

Le inchieste dell'Internista: "Il feocromocitoma fantasma"

Stefano Giordanetti¹, Giancarlo Vallese², Giovanni Bertinieri¹

Abstract

A 58-year-old man presented with uncontrolled hypertension, elevated norepinephrine and dopamine but normal epinephrine levels. Computed tomography revealed a renal mass. The presence of a pheochromocytoma was excluded. Elevated catecholamines were finally diagnosed as due to sympathetic hyperactivity in the setting of obstructive sleep apnoea. Renal mass was treated as benign. The case will be presented as a detective-story, disclosing intriguing similarities between medical and police investigations.

Keywords: pheochromocytoma, pseudopheochromocytoma, catecholamine incretion, lipoma, obstructive sleep apnoea syndrome

Internal Medicine Investigations in: "The ghost Pheochromocytoma"
CMI 2011; 5(Suppl 2): 81-88

¹ Divisione di Medicina Interna, Ospedale degli Infermi, Biella

² Divisione di Pneumologia, Ospedale degli Infermi, Biella

INTRODUZIONE

Spesso l'indagine medica si dipana come un'indagine poliziesca e le procedure metodologiche possono rivelare analogie sorprendenti.

Seguiremo passo passo una di queste "indagini", leggendola secondo i registri della letteratura "gialla": non un caso clinico presentato in maniera classica, piuttosto un *divertissement* per addetti ai lavori con spunti di riflessione interessanti, non soltanto clinici.

IL CASO

HK, 58 anni, si rivolge al Dipartimento di Emergenza un pomeriggio di due anni fa: sanguina dal naso e l'epistassi sembra incontrollabile. L'ipertensione arteriosa, pure: 190/110 mmHg. La frequenza cardiaca è di 84 bpm, ritmo sinusale. Iperteso da anni, fin da quando frequentava la scuola media, era sempre riuscito a sfuggire ai controlli medici:

mai un esame più approfondito, la pressione misurata solo quando proprio non poteva farne a meno, farmaci neanche a parlarne... Questa volta però si era fatto incastrare. In tarda serata l'epistassi era sotto controllo, la pressione non ancora ed egli finì nel braccio uomini della Divisione di Medicina Interna: la faccenda era ingarbugliata, una brutta gatta da pelare... un caso per gli Internisti.

INDAGINI PRELIMINARI

Da un accurato interrogatorio emersero alcuni indizi interessanti:

- sovrappeso dall'età adolescenziale;
- pregresso intervento di ablazione di lipoma sottocutaneo al cuoio capelluto;
- nessuna terapia farmacologica;
- familiarità positiva per:
 - ipertensione arteriosa in età giovanile (padre, fratello, nonni, zii paterni);
 - lipomi sottocutanei;
- figli: nessuno.

Corresponding author
Dott. Stefano Giordanetti
stefano.giordanetti@teletu.it

Ai rilevamenti antropometrici e all'esame obiettivo rilevammo:

- altezza = 170 cm;
- peso = 90 kg;
- BMI = 31 (obesità I grado);
- circonferenza vita = 110 cm (*cut-off* secondo le linee guida NCEP ATP III: 102 cm);
- lipomi sottocutanei: dorsale e al cuoio capelluto.

Non occorre leggere lombrosiane negli anni di università per farci insospettire dalla familiarità...

Per la deformazione professionale degli Internisti, ci lasciamo subito solleticare dall'idea di avere per le mani un caso di ipertensione arteriosa secondaria, forse anche una qualche sindrome ereditaria.

L'INCHIESTA MUOVE I PRIMI PASSI

Siccome bisogna sempre procedere con metodo, per prima cosa indagammo il nostro paziente per eventuali danni d'organo dovuti all'ipertensione:

- nefropatia: creatininemia, azotemia, GFR calcolato, clearance della creatinina normali; proteinuria spot = 20 mg/dl (range di normalità < 20 mg/dl), proteinuria/24 h = 760 mg (range di normalità 0-195 mg);
- retinopatia: *fundus oculi* normale;
- cardiopatia ipertensiva: all'ecocolordoppler cardiaco viene evidenziata ipertrofia concentrica del ventricolo sinistro.

