

UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA

Sede Amministrativa: Università degli Studi di Padova

Dipartimento di *Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolari*

---

SCUOLA DI DOTTORATO DI RICERCA IN : Scienze Mediche, Cliniche e Sperimentali  
INDIRIZZO : Metodologia Clinica, Scienze Endocrinologiche, Diabetologiche e Nefrologiche  
CICLO XXVIII

## **LA SOPRAVVIVENZA DEI PAZIENTI AFFETTI DA MORBO DI ADDISON IN ITALIA**

**Direttore della Scuola** : Ch.mo Prof. Gaetano Thiene

**Coordinatore d'indirizzo** : Ch.mo Prof. Roberto Vettor

**Supervisore** : Ch.mo Prof. Corrado Betterle

**Dottorando** : Dott.ssa Silvia Garelli



# Indice

	<b>Pagina</b>
<b>Riassunto ed Abstract</b>	5
<b>1. Introduzione</b>	9
1.1 Prevalenza	9
1.2 Aspetti clinici e diagnosi	10
1.3 Eziologia	11
1.4 Morbo di Addison autoimmune	15
1.5 Sindrome di Waterhouse-Friderichsen	21
1.6 Sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi	22
1.7 Patologie tumorali	22
1.8 Forme infettive	25
1.9 Forme geneticamente determinate	27
1.10 Terapia del MA	34
1.11 Sopravvivenza	36
<b>2. Scopo dello studio</b>	39
<b>3. Materiali e metodi</b>	41
3.1 Impostazione dell'indagine e rilevazione dei dati	41
3.2 Analisi statistica	42
<b>4. Risultati</b>	45
4.1 Analisi della casistica completa dei pazienti con MA: statistiche descrittive	45
4.2 Analisi della casistica completa dei pazienti con MA: analisi di sopravvivenza	54
4.3 Analisi della casistica dei soli pazienti che hanno completato il follow-up: statistica descrittiva	61

4.4 Analisi della casistica dei soli pazienti che hanno completato il follow-up: statistica descrittiva	68
<b>5. Discussione</b>	73
<b>6. Bibliografia</b>	79
<b>7. Appendice 1</b>	87
<b>8. Appendice 2</b>	89

## **Riassunto**

### **Introduzione**

La sopravvivenza dei pazienti affetti da Morbo di Addison (MA) è oggetto di dibattito in Letteratura e pochi studi hanno indagato il problema, fino ad oggi.

Abbiamo quindi deciso di valutare la sopravvivenza dei pazienti italiani con MA di differente eziologia.

### **Materiali e Metodi**

Abbiamo esaminato 1315 pazienti (58.6% femmine e 41.4% maschi) affetti da MA, seguiti ambulatorialmente presso le UO di Endocrinologia di vari Centri italiani, per un totale di 16983 anni di follow-up. Il 70.5% dei pazienti presenta un MA autoimmune (MAA), di cui 113 con SPA-1 (sottogruppo SPA-1) e 814 con MAA non SPA-1 correlato (MAA non SPA-1); il 29.5% è di natura non autoimmune, di cui 98 pazienti con MA post-tubercolare (MA-TBC), 50 con MA secondario a neoplasia (MA-Tu), 97 con MA congenito (MA-Ge) e 143 da altre cause (MA-Ac). Abbiamo analizzato età media alla diagnosi, durata del follow-up ed età media al termine del follow-up; la sopravvivenza è stata valutata applicando il metodo di Kaplan-Meier e la regressione di Cox. I risultati sono stati comparati con i dati della popolazione italiana (fonti ISTAT), correlati per età e sesso. Abbiamo eseguito anche un'analisi simile considerando solo i pazienti che hanno completato il follow-up (1006 soggetti).

### **Risultati**

L'età media di comparsa del MA per i pazienti SPA-1 è di  $16.1 \pm 13.8$  anni, con 15 decessi su 113 pazienti (13.3%) ad un'età media di  $32.5 \pm 18.4$  anni e una sopravvivenza stimata media (SSM) di  $40.4 \pm 5.8$  anni dopo la diagnosi; per i soggetti con MAA non-SPA-1 l'età di esordio è di  $35.7 \pm 14.4$  anni, con 18 decessi su 814 pazienti (2.2%) ad  $77.9 \pm 13.3$  anni e una SSM di  $56.1 \pm 3.8$  anni; per il gruppo MA-TBC l'età di comparsa del MA è di  $50.1 \pm 15.7$  anni, con 11 decessi su 98 casi (11.2%) a  $81.1 \pm 7.4$  anni, con una SSM di  $42.5 \pm 4.1$  anni; per il gruppo MA-Tu l'età del MA è di  $57.9 \pm 15.5$  anni, con 12 decessi su 50 casi (24%) a  $65.6 \pm 14.4$  anni e SSM di  $11.3 \pm 5.8$  anni; per il gruppo MA-Ge l'età di esordio del MA è di  $7.3 \pm 10$ , i decessi 4 su 97 soggetti (4.1%) a  $16.7 \pm 4.3$  anni con SSM di  $41.1 \pm 1.8$  anni; per il gruppo MA-Ac l'età di comparsa del MA è di  $43 \pm 19.5$ , i decessi 5

su 143 soggetti (3.5%) a  $55.2 \pm 40$  anni con SSM di  $44.4 \pm 1.8$  anni. Comparando la curva della sopravvivenza di ciascun sottogruppo di pazienti con MA con la popolazione italiana di riferimento, solo le curve dei pazienti con SPA-1 e MA-Tu sono risultate inferiori. Confrontando fra loro i singoli sottogruppi di pazienti, la sopravvivenza dei pazienti con MA-Tu risulta inferiore rispetto a quella di tutti gli altri pazienti ( $p < 0.001$ ), mentre quella dei soggetti con SPA-1 e MA-TBC appare inferiore al gruppo MAA non SPA-1 (rispettivamente  $p < 0.001$  e  $p = 0.01$ ); tutte le altre comparazioni risultano non significative. L'analisi di regressione di Cox, tenendo come sottogruppo di riferimento il MAA non-SPA-1, dimostra che vi è un aumentato rischio di mortalità nei sottogruppi SPA-1 (HR 4.38, IC 2.18-8.8;  $p < 0.001$ ), MA-TBC (HR 2.99, IC 1.39-6.44;  $p = 0.005$ ) e MA-Tu (HR 47.88, IC 21.07-108.81;  $p < 0.001$ ). L'analisi di sopravvivenza eseguita solo sui pazienti che hanno terminato il follow-up è risultata sostanzialmente analoga a quella della totalità dei pazienti.

### **Conclusioni**

La sopravvivenza dei pazienti con MA dipende strettamente dall'eziologia della malattia stessa: nei pazienti con SPA-1 e con MA neoplastico è infatti inferiore, rispetto sia agli altri gruppi che alla popolazione generale di riferimento. In tutti gli altri gruppi (autoimmuni non-SPA-1, MA post-tubercolare, MA congenito e MA da altre cause) la sopravvivenza è risultata invece comparabile a quella della popolazione italiana di pari età e sesso.

## Abstract

### Introduction

Survival of patients affected by Addison's Disease (AD) is controversial, because only few studies have been published so far.

We decided to evaluate survival of an Italian group of patients, affected by AD of various causes.

### Materials and Methods

We examined 1315 patients (58.6% females and 41.4% males) affected by AD, followed-by Endocrine Units all over Italy: the sum of follow-up years was 16983. 70.5% of patients has autoimmune AD (AAD), 113 with APS-1 and 814 with con AAD not APS-1 correlated (AAD not APS-1); 29.5% has non autoimmune AD, 98 of which with post-tuberculosis AD (TBC-AD), 50 with AD due to malignancy (Tu-AD), 97 with congenital AD (Ge-AD) and 143 with AD due to other causes (Ac-AD). We analyzed mean age of diagnosis, years of follow-up and mean age at the end of follow-up, survival was evaluated with Kaplan-Meier analysis and Cox regression. Results were correlated with Italian population data, correlated for sex and age (ISTAT register). We also performed a similar analysis considering only those patients who terminated the follow-up (1006 subjects).

### Results

In APS-1 patients, mean age of diagnosis is  $16.1 \pm 13.8$  years, with 15 deaths in 113 subjects (13.3%) at a mean age of  $32.5 \pm 18.4$  years and a mean estimated survival (MES) of  $40.4 \pm 5.8$  years; in MAA non APS-1, mean age of diagnosis is  $35.7 \pm 14.4$  years, with 18 deaths in 814 subjects (2.2%) at  $77.9 \pm 13.3$  years of age and a MES of  $56.1 \pm 3.8$  years; in TBC-AD, mean age of diagnosis is  $50.1 \pm 15.7$  years, with 11 deaths in 98 subjects (11.2%) at a mean age of  $81.1 \pm 7.4$  years and MES of  $42.5 \pm 4.1$  years; in Tu-AD, mean age of diagnosis is  $57.9 \pm 15.5$  years, with 12 deaths in 50 subjects (24%) at  $65.6 \pm 14.4$  years of age and a MES of  $11.3 \pm 5.8$  years; in Ge-AD, mean age of diagnosis is  $7.3 \pm 10$  years, with 4 deaths in 97 subjects (4.1%) at a mean age of  $16.7 \pm 4.3$  years and a MES of  $41.1 \pm 1.8$  years; in Ac-AD, mean age of diagnosis is  $43 \pm 19.5$  years, with 5 deaths in 143 subjects (3.5%) at a mean age of  $55.2 \pm 40$  years and a MES of  $44.4 \pm 1.8$  years.

Comparing mean estimated survival of each subgroup with Italian matched population, only APS-1 and Tu-AD appear lower. Comparing subgroups head to head, Tu-AD patients' survival is lower than all other groups ( $p < 0.001$ ), while survival of APS-1 and TBC-AD subgroups is lower than AAD non-APS-1 subgroups ( $p < 0.001$  and  $p = 0.01$ , respectively); all other comparisons are not statistically different. Cox regression analysis, referring to AAD non-APS-1 subgroup, demonstrate a higher risk of mortality in APS-1 (HR 4.38, CI 2.18-8.8;  $p < 0.001$ ), TBC-AD (HR 2.99, CI 1.39-6.44;  $p = 0.005$ ) and Tu-AD (HR 47.88, CI 21.07-108.81;  $p < 0.001$ ). Survival analysis performed only on those patients who completed the follow-up results similar to the previous analysis.

### **Conclusions**

AD patients survival depends on ethiology of AD: in APS-1 and Tu-AD patients survival is lower than other subgroups and to the matched Italian population. In all other groups (AAD non-APS-1, TBC-AD, congenital AD and Ac-AD), survival is not different from matched Italian population.



## 1. Introduzione

L'insufficienza surrenalica primitiva consiste nell'incapacità, da parte della corticale del surrene, di produrre una quantità sufficiente di ormoni glucocorticoidi e/o mineralcorticoidi (1). Tale disfunzione è causata da un insulto da cause diverse che colpisce direttamente le ghiandole surrenaliche, distinguendosi quindi dall'ipossurrenalismo secondario, causato dalla mancata produzione di ACTH da parte della ghiandola ipofisaria (2). Questa patologia fu descritta la prima volta da Thomas Addison nel 1855 (3), e nel 1856 l'ipossurrenalismo primitivo è stato definito Morbo di Addison (MA) (4).

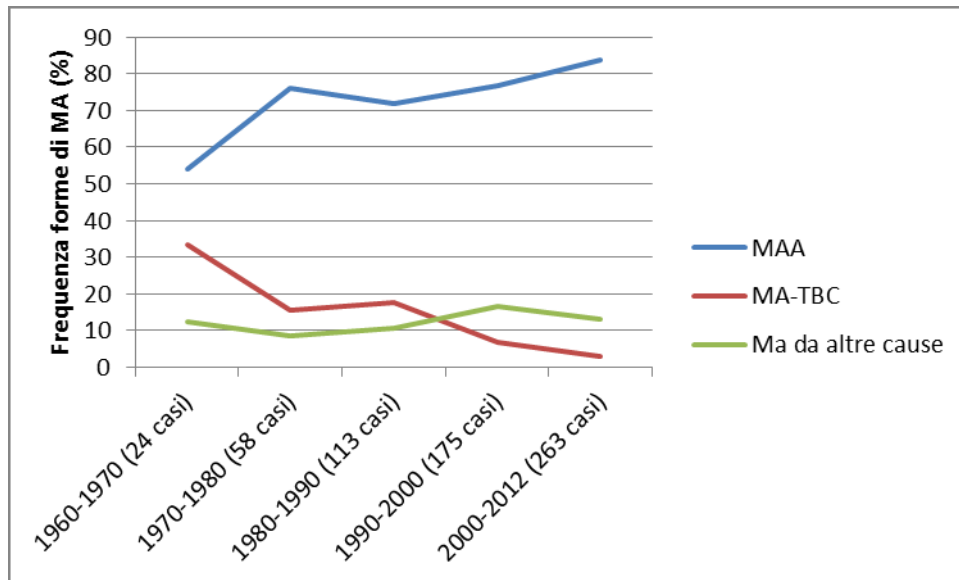
### *1.1 Prevalenza*

Il MA è una patologia rara, con una prevalenza fra 93-144 casi per milione di abitanti nelle popolazioni caucasiche (5; 6) ed un'incidenza variabile dal 4.7 al 6.2 per milione di abitanti per anno (7) secondo gli studi più recenti, in aumento rispetto alle casistiche precedenti. Molto più comune è l'ipossurrenalismo secondario, dovuto soprattutto a tumori ipotalamo-ipofisari (prevalenza 125-280 casi per milione): se la prevalenza totale dell'ipossurrenalismo è di 5 casi ogni 10000 abitanti, di questi uno sarà affetto da MA autoimmune, uno da MA di origine genetica e tre da ipossurrenalismo centrale (8).

Anche l'eziologia del MA è andata modificandosi nel tempo: in passato la causa più comune era quella tubercolare, come descritto negli anni '30 da Gutman (su 566 soggetti con MA, il 70% aveva una forma post-tubercolare, MA-TBC) (9). Successivamente la prevalenza del MA-TBC è andata riducendosi, concordemente con il calo dell'infezione tubercolare nei Paesi industrializzati: raggiunse il 31% in Inghilterra (10) ed il 17% in Danimarca (11). Attualmente, su una casistica 633 pazienti seguiti dal nostro Centro, solo il 9% dei casi presenta un MA-TBC (12). Di contro, è progressivamente aumentata la prevalenza di MA di origine autoimmune (MAA), passando dal 44% al 90% di tutti i casi (12; 1). Confrontando diverse casistiche, attualmente si può stimare che, nei Paesi industrializzati, il MAA rappresenti il 75-80% dei casi, il MA-TBC il 10-15% e il restante 5-10% sia causato da patologie più rare. Come detto, l'incidenza totale del MA è aumentata nelle ultime decadi del secolo scorso, facendo pensare che tale aumento sia da ricondursi principalmente alle

forme autoimmuni (**Fig. 1.1**) (**13**).

**Figura 1.1.** Variazione dell'incidenza delle varie forme di MA in Italia negli ultimi cinquant'anni (Modificata da **13**).



MAA= MA Autoimmune; MA-TBC= MA post-tubercolare.

Per quanto riguarda l'età pediatrica, la distribuzione eziologica è differente, con una netta prevalenza delle forme genetiche. Nel 2005 Perry et al. pubblicarono una survey su 104 bambini canadesi con MA, in cui l'82% dei casi era su base genetica, e in particolare il 70% da deficit di 21-idrossilasi, il 2% da deficit di 3-beta-idrossisteroidodeidrogenasi, il 4% erano casi di adrenoleucodistrofia, il restante 6% da altre forme genetiche rare; le forme autoimmuni ammontavano al 12.7% (4,9% SPA di tipo 1 e 7,8% SPA di tipo 2), infine il 6% era idiopatico (**14**).

### *1.2 Aspetti clinici e diagnosi*

Il MA si presenta clinicamente con segni e sintomi secondari al deficit di glucocorticoidi e mineralcorticoidi (**1, 15**).

Nelle forme croniche la clinica può essere molto sfumata e aspecifica: astenia, calo ponderale, anoressia, vertigini da ipotensione ortostatica, vaghe addominalgie, nausea, mancato accrescimento nel bambino, iperpigmentazione di cute e mucose (per l'aumento della secrezione di pro-opiomelanocortina, precursore dell'ACTH e dell'MSH); agli esami di laboratorio possono emergere iponatremia e iperpotassemia,

meno di frequente ipercalcemia ed ipoglicemia (quest'ultima più frequentemente nel bambino e nelle forme secondarie), anemia normocitica, aumento del TSH. Nelle donne può esserci perdita del pelo pubico e ascellare, secondario alla mancata produzione di androgeni surrenalici.

Quando, invece, la presentazione è acuta, il quadro clinico è più marcato e, se non riconosciuto e trattato prontamente, potenzialmente letale: astenia importante, episodi sincopali ipotensivi, dolore addominale, nausea e vomito (il quadro può essere scambiato per addome acuto), dolore dorsale, alterazione dello stato di coscienza (dallo stato confusionale, al delirio allo stato comatoso); la disionemia risulta in tali casi molto marcata e manca la pigmentazione tipica delle forme croniche.

La diagnosi di MA si basa sul riscontro di bassi livelli mattutini delle h8 di cortisolo plasmatico (<140 nmol/L, pari a 5 mcg/dL) e valori di ACTH plasmatico almeno 2 volte superiori al limite superiore di norma. Per conferma, va poi eseguito un test di stimolo alla corticotropina, o test all'ACTH, considerato il gold standard per la diagnosi di MA: consiste nella somministrazione in bolo endovena di una macrodose di tetracosactide (Synacthen 250 mcg), un peptide sintetico formato dai primi 24 aminoacidi dell'ACTH in grado di stimolare il recettore periferico, ; si dosa quindi la cortisolemia dopo 30 e 60 minuti e viene considerato diagnostico un picco <500 nmol/L (18 mcg/dL). L'ACTH test a microdosi (Synacthen 1 mcg) non fornisce miglior accuratezza rispetto a quello a dosi standard, mentre è superiore nelle forme secondarie di iposurrenalismo. Poiché la crisi surrenalica pone a rischio la vita del paziente, la terapia steroidea non deve essere ritardata per l'esecuzione di tali test, che potranno essere eseguiti in un secondo momento, una volta risolta la fase acuta (1).

### *1.3 Eziologia*

Il MA può avere molteplici cause, più o meno comuni, ad insorgenza tipicamente acuta o cronica: la modalità di insorgenza non è però un criterio discriminante nella diagnosi eziologica del MA, poiché spesso le forme croniche vengono misconosciute per anni e la diagnosi viene posta solo in caso di insufficienza surrenalica acuta (o crisi surrenalica), una condizione potenzialmente letale (16). Possiamo quindi suddividere le diverse forme di MA in (1, 13):

1. **Forme autoimmuni (MAA):** MA in forma isolata o nel quadro di una sindrome poliendocrina autoimmune (SPA) di tipo 1 (legata a mutazioni del gene *AIRE*), tipo 2 o tipo 4, a seconda della genetica e delle patologie

associate.

2. **Patologie infiltrative o da danno di entrambi i surreni:** a loro volta suddivise in:

**a. Infezione tubercolare**

**b. Altre infezioni:** micosi (istoplasmosi, candidiasi, blastomicosi, paracoccidioidomicosi (Sud-America), criptococcosi), lue, tripanosomiasi, infezioni virali (HIV, Herpes simplex virus, Citomegalovirus).

**c. Sindromi trombo-emorragiche:** forme settiche (come la sindrome di Waterhouse-Friderichsen), sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi (APLS), iatrogena (anticoagulanti), traumi, LES, panarterite nodosa.

**d. Tumori primitivi o metastatici:** linfoma (morbo di Hodgkin, linfomi non-Hodgkin), secondarietà di melanoma, tumore del polmone, della mammella, del colon; sindrome POEMS (polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, gammopatia monoclonale, alterazioni cutanee).

**e. Disordini infiltrativi:** amiloidosi, emocromatosi, sarcoidosi.

**f. Surrenalectomia bilaterale:** per patologie benigne come Sindrome di Cushing non responsiva a terapia medica o feocromocitoma bilaterale.

3. **Forme geneticamente determinate:**

**I. Sindrome adrenogenitale o iperplasia surrenalica congenita (SAG):** dovuta a diversi possibili deficit enzimatici nella steroidogenesi surrenalica (il più comune è il deficit di 21-idrossilasi).

**II. Ipoplasia surrenalica congenita:** da varie mutazioni genetiche.

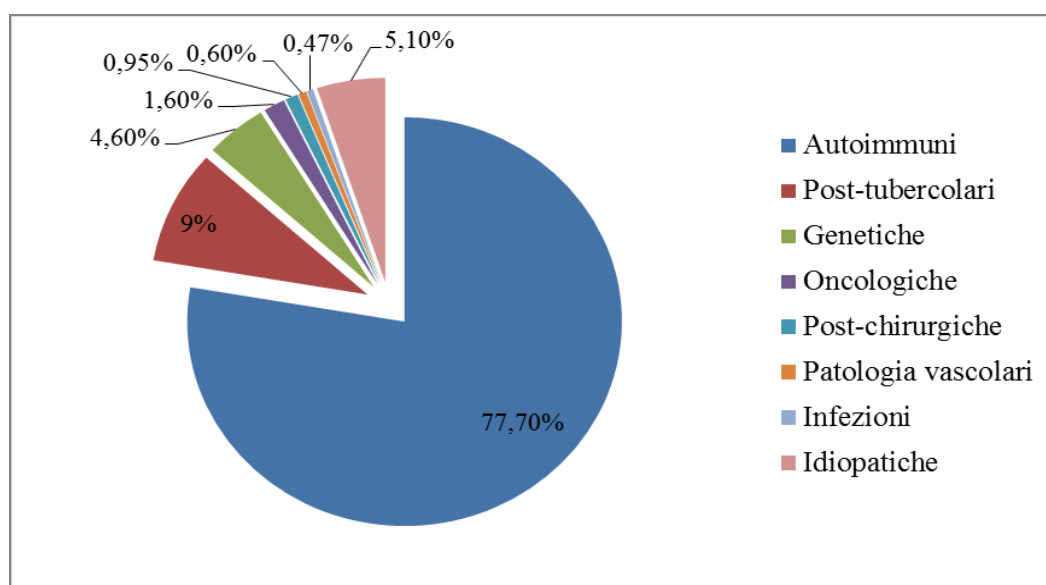
**III. Sindromi da insensibilità del recettore dell'ACTH:** diverse forme familiari.

