcica; velatura del seno frontale sinistro e della parte mediale del destro; i contorni superiori sono sfumati (sinusite frontale).

Torace: nessun reperto patologico.

Logge lombari: non si notano deposizioni calcifiche a carico delle ghiandole surrenali. Modeste alterazioni artrosiche a carico della colonna lombare.

La prova di stimolazione surrenale eseguita con ACTH (REACTIN, 20 U.I. al giorno per 3 giorni) non ha determinato modificazioni significative dei livelli urinari dei 17-chetosteroidi e dei 17-idrossicorticosteroidi (vedi figura 1).

Il paziente è stato trattato con prednisone, DOCA e vitamina C. Le condizioni generali sono notevolmente migliorate: la melanodermia si è decisamente attenuata insieme a tutta la rimanente sintomatologia esclusa l'astenia sessuale che in parte ancora permane. A distanza di un anno il paziente appare in condizioni di buon equilibrio.

V. VINCENZO, di anni 21.

Anamnesi familiare: padre affetto da m. di Addison (vedi caso precedente); madre vivente e sana. 4 sorelle in buona salute, tutte con iperpigmentazione cutanea, come diversi ascendenti e collaterali del ramo paterno.

Anamnesi personale: Nato a termine di terza gravidanza normalmente condotta. Allattamento materno, primi atti fisiologici nei limiti della norma.

Non ricorda malattie degne di nota. Tonsillectomizzato a 14 anni per ipertrofia tonsillare. Abile incondizionatamente al servizio militare.

Nel 1957, all'età di 19 anni, fu colpito dalla pandemia influenzale detta « asiatica ». Il decorso della malattia fu particolarmente grave anche se di breve durata. Ne residuarono

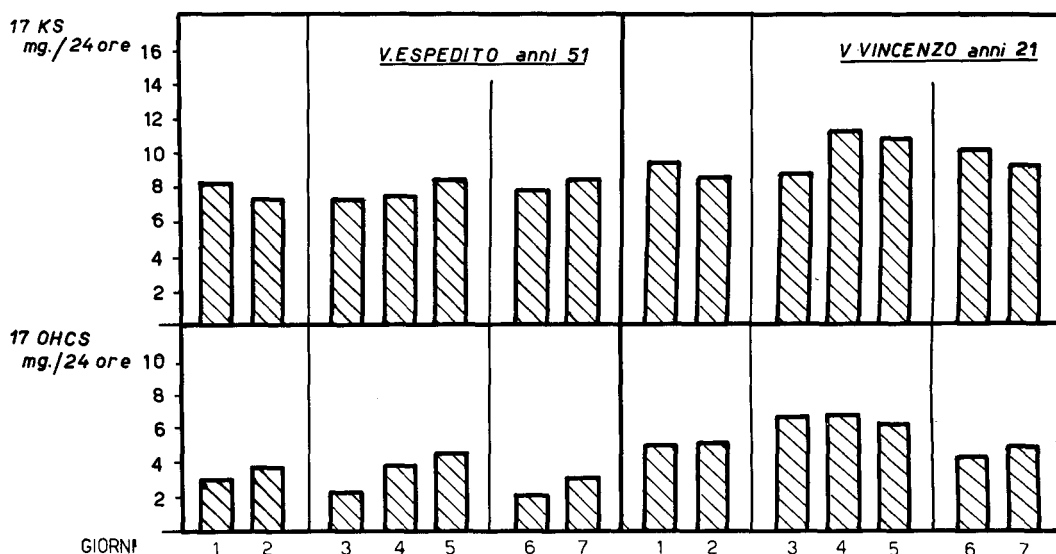


Fig. 1

peraltro grave astenia ed inappetenza, per cui fu necessario un mese di convalescenza prima di riprendere il lavoro.

Da quel momento il paziente continua a lamentare astenia fisica, psichica e sessuale, anoressia, senso di malessere generale, rachialgie lombosacrali e dimagrimento progressivo. Presenta frequentemente cefalea temporofrontale ed episodi lipotimici, accompagnati da vertigini, della durata di pochi secondi.

Il p. ha inoltre notato una accentuazione del colorito della cute, già scura fin dai primi anni di vita, che ha assunto una colorazione grigio-bruna particolarmente spiccata nelle regioni scoperte, alle areole mammarie ed ai genitali esterni. Si notano inoltre numerose chiazze ardesiache sulla mucosa delle labbra e delle gengive.