Non è superfluo ricordare che le indagini non vanno mai fatte "a tappeto", ma devono essere motivate da un'accurata valutazione preliminare. L'approccio "siete tutti sospettabili" fa perdere tempo e risorse e non porta da nessuna parte... e poi non è da Internisti seri.

L'ipertensione secondaria va sospettata in presenza di:

- ipertensione ad esordio giovanile e/o ic-tus precoce;
- familiarità per ipertensione arteriosa o accidente cerebrovascolare in giovane età (< 40 anni);
- ipertensione in pazienti con incidentaloma surrenalico;
- ipertensione di 2°-3° grado alla diagnosi o resistente a terapia multifarmacologica: 3 farmaci a dosaggio pieno, incluso un diuretico;
- ipertensione + ipokaliemia spontanea o provocata da diuretici.

Il nostro paziente presentava tre elementi sospetti: esordio giovanile, familiarità e una modesta ipokaliemia (Tabella I).

Procedemmo nell'indagine:

- ipertensione nefroparenchimale e nefrovascolare: escluse alla luce di eco-doppler delle arterie renali, ecotomografia dei reni ed esami di funzionalità renale nella norma;
- coartazione aortica: normale rapporto ABI (*Ankle-Brachial Index*) e normotrofia degli arti inferiori.

Restava da indagare l'ipertensione su base endocrina:

- iperaldosteronismo primitivo;
- sindrome di Cushing;
- feocromocitoma.

Partimmo con le indagini di screening:

- *Plasma Renin Activity* (PRA)/aldosterone sierico per escludere ipertensione da eccesso di mineralcorticoidi;
- calcemia, TSH (*Thyroid-Stimulating Hormone*).

I reperti risultarono nella norma.

Passammo alle indagini indicate in casi selezionati (anamnesi od obiettività sospette):

- metanefrine (1° scelta) o catecolamine urinarie/24 h per escludere ipertensione da feocromocitoma;
- testosterone o deidroepiandrosterone solfato (DHEA-s);
- test di Nugent (cortisolo sierico h 8 dopo desametasone 1 mg h 23) o cortisoluria/24

Parametro	Risultato	Valori normali
Potassiemia	3,40 mEq/l	3,50-5,10 mEq/l
Calcemia	4,7 mEq/l	4,3-5,1 mEq/l
Glicemia a digiuno	104 mg/dl	70-110 mg/dl
Colesterolo LDL	116 mg/dl	< 130 mg/dl
Colesterolo HDL	34 mg/dl	46-65 mg/dl
Insulinemia a digiuno	15,90 µU/ml	3,0-30 µU/ml
Paratormone	65,70 pg/ml	10-95 pg/ml
Calcitonina	65,90 pg/ml	10-95 pg/ml
S-cromogranina A	39,1 ng/ml	< 100 ng/ml

Tabella I
Profilo ematochimico del paziente

Il nostro paziente presentava danno d'organo renale e cardiopatia ipertensiva. Eravamo autorizzati a indagare un'ipertensione secondaria.

h per escludere ipertensione da eccesso di glucocorticoidi (Cushing).

Il sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAA) era normofunzionante:

- aldosterone sierico= 137 pg/ml (range di normalità 70-350 pg/ml);
- aldosterone urinario/24 h = 40,3 µg/24 h (range di normalità 3,0-33 µg/24 h);
- aldosterone urinario = 10,6 µg/l.

Il test di Nugent risultò negativo: la risposta alla soppressione con desametasone a basse dosi escludeva la produzione afinalistica di glucocorticoidi.