**IV. Disordini metabolici:** adrenoleucodistrofia, patologie mitocondriali (rare), Morbo di Wolman, Sindrome della Tripla A

4. **MA iatrogeno:** da farmaci adrenolitici (aminoglutetimide, trilostano, mitotane, metirapone), altri farmaci (ketoconazolo, etomidate, rifampicina, ciproterone acetato), inibitori del CTLA-4 (tramite induzione di un MAA), radioterapia.

Nella casistica di 633 pazienti italiani, pubblicata nel 2013 dal nostro gruppo, raccolta dal 1968 al 2012, la distribuzione eziologica del MA contemplava gran parte delle cause possibili (**Fig. 1.2**): nonostante ciò, nel 5% dei casi non è stato possibile determinare la patologia alla base del MA (forme idiopatiche) (**12**).

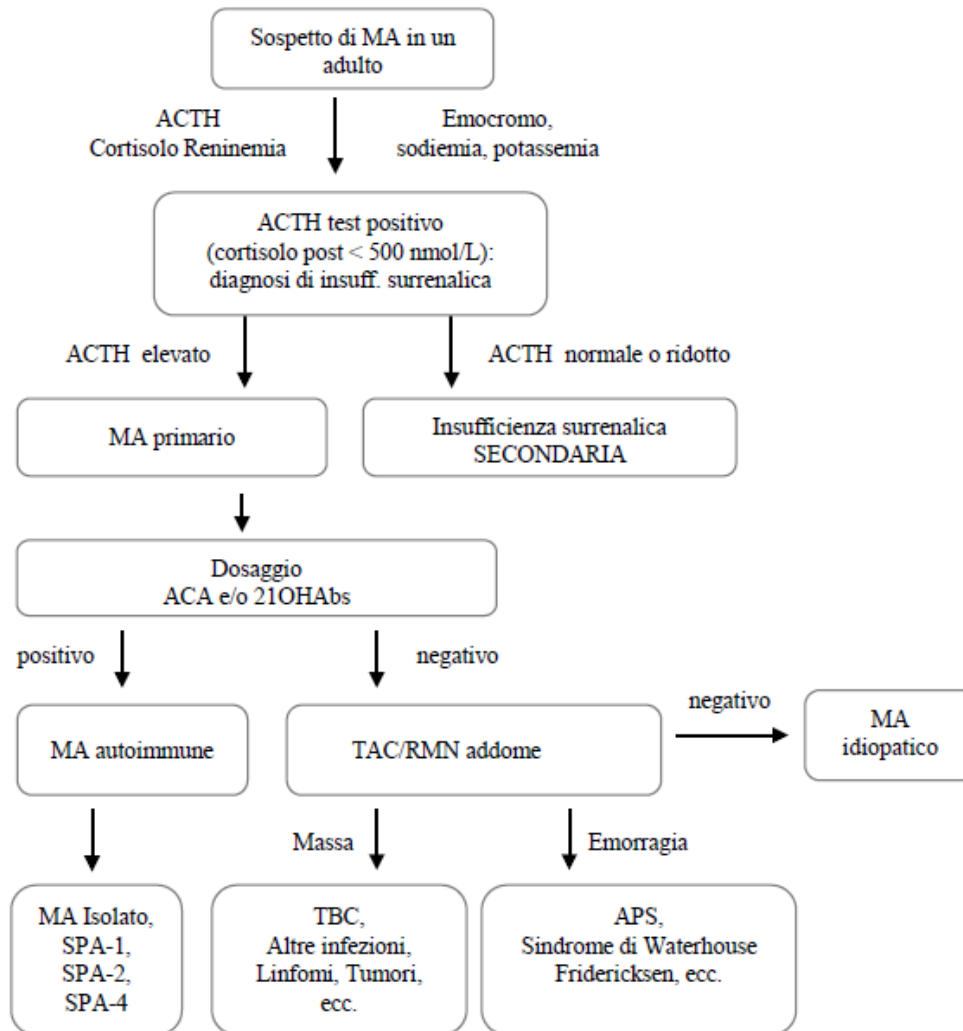
**Figura 1.2.** Distribuzione eziologica del MA in una casistica di 633 pazienti italiani (Modificata da **12**).



Un elemento orientativo per la possibile origine del MA di nuova insorgenza è anche l'età di comparsa: in età neonatale o pediatrica prevalgono, come detto, le forme geneticamente determinate, in età adolescenziale il MAA correlato alla SPA di tipo 1, nel giovane adulto le altre forme di MAA e oltre i 50 anni nelle forme post-TBC e tumorali (**12**).

In **Fig. 1.3** riportiamo una possibile flow-chart per la diagnosi eziologica del MA nell'adulto.

**Figura 1.3.** Flow-chart diagnostica nel MA dell'adulto (modificato da 15).



ACA= anticorpi anti-corteccia surrenalica; 21OHAbs= anticorpi anti-21-idrossilasi; SPA= Sindrome Poliendocrina Autoimmune; APS= Sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi.

#### 1.4 Morbo di Addison autoimmune

Il MAA è caratterizzato dalla distruzione progressiva della corteccia surrenalica da parte di una adrenalite cronica, sostenuta da un infiltrato linfocitario T-CD3+, T-CD4+, T-CD8+ (17) ad effetto prevalentemente citotossico. Istologicamente possono essere presenti centri germinativi, plasmacellule, macrofagi e grado variabile di fibrosi, talvolta alternati a tessuto di rigenerazione surrenalico con cellule iperplastiche ed ipertrofiche. Poiché clinicamente il MA compare quando oltre il 90% delle cellule corticosurrenaliche sono danneggiate, le ghiandole risultano ormai atrofiche con capsula ispessita ed atrofica (18).

Il MAA può presentarsi come isolato, ovvero come singola patologia autoimmune presente in un dato paziente, oppure in associazione con altre patologie autoimmuni (e non), determinando una SPA. Le SPA sono quattro, tre delle quali comprendo il MA (19):

- 1) SPA di tipo 1 – si caratterizza per presenza, oltre del MA, di candidiasi mucocutanea cronica e/o ipoparatiroidismo idiopatico, a cui possono associarsi altre patologie autoimmuni e non autoimmuni.
- 2) SPA di tipo 2 – caratterizzata dalla presenza (necessaria) del MA, associato a tiroidite autoimmune e/o diabete mellito di tipo 1 (anche in questo caso, altre patologie autoimmuni possono associarsi).
- 3) SPA di tipo 3 – per definizione non comprende il MA, bensì la tiroidite cronica (necessaria) associata a qualsiasi altra patologia autoimmune.
- 4) SPA di tipo 4 – comprende ogni altra combinazione possibile.

La **Tab. 1.1** riassume le associazioni presenti nella popolazione di 524 soggetti con MAA raccolti nella casistica padovana sopracitata (12): l'88.6% dei soggetti aveva almeno una copatologie, un risultato in linea con precedenti casistiche internazionali (6), con netta prevalenza della SPA di tipo 2 (65.6% del totale), seguito dalla SPA di tipo 1 (14.4%) e dalla SPA di tipo 4 (8.5%).

La SPA di tipo 1 è una patologia geneticamente determinata, dovuta alla mutazione autosomica recessiva del gene *AIRE* (AutoImmune REgulator) (20, 21). Tale gene è fondamentale nel processo di selezione dei cloni linfocitari autoreattivi, a livello timico: è infatti espresso dalle cellule presentanti l'antigene (APC) e modula l'apoptosi dei cloni reattivi verso il self, determinando quindi la tolleranza immunologica centrale.

**Tabella 1.1.** Associazioni riscontrate nella casistica padovana di 524 soggetti con MAA (modificato da 12).

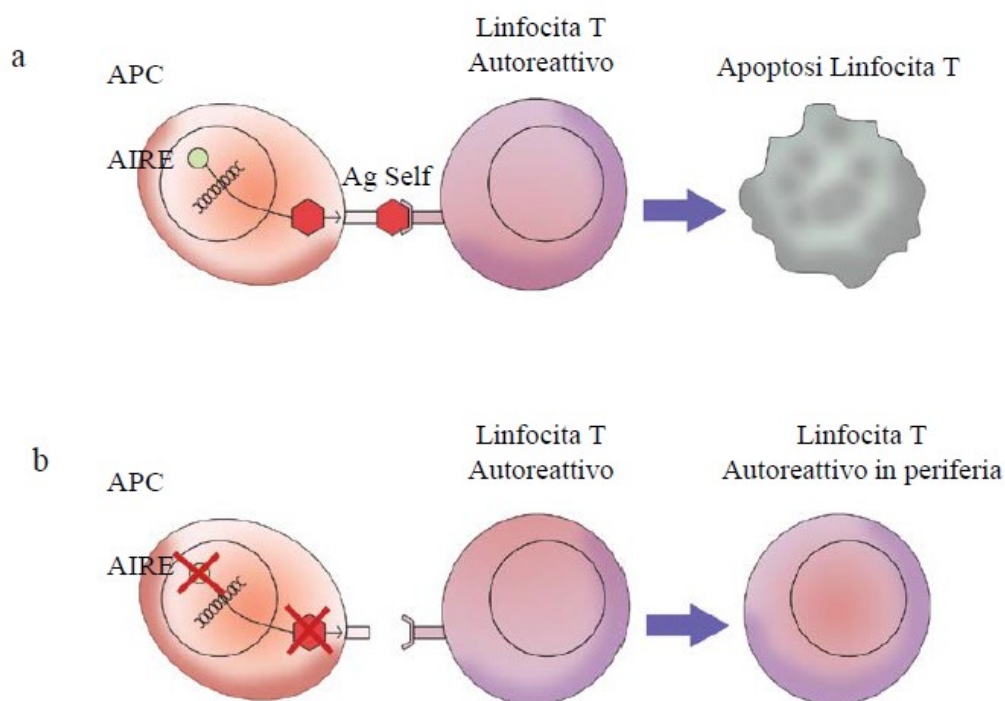
Organo interessato	Patologie associate al MA	%	Età media di diagnosi anni (range)	F/M
<b>Tiroide</b>	Tiroidite cronica (clinica o subclinica)	43.5	35 (4-80)	3.2
	Morbo di Basedow-Graves	8.5	32 (7-55)	2.5
	TAbs con TSH normale	15.4		
	<i>Totale</i>	<i>67.4</i>		
<b>Gonadi</b> (solo femmine)	Menopausa precoce (clinica o subclinica)	17.3	28 (14-40)	-
	StCA e/o 17 $\alpha$ -OHAbs e/o SCCAbs con normale funzione gonadica	24.5		
	<i>Totale</i>	<i>41.8</i>		
<b>Stomaco</b>	Gastrite autoimmune (clinica o subclinica)	8.9	36 (4-62)	2.3
	Anemia perniciosa	4.7	28 (675)	3.6
	PCA con normale emocromo e gastrinemia	27.2		
	<i>Totale</i>	<i>40.8</i>		
<b>Pancreas endocrino</b>	Diabete mellito tipo 1 (clinico o subclinico)	11.2	30 (2-91)	1.5
	ICA e/o GADAbs con normale tolleranza glucidica	12.8		
	<i>Totale</i>	<i>24.0</i>		
<b>Paratiroidi</b>	Ipoparatiroidismo cronico	13.0	10 (1-51)	1.8
	Candidiasi cronica	11.0	8 (1-58)	1,8
<b>Melanociti</b>	Vitiligine	11.0	21 (1-47)	1.4
<b>Bulbo pilifero</b>	Alopecia	7.0	16 (2-52)	1.6
<b>Fegato</b>	Epatite autoimmune	3.7	13 (1-28)	0.8
<b>Duodeno</b>	Morbo celiaco (clinico o latente)	1.4	32 (15-41)	1.3
	tTGAb con istologia duodenale normale	1.9		
	<i>Totale</i>	<i>2.2</i>		
<b>Connettivo</b>	Sindrome di Sjogren o Artrite cronica	2.0	40 (5-53)	
<b>Altre</b>	Ipofisite, Sclerodermia, Miastenia gravis, Sindrome di Werlhof,	0.2-		
	Malattie infiammatorie croniche intestinali, Sclerosi multipla, LES, Asplenia acquisita, Vasculite	1.0		

TABs= anticorpi anti-tireoperossidasi e/o anti-tireoglobulina; StCA= Steroid-producing Cells Antibodies; 17 $\alpha$ -OHABs= Anticorpi anti 17 $\alpha$ -idrossilasi; SccAbs= Anticorpi anti P450 side-chain cleavage; PCA= Anticorpi anti Cellula Parietale gastrica; ICA= Anticorpi anti Cellula Insulare pancreatica; GADABs= Anticorpi anti Ac. Glutammico Decarbossilasi; tTGABs= Anticorpi anti-transglutaminasi; LES= Lupus Eritematoso sistemico.



L'assenza di funzione della proteina AIRE comporta perciò il mantenimento di cloni autoreattivi ed una predisposizione allo sviluppo di numerose patologie autoimmuni, come mostrato in **Fig. 1.4 (22)**.

**Figura 1.4.** Processo di tolleranza immunologica centrale e ruolo della proteina AIRE (modificato da **22**). Nel soggetto normale (**a**), la proteina AIRE viene espressa dalle cellule APC a livello timico: essa promuove, a livello nucleare, il processo di esposizione degli antigeni self, che vengono riconosciuti dagli specifici linfociti T: questa interazione determina l'apoptosi dei cloni T autoreattivi. Nel paziente affetto da SPA-1 (**b**), l'assenza di proteina AIRE funzionante si traduce nella mancata esposizione degli antigeni self ed i cloni linfocitari T autoreattivi passano in periferia.



APC= Antigen Presenting Cell; AIRE= AutoImmune Regulator (proteina).

Recentemente i criteri diagnostici della SPA-1 sono stati aggiornati, alla luce delle più recenti acquisizioni cliniche, genetiche e sui marcatori bioumorali di malattia (**23**): i nuovi criteri, in parte da noi rivisti, sono riassunti in **Tab. 1.2**.

**Tabella 1.2.** Nuovi criteri per la diagnosi di SPA di tipo 1 (modificata da **23**).

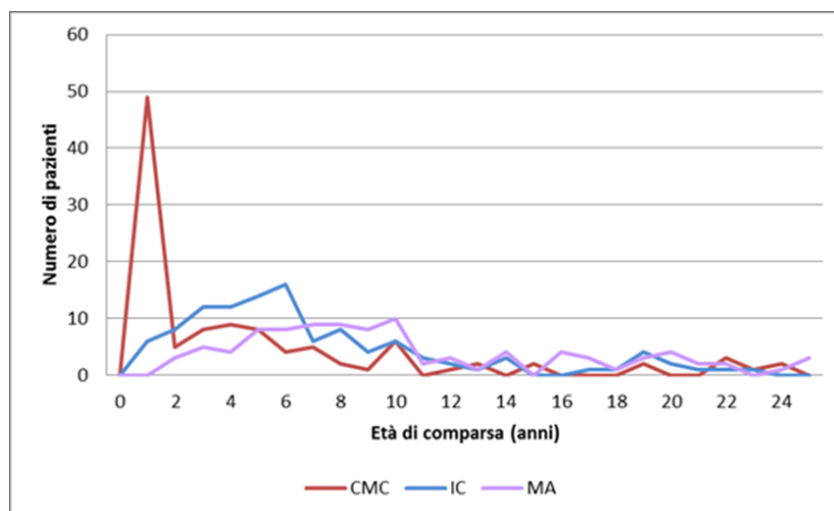
<b>Criteri di certezza</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) presenza di almeno due delle tre patologie “maggiori” (candidiasi mucocutanea cronica, ipoparatiroidismo idiopatico, MA);</li> <li>b) presenza di una patologia “maggiore”, se un fratello è affetto da SPA di tipo 1;</li> <li>c) presenza di mutazioni del gene <i>AIRE</i> in omozigosi o in eterozigosi combinata, indipendentemente dalle patologie presenti.</li> </ul>
<b>Criteri di probabilità</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) presenza di una patologia “maggiore” (esordita prima dei 30 anni di età) associata ad una patologia “minore”;</li> <li>b) una qualsiasi patologia (“maggiore” o “minore”) associata ad almeno uno dei seguenti autoanticorpi diretti contro: <ul style="list-style-type: none"> <li>1) interferone-<math>\omega</math> (IFN-<math>\omega</math>Abs),</li> <li>2) triptofano idrossilasi (TPHAb),</li> <li>3) aromatic L-amino acids decarboxylase (AADC),</li> <li>4) NACHT leucine-rich protein-5 (NALP-5Ab),</li> <li>5) tirosina idrossilasi (THAb).</li> </ul> </li> </ul>

SPA= Sindrome Poliendocrina Autoimmune; *AIRE*= AutoImmune Regulator (gene).

I pazienti affetti da SPA di tipo 1, oltre alle patologie della triade classica, possono potenzialmente sviluppare qualsiasi patologia autoimmune nota e alcune entità nosologiche sono esclusive di tali soggetti, come la polmonite autoimmune associata ad anticorpi anti-KCNRG (**24**). Il MAA è presente nell'81% di questi soggetti in una casistica italiana recentemente descritta, e compare solitamente in età adolescenziale (età media 16 anni) (**Fig. 1.5**) (**25**); le caratteristiche cliniche e bioumorali non differiscono in alcun modo dal MAA presente in altre forme di SPA.

Inoltre, questi soggetti possono sviluppare patologie non autoimmuni: la più comune è la candidiasi mucocutanea cronica (CMC), presente nel 72% (**25**). L'infezione ha un andamento cronico o ricorrente, può limitarsi ad una sede (ungueale, orale, esofagea, genitale femminile) o essere diffusa; l'insulto infettivo-flogistico cronico può determinare la formazione di stenosi a livello esofageo e tumori maligni a livello del cavo orale, esofago o stomaco (frequente causa di morte in questi soggetti). Infine, è frequente la presenza di alterazioni ectodermiche, quali l'ipoplasia dello smalto dentario, la distrofia ungueale, la cheratocongiuntivite flittemulare (**26**). La **Tab. 1.3** riassume le principali patologie del quadro della SPA di tipo 1, con relative incidenze, in numerose casistiche internazionali.

**Figura 1.5.** Età di comparsa delle patologie della triade classica della SPA di tipo 1 (modificato da 25).



CMC= Candidiasi Mucocutanea Cronica; IC= Ipoparatiroidismo Cronico; MA= Morbo di Addison.

**Tabella 1.3.** Patologie presenti nella SPA di tipo 1 (modificato da 25).

Patologie	Nr o Range %
<b>Nr casi</b>	392
<b>Femmine/Maschi</b>	0,3-3,5/1
<b>Decessi</b>	0-29
<b>Familiarità</b>	13-95
<b>Candidiasi mucocutanea cronica</b>	17-100
<b>Ipoparatiroidismo cronico</b>	50-100
<b>Morbo di Addison</b>	22-100
<b>Tireopatie autoimmuni</b>	4-50
<b>Menopausa precoce</b>	0-68
<b>Diabete mellito tipo 1</b>	3-33
<b>Deficit isolato GH/Diabete insipido</b>	5-58
<b>Gastrite autoimmune semplice o con anemia perniziosa</b>	5-31
<b>Morbo celiaco</b>	5-14
<b>Epatite autoimmune</b>	3-43
<b>Disfunzione intestinale</b>	5-28
<b>Cheratocongintivite</b>	5-50
<b>Alopecia</b>	12-52
<b>Vitiligo</b>	6-50
<b>Distrofia ungueale</b>	4-42
<b>Displasia dentaria</b>	2-72
<b>Asplenia</b>	2-11

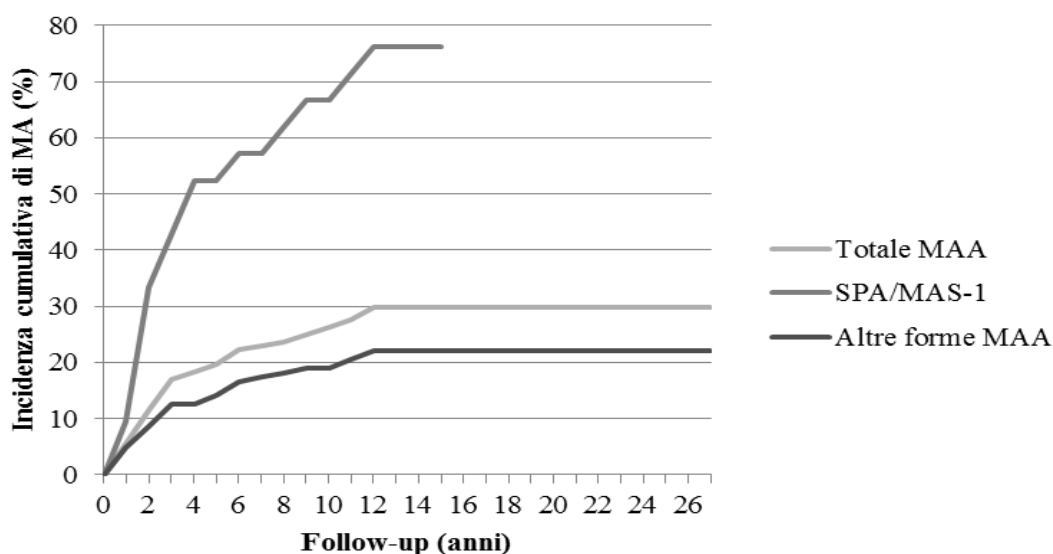
Le SPA di tipo 2, 3 e 4 non sono patologie monogeniche come la SPA di tipo 1, ma presentano associazione con svariati geni coinvolti nella risposta immunitaria: HLA di classe II (27, 28), antigeni di classe I dell'HLA e allele 5.1 (MIC-A) (29), il cytotoxic T-lymphocyte-associated protein-4 (CTLA-4), il MHC Class II trans-activator (MHC2TA), il tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 22 (PTPN22), il programmed death ligand 1 (PD-L1), la leucine-rich-repeat protein 1 (NACHT-1) (30), STAT4, GATA3, NF-kB1 e IL23A (31).