Ha avuto negli ultimi anni due incidenti stradali di lievissima entità, derivandone tuttavia una reazione emozionale intensissima, di cui restano tuttora incubi notturni.

Esame obiettivo: Normotipo in buone condizioni di nutrizione. La cute presenta una colorazione brunoardesiaca diffusa, più accentuata al volto ed alle mani, alle ginocchia, ai gomiti, alle areole mammarie ed ai genitali esterni. Inoltre sulla mucosa delle guance e delle labbra sono evidenti numerose chiazze brunoardesiache.

Non si mettono in rilievo alterazioni di rilievo a carico dei vari organi ed apparati, ad esclusione di una discreta tumefazione del fegato e di una dolorabilità addominale diffusa. La pressione arteriosa oscilla tra 120/65 e 130/65 mm.

Esami di laboratorio: Glicemia gm 0,70%; azotemia gm 0,28%, colesterolemia mg 132%. Proteine totali g 7,23%; albumine g 5,08% e globuline g 2,15%. Timolo 9 U.M.; rosso colloidale 3; Ucko — + + — —.

Natremia mg 308%; potassemia mg 17,5%.

La reazione di Wassermann è negativa.



Fig. 2

Esami ormonali: 17-chetosteroidi urinari (in condizioni basali) mg 8,2-9,4 nelle 24 ore; 17-idrossicorticoidi (in condizioni basali) mg 4,8-5,2 nelle 24 ore.

La prova di stimolazione surrenale, eseguita con ACTH (REACTIN, 20 U.I. al giorno, per 3 giorni), ha determinato solo una scarsa risposta dei 17-idrossicorticosteroidi e nessuna risposta dei 17-chetosteroidi (vedi fig. 1).

Esami radiologici: Un esame diretto delle logge renali non mette in evidenza calcificazioni in sede surrenale. L'esame del torace evidenzia una lieve velatura dell'apice destro, riferibile a lieve corticopleurite progressiva. In corrispondenza dell'ilo dello stesso lato si ha una piccola immagine calcarea, mentre la trasparenza dei restanti campi polmonari è normale.

Il paziente è stato trattato con Prednisone, DOCA, vitamina C. La terapia è stata ottimamente tollerata, mentre la melanodermia e la restante sintomatologia si sono nettamente attenuate. A distanza di un anno il paziente gode ottima salute.

Discussione

In conclusione, sono descritti padre e figlio, che hanno presentato ambedue il quadro clinico pressochè completo dell'iposurrenalismo cronico (melanodermia, adinamia, astenia fisica e sessuale, turbe digestive con vomiti e crampi muscolari), insorto dopo una forma influenzale contratta nello stesso periodo.

Lo studio di questi due casi permette alcune considerazioni:

1. In mancanza di una indagine anatomopatologica, non è ovviamente possibile stabilire l'esatta natura delle lesioni anatomiche surrenali presenti nei nostri due pazienti. Peraltro, dato l'andamento relativamente benigno della forma morbosa e l'assenza di calcificazione in sede surrenale e di lesioni specifiche in atto in altre sedi, siamo portati ad escludere l'esistenza di alterazioni tubercolari a carico dei surreni. Appare invece probabile che nei due soggetti in esame si siano instaurate lesioni del tipo conosciuto come « fibrosclerosi semplice surrenale ». Questa interpretazione sembra convalidare dal fatto che la forma morbosa si è resa clinicamente manifesta dopo una infezione influenzale.

2. È noto da tempo che le virosi influenzali, come molte altre malattie tossinfettive, possono determinare un impegno anatomofunzionale del surrene. L'astenia, la adinamia e l'ipotensione che molto spesso conseguono alle forme influenzali, sono attribuibili a compromissione surrenalica. La scarsa risposta eosinopenica alla somministrazione di ACTH e la iperpotassiemia riscontrate in corso di influenza sembrano decisamente a favore di tale ipotesi (12).