Dati interessanti emersero dal dosaggio delle catecolamine: il paziente presentava un'iperproduzione specificamente di dopamina e noradrenalina, mentre l'adrenalina era normale (Tabella II).

Gli elementi in nostro possesso ponevano il sospetto di feocromocitoma.

IL SOSPETTATO NUMERO UNO: IL FEOCROMOCITOMA

Il presunto feocromocitoma, come nel 50% dei casi, non mostrava la presentazione clinica tipica: ipertensione parossistica, da increzione/rilascio intermittenti di catecolamine, con crisi ipertensive (accompagnate da sudorazione, tachicardia, orripilazione, pallore da vasocostrizione) spesso innescate da traumi, farmaci (beta-bloccanti), tiramina (formaggi, vini rossi). Il paziente infatti presentava un quadro di ipertensione persistente, come da increzione/rilascio continui di catecolamine, capace di provocare desensibilizzazione/*downregulation* recettoriale.

La fisiologica increzione di catecolamine avviene nella midollare del surrene (rapporto adrenalina/noradrenalina pari a 8/2) e nelle cellule nervose dei gangli del sistema ortosimpatico (noradrenalina).

La produzione afinalistica può originare da tumori a sede midollare surrenalica (feocromocitomi propriamente detti), con

Parametro	Risultato	Valori normali
Catecolamine urinarie/24 h		
Adrenalina	9,5 µg	2-25 µg
Noradrenalina	215,5 µg	15-86 µg
Dopamina	604,2 µg	250-504 µg
Metanefrina	114,5 µg	74-297 µg
Normetanefrina	537,4 µg	105-354 µg
Catecolamine plasmatiche		
Adrenalina	32 pg/ml	20-190 pg/ml
Noradrenalina	1.311 pg/ml	70-480 pg/ml

incremento più marcato a carico della produzione di noradrenalina che si avvicina ai livelli dell'adrenalina oppure da feocromocitomi extrasurrenalici (paragangliomi), più frequentemente nei gangli dell'ortosimpatico, a prevalente produzione di noradrenalina, con o senza dopamina. Con le eccezioni di: tumori surreno-midollari con produzione di noradrenalina nettamente superiore all'adrenalina, tumori extrasurrenalici familiari secernenti adrenalina, tumori secernenti esclusivamente metaboliti delle catecolamine (dopamina, metanefrina, ecc.).

Le indagini si focalizzarono sulla localizzazione del ricercato:

- l'ecografia dell'addome rivelò steatosi epatica e reperti di normalità a carico di reni e surreni;
- l'ecografia della tiroide (un eccesso di zelo che non si rivelò vano) mise in luce uno struma multinodulare (normofunzionante);
- TAC addome (senza mdc iodato per scongiurare crisi adrenergiche nel sospetto di feocromocitoma): «I surreni conservano fisiologici profili e dimensioni. Al rene sinistro [...] lesione nodulare esofitica a margini netti di 19 mm con valori di densità solida».

Il caso si faceva intrigante: l'imaging negativa a carico dei surreni e la prevalenza di noradrenalina ci indirizzavano verso un feocromocitoma extrasurrenalico, mentre la familiarità per ipertensione giovanile e lipo-

Tabella II
Il dosaggio delle catecolamine

Tabella III
Le forme familiari di feocromocitoma. La diagnosi di conferma viene effettuata mediante un test genetico sul DNA dei leucociti circolanti. In caso di conferma diagnostica il paziente entra in follow-up quoad vitam e i consanguinei vengono studiati per una diagnosi precoce

Forme familiari	Gene
Von Hippel-Lindau	VHL
Neurofibromatosi tipo 1 (von Recklinghausen)	NF1
MEN II A (Sindrome Sipple)	RET
MEN II B	RET
Sindrome del feocromocitoma/paraganglioma (PGL)4	SDH B (della succino-deidrogenasi)
PGL3	SDH C
PGL1	DH D