La diagnosi di MAA si basa sulla presenza in circolo di autoanticorpi organo-specifici: i primi ad essere descritti nel 1963 furono gli anticorpi anti-corteccia surrenalica (ACA), riscontrati in immunofluorescenza indiretta (32); essi sono privi di attività patogenetica: è stato dimostrato infatti che, pur attraversando la barriera placentare, non inducono danno surrenalico nei neonati di madri portatrici di ACA (33). Nel 1992 sono stati individuati poi gli anticorpi anti-21-idrossilasi (21OHAbs) (34), che sono in grado di sopprimere l'attività dell'enzima *in vitro* (35), ma non *in vivo* (36). La positività verso uno o entrambi questi autoanticorpi, in pazienti non affetti da MA clinico o subclinico, determina un rischio di sviluppare la patologia: tale rischio dipende dalla SPA di base (attorno all'80% nel pazienti con SPA di tipo 1, inferiore nelle altre forme) e dal tempo intercorso dal riscontro di positività autoanticorpale. Nei pazienti con patologia autoimmune (non SPA di tipo 1), infatti, il rischio di sviluppare MA risulta ridursi nettamente dopo 10-12 anni di follow-up (37) (Fig. 1.6).

Il follow-up nel tempo di pazienti ACA/21OHAbs positivi ha permesso anche di studiare il progressivo sviluppo della disfunzione surrenalica, che può aver bisogno di anni per comparire e comincia dal comparto mineralcorticoide, proseguendo a quello glucocorticoide e infine all'androgenesi (seguendo le zone della corticale del surrene, dalla più esterna a quella più interna). Sono quindi stati descritti 5 stadi (38):

- I) Stadio 0 – positività per ACA/21OHAbs con normale funzione surrenalica
- II) Stadio 1 – aumento della renina
- III) Stadio 2 – possibile deficit di aldosterone, scarsa risposta del cortisolo allo stimolo con ACTH
- IV) Stadio 3 – aumento dell'ACTH
- V) Stadio 4 – comparsa dei sintomi clinici.

**Figura 1.6.** Incidenza cumulativa di MAA clinico in soggetti ACA/21OHAbs positivi (personal data).



MAA= MA Autoimmune; SPA/MAS-1= Sindrome Poliendocrina Autoimmune/Multiple Autoimmune Syndrome di tipo 1.

### 1.5 Sindrome di Waterhouse-Friderichsen

Questa sindrome si caratterizza per l'improvvisa comparsa di shock, iperpiressia, cianosi, dispnea e porpora, accompagnate da emorragia surrenalica bilaterale. Fu descritta la prima volta separatamente da Waterhouse (39) e Friderichsen (40) come complicanza della sepsi da meningococco, ma successivamente sono stati descritti numerosi casi secondari ad infezione da altri microrganismi: altri Gram-negativi, quali *Klebsiella*, *Pasturella* ed *Haemophilus Influenzae*, più raramente Gram positivi, come *S. Pneumoniae*, *S. Aureus* e streptococco beta-emolitico di gruppo A.

L'anatomia vascolare del surrene lo rende particolarmente suscettibile all'evento emorragico in caso di aumento della pressione venosa: sembra infatti che, in risposta alla presenza di endotossine, l'ACTH determini un aumento dell'apporto ematico al surrene e l'adrenalina stimoli l'aggregazione piastrinica a livello venoso. Ogni microorganismo in grado di indurre coagulazione intravascolare disseminata in corso di sepsi, quindi, può potenzialmente indurre emorragia surrenalica bilaterale (41).

### *1.6 Sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi*

La Sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi (APLS) può determinare MA su base essenzialmente vascolare, con coinvolgimento surrenalico bilaterale pressochè contemporaneo, o comunque nel giro di breve tempo (42). Un'ipotesi patogenetica comprende due step: in prima battuta trombosi della vena surrenalica (mediato dalla presenza di uno o più anticorpi anti-fosfolipidi, ovvero anticardiolipina e/o lupus anticoagulant e/o anti-beta2-microglobulina) e di conseguenza l'infarto emorragico della ghiandola (43). Altri studiosi ipotizzano la sola emorragia surrenalica spontanea (44).

Per il meccanismo patogenetico, l'esordio del MA è quasi sempre con crisi surrenalica e morbilità e mortalità sono elevate (42). Il quadro TAC può mostrare surreni diffusamente ingranditi ed iperdensi, oppure diffusamente ingranditi e di normale densità, o ancora con masse surrenaliche bilaterali iperdense.

Un recente studio francese (42) ha valutato il follow-up di 16 pazienti con MA in APLS (osservazione media di 3.5 anni): in 15 di essi la funzione surrenalica risultava ancora compromessa a lungo termine, mentre in un paziente persisteva il solo deficit di DHEAS e delle catecolamine.

### *1.7 Patologie tumorali*

Il coinvolgimento metastatico del surrene, monolaterale o, più di frequente, bilaterale, ha prevalenza molto variabile a seconda delle casistiche, a causa probabilmente della disomogeneità nella selezione del campione nei diversi studi: nella popolazione generale è stata calcolata una prevalenza intorno al 2.3% (45), mentre nei pazienti oncologici si assesta al 27% (46). Alcuni tumori sembrano avere maggiore tendenza di altri a dare metastasi surrenaliche: il carcinoma della mammella (39%), del polmone (35%), il melanoma (48-50%), l'epatocarcinoma (il surrene è la seconda sede più frequente), il carcinoma renale (più spesso omolaterale). La massa surrenalica (singola o bilaterale) è solitamente riscontrata durante il follow-up oncologico, ma può trattarsi anche di un incidentaloma surrenalico in paziente (fino ad allora) non oncologico (47).

Dal punto di vista radiologico, non esiste una metodica certa per la discriminazione fra lesioni surrenaliche benigne e maligne. Masse con densità >10 Unità Hounsfield (UH) e wash-out rapido del MDC, oppure disomogenee per aree di necrosi o emorragia all'interno, sono sospette. All'eco-Doppler con MDC, le lesioni

maligne sembrano presentare enhancement precoce e wash-out rapido; infine, nella PET con  $^{18}\text{F}$  FDG le lesioni ipercaptanti sono sospette, ma sono descritti sia falsi positivi (feocromocitoma) che falsi negativi (carcinoide polmonare) (47).

Il linfoma coinvolge raramente il surrene (5% delle forme non-Hodgkin all'imaging, 25-35% alla casistica autoptica) e ancora più raro è il linfoma primitivo del surrene (PAL), di cui sono stati riportati circa 200 casi in letteratura (48): per poter definire un PAL, è necessario che non vi sia precedente storia di linfoma e che, se sono coinvolte altre sedi, quella surrenalica sia nettamente predominante per dimensioni. Nel 70% dei casi è bilaterale: alcuni autori suggeriscono che si tratti di tumori bifocali e biclonali sincroni o metacroni ("field effect") (49), altri che il PAL compaia in un surrene e successivamente migri (per effetto di "homing") nel controlaterale (50), altri ancora che il tumore si formi altrove e migri successivamente in entrambi i surreni, come ci fosse un organotropismo per tali ghiandole. Il PAL colpisce più frequentemente il sesso maschile; solitamente i pazienti presentano anamnesi positiva per infezioni virali, quali HIV ed EBV, pregressi tumori, autoimmunità (anche se nessuna correlazione è stata trovata fra MAA e PAL). Fino al 70% dei casi presenta all'istologia un linfoma diffuso a larghe cellule B non germinale centrale (DLBCL), quasi sempre ad alto grado.

Dal punto di vista clinico, il PAL si presenta con i classici sintomi B, dolore, astenia, mentre anoressia, nausea e vomito, diarrea o sintomi neurologici sono meno frequenti. Il MA, clinico o subclinico, è presente nel 60% dei pazienti (48): si ipotizza che l'iposurrenalismo non sia dovuto tanto alla sostituzione del parenchima surrenalico con tessuto tumorale, come nel caso di metastasi di tumori solidi, ma ad un effetto paracrino delle cellule linfomatose sulle surrenaliche, mediato da citochine. La presenza di MA incide negativamente sulla prognosi a breve termine, ma non su quella a lungo termine (che comunque è infausta, con sopravvivenza del 20% ad un anno).

Dal punto di vista radiologico, i PAL appaiono alla TAC come masse cistiche complesse, con contenuto liquido variabile, oppure come tumori omogenei, solitamente ipodensi, con scarso uptake del MDC (sono ipovascolarizzati) (Fig. 1.7); alla RMN sono tipicamente iso/ipointensi in T1 e iperintensi in T2, omogenei o disomogenei in pari percentuale; infine, sono ipercaptanti alla PET con  $^{18}\text{F}$  FDG (48).

La sindrome POEMS è una rara sindrome paraneoplastica, in corso di una malattia delle plasmacellule (51). Si caratterizza per un quadro clinico molto variegato:

- a) *Poliradiculoneuropatia*: periferica, ascendente e simmetrica, colpisce sia le fibre sensitive che quelle motorie; iperestesia e dolore sono sintomi molto comuni e in due terzi dei pazienti vi è papilledema;
- b) *Organomegalia* – colpisce milza, fegato e linfonodi;
- c) *Endocrinopatia* – l'84% dei pazienti (**52**) sviluppa una o più anomalie a carico di gonadi, tiroide, pancreas endocrino e, più raramente, corticosurrene;
- d) *Malattia plasmacellulare Monoclonale* – due terzi dei pazienti hanno evidenza del clone plasmacellulare a livello del midollo osseo (nel 90% si tratta di un clone lambda), il restante 30% presenta invece un plasmacitoma solitario o multiplo;
- e) *Manifestazioni cutanee (Skin)* - iperpigmentazione, ipertricosi, emangiomi glomeruloidi, pletora, acrocianosi, flushing e pallore ungueale;
- f) *Aumento del volume extravascolare* – edema, ascite, versamento pleurico;
- g) *Lesioni sclerotiche ossee*
- h) *Aumentato rischio trombotico*, sia arterioso che venoso – nel 20% dei soggetti
- i) *Trombocitosi e/o eritrocitosi*
- j) *Elevati livelli di VEGF* – essi correlano con l'attività di malattia, anche se le terapie anti-VEGF hanno dato risultati discordanti (**51**).

**Figura 1.7.** DLBCL surrenalico bilaterale ad immagine TAC (personal data).



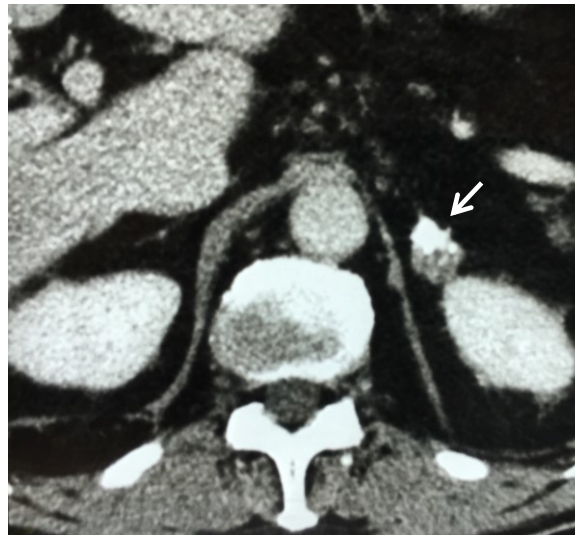


### 1.8 Forme infettive

La patologia infettiva che più frequentemente determina MA è la tubercolosi: se tale eziologia è in netto calo nei Paesi industrializzati, è ancora molto frequente in quelli in via di sviluppo, fino al 20-30% dei casi (53), con casistiche africane che arrivano al 40% (54); nel 12% dei pazienti la localizzazione surrenalica è l'unica alla diagnosi (55). Classicamente il MA-TBC è secondario alla distruzione del parenchima surrenalico da parte dell'infezione tubercolare, oppure all'effetto della rifampicina, farmaco antitubercolare che induce il CYP450, aumentando la clearance epatica del cortisolo.

Radiologicamente le surrenaliche appaiono, in una prima fase, ingrandite, mentre dopo alcuni anni risultano atrofiche e calcifiche (Fig. 1.8). E' stato dimostrato che l'ingrandimento iniziale dei surreni, in pazienti con TBC polmonare, può non essere dovuto alla localizzazione dell'infezione, ma allo stimolo flogistico sulla secrezione glucocorticoide: solo in questi pazienti la terapia antitubercolare sembra riportare alla normalità l'aspetto dei surreni. Nei pazienti con MA, invece, il danno surrenalico non viene migliorato dalla terapia con rifampicina (55).

**Figura 1.8.** Tubercolosi surrenalica sinistra (personal data).



Altra infezione spesso correlata al MA è quella da HIV/AIDS, con prevalenza di MA intorno al 17% dei casi (57). La disfunzione surrenalica è il risultato non solo dell'infezione diretta d'organo da parte del virus, ma anche per infezioni opportunistiche (CMV, TBC, *Toxoplasma gondii*, *Cryptococcus neoformans*), infiltrazione neoplastica (linfoma, sarcoma di Kaposi) o effetto degli inibitori delle proteasi; inoltre, per danno infettivo (da HIV o altri patogeni opportunistici) a livello ipofisario, può comparire anche iposurrenalismo secondario. Gli inibitori delle proteasi e gli NNRTI possono indurre, per contro, un quadro di pseudo-Cushing (55).

Il CMV è in grado di infettare cellule di corteccia surrenalica ed indurre modificazioni citopatiche, inoltre è un induttore della steroidogenesi: si ipotizza che ciò possa giustificare la discordanza fra l'elevata frequenza di surrenalite con quella molto inferiore di MA (55).

Molto frequente è invece il MA in corso di istoplasmosi disseminata (oltre il 40% dei casi), più comune in pazienti immunodepressi (soggetti con AIDS, immunosoppressi o anziani); clinicamente è spesso confusa con la TBC o il linfoma, per cui la biopsia surrenalica risulta necessaria per la diagnosi (55).

Frequente è anche il coinvolgimento surrenalico nelle paracoccidioidomicosi, infezioni endemiche in Sud America: il MA viene sviluppato da quasi metà dei pazienti (58).

Infine, più raro ma descritto è il MA secondario ad altre infezioni virali (EBV, HSV 1 e 2, Echovirus nei neonati, virus delle febbri emorragiche), funghi (cryptococcosi, *Pneumocystis jirovecii*, *Blastomyces dermatitidis*), batteri (micobatteri atipici, sindrome di Waterhouse-Friderichsen), parassiti (Echinococcosi, microsporidi, morbo di Chagas, leishmaniosi viscerale) (55).

La **Tab. 1.4** riassume le caratteristiche radiologiche e cliniche delle più frequenti infezioni che causano MA.

**Tabella 1.4.** Caratteristiche salienti delle principali infezioni che determinano MA (modificata da 55).

Patogeno	Prevalenza di MA nei pazienti infetti	Aspetto Radiologico dei surreni	Aspetti particolari
<i>Mycobacterium Tuberculosis</i>	10%-40%	Ingrandimento all'esordio, atrofia a lungo termine	Il MA può essere secondario all'infezione o alla terapia con rifampicina
<b>Setticemia batterica</b>	raro	Ingrandimento e disomogeneità	Sindrome di Waterhouse-Fridericksen
<b>HIV</b>	17%	Dipende dal meccanismo patogenetico	Il MA dipende da infezione diretta, infezioni opportunistiche, neoplasie, effetto di farmaci antiretrovirali.
<b>CMV</b>	NN	Non patognomnico	La surrenalite non determina necessariamente il MA
<i>Histoplasma Capsulatum</i>	40-50%	Ingrandimento bilaterale	Più frequente in soggetti immunodepressi
<i>Paracoccidioides</i>	50%	Ingrandimento bilaterale	Endemica in Sud America
<i>Blastomyces Dermatitidis</i>	<50%	Ingrandimento bilaterale	
<i>Echinococcus sp.</i>	raro	Cisti surrenalica	
<i>Trypanosoma sp.</i>	raro	Non patognomnico	<i>T. Cruzi</i> causa MA, <i>T. Brucei</i> (malattia del sonno) una forma mista primaria e secondaria

### 1.9 Forme geneticamente determinate

L'insorgenza di MA in età pediatrica deve far sospettare in primis una patologia genetica. In base al meccanismo patogenetico coinvolto, si distinguono quattro gruppi di patologie (59):

- a) Alterazione della steroidogenesi - ovvero le sindromi adrenogenitali (SAG)
- b) Ipoplasia surrenalica congenita - la più nota è la mutazione di DAX1
- c) Deficit familiare di glucocorticoidi (FGD) o patologie FGD-like - caratterizzate dalla resistenza all'ACTH
- d) Distruzione del tessuto surrenalico - SPA di tipo 1, sindrome di Wolman, difetti perossisomali (adrenoleucodistrofia) o mitocondriali.

La **Tab. 1.5** riassume tutte le cause di MA congenite, di seguito descriveremo brevemente le principali.

La sindrome adrenogenitale (SAG) o iperplasia surrenalica congenita è la forma congenita di MA più frequente, con incidenza di 1/10.000-20.000 nati, a trasmissione autosomica recessiva. Può essere causata da mutazioni inattivanti diversi enzimi della steroidogenesi (**Fig. 1.9**), ma la forma più frequente (circa il 95% dei casi) è dovuta al coinvolgimento della 21-idrossilasi (21OHD, gene *CYP21A2*) (**61**). A seconda dell'entità del deficit enzimatico, dipendente dalla gravità delle mutazioni dei due alleli, la SAG può manifestarsi in tre forme:

- 1) Classica con perdita di sali - ad esordio neonatale, con grave MA e ambiguità genitale nelle femmine
- 2) Virilizzante semplice - con segni di eccesso di androgeni in epoca postnatale, di varia entità
- 3) Non-classica - caratterizzata da iperandrogenismo lieve.

Nei Paesi industrializzati si esegue uno screening neonatale universale, tramite il dosaggio di livelli plasmatici di 17-idrossi-progesterone: tale precursore si trova a monte della 21OHD nella cascata della steroidogenesi. In un neonato con sintomi di MA (forma classica), per la diagnosi sono necessari anche dosaggio di ACTH (che risulterà elevato) e cortisolo dopo ACTH-test; l'analisi genetica non incide sulla diagnosi di malattia, ma sarà importante in caso di futuro counseling genetico. Altre alterazioni ormonali sono elevati livelli di 21-deossicorticosterone, androstenedione e testosterone, nonché elevata renina con ridotto aldosterone (**61**).

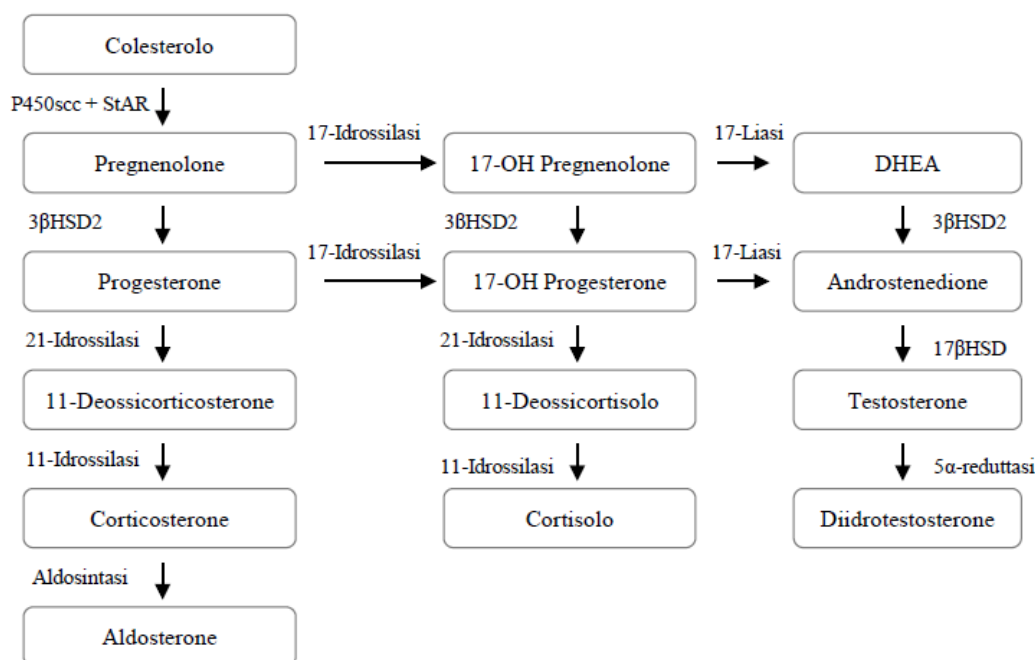
**Tabella 1.5.** Più frequenti cause genetiche di MA, ad insorgenza in età pediatrica e adolescenziale (modificato da **60**).

Meccanismo patogenetico	Patologia	Gene implicato	Altri aspetti clinici
<b>Deficit enzimatici della steroidogenesi</b>	Deficit di 21-idrossilasi	<i>CYP21A2</i>	46,XX DSD, iperandrogenismo, adrenal rest testicolari
	Iperplasia surrenalica congenita lipoide	<i>StAR</i>	46,XY DSD, ipogonadismo
	Deficit di P450 side-chain cleavage	<i>CYP11A1</i>	46,XY DSD, ipogonadismo
	Deficit di 3 $\beta$ -idrossi-steroidodeidrogenasi	<i>HSD3B2</i>	46,XY DSD, 46,XX DSD, ipogonadismo
	Deficit di 11 $\beta$ -idrossilasi	<i>CYP11B1</i>	46,XX DSD, ipertensione, iperandrogenismo
	Deficit di 17-idrossilasi	<i>CYP17A1</i>	46,XY DSD, ipertensione, ipogonadismo
	Deficit di P450 ossidoreduttasi	<i>POR</i>	46,XY DSD, 46,XX DSD, ipogonadismo, sindrome di Antley-Bixler, alterazioni del metabolismo dei farmaci
	Deficit aldosterone-sintasi	<i>CYP11B2</i>	Deficit isolato mineralcorticoide
	Deficit cortisone reduttasi	<i>HSD11B1</i>	Iperandrogenismo
	Deficit apparente di cortisone reduttasi	<i>H6PDH</i>	Iperandrogenismo
<b>Disgenesia surrenalica</b>	Ipoplasia surrenalica congenita X-linked	<i>NROB1 (DAX1)</i>	Ipogonadismo ipogonadotropo, talvolta pubertà precoce
	Sindrome IMAGE	<i>CDKN1C</i>	IUGR, anomalie ossee e genitali, ipercalcemia, dismorfismo facciale

Meccanismo patogenetico	Patologia	Gene implicato	Altri aspetti clinici
<b>Resistenza all'ACTH</b>	FGD	<i>MC2R</i> <i>MRAP</i>	Alta statura, solitamente non deficit mineralcorticoide
	Alterata riparazione del DNA	<i>MCM4</i>	Bassa statura, microcefalia, deficit cellule NK, facilità alle infezioni
	Sindrome AAA	<i>AAAS</i>	Alacrimia, acalasia, sordità, ritardo mentale, ipercheratosi
	Deficit del sistema redox mitocondriale	<i>NNT</i>	Deficit glucocorticoide isolato
<b>Difetti perossisomali</b>	Adrenoleucodistrofia X-linked	<i>ABCD1</i>	Progressiva (lentamente o rapidamente) degenerazione neurologica; accumulo dei VLCFA

DSD= Disorders of Sex Development; IUGR= IntraUterine Growth Restriction; VLCFA= Very Long Chain Fatty Acids.