In casi di eccezionale gravità si possono avere lesioni anatomiche importanti, che possono giungere fino alla surrenalite acuta emorragica (24, 25, 36, 39). Di regola peraltro l'« iposurrenalismo » post-influenzale regredisce spontaneamente con notevole rapidità. L'insorgenza di una malattia di Addison post-influenzale nei nostri due pazienti, fa ritenere che *la virosi abbia agito solo come fattore rilevante di una preesistente meiopragia surrenalica.*

Ogni aggressione tossi-infettiva determina una reazione iperfunzionale della cortecchia surrenale, alla quale corrisponde un ben preciso quadro istomorfologico ed istochimico. Peraltro, quando l'aggressione è troppo intensa o prolungata, oppure *la riserva funzionale della ghiandola è scarsa*, questa può andare incontro a scompenso funzionale ed in seguito ad alterazioni irreversibili delle sue strutture (20).

Siamo quindi propensi a ritenere, anche per quanto abbiamo sopra detto a proposito del significato della iperpigmentazione cutanea nei familiari degli addisoniani, considerata come espressione di iposurrenalismo latente, che la riserva funzionale surrenalica dei nostri due pazienti possa essere stata scarsa in precedenza, data la iperpigmentazione costituzionale, presente anche nei collaterali e negli ascendenti. Bisogna ammettere tuttavia che il tropismo del virus influenzale per la ghiandola surrenale abbia avuto nei nostri casi una importanza considerevole dato che i pazienti avevano in precedenza superato malattie importanti senza particolari difficoltà.

3. Per quanto è a nostra conoscenza, è la prima volta che la malattia di Addison viene riscontrata nel padre e in uno dei suoi figli. L'osservazione riveste un interesse notevole, poichè l'eventuale gene responsabile dell'iposurrenalismo potrebbe essere in questo caso *dominante*; anche perchè la iperpigmentazione cutanea, di cui abbiamo ripetutamente discusso il significato, era presente in almeno tre generazioni del ramo paterno.

Il particolare comportamento dei casi in esame e di altri della letteratura fa ritenere possa essere trasmessa in via genetica, come *carattere dominante semplice* una meiopragia anatomofunzionale della surrene, responsabile solamente di un iposurre-

nalismo « compensato » e quindi latente. Solo in alcuni casi, specialmente in seguito ad aggressioni tossi-infettive della più diversa natura (influenza nei nostri casi), si può avere uno scompenso conclamato.

4. È infine interessante rilevare che nei nostri pazienti, mentre gli esami ormonali ed ematochimici risultavano nei limiti della norma in condizioni basali, la stimolazione con ACTH non è stata seguita da una adeguata risposta dei 17-idrossicorticosteroidi e dei 17-chetosteroidi. I due casi rientrano pertanto nel gruppo recentemente individuato come *insufficienza surrenalica cronica parzialmente compensata*, caratterizzata appunto da una sintomatologia Addisoniana, di solito non completa, legata ad un deficit della riserva funzionale surrenalica ed evidenziabile solo con lo stimolo corticotropinico (1).

È nostra impressione che le forme di questo tipo siano oggi assai frequenti, anche perchè le migliorate possibilità diagnostiche e terapeutiche più difficilmente consentono che l'iposurrenalismo evolva verso lo scompenso totale e quindi verso il quadro classico dell'Addison. Anche i due casi descritti, del resto, erano stati sottoposti in epoca precoce a terapia sostitutiva, a cui può essere attribuita l'assenza di alcuni sintomi clinici (come l'ipotensione) e laboratoristici (elettroliti ematici nei limiti della norma, prova da carico idrico negativa).

RIASSUNTO

Dopo una rapida rassegna dei casi di morbo di Addison familiare riportati dalla letteratura, gli AA. descrivono due soggetti — padre e figlio — nei quali l'iposurrenalismo si è reso manifesto contemporaneamente, dopo una malattia infettiva (influenza « asiatica »).

I dati clinici portano a ritenere che la lesione surrenale sia rappresentata dalla c.d. « fibrosclerosi semplice ». La virosi influenzale sembra aver agito come fattore rivelante di una meioipragia surrenalica, dato che i due pazienti, come altri della famiglia, presentavano anche in precedenza una iperpigmentazione cutanea.

L'osservazione è interessante, perchè i due soggetti presentavano una forma Addisoniana « parzialmente compensata », caratterizzata da sintomatologia incompleta per deficit della riserva funzionale surrenalica, evidenziabile solo con lo stimolo corticotropinico (che rimane inefficiente).

È inoltre la prima volta che l'iposurrenalismo cronico viene segnalato nel padre ed in uno dei suoi figli.