VHL	Tipo 1	No feocromocitoma (+ tumori come tipo 2A-2B)
	Tipo 2C	Feocromocitoma a noradrenalina
	Tipo 2A-2B	Feocromocitoma a noradrenalina + <ul style="list-style-type: none"> tumori cellule cromaffini (pancreas) cisti/neoplasie renali emangioblastomi SNC/retina
NF1 (von Recklinghausen)	Feocromocitoma a noradrenalina (raro) + café-au-lait spots, neurofibromi	
	Paragangliomi più spesso parasimpatici non secernenti	
	Tipo B	Paraganglioma sporadico più frequentemente maligno/talora + carcinoma renale
SDH	Tipo C	Paraganglioma raro
	Tipo D	Paraganglioma sporadico
	MEN I No feocromocitoma (salvo citazioni "episodiche" in letteratura): iperPTH per adenomi paratiroidi, adenomi ipofisari, APUDomi insulari pancreas o apparato digerente, adenomi tiroide/surrene non funzionanti, lipomi sottocutanei/viscerali	
MEN	MEN II A (Sipple)	Feocromocitoma (più frequentemente adrenalina +/- noradrenalina) più frequentemente surrenalici, multipli, bilaterali, benigni + adenomi paratiroidi, carcinoma midollare tiroide
	MEN II B	Feocromocitoma (più frequentemente adrenalina +/- noradrenalina), più frequentemente surrenalici + neurinomi mucosi multipli, carcinoma midollare tiroide

Tabella IV

Classificazione delle forme sindromiche familiari. Come è possibile dedurre dalla Tabella e dalle informazioni cliniche, il paziente non soddisfa i criteri diagnostici per nessuna forma sindromica

PTH = paratormone;
SNC = sistema nervoso centrale

matosi ci autorizzava a sospettare una forma sindromica familiare.

Fu raccolta un'esauriva documentazione sulle forme familiari potenzialmente coinvolgenti un feocromocitoma (Tabella III), che presentano caratteristiche comuni: paziente spesso normoteso, feocromocitomi più frequentemente multipli, più spesso benigni, manifestazione d'esordio sovente diversa dal feocromocitoma, esordio giovanile.

Il nostro paziente sfuggiva a un inquadramento preciso: presentava alcuni elementi che sembravano aggregare in modo significativo, non sufficienti però a porre diagnosi di una specifica forma sindromica (Tabella IV).

Ci concentrammo sulla pista che ci restava da seguire: un feocromocitoma a localizza-

zione renale. Una pista affascinante: negli archivi rintracciammo solo cinque casi segnalati in letteratura come *case report*, tra il 1987 e il 2007.

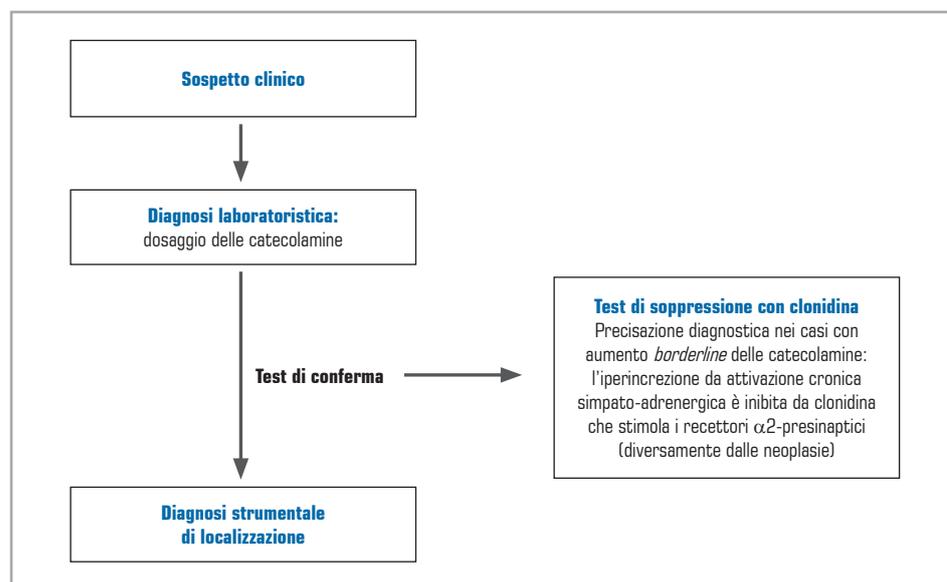
Ci bastò scambiarci un'occhiata: questa volta poteva scapparci la pubblicazione sulla rivista "giusta".