**Figura 1.9.** Steroidogenesi surrenalica.



P450<sub>scc</sub>= P450 side-chain cleavage; DHEA= deidroepiandrosterone; 3βHSD2= 3β-idrossi-steroido deidrogenasi tipo 2; 17βHSD= 17β-idrossi-steroido deidrogenasi.

Altre forme di SAG possono essere causate da deficit della 11β-idrossilasi, 3β-idrossilasi, 17α-idrossilasi/17,20-liasi, StAR (iperplasia surrenalica congenita lipoide), P450<sub>scc</sub> (60): le loro caratteristiche cliniche sono riassunte in **Tab. 1.5**.

L'ipoplasia surrenalica congenita è dovuta nella maggior parte dei casi alla mutazione del gene *NR0B1*, localizzato sul cromosoma X, che codifica per la proteina DAX1 (dosage-sensitive sex reversal 1): tale proteina normalmente interagisce con alcuni recettori nucleari NR5A, fra cui lo steroidogenic factor-1, influenzando quindi la trascrizione di enzimi della steroidogenesi. I pazienti affetti, ovviamente di sesso maschile, presentano il MA in età neonatale (con distribuzione, entro i 6 mesi o ai 18 mesi di età) e successivamente ipogonadismo ipogonadotropo e infertilità (59).

Una disgenesia surrenalica è presente anche nella sindrome IMAGe, caratterizzata da ridotta crescita intrauterina, displasia metafisaria, ipoplasia surrenalica congenita ed anomalie genitali. È causata dalla mutazione del gene *CDKN1C* (cycline-dependent kinase inhibitor 1C), un regolatore negativo della progressione del ciclo cellulare, a livello del sito di legame con PCNA, con

conseguente inibizione della proliferazione. È interessante come diverse mutazioni dello stesso gene provochino la sindrome di Beckwith-Wiedemann o la sindrome familiare di Russell-Silver, caratterizzate dalla perdita di funzione di CDKN1C e, quindi, mancata inibizione alla proliferazione cellulare (60). Tutti questi pazienti presentano MA.

La FGD può essere causata da numerose mutazione della via del recettore dell'ACTH, con variabile espressione clinica e, nella maggior parte dei casi, persistenza di normale secrezione mineralcorticoide. La forma più comune (FGD1) è causata da mutazioni del gene *MC2R*, codificante per il recettore dell'ACTH, che viene espresso quasi esclusivamente dalle cellule della corticale surrenalica (62). Il secondo gene implicato per incidenza è *MRAP* (FGD2), un cofattore di *MC2R* che ne regola il trafficking alla membrana plasmatica.

Quadri clinici FGD-like possono essere legati a parziale perdita di funzione di StAR o *CYP11A1* (iperplasia surrenalica congenita lipoide non-classica), o a mutazioni di *MCM4* (mini chromosome maintenance-deficient 4 homolog gene), che codifica per parte di una elicasi responsabile della replicazione del DNA e della stabilità genomica, o ancora a difetti nel sistema redox mitocondriale (mutazioni della proteina NNT – nicotinamide nucleotide trashydrogenase – una pompa protonica localizzata nella membrana interna mitocondriale, essenziale per la produzione del NADPH utilizzato dai CYP) (60).

Allo stesso gruppo appartiene la Sindrome di Allgrove, o Sindrome della Tripla A, una patologia autosomica recessiva caratterizzata da:

- 1) Alacrimia – presente nel 75% dei casi, è il sintomo più precoce
- 2) MA – compare solitamente in età pediatrica, con deficit di glucocorticoidi e androgeni, meno di frequente del comparto mineralcorticoide;
- 3) Acalasia esofagea;
- 4) sintomatologia neurodegenerativa: presente nel 60% dei casi, può colpire il sistema autonomico, periferico, piramidale o bulbare, cerebellare o con sintomi oculari.

Nel 90% dei casi la mutazione risiede nel gene *AAAS*, che codifica per la proteina ALADIN: questa proteina fa parte della nucleoporina ubiquitaria NCS e il suo malfunzionamento determina, con un meccanismo non chiaro, maggior fragilità cromosomica e stress ossidativo (63).



Per quanto riguarda, infine, le patologie congenite che determinano distruzione del surrene, dopo la SPA di tipo 1, la più nota è senza dubbio l'adrenoleucodistrofia, una patologia perossisomiale X-linked con un'incidenza, sommando individui emizigoti e femmine eterozigoti, di 1:16.800 nati (64). Si può presentare con tre quadri clinici (65):

a) MA isolato - può anticipare anche di anni la comparsa dei sintomi neurologici, in totale colpisce due terzi dei maschi ma solo il 5% delle femmine;

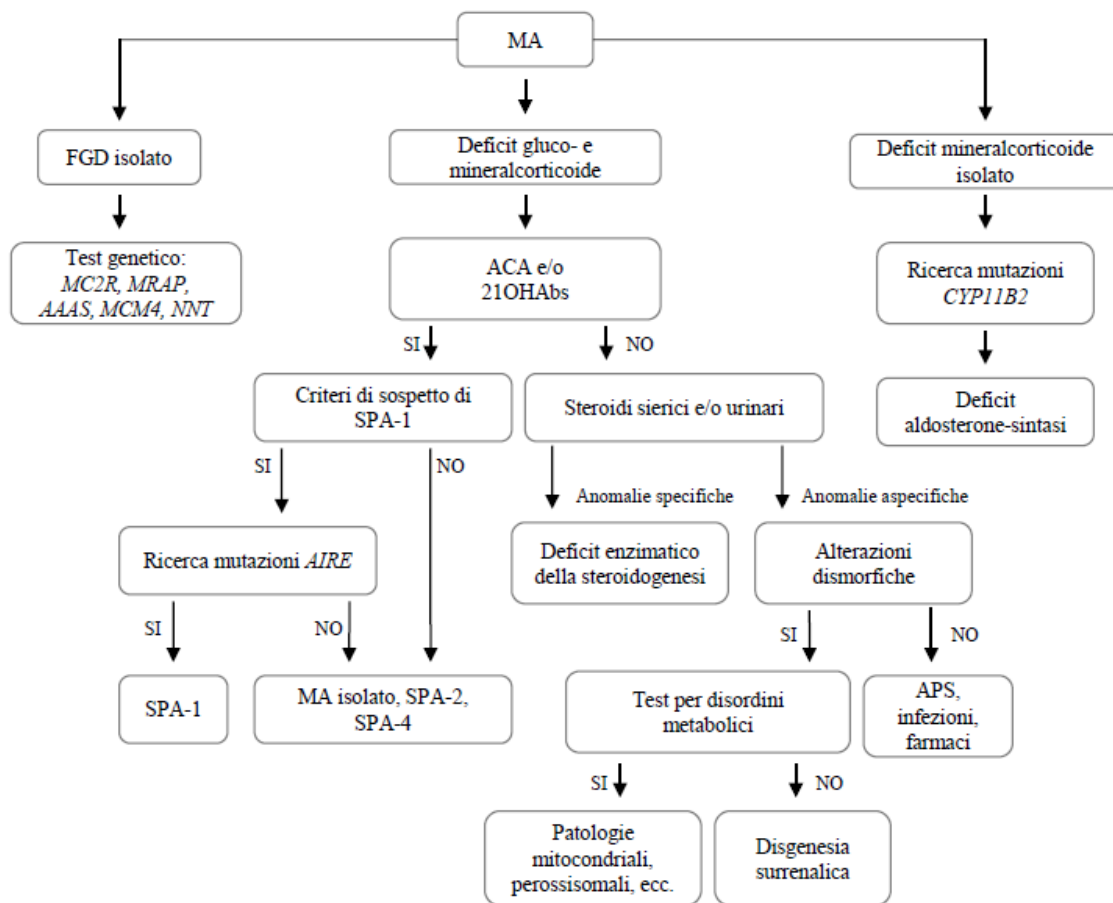
b) adrenomieloneuropatia lentamente progressiva – esordisce solitamente tra i 20-30 anni nei maschi (100% dei soggetti) e i 40-50 anni nelle femmine eterozigoti (65%) e comprende astenia degli arti inferiori, alterata sensibilità vibratoria, alterazioni sfinteriali; si può associare, inoltre, ad alopecia (64);

c) forma demielinizzante infiammatoria cerebrale – rapidamente progressiva, compare indipendentemente dalla forma periferica; colpisce fino al 60% dei maschi affetti, nella maggior parte dei casi in età pediatrica. La demielinizzazione comincia a livello del corpo calloso e si estende rapidamente ad entrambi gli emisferi, determinando un declino neurologico progressivo fino allo stato vegetativo e alla morte, entro 5 anni (64).

Il danno d'organo è causato dall'accumulo di very long-chain fatty acids (VLCFA) saturi, in particolare C26:0, che normalmente vengono degradati a livello perossisomiale. I pazienti presentano una mutazione inattivante del gene *ABCD1* (ATP-binding cassette transporter subfamily D member 1), codificante per un trasportatore di membrana perossisomiale che internalizza i VLCFA-CoA per la distruzione. Il mancato funzionamento della ABCD1 viene solo in parte compensato dalle altre due isoforme (2 e 3), ma la loro espressione tessuto-specifica determina la localizzazione del danno a livello neurologico (64, 63).

La variabilità fenotipica di queste patologie, sia per quanto riguarda i deficit ormonali surrenalici sia altri segni o sintomi clinici associati, rende spesso difficile per il medico orientarsi verso una forma piuttosto che un'altra; in **Fig. 1.10** è riportata una possibile flow-chart per la diagnosi differenziale del MA autoimmune in età pediatrica.

**Figura 1.10.** Flow-chart diagnostica per il MA ad esordio in età pediatrica (modificata da 60).



FGD= Deficit Glucocorticoide Familiare; ACA = Anticorpi anti-corteccia surrenalica; 21OHAbs= Anticorpi anti-21-idrossilasi; *AIRE*= AutoImmune REgulator; SPA= Sindrome Poliendocrina Autoimmune; APS= sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi.

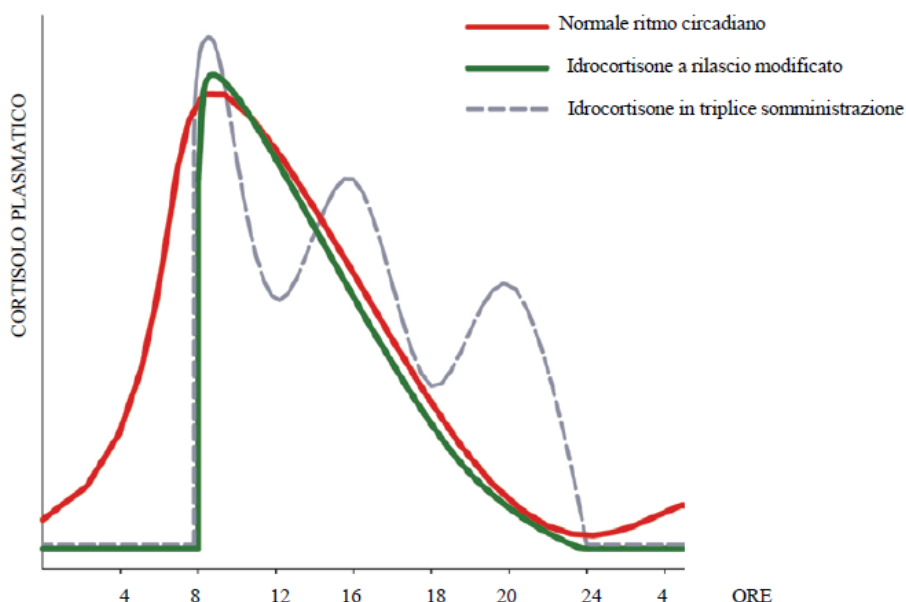
### 1.10 Terapia del MA

La terapia del MA, qualsiasi sia la sua eziologia, è quella sostitutiva con gli ormoni mancanti (1).

La terapia glucocorticoide prevede la somministrazione di idrocortisone (ad un dosaggio teorico di 15-25 mg/die) o cortisone acetato (che deve essere trasformato e attivato a livello epatico in idrocortisone; la dose è 20-25 mg/die): la terapia giornaliera va suddivisa in 2 o 3 somministrazioni, la più cospicua al risveglio al mattino, la seconda nel primo pomeriggio e l'eventuale terza dose entro le ore 17.00. La somministrazione in dosi multiple dipende da due fattori: la breve emivita dell'idrocortisone (circa 90 minuti) e la necessità di mimare il più possibile il ritmo circadiano del cortisolo, che prevede un picco al primo mattino e concentrazioni che si

riducono progressivamente durante la giornata, fino a bassi valori alla sera e alla notte (**Fig. 1.11**). La dose teorica va modificata in base al peso del paziente e, soprattutto, al benessere del paziente: le recenti Linee Guida (1) non raccomandano infatti monitoraggi ormonali durante il follow-up, ma la sola valutazione clinica. L'iperdosaggio può essere segnalato da aumento ponderale, insonnia ed edemi periferici; il sottodosaggio si manifesta con sintomi da insufficienza surrenalica, quali nausea, calo di peso, inappetenza, peggioramento dell'iperpigmentazione.

**Figura 1.11.** Ritmo circadiano del cortisolo (linea rossa) e concentrazione plasmatica del cortisolo ottenuta con idrocortisone a rilascio modificato (linea verde) e idrocortisone standard in triplice somministrazione (linea tratteggiata).



In caso di indisponibilità o allergia a idrocortisone e cortisone acetato, il prednisolone (al dosaggio di 3-5 mg/die) in duplice somministrazione può essere una valida alternativa, anche se dubbi rimangono su possibili complicanze metaboliche a lungo termine; è controindicato invece il desametasone, poiché la sua lunga emivita non consente di mimare il normale ritmo circadiano del cortisolo e determina un quadro Cushingoide.

Negli ultimi anni è entrato in commercio un farmaco a base di idrocortisone a rilascio modificato (Plenadren<sup>®</sup>), che comporta il rilascio immediato di una parte del

farmaco e ritardato, durante la giornata, della restante parte (**Fig. 1.11**). Il dosaggio della terapia coincide con la dose totale di idrocortisone (o di cortisone acetato, secondo l'equivalenza 25 mg cortisone - 20mg idrocortisone) assunta dal paziente durante la giornata.

La terapia glucocorticoide necessita di modifiche del dosaggio in situazioni di stress, dall'esercizio fisico alla febbre, dalla gastroenterite agli interventi chirurgici (maggiori e minori), così da prevenire una crisi surrenalica: la terapia orale va aumentata, fino ad essere raddoppiata, nei primi due casi, mentre negli altri casi è necessario passare alla somministrazione endovenosa (o intramuscolare se a domicilio). Riportiamo in **Appendice 1** le istruzioni per la terapia di emergenza-urgenza riportate sul sito dell'Associazione Italiana Pazienti con Morbo di Addison (AIPAD).

La terapia mineralcorticoide prevede la somministrazione di 9 $\alpha$ -fludrocortisone, al mattino, ad una dose fra 0.05-0.2 mg/die: la dose andrà adeguata in base ai valori pressori in clino e ortostatismo, desiderio di sale, sensazione di "testa leggera" e agli elettroliti. Normalmente il fludrocortisone non deve essere aumentato in situazioni di stress, ma può essere necessario un aumento della dose in Paesi o periodi dell'anno particolarmente caldi, per compensare la disidratazione da ipersudorazione. In caso di terapia con idrocortisone e.v. a dose superiore ai 50 mg/die non è necessario somministrare il fludrocortisone, poiché a tale dose l'idrocortisone ha effetti anche mineralcorticoidi.

Più controversa, infine, è la terapia sostitutiva con DHEAS, che viene riservata solo alle pazienti femmine in età premenopausale che lamentino sintomi da ipoandrogenismo: calo della libido, depressione, ansia e ridotta energia nonostante una terapia sostitutiva gluco e mineralcorticoide ottimale. Ciò è dovuto al fatto che pochi sono gli studi a lungo termine su tale terapia e che i preparati in commercio mancano di qualità dal punto di vista del dosaggio. Viene consigliato di cominciare con dosaggio di 25 mg, aumentabili a 50 mg se necessario (**15**).

### *1.11 Sopravvivenza*

Quale sia invece l'aspettativa di vita dei pazienti affetti da MA è un argomento ancora oggetto di dibattito. Fino al 1940, anno di sintesi dei corticosteroidi (66), il MA era una malattia mortale, ma la terapia sostitutiva steroidea ha permesso di rendere

cronica la patologia. Solo tre studi, però, sono stati pubblicati finora riguardo alla sopravvivenza dei pazienti con MA, tutti risalenti alla seconda metà degli anni 2000.

Il primo studio del 2006 è stato pubblicato da un gruppo svedese (67) ed era basato sui dati dei Registri Nazionali di ospedalizzazione e mortalità dal 1987 al 2001. La comparazione con la popolazione generale mostrava, nei pazienti affetti da MA, un risk-ratio di mortalità per tutte le cause del 2.19 nei maschi e 2.86 nelle femmine, dovuto principalmente a patologie cardiovascolari, infettive e tumorali.

Un secondo studio, sempre svedese (68) andava invece ad analizzare mortalità ed incidenza di tumore nei pazienti affetti da MAA, diagnosticati dal 1964 al 2004, sempre basandosi sui Registri Nazionali. Veniva confermata un'aumentata mortalità, in particolare nei pazienti con SPA di tipo 1 (standardized mortality ratio (SMR) 4.6), ma anche in quelli con forma non-*AIRE* correlate (SMR 2.1); inoltre, anche il rischio di sviluppare un tumore risultava maggiore rispetto alla popolazione generale (standardized cancer ratio 1.3), ma escludendo le forme tumorali diagnosticate entro il primo anno dalla diagnosi di MA il rischio era aumentato solo per i pazienti con SPA di tipo 1 (come prevedibile, data l'alta incidenza di carcinoma delle prime vie digestive in questi pazienti).

Forti limitazioni metodologiche dei due studi svedesi, fra cui la mancanza di certezza di una corretta diagnosi di insufficienza surrenalica, non permettono al momento di concludere con certezza che i pazienti con MA abbiano effettivamente un aumentato rischio di mortalità.

Nel 2009 uno studio norvegese su pazienti con MAA (69), sempre basato sui Registri Nazionali di ospedalizzazione e mortalità, ha portato però a conclusioni diverse: analizzando l'intero gruppo di pazienti la mortalità non risultava diversa da quella della popolazione generale (SMR 1.10 per i maschi e 1.18 per le femmine). Separando però i pazienti con età di diagnosi inferiore ai 40 anni (comprendendo quindi soprattutto soggetti affetti da SPA di tipo 1), la mortalità risultava aumentata (SMR 1.5), soprattutto nei soggetti di sesso maschile (SMR 2.03). Nella totalità dei pazienti, la causa principale di morte era cardiovascolare (39% dei casi, comparabile con la popolazione generale norvegese); la crisi addisoniana era la seconda causa di decesso (15%), seguita dalla morte improvvisa (9.2%) e dalle infezioni (10%). Il cancro risultava invece una causa di morte più rara (13%) rispetto alla popolazione generale. Gli autori dello studio concludevano quindi che, nel suo complesso, il MA ha

una buona prognosi e solo i pazienti ad insorgenza entro i 40 anni presenterebbero una mortalità superiore alla popolazione generale.

## **2. Scopo dello studio**

Scopo dello studio è verificare la sopravvivenza dei pazienti italiani affetti MA di varia eziologia (autoimmune, tubercolare, geneticamente determinato, tumorale, iatrogeno, idiopatico, vascolare), confrontandola con quella della popolazione italiana comparata per età e sesso. Inoltre, abbiamo valutato la presenza di differenze nella sopravvivenza dei vari sottogruppi, studiando le cause più frequenti di decesso e la loro correlazione con il MA.





### 3. Materiali e metodi

#### *3.1 Impostazione dell'indagine e rilevazione dei dati*

Sono stati raccolti i dati clinici ed immunologici di pazienti italiani affetti da MA: hanno partecipato allo studio oltre 20 Centri endocrinologici italiani tramite la compilazione di un questionario predisposto ad hoc (**Appendice 2**), mentre i dati relativi ai pazienti seguiti nel nostro Centro di Padova sono stati desunti direttamente dalle cartelle cliniche. Di ciascun paziente venivano indagati, oltre ai dati anagrafici, il tipo di MA (autoimmune, tubercolare, su base genetica, tumorale, iatrogeno, idiopatico, vascolare), la data di diagnosi, eventuali concomitanti patologie autoimmuni o non autoimmuni associate alla SPA di tipo 1, eventuali altre patologie, la terapia in atto per l'iposurrenalismo.

La raccolta dei dati si è conclusa il 31 dicembre 2014, per un totale di 1.315 soggetti con MA, suddivisi in base all'eziologia in due macrocategorie, MA di origine autoimmune (MAA) e non autoimmune; in seguito sono stati ulteriormente ripartiti in sei sottogruppi:

- I. MA autoimmune nel quadro di SPA di tipo 1 (SPA-1);
- II. MA autoimmune non-SPA-1, comprendente i pazienti con MA isolato o nell'ambito di una SPA di tipo 2 o di tipo 4 (MAA non-SPA-1);
- III. MA Post-tubercolare (MA-TBC);
- IV. MA da tumore maligno, primitivo o secondario (MA-Tu);
- V. Forme rare geneticamente determinate (MA-Ge);
- VI. Altre cause, comprendenti forme vascolari, infettive, idiopatiche, chirurgiche per patologia benigna (MA-Ac).

Di ogni paziente è stata calcolata l'età alla diagnosi, il sesso, la durata di malattia, a decorrere dal momento della diagnosi fino all'ultima visita nota o al decesso; dei 1.315 pazienti abbiamo considerato persi durante il follow-up coloro di cui non si hanno avuto notizie dal 2010 alla fine della raccolta dati, per un totale di 309 soggetti (pari al 23.5% del totale).