ADDENDUM

Quando il presente lavoro era già stato steso, si è ricoverata nel nostro reparto la paziente V. Elena, di anni 23, rispettivamente figlia e sorella dei due soggetti descritti in precedenza.

La paziente, che fin dalla nascita ha presentato una colorazione scura della cute, non ricorda malattie particolari fino al 1957 quando anch'essa fu colpita dalla in-

fluenza « asiatica », che ebbe un decorso breve ma piuttosto severo. Dopo tale malattia la p. ha accusato astenia e scarso appetito (non ingravescenti) ed ha notato una evidente *accentuazione della colorazione bruna della pelle*, che ha assunto tonalità ardesiaca. Contemporaneamente si è avuto un aumento progressivo della pelosità, che ha assunto caratteri di vera ipertricosi a carico del volto e degli arti inferiori, della regione intermammaria e della linea alba infraombelicale.

Obiettivamente, oltre alla ipertricosi nelle sedi predette, si osserva una netta iperpigmentazione generalizzata della cute, particolarmente accentuata alle areole mammarie, ai genitali esterni ed in corrispondenza di una cicatrice, mentre sono presenti chiazze ardesiache sulla mucosa labiale e gengivale. La pressione arteriosa è sui 120/70 mmHg, il polso 72/m².

Gli esami emocromocitometrico, ematochimici (compresi gli elettroliti ed i corticosteroidi plasmatici) e radiologici non hanno messo in evidenza alcuna alterazione. Il metabolismo basale è +12%. Gli esami ormonali hanno dato invece i seguenti risultati:

Data	Trattamento	Escrezione urinaria		
		17-KS	DIA	17.OHCS
19 genn. '61		13.6	1.6	3.6
20 genn. '61		18.3	2.1	2.1
21 genn. '61	ACTH	32.1	5.6	8.2
22 genn. '61	20 U/di	31.4	4.9	7.9
23 genn. '61		26.4	4.6	8.2
24 genn. '61		10.4	1.4	1.9
25 genn. '61		18.9	1.9	2.5

deponendo quindi per una forma di *iperfunzione androgena surrenale di tipo chiaramente « acquisito »*, data la notevole escrezione urinaria di deidroisoandrosterone (11).

Tale disfunzione surrenalica si è resa clinicamente manifesta dopo che la p. fu colpita dalla stessa forma influenzale che ha determinato nel padre e nel fratello la comparsa della malattia di Addison. Che l'irsutismo possa comparire, od aggravarsi dopo una malattia infettiva è noto da tempo, sebbene non è chiaro come ciò avvenga; nel caso presente sembrerebbe che la virosi influenzale, verosimilmente responsabile della lesione surrenale nel padre e nel fratello abbia determinato od aggravato nella paziente alterazioni disenzimatiche particolari (blocco della 3 β -ol-deidrogenasi?), con conseguente produzione « preferenziale » di deidroisoandrosterone.

Una tale situazione può avere aggravato il *relativo* deficit di produzione di composto F da parte della corticosurrene, che per i motivi esposti in precedenza sarebbe costituzionalmente presente nei vari membri della famiglia in esame. Ciò può spie-

gare l'accentuazione della melanodermia, verificatasi contemporaneamente alla comparsa dell'irsutismo: infatti secondo Bierich e coll. (1) una melanodermia più o meno spiccata sarebbe presente in tutti i casi di iperplasia virilizzante del surrene e quindi in tutte le alterazioni disenzimatiche surrenali che determinano una difficoltata sintesi del composto F.