Bisognava ricorrere a strumenti diagnostici di secondo livello; ci rivolgemmo alla Scientifica per una scintigrafia con metaiodo-benzil-guanidina, specifica per localizzare tessuto secernente catecolamine.

Il referto fu una doccia fredda: «Non si evidenziano significative anomalie di concentrazione di tracciante in particolare in corrispondenza della regione surrenalica di sinistra».

Figura 1

Feocromocitoma: percorso diagnostico. Riconsiderando in modo critico i passi compiuti, ci rendemmo conto che mancava solo il test di soppressione con clonidina per escludere definitivamente l'ipotesi diagnostica di feocromocitoma



Sottotipo di pseudofeocromocitoma	Caratteristiche	Cause	
Sottotipo 1	Clinica suggestiva di feocromocitoma, catecolamine normali	Ipersensibilità adrenorecettori Ansia, iperventilazione Cause endocrine Tossici Metabolici Respiratoria Cardiovascolare Tossici	Sindrome carcinoide Tireotossicosi Instabilità vasomotoria menopausale Astinenza da alcol Astinenza da caffeina Astinenza da amfetamine Intossicazione acuta o cronica da piombo Porfiria acuta intermittente OSAS (apnee notturne) Ipertensione arteriosa iperadrenergica Cocaina Clozapina SSRI + IMAO Triciclici Fenossibenzamina Antiparkinsoniani
Sottotipo 2	Catecolamine elevate in assenza di feocromocitoma: clinica dubbia	Tumori adrenomedullari che mimano il feocromocitoma in TAC o RMN Incidentalomi surrenalici, adenomi o iperplasia nodulare con nodulo prominente, adenoma di Conn	
Sottotipo 3	Imaging compatibile con feocromocitoma, catecolamine normali: clinica negativa		

LE INDAGINI A UN PUNTO MORTO: LA POLIZIA BRANCOLA NEL BUIO

Ordinammo birra e panini al bar di fronte e passammo la notte a riconsiderare criticamente i passi compiuti; l'atmosfera era tesa: dove avevamo sbagliato?

Al punto in cui si era arrivati, non restava che l'ultimo test di conferma per escludere definitivamente l'ipotesi diagnostica di feocromocitoma: il test di soppressione con clonidina (Figura 1).

Come atteso, il test mostrò reperti di normale soppressione delle catecolamine plasmatiche in risposta alla clonidina, escludendo di fatto la produzione afinalistica.

La nebbia s'infittiva: il paziente presentava una iperincrezione di noradrenalina e in misura minore di dopamina; tuttavia non aveva un feocromocitoma; inoltre era presente una massa renale di natura da determinare.

L'INDAGINE A UN BIVIO

L'inchiesta si divise: da un lato dirimere quello che ormai poteva definirsi "il mistero del feocromocitoma fantasma", dall'altro indagare l'incidentaloma renale.

Nel frattempo il paziente era stato avviato a terapia antipertensiva, con normalizzazione dei valori pressori:

- calcio-antagonista (amlodipina 10 mg ore 8);
- alfa-litico (doxazosina 4 mg 1 cpr ore 20);
- sartano (telmisartan 80 mg 1 cpr ore 8).