Per quanto riguarda i dati anagrafici, di 60 soggetti è risultata mancante l'età di diagnosi di MA, di 32 l'età al momento del decesso/fine del follow-up.

### 3.2 *Analisi statistica*

L'elaborazione statistica dei dati raccolti è stata effettuata con il software IBM SPSS Statistics, versione 22. L'analisi dei dati ha verificato la significatività statistica delle differenze tra categorie individuate (macrocategorie, sesso, sottogruppi di MA) mediante ANOVA e test t sulle medie nel caso di dati quantitativi e test Chi-Quadrato nel caso di dati categoriali.

L'analisi della sopravvivenza è stata condotta mediante il metodo non parametrico di Kaplan-Meier, tipica delle situazioni in cui sono presenti dati censurati o troncati. Esso ha permesso di stimare le curve di sopravvivenza e la media della sopravvivenza relative alle macrocategorie, ai diversi sottogruppi di pazienti, suddivisi per eziologia, e del sesso. Le stime relative ai sottogruppi di MA sono state confrontate fra loro e con le curve della popolazione generale italiana (appaiate per età media di comparsa di malattia); queste ultime sono state costruite partendo dai dati ISTAT di mortalità in relazione all'età, relativi all'anno 1980 (scelto come anno di riferimento tipo, in quanto intermedio tra l'età della prima e dell'ultima diagnosi di MA del nostro database). La significatività della differenza nella funzione di sopravvivenza fra due curve comparate fra loro è stata verificata con il Log-rank test.

La significatività di tali stime è stata anche verificata con il metodo semi-parametrico della regressione di Cox, che stima l'Hazard Ratio (HR) del verificarsi dell'evento, ovvero il decesso, in funzione di variabili quantitative o covariate associate al paziente. Come noto, l'HR non è un indicatore di rischio assoluto, quanto un indicatore di rischio relativo rispetto ad una situazione assunta come base o di riferimento. Quanto più l'HR ( $\text{Exp}(B)$ ) associato ad un determinato stato è  $>1$ , tanto più è elevato il rischio relativo di morte per quel gruppo di pazienti. Per contro, un HR  $<1$  segnala un rischio di morte inferiore rispetto al gruppo di riferimento.

Con tale metodo, abbiamo valutato in un primo momento l'effetto di sesso e età di diagnosi sulla sopravvivenza del totale pazienti con MA; successivamente abbiamo confrontato fra loro i rischi di morte associati a ciascun MA, assumendo come riferimento di base il gruppo MAA non-SPA-1, essendo quello associato a patologie con un minor effetto sulla mortalità dei singoli pazienti e con una età di comparsa del MA intermedia rispetto agli altri sottogruppi.

Abbiamo infine ripetuto l'analisi escludendo i pazienti persi al follow-up, per verificare se tali dati influissero in maniera significativa sul risultato dello studio: è questo infatti un fattore intrinseco all'impostazione di raccolta dei dati e non evitabile, che tuttavia riduce l'accuratezza della stima.



## 4. Risultati

### 4.1 Analisi della casistica completa dei pazienti con MA: statistiche descrittive

Dei 1315 soggetti con MA, 770 sono di sesso femminile (58.6%) e 545 di sesso maschile (41.4%). L'età media di diagnosi di malattia è 34.5 anni (DS  $\pm$ 18.8, range 0.1-87), il follow-up medio è 12.9 anni (DS 11.6, range 1-63) e l'età media al termine del follow-up è 47.9 anni (DS 19.5, range 1-91). Del totale dei pazienti, 927 presentano un MA autoimmune (pari al 70.5%) e 388 un MA di origine non autoimmune (29.5%). Il totale cumulativo di follow-up, a decorrere dal 1953 al 2014, è stato pari a 16983 anni (in media 12.9 anni per paziente).

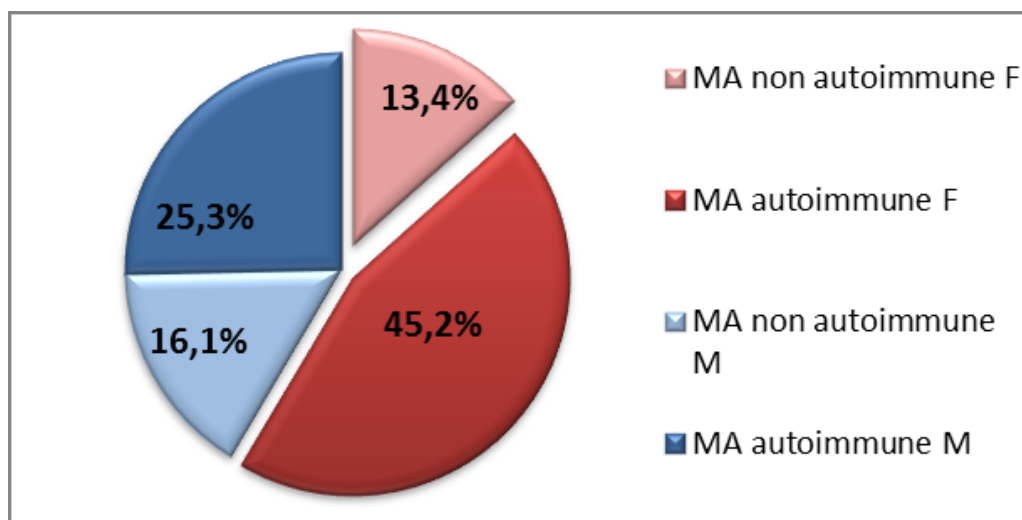
I dati epidemiologici nei sottogruppi di pazienti sono riassunti nella **Tab. 4.1**.

**Tabella 4.1.** Dati epidemiologici dei pazienti affetti da MA, nel totale e nei vari sottogruppi.

Sottogruppo di MA	Nr. Pz (% sul tot)	Eziologia/sottotipo di MA	Nr. Pz (% sul tot)
<b>SPA-1</b>	113 (8.6)		
<b>MAA non-SPA-1</b>	814 (61.9)	MAA isolato	167 (12.7)
		SPA tipo 2	587 (44.6)
		SPA tipo 4	60 (4.6)
<b>MA-TBC</b>	98 (7.5)		
<b>MA-Tu</b>	50 (3.8)	Meta da Ca renale (specie a cellule chiare)	21 (1.6)
		Ca surrenalico	14 (1.1)
		Meta da Ca polmone	4 (0.3)
		Linfoma non Hodgkin	3 (0.2)
		Altri tumori	8 (0.6)
<b>MA-Ge</b>	97 (7.4)	Deficit di 21-idrossilasi	59 (4.5)
		Adrenoleucodistrofia	25 (1.9)
		Ipoplasia surrenalica congenita (specie mutazione DAX1)	9 (0.7)
		Sindrome di Allgrove	3 (0.2)
		Deficit 17-idrossilasi	1 (0.1)
<b>MA-Ac</b>	143 (10.9)	Bisurrenectomia per causa benigna	57 (4.3)
		Infettivo	12 (0.9)
		Vascolare	7 (0.5)
		Iatrogeno (tp steroidea prolungata)	3 (0.2)
		Idiopatico	64 (4.9)
<b>Totale</b>	1315 (100)		

Suddividendo i pazienti nelle macrocategorie MAA (SPA-1 e MAA non-SPA-1) e MA non autoimmune (MA-TBC, MA-Tu, MA-Ge e MA-Ac), vi è una significativa prevalenza dei pazienti con forme autoimmuni rispetto alle non autoimmuni in entrambi i sessi ( $p < 0.001$ ) (**Fig. 4.1**). Nel MAA prevale il sesso femminile con rapporto 1.8:1 (594/333 soggetti), mentre nel MA non autoimmune si verifica l'opposto (F:M = 1:1.2, 176/212 soggetti).

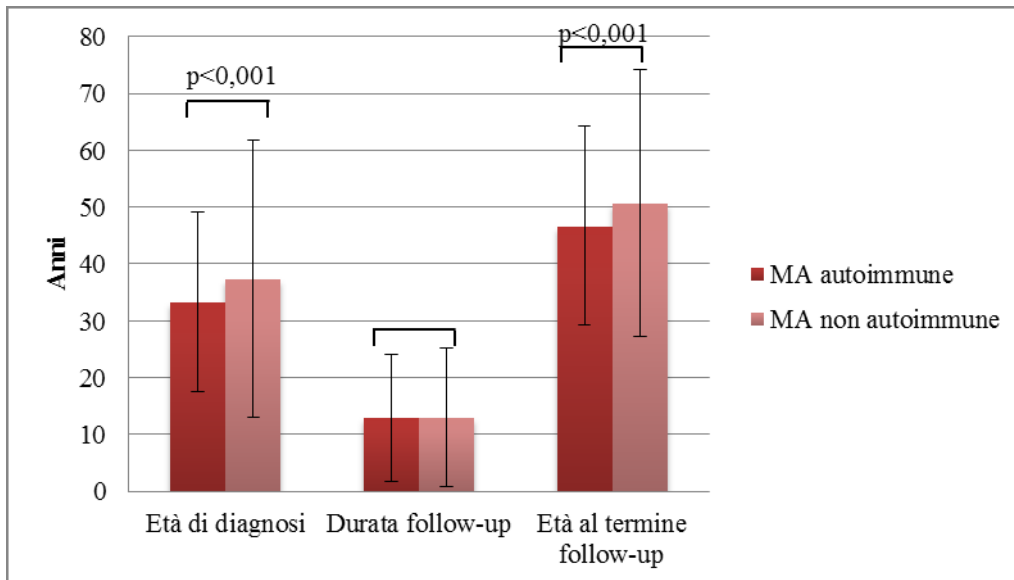
**Figura 4.1.** Suddivisione per sesso nelle macrocategorie: MA autoimmune e non autoimmune.



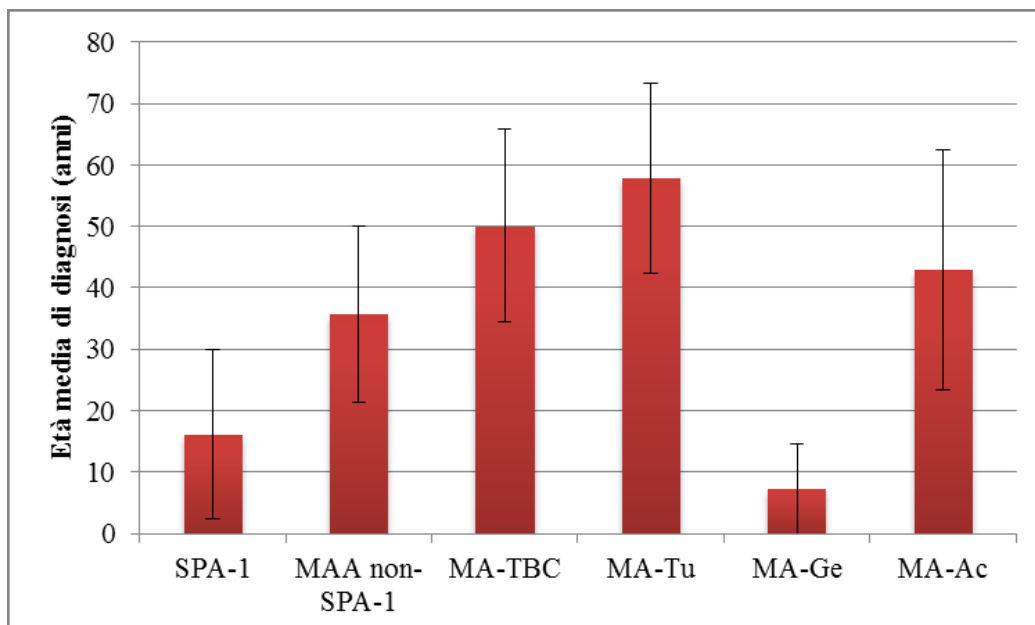
L'età media di diagnosi ( $33.4 \pm 15.8$  vs  $37.4 \pm 24.5$ ) e l'età media al termine del follow-up ( $46.7 \pm 17.5$  vs  $50.8 \pm 23.5$ ) risultano inferiori nel MAA rispetto al MA non autoimmune ( $p < 0.001$ ), mentre non vi è differenza per quanto riguarda la durata media del follow-up ( $12.9 \pm 11.2$  vs  $12.9 \pm 12.2$ ): i dati sono mostrati nella **Fig. 4.2**.

Abbiamo analizzato età media di diagnosi del MA, durata del follow-up ed età media al termine del follow-up fra i singoli sottogruppi di patologia (**Tab. 4.2 e Fig 4.3, 4.4 e 4.5**). Abbiamo eseguito il confronto a coppie fra i vari sottogruppi, riguardo questi tre parametri: l'età media di diagnosi risulta sempre significativamente differente, così come l'età media al termine del follow-up. Per quanto riguarda la durata del follow-up, le differenze fra i vari sottogruppi sono sempre significative, tranne SPA-1 con MA-Ge ed MA-Ac e MA-TBC con MA-Ge.

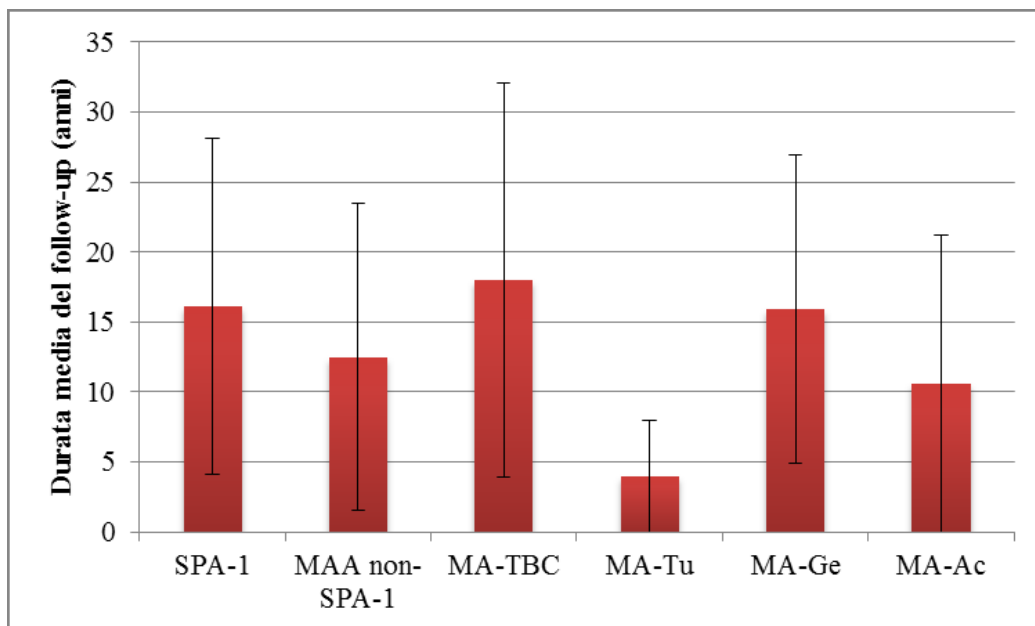
**Figura 4.2.** Età media alla diagnosi, durata media del follow-up ed età media al termine del follow-up nei pazienti con MA autoimmune e non autoimmune.



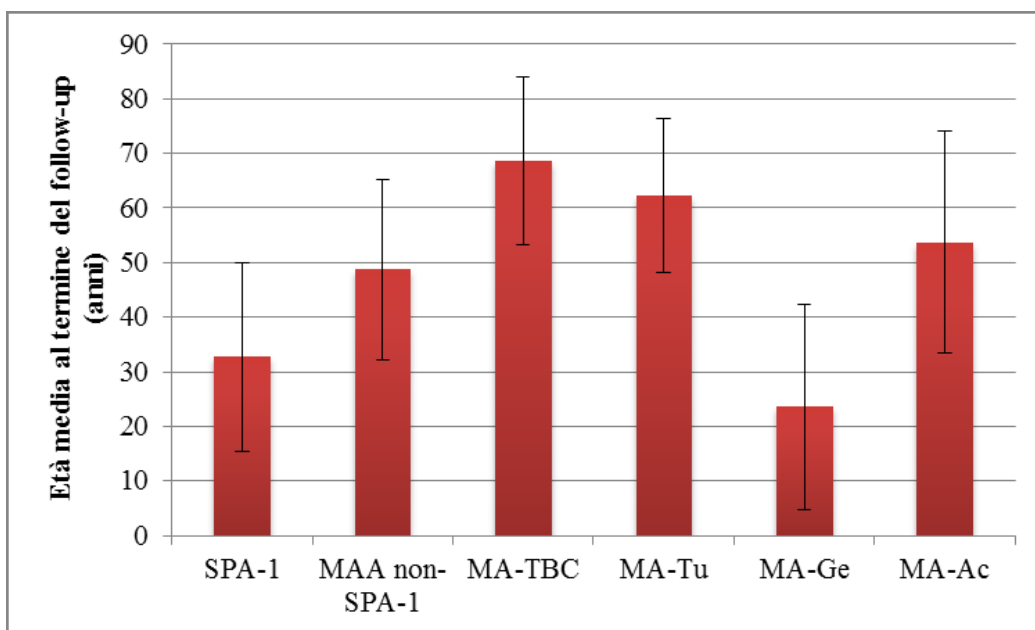
**Figura 4.3.** Età media di diagnosi nei diversi sottogruppi.



**Figura 4.4.** Durata media del follow-up nei diversi sottogruppi.



**Figura 4.5.** Età media al termine del follow-up nei diversi sottogruppi.





**Tabella 4.2.** Dati clinici dei pazienti affetti da MA nei vari sottogruppi.

Sottogruppo	Nr. Pz (% sul tot)	Nr. Maschi (% nella patologia)	Nr. Femmine (% nella patologia)	Età media alla diagnosi (anni) (DS; range)	Durata media del follow-up (anni) (DS; range)	Età media al termine del follow-up (anni) (DS; range)
<b>SPA-1</b>	113 (8.6)	35 (31)	78 (69)	16.1 (13.8;2-76)	16.1 (12;1-56)	32.7 (17.2;3-81)
<b>MAA non-SPA-1</b>	814 (61.9)	298 (36.6)	516 (63.4)	35.7 (14.4;0.5-81)	12.5 (11; 1-63)	48.7 (16.6;8-96)
<b>MA-TBC</b>	98 (7.5)	58 (59.2)	40 (40.8)	50.1 (15.7;4-78)	18 (14.1;1-50)	68.6(15.3;19- 100)
<b>MA-Tu</b>	50 (3.8)	29 (58)	21 (42)	57.9 (15.5;20-86)	4 (4.2;1-16)	62.3 (14.1;27-87)
<b>MA-Ge</b>	97 (7.4)	57 (58.8)	40 (41.2)	7.3 (10; 0-46)	15.9 (11; 1-43)	23.6 (10.8; 4-53)
<b>MA-Ac</b>	143 (10.9)	68 (47.6)	75 (52.4)	43 (19.5;0.1-87)	10.6 (11.3; 1-46)	53.7 (20.3; 1-91)
<b>Totale</b>	1315 (100)	545 (41.4)	770 (58.6)	34.5 (18.8;0.1-87)	12.9 (11.6; 1-63)	47.9 (19.5; 1-91)

Per quanto riguarda l'analisi degli stessi parametri tra i due sessi (**Tab 4.3**), considerando il totale dei pazienti l'età di diagnosi risulta inferiore nei maschi rispetto alle femmine ( $p=0.038$ ), così come l'età media al termine del follow-up ( $p=0.018$ ), mentre non vi è differenza statisticamente significativa nella durata del follow-up. Confrontando i due sessi nei singoli sottogruppi di MA osserviamo: nessuna differenza nelle tre variabili nel gruppo SPA-1; minori età di diagnosi ed età al termine del follow-up nei maschi nel gruppo MA non-SPA-1 (rispettivamente con  $p<0.001$  e  $p=0.001$ ) senza differenze significative nella durata del follow-up; minor durata del follow-up nei maschi con MA-TBC ( $p=0.003$ ), con età di diagnosi ed età media al termine del follow-up non differenti (rispettivamente  $p=0.082$  e  $p=0.3$ ); nessuna differenza nelle tre variabili nel gruppo MA-Tu; nel gruppo MA-Ge, minor età di diagnosi fra le femmine ( $p=0.033$ ), minor durata di follow-up fra i maschi ( $p=0.049$ ) e nessuna differenza significativa per l'età media al termine del follow-up.