Bibliografia

1. ABU-HAYDAR N., ST. MARC J. Q., REDDY W. J., LAIDLAW J. C. e THORN G. W.: Adrenocortical insufficiency with normal basal levels of urinary 17-hydroxycorticosteroids. Diagnostic implications. *J. Clin. Endocrinol. & Metab.*, 18: 121, 1958.
2. ANDREWS F. W.: *St. Bartolomeus Hosp. Rep.*, 27: 109, 1891.
3. BELL-FLETSCHER: in *Ass. Med. J.*, pag. 1012, 1856 (citato da Lewin).
4. BERLIN R.: Addison's diseases: familial incidence and occurrence in association with pernicious anemia. *Acta Med. Scand.*, 144: 1, 1952.
5. BIE J.: Morbus Addisonii hos born: forekomst hos to søskende. *Nord. Med.*, 55: 193, 1956.
6. BITTORX H.: Die Pathologie der Nebennieren und des Morbus Addison. Breslau, 1907.
7. BOENHEIM F.: Ueber chronische benigne Hypofunktion der Nebennieren; Ein Beitrag zur Kenntniss der vegetativ-endocrinen Heredodegenation. *Klin. Wschr.*, 4: 1159, 1925.
8. BORGHINI A.: in Teodori U. e coll.: Problemi di genetica medica in campo endocrinologico. Atti del VII Congresso Nazionale della Società Italiana di Endocrinologia. Firenze, 1957.
9. BORGHINI G.: Morbo di Addison familiare. *Giorn. Clin. Med.*, 18: 587, 1937.
10. BRIGGS J. N., GOODWIN J. F. e WILSON A.: Addison's disease occurring in two brothers. *Brit. Med. J.*, 4698: 115, 1951.
11. BROCHNER-MORTENSEN K.: Familial occurrence of Addison's disease. *Acta Med. Scand.*, 156: 205, 1956.
12. COLUCCI, C. F., JACONO G. e VILLARI A.: Studio di alcuni aspetti della funzionalità corticosurrenale nel corso dell'influenza. *Folia endocrinol.*, 7: 455, 1954.
13. CRAIG J. M., SCHIFF L. H., e BOONE J. E.: Chronic moniliasis associated with Addison's disease. *Am. J. Dis. Child.*, 89: 669, 1955.
14. CROOM D. H.: Addisonism as a family disease. *Lancet*, 1: 603, 1909.
15. CURSCHMANN H.: Ueber familiären Morbus Addison und Addisonismus. *Wien. Med. Wschr.*, 90: 326, 1940.
16. ESPARGNE A.: in *Ann. Clin. Montpellier*, 4: 278, 1857 (citato da Levin).
17. FAHR T. e REICHE F.: Zur Brage des Morbus Addison. *Frankf. Ztschr. e. Path.*, 22: 231, 1919.
18. FEUERSTEIN E.: *Wien. Bl.*, 35, 1888 (citato da Lewin).
19. FLEMING R. A. e MILLER J.: A family with Addison's disease. *Brit. Med. J.*, 1: 1014, 1900.
20. GONZALO-SANZ L. M.: Resistencia inespecifica del organismo y lesiones cortico-suprarrenales. *Rev. Espan. Fisiol.*, 12: 33, 1956.
21. GREEN E. M.: Report of a case of Addison's disease. *Medical Rec.*, 61: 94, 1902.
22. GUTTMAN P. H.: Addison's disease. *Arch. Path.*, 10: 742, 1930.
23. HEWITT P. H.: Addison's disease occurring in sisters. *Brit. Med. J.*, 2: 1530, 1957.
24. KIEF H.: Morphologische Veränderungen der Nebennierenrinde bei Grippenpneumonie und ihre Funktionelle Bedeutung. *Zbl. Allg. Path.*, 87: 387, 1951.
25. KOVACS A.: Beiderseitige akute Nebenniersnblutung bei Influenza. *Frankf. Ztschr. f. Path.*, 38: 387, 1929.
26. LEWIN G.: Ueber Morbus Addisonii *Charité Annalen* 17: 536, 1892.
27. MEAKIN J. T., NELSON, D. H. e THORN, G. W.: Addison's disease in two brothers. *J. Clin. Endocrinol. & Metab.*, 19: 726, 1959.
28. MEDREI H. W.: (citato da Weitz).
29. MITCHELL R. G. e RHANEY K.: Congenital Adrenal Hypoplasia in siblings. *Lancet*, 1: 7071, 488, 1959.
30. MOEHLING R. C.: Addison's disease followed for nine years: case report with autopsy. *J. Clin. Endocrinol. & Metab.*, 7: 134, 1947.