Il monitoraggio pressorio ambulatoriale delle 24 evidenzia: «Valori medi sistoliche nei limiti di norma, valori sistoliche notturni superiori ai limiti, calo notturno fisiologico solo parzialmente conservato».

Scartata la possibilità di un feocromocitoma sfuggito alle indagini strumentali, l'ipotesi era un'iperincrezione di catecolamine secondaria.

A chiarirci le idee fu un'indagine condotta sul web, che delineò un identikit: il "pseudofeocromocitoma", distinto in 3 sottotipi, di cui il secondo, pseudofeocromocitoma propriamente detto, ricalcava in modo preciso il nostro caso (Tabella V).

I sospetti si concentrarono sulla forma secondaria alla sindrome delle apnee ostruttive notturne (OSAS).

L'indagine anamnestica più approfondita rivelò nel paziente un corteo sintomatologico fortemente sospetto per OSAS.

A questo punto l'autocritica fu inevitabile: forse eravamo stati superficiali nelle primissime fasi dell'inchiesta; mi ricordai degli anni di università, quando i professori più anziani

Tabella V

Pseudofeocromocitoma: tipi e caratteristiche. Modificato da [Hoy, 2004]

IMAO = inibitori delle mono-amino-ossidasi; OSAS = sindrome delle apnee ostruttive notturne; SSRI = Selective Serotonin Reuptake Inhibitors

non si stancavano di ripetere che l'80% della diagnosi scaturisce da un'anamnesi accurata, il 20% dall'esame obiettivo, il resto – bazzecole – dagli esami strumentali.

L'anamnesi avrebbe dovuto indagare la presenza di disturbi del sonno, non solo per via dell'obesità di I grado, ma soprattutto per l'elevato profilo di rischio cardiovascolare (età, sesso, obesità addominale, ipertensione). È nota infatti l'associazione della sindrome delle apnee notturne con l'ipertensione arteriosa nonché il suo ruolo di fattore indipendente di rischio cardiovascolare.

La OSAS è caratterizzata da un quadro di apnee ricorrenti da collasso inspiratorio delle vie aeree superiori nel sonno (ipotonia della muscolatura liscia) e rappresenta una complicanza frequente dell'obesità. Comporta un rischio cardiovascolare aumentato, associandosi significativamente a: ipertensione arteriosa, scompenso cardiaco, aritmie maligne (morte improvvisa).

Il meccanismo fisiopatologico alla base dell'associazione tra OSAS e aumentato rischio cardiovascolare spiega la possibile associazione di OSAS con il quadro clinico descritto come pseudofeocromocitoma (sottotipo 2): le apnee ricorrenti, determinando un'ipossia cronica intermittente (diversamente dall'ipossia cronica stabile che comporta l'instaurarsi di meccanismi di assuefazione delle risposte riflesse autonome), portano all'attivazione riflessa dell'ortosimpatico (mediatore: noradrenalina), dovuta anche allo stimolo indotto dai cosiddetti *arousal* (interruzioni del sonno non percepite dal paziente) con conseguente incremento della pressione arteriosa (e della sua variabilità) indipendente dal grado di obesità. Un analogo meccanismo comporta la disfunzione endoteliale e il vasospasmo sistemico e coronarico.

PSEUDOFEOCROMOCITOMA IN OSAS

L'attivazione del sistema nervoso ortosimpatico nell'OSAS comporta un incremento isolato di noradrenalina circolante, da ipercreazione nelle terminazioni simpatiche innervanti arterie e arteriole, con livelli di adrenalina normali.

Ne consegue un quadro di ipertensione resistente, che necessita dell'associazione di almeno tre farmaci antipertensivi.

La risorsa terapeutica specifica per l'OSAS risulta la *Continuous Positive Airways Pressu-*

re (CPAP) notturna. La risposta terapeutica, evidenziata in letteratura, si concretizza in: normalizzazione dei livelli sierici di catecolamine, miglioramento dei valori pressori, riduzione del rischio cardiovascolare.