**Tabella 4.3.** Dati clinici suddivisi per sesso e sottogruppi di MA.

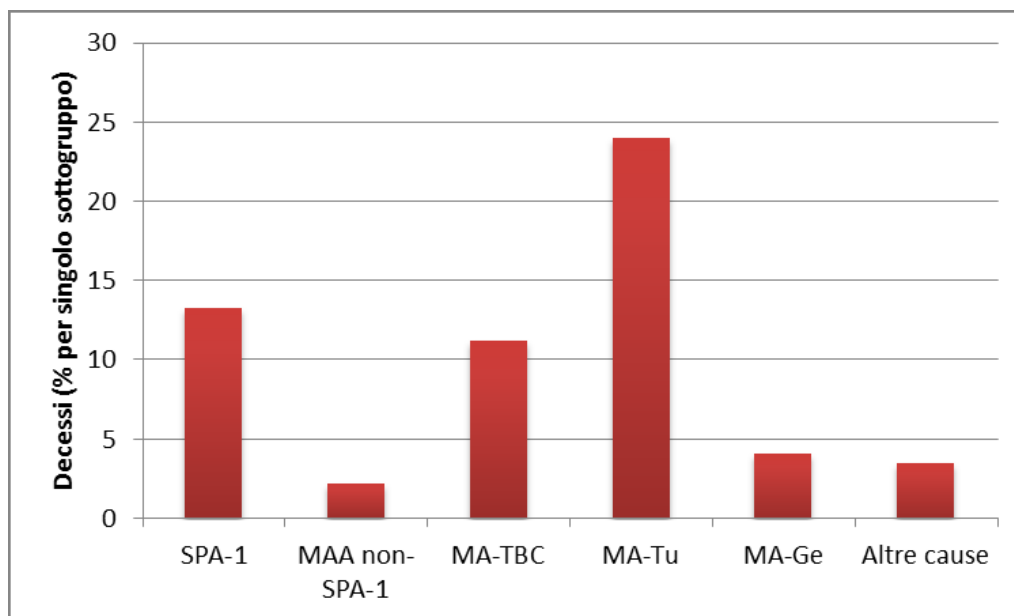
Sottogruppo	Età media alla diagnosi (anni $\pm$ DS)		Durata media del follow-up (anni $\pm$ DS)		Età media al termine del follow-up (anni $\pm$ DS)	
	F	M	F	M	F	M
<b>SPA-1</b>	16.4 $\pm$ 13.1	15.4 $\pm$ 15.5	15.7 $\pm$ 12.1	16.9 $\pm$ 11.7	32.3 $\pm$ 17.7	33.6 $\pm$ 16.1
<b>MAA non-SPA-1</b>	37.6 $\pm$ 14.1	32.8 $\pm$ 14.1	12 $\pm$ 10.8	13.3 $\pm$ 11.3	50.2 $\pm$ 16.7	46.1 $\pm$ 16.2
<b>MA-TBC</b>	46.8 $\pm$ 16.8	52.6 $\pm$ 14.5	23.1 $\pm$ 13.7	14.5 $\pm$ 13.4	70.3 $\pm$ 14.4	67.4 $\pm$ 16
<b>MA-Tu</b>	56.8 $\pm$ 17.4	58.6 $\pm$ 14.3	4.7 $\pm$ 5	3.5 $\pm$ 3.6	62.2 $\pm$ 15.2	62.4 $\pm$ 13.5
<b>MA-Ge</b>	4.8 $\pm$ 6.8	9.1 $\pm$ 11.4	18.5 $\pm$ 9.6	14 $\pm$ 11.7	23.6 $\pm$ 7.6	23.7 $\pm$ 12.6
<b>MA-Ac</b>	47.3 $\pm$ 15.5	38.2 $\pm$ 22.1	9.6 $\pm$ 10.5	11.7 $\pm$ 12	57.2 $\pm$ 16.9	49.8 $\pm$ 23.1
<b>Totale</b>	35.7 $\pm$ 18.1	33.2 $\pm$ 19.7	12.9 $\pm$ 11.4	13 $\pm$ 11.7	49 $\pm$ 19.1	46.4 $\pm$ 20

Durante il follow-up abbiamo registrato un totale di 65 decessi (4.9% dei pazienti), con un'età media di 60.2 anni (DS  $\pm$ 27, range 3-96).

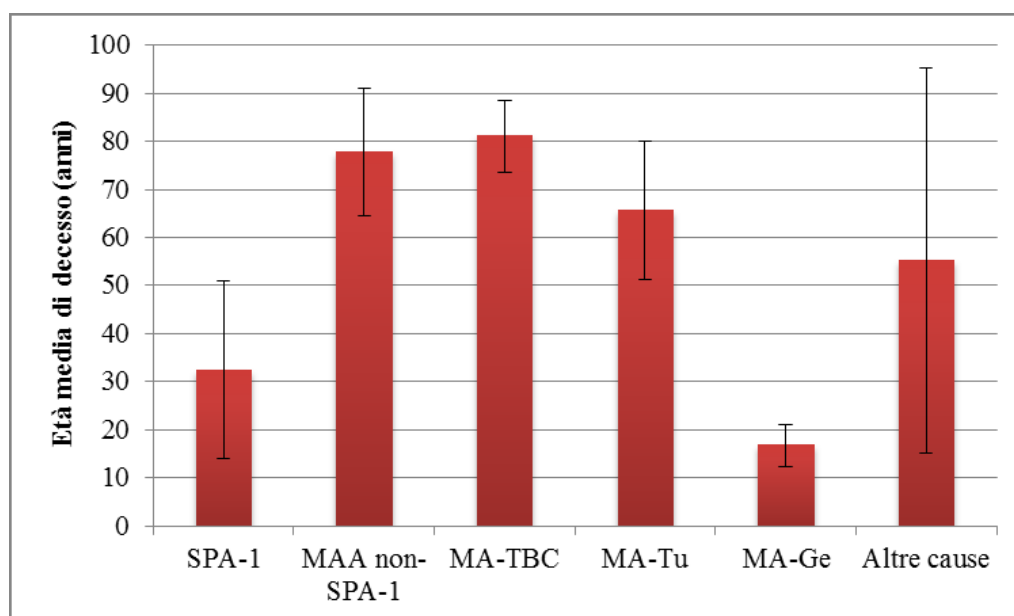
La distribuzione dei decessi nei diversi sottogruppi è molto differente, così come l'età media al momento del decesso: 15/113 decessi (13.3%) nel gruppo SPA-1 (ad una età media 32.5 anni  $\pm$  18.4, range 6-61), 18/814 (2.2%) nel gruppo MAA non-SPA-1 (ad una età media 77.9 anni  $\pm$  13.3, range 54-96), 11/98 decessi (11.2%) nel gruppo MA-TBC (ad una età media 81.1 anni  $\pm$  7.4, range 70-90), 12/50 (24%) nel gruppo MA-Tu (ad una età media 65.6 anni  $\pm$  14.4, range 32-83), 4/97 (4.1%) del gruppo MA-Ge (ad una età

media 16.7 anni  $\pm$  4.3, range 11-20) e 5/143 decessi (3.5%) nel gruppo MA-Ac (ad una età media 55.2 anni  $\pm$  40, range 3-86) (Fig 4.6 e 4.7). Il confronto a coppie delle età medie di morte nei vari sottogruppi ha delineato differenze sempre significative, ad eccezione dei confronti fra MA-Ac e tutti gli altri gruppi e fra MAA non-SPA-1 e MA-TBC.

**Figura 4.6.** Decessi all'interno di ciascun sottogruppo, espressi in percentuale.



**Figura 4.7.** Età media di decesso nei singoli sottogruppi.



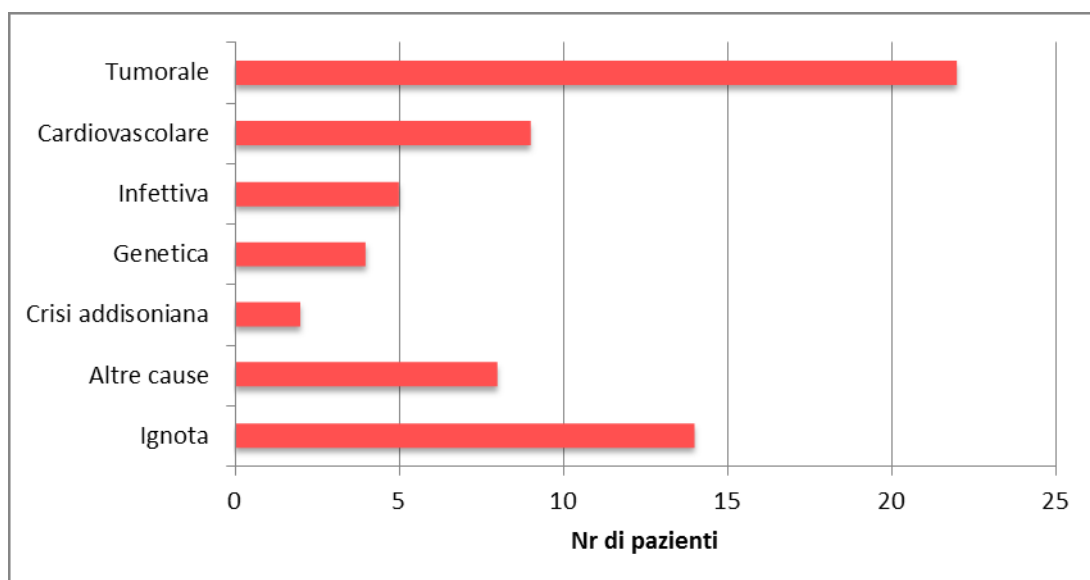
La principale causa di decesso (15 eventi) nei pazienti con SPA-1 (7 casi) è il carcinoma squamoso delle prime vie digestive (orale, esofageo o carcinoma gastrico, o carcinosi peritoneale), a seguire epatite autoimmune fulminante (3 pazienti), sindrome di Lyell (1 soggetto), ictus emorragico (1 paziente) e insufficienza respiratoria nel contesto di bronchiolite autoimmune (1 paziente); di 2 pazienti la causa di morte non è stata definita con chiarezza.

Le cause di decesso nel gruppo MAA non-SPA-1, per un totale di 18 eventi, sono: 3 pazienti per cause infettive, 2 tumorali (carcinoma del colon e carcinoma del polmone), 2 per ischemia miocardica, 1 per caduta accidentale, 1 per fibrosi polmonare, 1 per ictus emorragico e 8 per cause imprecisate (di cui 2 in tarda età).

Nel gruppo MA-TBC sono stati registrati 11 decessi: 2 per cause infettive, 2 per cardiopatia, 1 per ictus emorragico, 1 per diverticolite perforata e 5 per cause ignote (di cui 1 in tarda età).

Infine, durante il follow-up 12 soggetti con MA-Tu sono morti per la patologia primitiva, 4 con MA-Ge (tutti con adrenoleucodistrofia), 5 del gruppo MA-Ac, di cui 2 per crisi addisoniana (uno all'esordio), 1 per causa tumorale indipendente dal MA, 1 per complicanze di frattura di femore e 1 per causa ignota. La **Fig. 4.8** riassume le cause principali di morte nel totale dei nostri pazienti, mentre la **Tab. 4.4** le descrive nel dettaglio nei vari sottogruppi.

**Figura 4.8.** Distribuzione delle cause di morte nei nostri pazienti affetti da MA, considerati in toto.



**Tabella 4.4.** Cause di decesso nei vari sottogruppi di pazienti con MA.

Sottogruppo di MA	Nr. decessi	% sul totale dei decessi	% pz del sotto gruppo	Cause di decesso	Nr. decessi	% sui decessi del sottogruppo
<b>Forme autoimmuni:</b>	<b>33</b>	<b>50.8</b>				
SPA 1	15	23.1	13.3	Tumorale (prime vie digestive)	7	46.7
				Epatite fulminante	3	20
				Sindrome di Lyell	1	6.7
				Cachessia	1	6.7
				Emorragia cerebrale	1	6.7
				Insufficienza respiratoria	1	6.7
				Ignota	1	6.7
MAA non-SPA-1	18	27.7	2.2	Evento cardiovascolare	4	22.2
				Infettiva	3	16.7
				Tumorale	2	11.1
				Caduta accidentale	1	5.5
				Ignota	8	44.4
<b>Forme non autoimmuni:</b>	<b>32</b>	<b>49.2</b>				
MA-TBC	11	16.9	11.2	Evento cardiovascolare	4	36.4
				Sepsi	2	18.2
				Ignota	5	45.5
MA-Tu	12	18.5	24	Tumore primitivo	24	100
Ma-Ge	4	6.1	4.1	Adrenoleucodistrofia	4	100
MA-Ac	5	7.7	3.5	Crisi addisoniana	2	40
				Evento cardiovascolare	1	20
				Tumore	1	20
				Caduta accidentale	1	20
<b>Totale</b>	<b>65</b>	<b>100</b>				

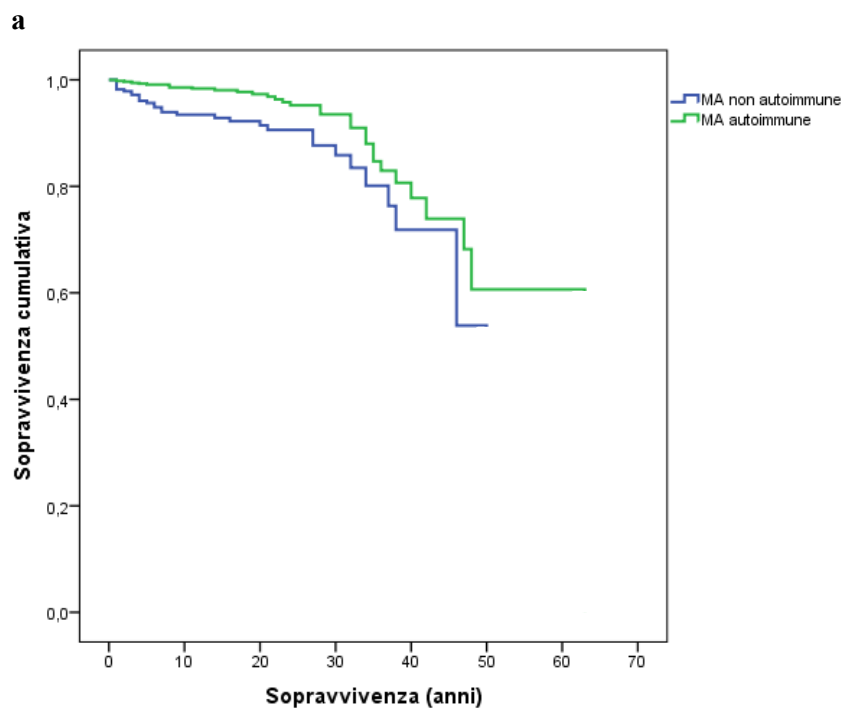
#### 4.2 Analisi della casistica completa dei pazienti con MA: analisi di sopravvivenza

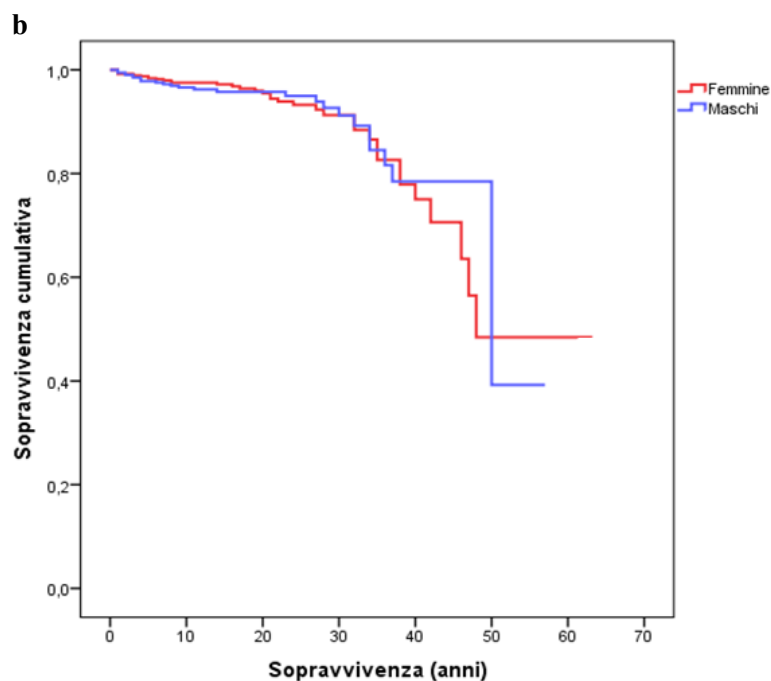
La sopravvivenza media globale dei pazienti affetti da MA è  $51 \pm 3.5$  anni.

Le macrocategorie (forme autoimmuni e non) mostrano una sopravvivenza stimata molto inferiore per le forme non autoimmuni ( $42.3 \pm 2.7$  anni) rispetto a quelle autoimmuni ( $53 \pm 3.9$  anni) ( $p < 0.001$ ) (**Fig. 4.9a**).

L'analisi delle curve di sopravvivenza distinte per sesso non mostra invece differenze significative sia nel totale dei pazienti, che nei singoli sottogruppi di MA (**Tab. 4.5**): il dato per le femmine con MA-Ge non è calcolabile poiché non vi sono decessi in tale gruppo. Nel totale dei pazienti, la sopravvivenza media risulta  $50.2 \pm 4.4$  anni per le femmine e  $47.9 \pm 4.5$  anni per i maschi (**Fig. 4.9b**). Confrontando in base al sesso la sopravvivenza media nelle due macrocategorie (**Tab. 4.5**), nella macrocategoria MA non autoimmune vi è una differenza a sfavore dei maschi, ma non statisticamente significativa ( $p = 0.057$ ).

**Figura 4.9.** Curve di sopravvivenza nel MA totale macrocategorie di MA (a) e per sesso (b).





**Tabella 4.5.** Sopravvivenza media nelle due macrocategorie e nei vari sottogruppi, rispetto al sesso.

Patologia	Sopravvivenza media (anni $\pm$ DS)	
	F	M
<b>MA autoimmuni</b>	50.3 $\pm$ 5	53.4 $\pm$ 3
<b>MA non autoimmuni</b>	43.1 $\pm$ 3.5	41.9 $\pm$ 3.8
<b>SPA-1</b>	39 $\pm$ 6.3	33.8 $\pm$ 3.3
<b>MAA non-SPA-1</b>	54.2 $\pm$ 5.6	53.7 $\pm$ 3.5
<b>MA-TBC</b>	45.1 $\pm$ 4.3	39.8 $\pm$ 6.4
<b>MA-Tu</b>	11 $\pm$ 3.5	11.3 $\pm$ 3.4
<b>MA-Ge</b>	NC	39.4 $\pm$ 3.3
<b>MA-Ac</b>	44.8 $\pm$ 3.1	43.8 $\pm$ 2.5
<b>Totale</b>	50.2 $\pm$ 4.4	47.9 $\pm$ 4.5

L'analisi delle curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier dei sei sottogruppi di pazienti (**Fig. 4.10**), ha permesso di determinarne la stima della sopravvivenza media: per il gruppo SPA-1, questa è pari a  $40.4 \pm 5.8$  anni, per il gruppo MAA non-SPA-1 è  $56.1 \pm 3.8$  anni, per il gruppo MA-TBC è  $42.5 \pm 4.1$  anni, per il gruppo MA-Tu è  $11.3 \pm 2.5$  anni, per il

gruppo MA-Ge è  $41.1 \pm 1.8$  anni e per il gruppo MA-Ac  $44.4 \pm 1.8$  anni (Fig. 4.11). Il confronto a coppie fra i vari sottogruppi mostra differenze significative, descritte in Tab. 4.6.

Figura 4.10. Curve di sopravvivenza dei sei sottogruppi di pazienti con MA.

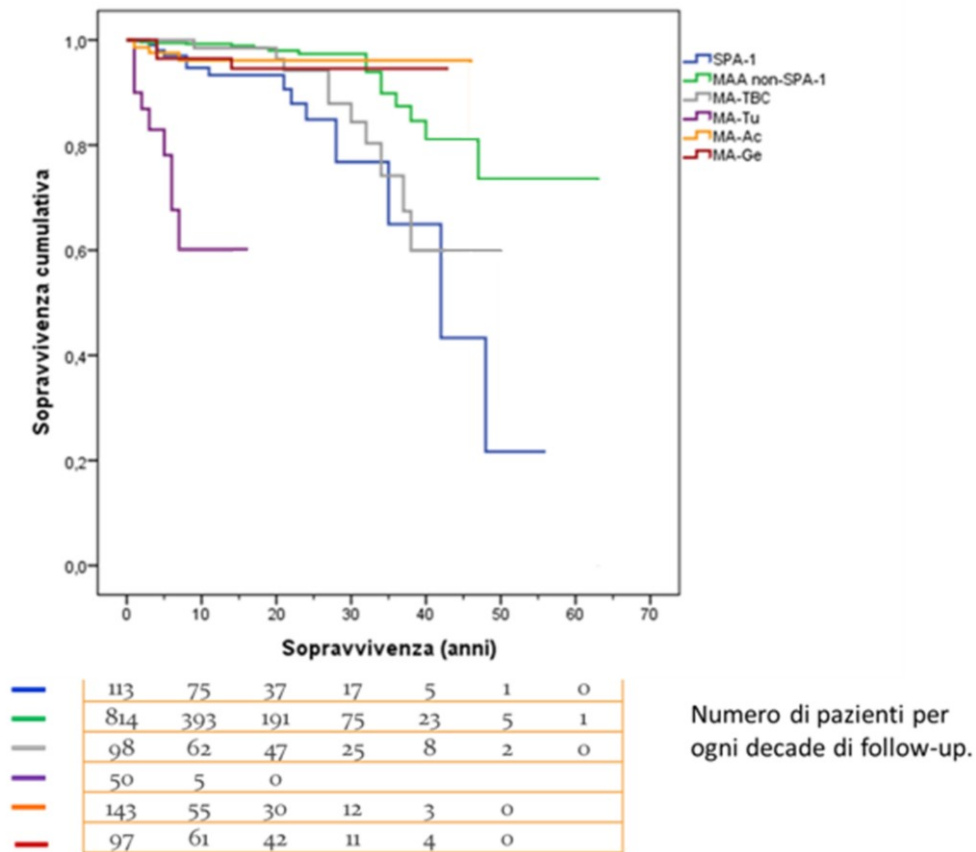
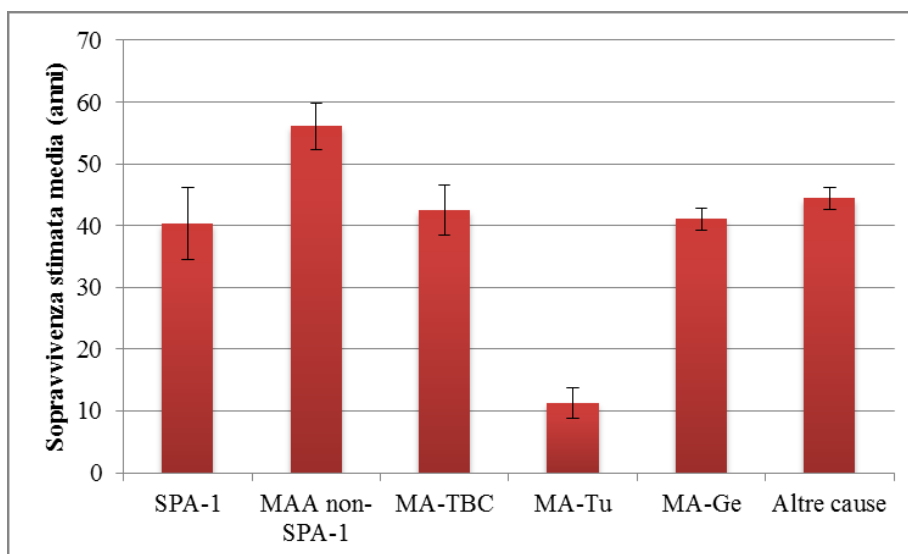


Figura 4.11. Sopravvivenza stimata media nei vari sottogruppi di MA.





**Tabella 4.6.** Confronto della sopravvivenza media tra i vari sottogruppi di MA: studio delle differenze statistiche (dati integrativi alla Fig. 4.11). Le differenze significative sono evidenziate in grassetto.