31. MORABITO F.: Sul morbo di Addison e le sue forme fruste nell'infanzia. *Pediatrics*, 35: 966, 1927.
32. MOZZIGONACCI P., L'HIROUDEL J., GIRARD F. e ATTAL G.: Maladie d'Addison familiale avec insuffisance surrénale dissociée. *Sem. Hop.*, 36: 1529, 1960.
33. ROBERTS M. H. e BAEHREN P. F.: Adrenocortical insufficiency observed in three male infants in one family. *J. Med. Ass. Georgia*, 41: 299, 1952.
34. ROLLESTON H.: *The Endocrine organs in health and disease*. Oxford Univers. Press, New York, N. Y., 1936.
35. SMITH T. W. e HIGGINS A. R.: Addison's disease in two brothers with serum hepatitis in one. *Military Surgeon*, 110: 180, 1952.
36. STOEK O. e EPSTEIN E.: Ueber arterielle Gefassveränderungen bei Grippe. *Frankf. Ztschr. f. Path.*, 23: 163, 1920.
37. WAKEFIELD E. G. e SMITH E. F.: Addison's disease, superrenalopathies and sclerosis of the glands of internal secretion. Clinical reports and review of the literature. *Am. J. Med. Sci.*, 174: 342, 1927.
38. WEITZ K.: *Die Vererbung inneren Krankheiten*. Stuttgart, 1936.
39. WINTER E. S.: The suprarenales gland in influenza. *Brit. Med. J.*, 2: 629, 1918.
40. WOLFF S.: Female pseudohermaphroditism with adrenocortical failure in identical twins. *Arch. Dis. Child.*, 29: 132, 1954.
- (I) BIERICH J. R., BOHE E. e VOIGT K. D.: New aspects of the pathogenesis of the adrenogenital syndrome. *Acta endocrinol.*, 18: 512, 1955.
- (II) BROSTER L. R., PATTERSON J. e CAMBER B.: Adrenal pseudohermaphroditism. *Brit. Med. J.*, 4890: 1288, 1953.

RÉSUMÉ

Après avoir examiné tous les cas de maladie d'Addison familiale rappelés dans la littérature, les Auteurs décrivent deux sujets — le père et le fils — l'hyposurrénalisme desquels s'est montré contemporanément, à la suite d'une maladie infective (grippe « asiatique »).

Les résultats cliniques nous apportent à admettre que la lésion surrénale est représentée par « fibrosclérose simple ».

La grippe à notre avis a agi tel qu'un facteur qui révèle une méiopragie surrénale, étant donné que ces deux patients, ainsi que les autres

membres de la famille, présentaient par avance une hyperpigmentation de la peau.

Cette observation est intéressante car les deux sujets présentent une forme de maladie d'Addison « partiellement compensée », qui est caractérisée par une symptomatologie incomplète pour le déficit de la réserve fonctionnelle surrénale, qui est évident seulement avec une stimulation par la corticotrophine, qui reste insuffisant.

En plus, c'est la première fois que l'hyposurrénalisme chronique vient signalé soit chez le père que chez un de ses fils.

SUMMARY

Two familial cases (father and son) of Addison disease, occurred after « asian influenza », are reported.

Clinical data suggest that the pathological basis for adrenal insufficiency could be the so-called « simple fibrosclerosis » and that virus infection has acted as a precipitating factor of an underlying adrenal meyo-pragy, since both patients as well as other members of the same family have a hyperpigmented skin.

The two patients have shown a Addison syndrome « partially compensate » with incomplete symptomatology for lack of functional adrenal reserve which has been detected only by ACTH stimulation (which was inefficient).

As far as we know, this is the first report of a chronic hypercorticalism occurred in the father and one of his sons.

ZUSAMMENFASSUNG

Verf. geben zunächst einen raschen Überblick über die in der Literatur angeführten Fälle von familiärem Auftreten des M. Addison. Sodann beschreiben sie 2 Patienten — Vater und Sohn — bei denen die Nebennierenhypofunktion gleichzeitig nach einer Infektionskrankheit (« asiatische » Grippe) aufgetreten ist.

Die klinischen Daten lassen vermuten, dass die Läsion der Nebenniere in einer sogenannten « einfachen Fibrosklerose » besteht. Die Virus grippe scheint die Nebennierenunterfunktion ausgelöst zu haben, denn beide P. hatten —

wie auch andere Familienmitglieder — schon vorher eine hyperpigmentierte Haut.

Die Beobachtung ist deshalb interessant, weil die beiden P. eine « teilweise kompensierte » Form von M. Addison aufwiesen, dessen Symptomatologie wegen Mangel an funktioneller Reserve der Nebenniere unvollständig war und nur nach ACTH-Reiz, der jedoch wirkungslos blieb, deutlich wurde.

Es ist ausserdem das erste Mal, dass ein Fall von chronischer Nebennierenhypofunktion bei Vater und Sohn aufgeführt wird.