Il paziente fu sottoposto a polisonnografia notturna che evidenziò un grave quadro di apnea ostruttiva, con valori superiori al *cut-off* diagnostico di 30 episodi/ora. Fu prescritta al paziente la CPAP notturna, con immediato beneficio soggettivo sulla qualità del sonno.

Finalmente i nodi venivano al pettine.

Il ramo dell'inchiesta sull'incidentaloma renale intanto procedeva: il caso fu valutato dallo specialista urologo che, dopo attento studio delle immagini TAC, concluse che la neoformazione renale avesse caratteristiche tomografiche di benignità, formulando l'ipotesi di un lipoma, verosimilmente confortato anche dalla anamnesi di lipomatosi. Lo specialista pose comunque indicazione a un approfondimento diagnostico mediante RMN.

I GUAI NON VENGONO MAI SOLI

Come spesso accade, quando le cose sembrano prendere la piega giusta, qualcosa si mette a girare storto. Solo nei film alla fine tutto quadra.

Il paziente, che nel questionario preliminare aveva negato di soffrire di claustrofobia, una volta dentro il tunnel della RMN fu colto da una crisi di panico e l'esame fu interrotto, suscitando nel collega radiologo considerazioni poco lusinghiere nei nostri confronti. Approfondimmo il problema. Ancora una volta, un'accurata indagine anamnestiche svelò il mistero, ma questa volta era tutto troppo imprevedibile per accusarci di superficialità: dall'infanzia del paziente emerse un vecchio incidente quasi dimenticato che aveva lasciato nel subconscio il terrore per gli oggetti incombenti sul volto.

E siccome i guai non vengono mai soli, il paziente, per lo stesso motivo, interruppe il trattamento con CPAP, che gli provocava crisi di panico non appena percepiva la presenza della maschera sul viso. Non ci fu verso di indurlo a ripensarci.

Fu un doppio brutto colpo: da un lato non avremmo potuto procedere ad ulteriori accertamenti sulla massa renale, dall'altro sfumava la possibilità di rivalutare, dopo congruo periodo di trattamento con CPAP notturna, il profilo delle metanefrine/cateco-

lamine, il quadro polisonnografico e il controllo pressorio al monitoraggio/24 ore.

L'indagato era ormai a piede libero: avevamo dovuto rilasciarlo per scadenza dei termini di degenza. Così, quando lo contattammo per programmare un ulteriore approfondimento questa volta proponendo una RMN con un'apparecchiatura "aperta", non ci fu verso: il soggetto ci negò la disponibilità. Era diventato uccel di bosco... "perso al follow-up" si dice, ma il senso è quello.

In un certo senso eravamo rimasti "fregati" a un passo dal coronamento dell'inchiesta: ci mancava solo, per così dire, di metterci il cappello, ma almeno ci rimase la soddisfazione di essere arrivati fin là, smascherando il sedicente feocromocitoma sulle cui tracce avevamo a lungo sudato. Ci rimase l'amaro in bocca per la misteriosa massa nel rene sinistro, ma non potevamo farci niente. A meno di contare su un ravvedimento del nostro paziente, che si decida a farsi vivo per completare gli accertamenti e magari accetti di ritentare con la CPAP. Dopotutto, mai disperare in questo mestiere: «Se dovesse cambiare idea, questo è il nostro biglietto da visita, sa dove trovarci...»

CONCLUSIONI

Dal punto di vista clinico si può concludere che:

- il nostro paziente presenta un quadro clinico multiforme che tuttavia non appare inquadrabile in un'entità sindromica definita. Risulta comunque verosimile l'ipotesi diagnostica di lipomatosi familiare;
- l'iperincretione di catecolamine è *in primis* ascrivibile all'OSAS, ma non è stato possibile procedere alla conferma diagnostica *ex juvantibus* dopo terapia con CPAP;
- la massa renale potrebbe effettivamente essere un lipoma: l'immagine TAC tuttavia non risulta dirimente e andrebbe eseguito approfondimento con RMN "aperta".