Significatività (P)	SPA-1	MAA non-SPA-1	MA-TBC	MA-Tu	MA-Ge	MA-Ac
<b>SPA-1</b>		<b>&lt;0.001</b>	0.287	<b>&lt;0.001</b>	0.069	0.107
<b>MAA non-SPA-1</b>	<b>&lt;0.001</b>		<b>0.01</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.298	0.164
<b>MA-TBC</b>	0.287	<b>0.01</b>		<b>&lt;0.001</b>	0.378	0.477
<b>MA-Tu</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>		<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>MA-Ge</b>	0.069	0.298	0.378	<b>&lt;0.001</b>		0.890
<b>MA-Ac</b>	0.107	0.164	0.477	<b>&lt;0.001</b>	0.890	

L'analisi di regressione di Cox identifica come fattore significativo nel conferire il rischio di mortalità l'età più avanzata della diagnosi, anche se con un HR medio di 1.037 (IC 1.02-1.05), mentre il sesso non ha alcuna influenza.

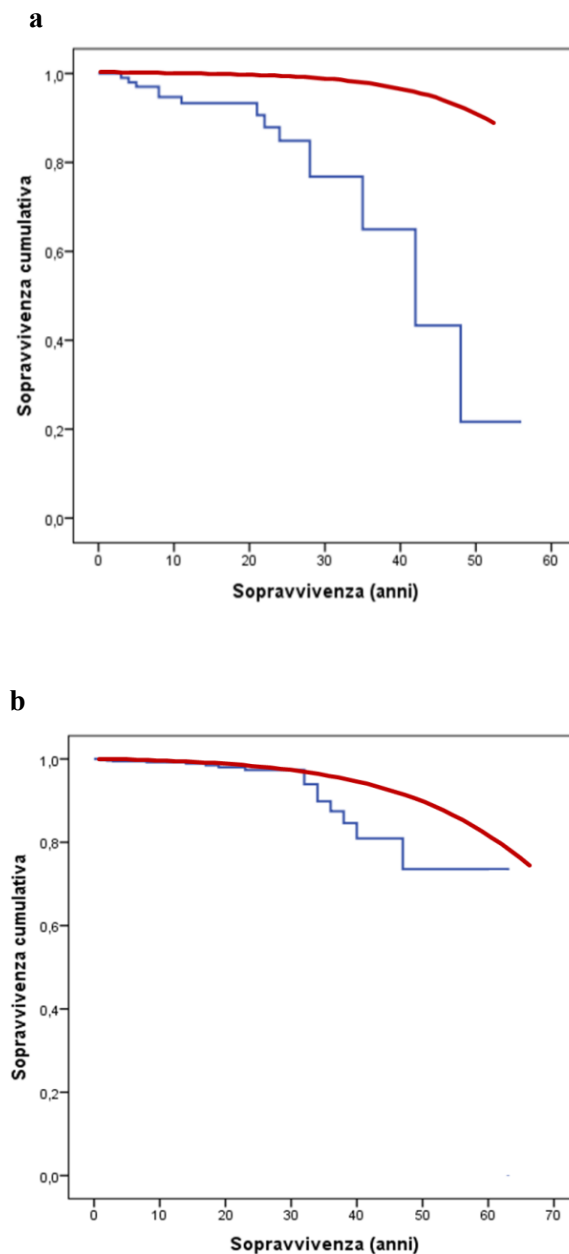
Comparando fra loro i diversi sottogruppi di MA e tenendo come sottogruppo di riferimento il MAA non-SPA-1, l'analisi di regressione (**Tab. 4.7**) dimostra che vi è un aumentato rischio di mortalità relativa nei sottogruppi SPA-1 (HR 4.38, IC 2.18-8.8;  $p < 0.001$ ), MA-TBC (HR 2.99, IC 1.39-6.44;  $p = 0.005$ ) e MA-Tu (HR 47.88, IC 21.07-108.81;  $p < 0.001$ ), mentre non risulta significativamente aumentato il rischio relativo di mortalità nei gruppi MA-Ge ed MA-Ac.

**Tabella 4.7.** Analisi di regressione di Cox tra sottogruppi di MA, avendo come riferimento il MAA non SPA-1.

	B	SE	Wald	gl	Sign.	Exp(B) (HR)	95,0% CI per Exp(B)	
							Inferiore	Superiore
<b>MAA non-SPA1</b>			90,353	5	,000	1		
<b>SPA-1</b>	1,477	,356	17,203	1	,000	4,379	2,179	8,800
<b>MA-TBC</b>	1,096	,391	7,849	1	,005	2,992	1,390	6,442
<b>MA-Tu</b>	3,869	,419	85,340	1	,000	47,885	21,073	108,813
<b>MA-Ge</b>	,722	,510	2,003	1	,157	2,059	,757	5,599
<b>MA-Ac</b>	,577	,558	1,069	1	,301	1,781	,596	5,322

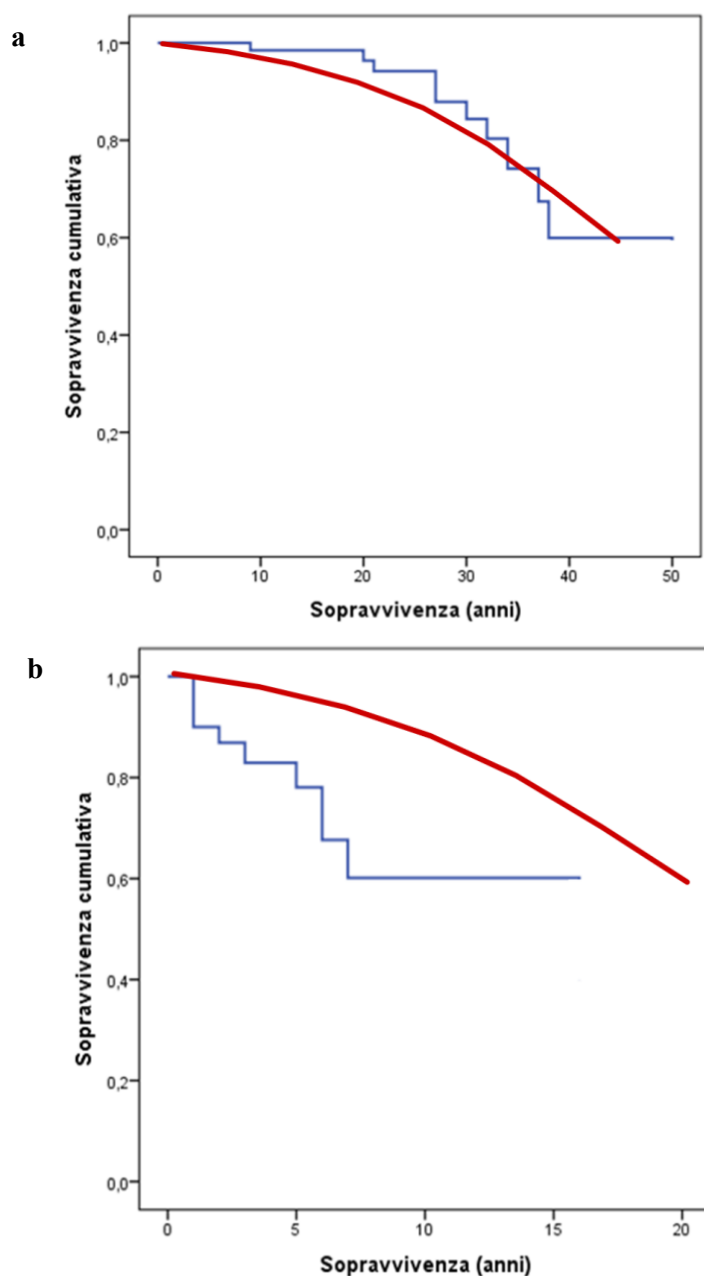
Abbiamo comparato le curve di sopravvivenza dei pazienti con MA con le corrispondenti curve di sopravvivenza della popolazione italiana. Per quanto riguarda le forme autoimmuni (**Fig. 4.12**), la sopravvivenza dei pazienti con SPA-1 risulta inferiore rispetto alla popolazione generale, mentre sembra non esservi differenza sostanziale per il gruppo di MAA non-SPA-1.

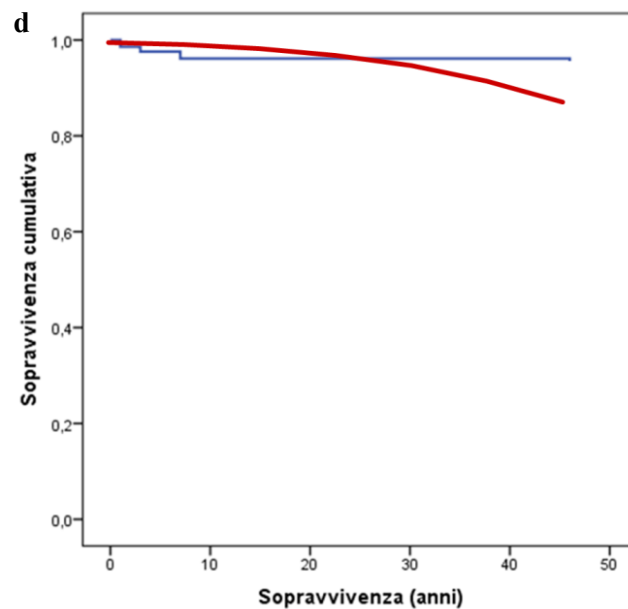
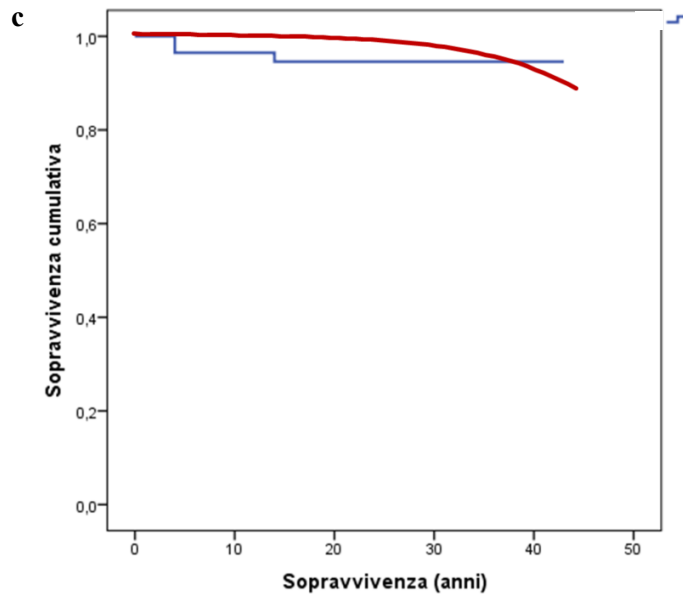
**Figura 4.12.** Curve di sopravvivenza dei pazienti con MAA, suddivisi nel sottogruppo SPA-1 (**a**, curva blu) e MAA non-SPA-1 (**b**, curva blu); ciascuna è comparata con la rispettiva curva di sopravvivenza della popolazione italiana (curve rosse), appaiata per età (dove  $T_0$  è l'età media di diagnosi del MA in ciascun sottogruppo).



Per le forme di MA non autoimmuni, la sopravvivenza dai pazienti con MA-Tu è inferiore a quella della popolazione italiana di riferimento, mentre quella dei pazienti affetti da MA-TBC e da MA-Ge non è dissimile dalla popolazione sana (**Fig. 4.13**).

**Figura 4.13.** Curve di sopravvivenza dei pazienti con MA non autoimmune, suddivisi nei sottogruppi MA-TBC (**a**, curva blu), MA-Tu (**b**, curva blu in), MA-Ge (**c**, curva blu) e MA-Ac (**d**, curva blu); ciascuna è comparata con la rispettiva curva di sopravvivenza della popolazione italiana (curve rosse), appaiata per età (dove  $T_0$  corrisponde all'età media di diagnosi del MA in ciascun sottogruppo).





*4.3 Analisi della casistica dei soli pazienti che hanno completato il follow-up: statistica descrittiva*

Abbiamo compiuto un'analisi dei dati analoga alla precedente, escludendo i soggetti “persi durante il follow-up”. Dei 309 soggetti persi, 17 appartenevano al gruppo SPA-1, 186 al MA non-SPA-1, 36 al MA-TBC, 4 al MA-Tu, 25 al MA-Ge e 41 al MA-Ac. L'esclusione di questi pazienti differenzia in maniera statisticamente significativa ( $p < 0.001$ ) la distribuzione dei pazienti nei diversi sottogruppi di MA, che risulta perciò: 9.5% SPA-1, 62.5% MA non-SPA-1, 6.2% MA-TBC, 4.6% MA-Tu, 7.1% MA-Ge e 10.1% al MA-Ac (**Tab. 4.8**).

La distribuzione dei soggetti persi fra i due sessi risulta molto diversa ( $p=0.015$ ), con 164 soggetti persi per il sesso femminile (21.3%) e 145 per il sesso maschile (26.6%); ne consegue una diversa distribuzione per sesso dei soggetti che hanno completato il follow-up, con 606 femmine (60.2%) e 400 maschi (39.8%).

Analizzando la distribuzione dei pazienti secondo il sesso nei vari sottogruppi, questa risulta inalterata rispetto all'analisi globale quella di SPA-1 e MAA non-SPA-1, mentre si modifica in tutti gli altri sottogruppi a favore del sesso femminile (**Tab. 4.8**).

**Tabella 4.8.** Distribuzione dei pazienti mantenuti nel follow-up, suddivisi per sottogruppi, nel totale e in base al sesso.

Patologia	Nr. Pazienti (% sul tot)	Nr. Maschi (% nella patologia)	Nr. Femmine (% nella patologia)
<b>SPA-1</b>	96 (9.5)	30 (31.3)	66 (68.7)
<b>MAA non-SPA-1</b>	628 (62.4)	228 (36.3)	400 (63.7)
<b>MA-TBC</b>	62 (6.2)	31 (50)	31 (50)
<b>MA-Tu</b>	46 (4.6)	27 (58.7)	19 (41.3)
<b>MA-Ge</b>	72 (7.2)	33 (45.8)	39 (54.2)
<b>MA-Ac</b>	102 (10.1)	57 (55.9)	45 (44.1)
<b>Totale</b>	1006 (100)	545 (41.4)	770 (58.6)

Analogamente, la distribuzione per macrocategorie risulta essere significativamente diversa ( $p=0.02$ ) tra per pazienti persi e quelli che hanno proseguito il follow-up (**Tab. 4.9**).

Inoltre, la **Tab. 4.10** descrive le diverse eziologie o forme di MA nei vari sottogruppi, con riferimento ai pazienti che hanno completato il follow-up.

**Tabella 4.9.** Distribuzione dei soggetti persi al follow-up e quelli che hanno completato il follow-up, suddivisi per macrocategorie.

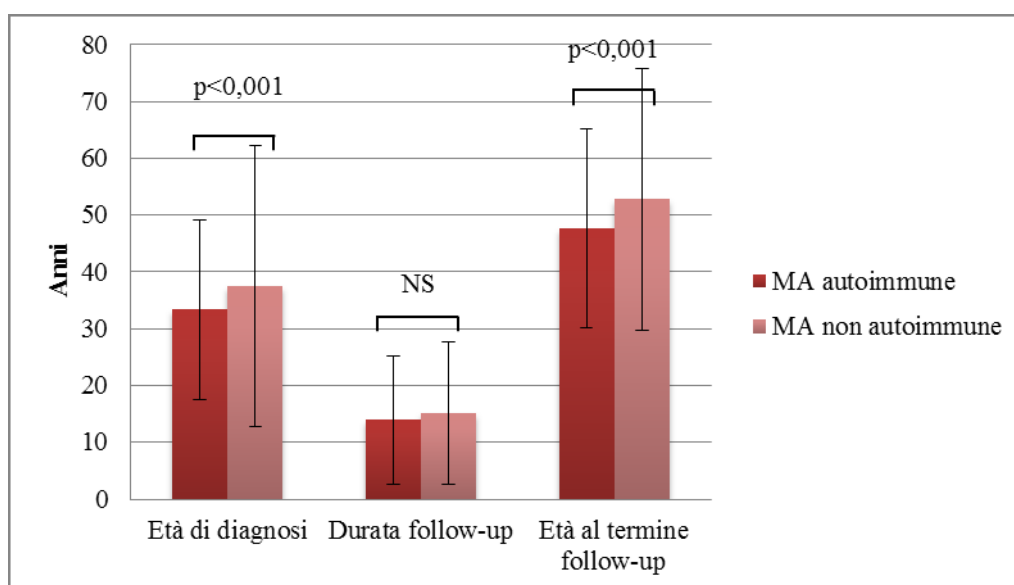
	Macrocategorie		Totale Nr (%)
	MA autoimmune Nr. (%)	MA non autoimmune Nr. (%)	
<b>Pazienti persi al follow-up</b>	203 (65.7)	106 (34.3)	309 (100)
<b>Pazienti che hanno completato il follow-up</b>	724 (72)	282 (28)	1006 (100)
<b>Totale</b>	927 (70.5)	388 (29.5)	1315 (100)

**Tabella 4.10.** Dati epidemiologici dei pazienti affetti da MA, nel totale e nei vari sottogruppi, escludendo i pazienti persi al follow-up.

Patologia	Nr. Pz (% sul tot)	Eziologia/sottotipo di MA	Nr. Pz (% sul tot)
<b>SPA-1</b>	96 (9.5)		
<b>MAA non-SPA-1</b>	628 (62.5)	MAA isolato	132 (13.1)
		SPA tipo 2	460 (45.7)
		SPA tipo 4	36 (3.6)
<b>MA-TBC</b>	62 (6.2)		
<b>MA-Tu</b>	46 (4.6)	Ca renale (specie a cellule chiare)	20 (2.0)
		Ca surrenalico	13 (1.3)
		Ca polmone	4 (0.4)
		Linfoma non Hodgkin	2 (0.2)
		Altri tumori	7 (0.7)
<b>MA-Ge</b>	72 (7.1)	Deficit di 21-idrossilasi	50 (5.0)
		Adrenoleucodistrofia	11 (1.1)
		Ipoplasia surrenalica congenita (specie mutazione DAX1)	7 (0.7)
		Sindrome di Allgrove	3 (0.3)
		Deficit 17-idrossilasi	1 (0.1)
<b>MA-Ac</b>	102 (10.1)	Bisurrenectomia per causa benigna	51 (5.1)
		Infettivo	7 (0.7)
		Vascolare	4 (0.4)
		Iatrogeno (terapia steroidica prolungata)	3 (0.2)
		Idiopatico	37 (3.7)
<b>Totale</b>	1006 (100)		

Considerando i pazienti suddivisi per macrocategorie, l'età media di diagnosi ( $33.4 \pm 15.8$  vs  $37.5 \pm 24.7$ ) e l'età media al termine del follow-up ( $47.6 \pm 17.5$  vs  $52.8 \pm 23$ ) risultano inferiori nel MA autoimmune rispetto al MA non autoimmune (rispettivamente con  $p < 0.001$  e  $p = 0.003$ ), in modo analogo all'analisi condotta nel totale dei pazienti. Allo stesso modo, non vi è differenza per quanto riguarda la durata media del follow-up ( $13.9 \pm 11.4$  vs  $15.1 \pm 12.6$ ): i dati sono riportati nella **Fig. 4.14**.

**Figura 4.14.** Età media di diagnosi, durata del follow-up ed età al termine del follow-up nei pazienti con MA autoimmune e non autoimmune, escludendo i pazienti persi al follow-up.

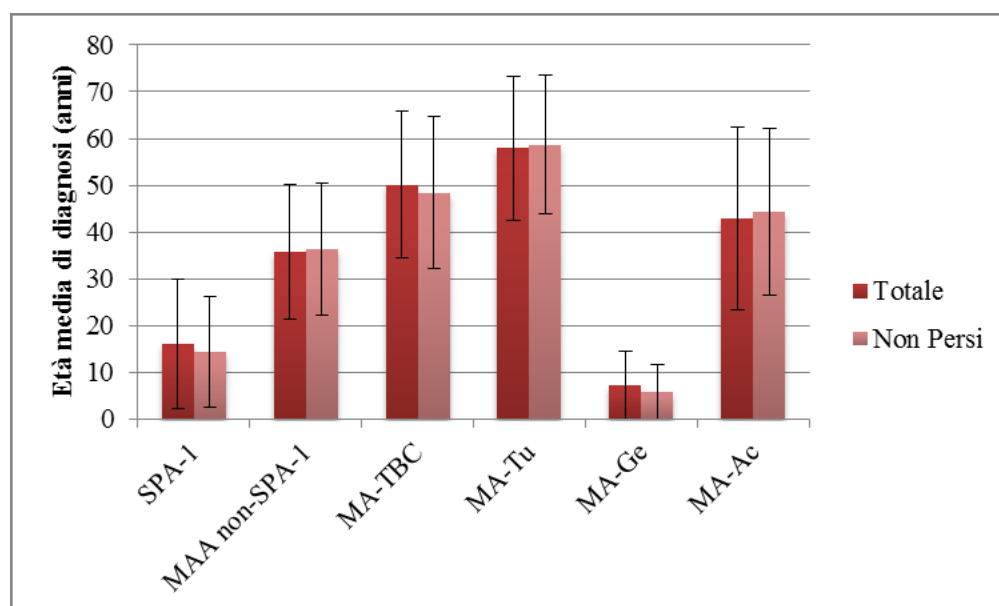


Abbiamo calcolato l'età media di diagnosi, la durata del follow-up e l'età media al termine del follow-up nei diversi sottogruppi di pazienti (**Tab. 4.11**). I risultati non sembrano sostanzialmente dissimili rispetto all'analisi condotta sulla casistica totale, ad eccezione della durata media del follow-up nei pazienti con MA-TBC (**Fig. 4.15, 4.16 e 4.17**), così come sono sovrapponibili i confronti a coppie fra i sottogruppi riguardo questi tre parametri.