Il percorso diagnostico in medicina è simile a un'indagine di polizia. Gli approcci metodologici possono essere molteplici.

Vi è quello che potremmo chiamare ironicamente "Metodo RIS", fondato prevalentemente sul ricorso a esami strumentali

sofisticati e costosi; un approccio molto *à la page* negli ultimi decenni, sull'onda dell'entusiasmo per il progresso e le promesse della medicina strumentale.

Poi vi è il metodo "Sherlock Holmes", prevalentemente basato su percorsi di deduzione logica, che si fonda su flow-chart rigorosamente validate dalle evidenze, nelle cui maglie dovrebbe restare infine intrappolata la diagnosi, come in una ragnatela.

L'esperienza insegna che detti approcci possono spesso rivelarsi dispersivi (e dispendiosi in termini di tempo e risorse) o fuorvianti.

Infine esiste l'approccio che vanta radici nei tempi in cui la medicina, non ancora "ebbra" di tecnologia, non aveva la pretesa di comportarsi come una scienza esatta e il medico procedeva facendo affidamento sul buon senso (*common sense*) e l'empirismo, un po' per la limitatezza dei mezzi, un po' per la consapevolezza, che il tempo e l'esperienza non fanno che rafforzare, di trovarsi di fronte a persone, ciascuna diversa dall'altra, ciascuna con una sua storia, non soltanto clinica, ma anche umana, culturale. Senza dimenticare che la complessità della clinica è tale da non poterla ridurre al rigore di un algoritmo. Sarà banale, ma tocca ripetere che la diagnosi emerge per almeno l'80% da un accurato colloquio anamnestico; il paziente non è un "caso", bisogna saper parlare con lui: sono necessarie confidenza, pazienza, empatia, complicità, psicologia.

Potremmo chiamarlo il "metodo Maigret", che non a caso ci ricorda come non sempre l'impegno e il lavoro accurato siano coronati dal successo.

Fin qui le buone intenzioni, cui non sempre nella realtà del lavoro quotidiano si riesce ad attenersi. Così capita che in medicina un'indagine si risolva anche con un pizzico di fortuna, con l'aiuto del caso e spesso imparando dai propri errori. Nonostante tutto e nonostante i passi falsi dei "detective", alla fine quel che conta è il risultato.

È il metodo "Sarti Antonio, sergente"...

DISCLOSURE

Gli Autori dichiarano di non avere conflitti di interesse di natura finanziaria in merito ai temi trattati nel presente articolo.

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

- Das AM, Khayat R. Hypertension in obstructive sleep apnea: risk and therapy. *Exp Rev Cardiovasc Ther* 2009; 7: 619-26
- Goldstein DS, Eisenhofer G, Kopin IJ. Sources and significance of plasma levels of catechols and their metabolites in humans. *J Pharmacol Exp Therapeutics* 2003; 305: 800-11
- Grundy SM, Becker D, Clark LT, Cooper RS, Denke MA, Howard WJ et al. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. *Circulation* 2002; 106: 3143-421
- Hoy LJ, Emery M, Wedzicha JA, Davison AG, Chew SL, Monson JP et al. Obstructive sleep apnea presenting as pseudopheochromocytoma: a case report. *J Clin Endocr Metab* 2004; 89: 2033-8
- Makino S, Iwata M, Fujiwara M, Ike S, Tateyama H. A case of sleep apnea syndrome manifesting severe hypertension with high plasma norepinephrine levels. *Endocr J* 2006; 53: 363-9
- Morton AP. Potential pitfalls in the diagnosis of pheochromocytoma. *Med J Aust* 2005; 183: 279
- Yamamoto N, Maeda S, Mizoguchi Y. Malignant paraganglioma arising from the kidney. *Int J Clin Oncol* 2007; 12: 160-2