**Tabella 4.11.** Dati clinici dei pazienti e hanno completato il follow-up, suddivisi per sottogruppi.

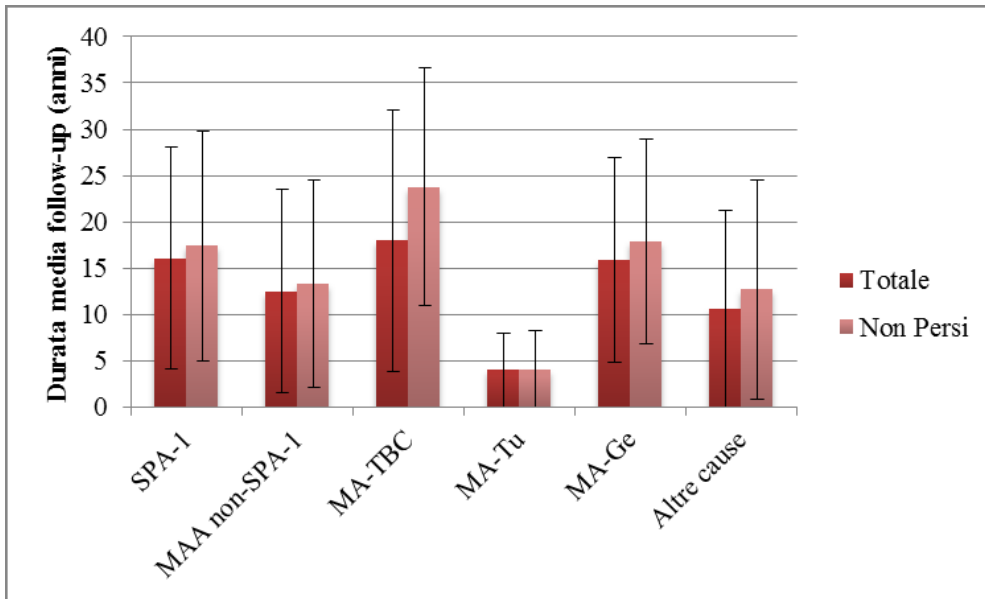
Patologia	Nr. Pz (% sul tot)	Età media diagnosi (anni) (DS; range)	Durata media follow-up (anni) (DS; range)	Età media al follow-up (anni) (DS; range)
<b>SPA-1</b>	96 (9.5)	14.3 (11.8; 2-52)	17.4 (12.4; 1-56)	32.1 (17; 3-79)
<b>MAA non-SPA-1</b>	628 (62.4)	36.4 (14.2; 0.5-80)	13.3 (11.2; 1-63)	50 (16.3; 9-96)
<b>MA-TBC</b>	62 (6.2)	48.4 (16.2; 4-78)	23.8 (12.8; 1-50)	72.1 (13.2; 19-100)
<b>MA-Tu</b>	46 (4.6)	58.7 (14.8; 20-86)	4.1 (4.3; 1-16)	63.4 (13.3; 27-87)
<b>MA-Ge</b>	72 (7.2)	5.8 (9; 0-45)	17.9 (11; 1-43)	23.8 (10.2; 4-53)
<b>MA-Ac</b>	102 (10.1)	44.3 (17.9; 0-84)	12.7 (11.8; 1-46)	56.9 (17.9; 1-91)
<b>Totale</b>	1006 (100)	34.6 (18.8; 0-86)	14.2 (11.8; 1-63)	49.1 (19.3; 1-91)

**Figura 4.15.** Età media di diagnosi di MA nei vari sottogruppi, nel totale dei pazienti e nei soli pazienti che hanno completato il follow-up.

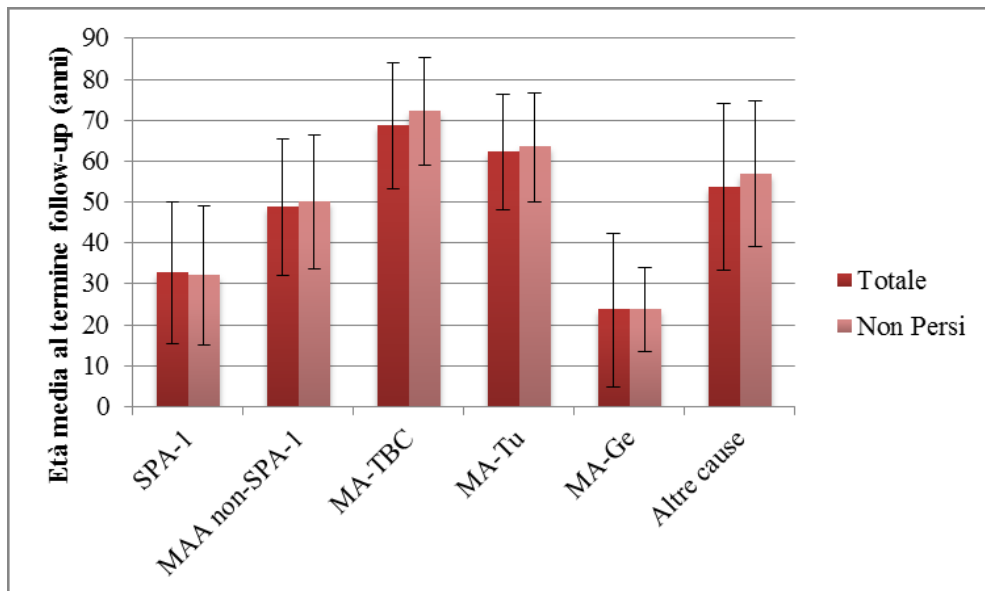




**Figura 4.16.** Durata media del follow-up nei vari sottogruppi, nel totale dei pazienti e nei soli pazienti che hanno completato il follow-up.



**Figura 4.17.** Età media al termine del follow-up nei vari sottogruppi, nel totale dei pazienti e nei soli pazienti che hanno completato il follow-up.



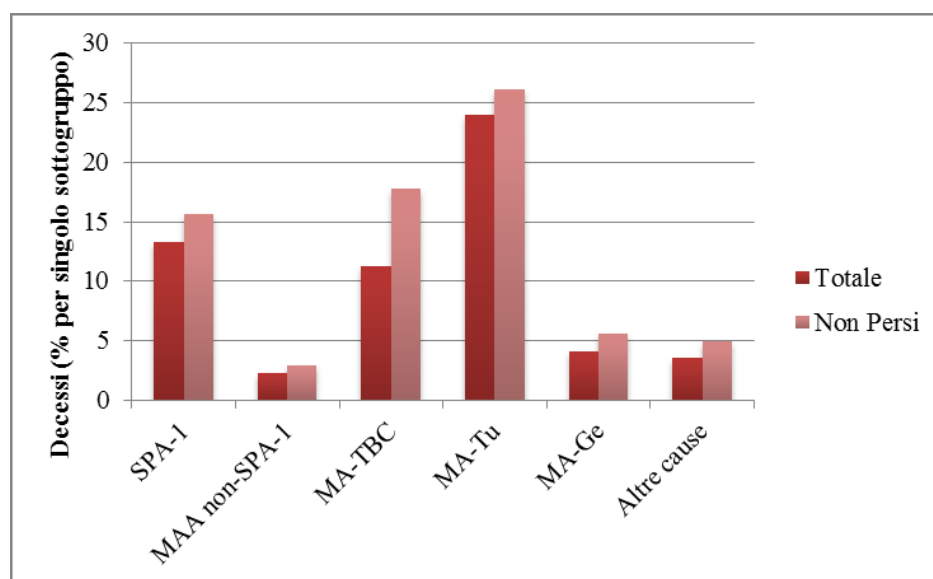
Abbiamo analizzato tali parametri confrontando i due sessi, in tutti i pazienti che si sono mantenuti in follow-up e nei vari sottogruppi: i risultati sono evidenziati nella **Tab. 4.12**. Per quanto riguarda l'intero gruppo di soggetti che hanno concluso il follow-up il confronto fra i due sessi mostra risultati analoghi a quelli ottenuti nella globalità dei pazienti: l'età di diagnosi e l'età media al termine del follow-up risultano statisticamente inferiori nei maschi rispetto alle femmine (rispettivamente con  $p=0.006$  e  $p=0.024$ ), mentre non vi è differenza significativa nella durata del follow-up.

**Tabella 4.12.** Dati clinici suddivisi per sesso e sottogruppi di MA, nei pazienti mantenuti al-follow-up.

Patologia	Età media di diagnosi (anni $\pm$ DS)		Durata media del follow-up (anni $\pm$ DS)		Età media al termine del follow-up (anni $\pm$ DS)	
	F	M	F	M	F	M
<b>SPA-1</b>	15.4 $\pm$ 12.9	11.8 $\pm$ 8.4	16.8 $\pm$ 12.7	18.6 $\pm$ 11.6	32.4 $\pm$ 18.4	31.4 $\pm$ 13.8
<b>MAA non-SPA-1</b>	38.3 $\pm$ 14.1	33.3 $\pm$ 14	12.7 $\pm$ 11.1	14.3 $\pm$ 11.8	51.5 $\pm$ 16.4	47.4 $\pm$ 15.8
<b>MA-TBC</b>	47.7 $\pm$ 16.4	49 $\pm$ 16.3	25.7 $\pm$ 12.3	21.9 $\pm$ 13.2	73 $\pm$ 11.8	71.3 $\pm$ 14.5
<b>MA-Tu</b>	58.2 $\pm$ 17	59.1 $\pm$ 13.5	4.7 $\pm$ 5.1	3.7 $\pm$ 3.7	63.6 $\pm$ 14.9	63.2 $\pm$ 12.2
<b>MA-Ge</b>	4.9 $\pm$ 7	6.5 $\pm$ 10.5	19.5 $\pm$ 9.7	16.5 $\pm$ 12	24.8 $\pm$ 7	23 $\pm$ 12
<b>MA-Ac</b>	49.2 $\pm$ 14.7	38.2 $\pm$ 19.8	10.4 $\pm$ 10.4	15.7 $\pm$ 12.6	59.5 $\pm$ 15.4	53.6 $\pm$ 20.4
<b>Totale</b>	35.9 $\pm$ 18.3	32.6 $\pm$ 19.3	13.7 $\pm$ 11.7	14.9 $\pm$ 11.9	50.2 $\pm$ 19	47.4 $\pm$ 19.6

I decessi registrati nell'analisi dei soli pazienti non persi al follow-up sono, ovviamente, gli stessi dell'analisi globale, e quindi coincideranno le età medie di decesso per singolo sottogruppo e i confronti a coppie fra essi. Ciò che varia è la percentuale di decessi all'interno di ciascun sottogruppo considerato: 15.6% nel gruppo SPA-1 (vs 13.3%), 2.9% nel gruppo MAA non-SPA-1 (vs 2.2%), 17.7% nel gruppo MA-TBC (vs 11.2%), 26.1% nel gruppo MA-Tu (vs 24%), 5.5% del gruppo MA-Ge (vs 4.1%) e 4.9% nel gruppo MA-Ac (vs 3.5%) (**Fig. 4.18**).

**Figura 4.18.** Percentuale di decessi all'interno di ciascun sottogruppo, comparando la globalità dei pazienti e quelli che hanno terminato il follow-up.

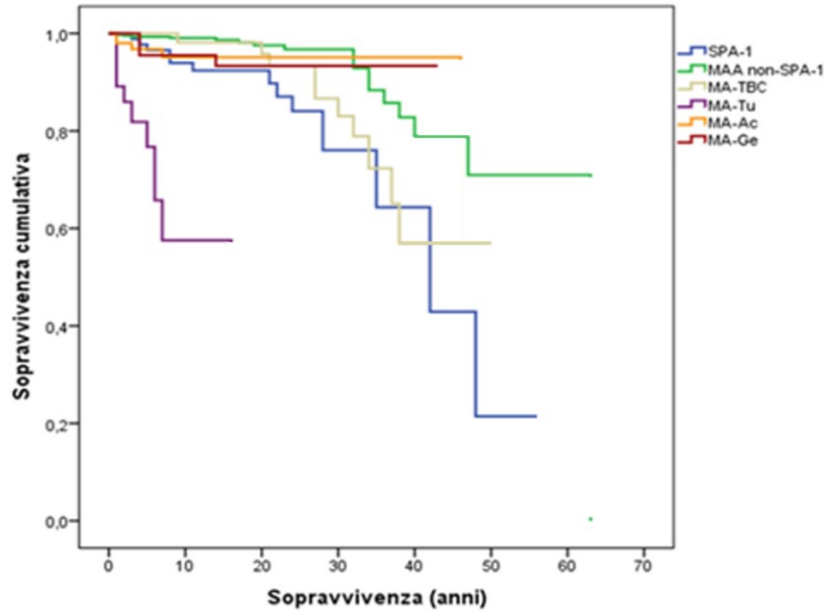


#### *4.4 Analisi della casistica dei soli pazienti non persi durante il follow-up: analisi di sopravvivenza*

Dal semplice confronto grafico, le curve di sopravvivenza dei singoli sottogruppi di MA, relative alla casistica completa e ai soli pazienti non persi durante il follow-up, non sembrano essere dissimili (**Fig. 4.18** vs **Fig. 4.10**).

Analogamente appaiono sostanzialmente sovrapponibili le sopravvivenze medie: per il gruppo SPA-1 è pari a  $40 \pm 5.8$  anni (vs  $40.4 \pm 5.8$ ), per MAA non-SPA-1 è  $55.3 \pm 4.1$  anni (vs  $56.1 \pm 3.8$ ), per MA-TBC è  $41.8 \pm 4.3$  anni (vs  $42.5 \pm 4.1$ ), per il gruppo MA-Tu è  $11 \pm 2.6$  anni (vs  $11.3 \pm 2.5$ ), per MA-Ge è  $40.6 \pm 2.3$  anni (vs  $41.1 \pm 1.8$ ) e per MA-Ac  $43.09 \pm 2.2$  anni (vs  $44.4 \pm 1.8$ ) (**Fig. 4.19**). La sopravvivenza media globale è  $50 \pm 3.6$  anni (vs  $51 \pm 3.5$ ).

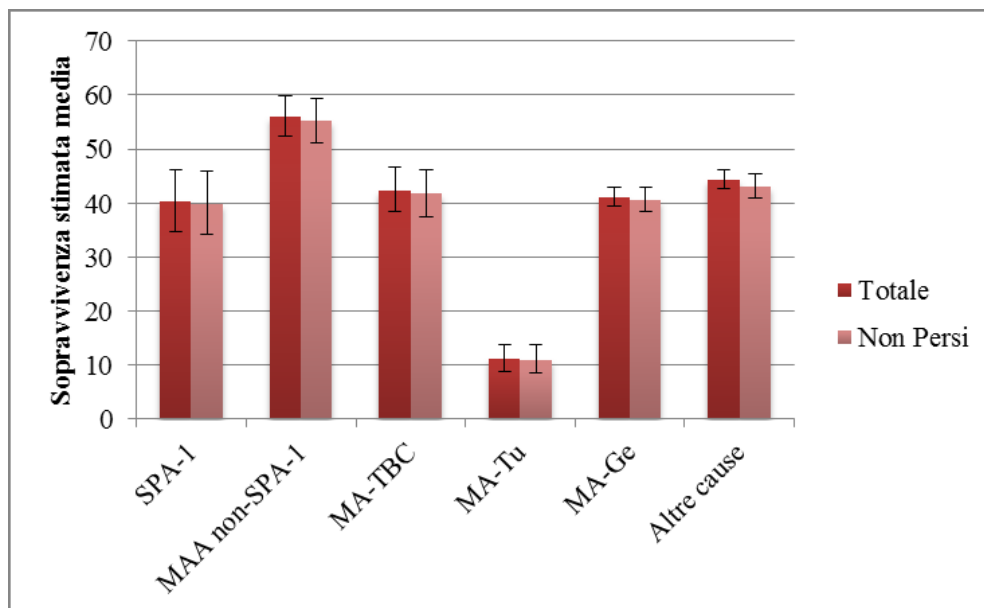
**Figura 4.18.** Curve di sopravvivenza nei sottogruppi di MA (esclusi i pazienti persi al follow-up).



■ SPA-1	96	67	36	17	5	1	0
■ MAA non-SPA-1	625	323	154	65	21	5	1
■ MA-TBC	62	50	42	24	7	2	0
■ MA-Tu	46	5	0				
■ MA-Ac	102	48	26	11	3	0	
■ MA-Ge	72	51	20	10	4	0	

Numero di pazienti per ogni decade di follow-up.

**Figura 4.19.** Sopravvivenza stimata media per ciascun sottogruppo di pazienti, nella totalità della casistica ed escludendo i persi al follow-up.



Un'ulteriore conferma della non differenza nell'analisi di sopravvivenza tra il totale dei pazienti e i soli non persi al follow-up, viene dall'esame della significatività statistica nella comparazione a coppie della sopravvivenza media fra i sottogruppi di MA. Come di evince dal confronto della **Tab. 4.13** con la precedente **Tab. 4.6**, infatti, le differenze significative tra sopravvivenze medie dei sottogruppi sono esattamente sovrapponibili.

**Tabella 4.13.** Significatività nel confronto della sopravvivenza media dei vari sottogruppi di MA, escludendo i pazienti persi durante il follow-up.

Significatività (p)	SPA-1	MAA non-SPA-1	MA-TBC	MA-Tu	MA-Ge	MA-Ac
<b>SPA-1</b>		<b>&lt;0.001</b>	0.384	<b>&lt;0.001</b>	0.097	0.136
<b>MAA non-SPA-1</b>	<b>&lt;0.001</b>		<b>0.012</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.316	0.188
<b>MA-TBC</b>	0.384	<b>0.012</b>		<b>&lt;0.001</b>	0.369	0.43
<b>MA-Tu</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>		<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>MA-Ge</b>	0.097	0.316	0.369	<b>&lt;0.001</b>		0.862
<b>MA-Ac</b>	0.136	0.188	0.43	<b>&lt;0.001</b>	0.862	

Valutando le macrocategorie, la sopravvivenza media risulta anche nei soli pazienti non persi, così come nel totale dei pazienti, significativamente inferiore nei soggetti con MA non autoimmune (41.3±2.9 anni) rispetto a quelli con MA autoimmune (52.1±4.14 anni) (p<0.001).

L'analisi dei dati in base al sesso ha confermato l'assenza di differenze nel totale dei pazienti (sopravvivenza media nelle femmine di 49.4±4.5 anni e nei maschi di 47.3±4.5 anni), così come nei vari sottogruppi (**Tab. 4.14**).

**Tabella 4.14.** Sopravvivenza media nei vari sottogruppi, rispetto al sesso.

Patologia	Sopravvivenza media (anni ± DS)	
	F	M
<b>SPA-1</b>	38.7±6.3	33.6±3.5
<b>MAA non-SPA-1</b>	53.6±5.7	53.2±3.9
<b>MA-TBC</b>	44.4±4.9	39.5±6.6
<b>MA-Tu</b>	10.5±3.8	11.3±3.4
<b>MA-Ge</b>	NC	38.5±4.2
<b>MA-Ac</b>	44.6±3.7	42.9±3.3

L'analisi di regressione di Cox, così come nella totalità dei pazienti, esclude il sesso come fattore significativo nel determinare il rischio di mortalità, mentre identifica l'età più avanzata della diagnosi: anche in questo caso, l'HR medio risulta di poco significativo (1.036, IC 1.02-1.05).

La comparazione fra i diversi sottogruppi di MA tramite la regressione, conferma un rischio relativo di mortalità superiore nei sottogruppi SPA-1 (HR 3.95, IC 1.96-7.94;  $p < 0.001$ ), MA-TBC (HR 2.95, IC 1.37-6.37;  $p = 0.006$ ) e MA-Tu (HR 40.136, IC 17.65-91.25;  $p < 0.001$ ) rispetto al sottogruppo di riferimento MAA non-SPA-1, mentre non risulta significativo il rischio di mortalità nei gruppi MA-Ge ed MA-Ac rispetto alla base (Tab. 4.15).

**Tabella 4.15.** Analisi di regressione di Cox tra sottogruppi di MA, avendo come riferimento base MAA non SPA-1, valutando i soli pazienti che hanno completato il follow-up.

	B	SE	Wald	gl	Sign.	Exp(B) (HR)	95,0% CI per Exp(B)	
							Inferiore	Superiore
<b>MAA non SPA1</b>			81,829	5	,000	1		
<b>SPA-1</b>	1,373	,356	14,850	1	,000	3,948	1,964	7,939
<b>MA-TBC</b>	1,082	,392	7,608	1	,006	2,951	1,368	6,368
<b>MA-Tu</b>	3,692	,419	77,636	1	,000	40,136	17,654	91,250
<b>MA-Ge</b>	,679	,510	1,771	1	,183	1,972	,725	5,363
<b>MA-Ac</b>	,556	,559	,989	1	,320	1,743	,583	5,210

## 5. Discussione

Tre studi fino ad oggi hanno indagato la mortalità dei pazienti affetti da MA, con risultati contrastanti: due svedesi dimostrano un eccesso di decessi rispetto alla popolazione generale (67; 68), mentre uno studio norvegese mostra, limitatamente ai pazienti con MAA, un' aumentata mortalità solo nei soggetti con diagnosi in età giovanile (69).

Forti limitazioni metodologiche degli studi svedesi, fra cui la mancanza di certezza di una corretta assegnazione della diagnosi di MA, non permettono al momento attuale di concludere se tutti i pazienti con MA abbiano effettivamente un aumentato rischio di mortalità.

La nostra casistica prende in esame forme di insufficienza surrenalica primitiva dovute a cause molto diverse. Abbiamo distinto tra forme di MAA, che sono quelle più frequenti (70.5% del totale), e quelle non autoimmuni (29.5%). Successivamente, abbiamo suddiviso la prima categoria in MAA nel contesto della SPA-1 (pari all'8.6% del totale) e forme di MAA non SPA-1 correlate (61.9%); fra i casi non autoimmuni, le cause più frequenti sono quella post-tubercolare (7.5%) e quella congenita (7.4%), più rara risulta quella tumorale (3.8%); tutti gli altri casi rientrano nel gruppo MA-Ac (10.9%). Fra le forme di MA geneticamente determinato, la SAG si conferma quella più diffusa (4.5% del totale dei pazienti, oltre il 60% di quelli del gruppo MA-Ge). Nel gruppo dei pazienti con tumore maligno, la prima causa di MA è il carcinoma renale, in prevalenza l'istotipo a cellule chiare, seguito dal carcinoma surrenalico. Infine, nel variegato gruppo MA-Ac circa il 40% dei casi è dovuto ad esiti di chirurgia per cause benigne e il 45% è classificato come forma idiopatica (da alcuni autori considerata probabilmente come un MA autoimmune con negatività autoanticorpale, ad esempio per un dosaggio degli autoanticorpi effettuato molti anni dopo la comparsa della malattia).

Nella nostra casistica, la distribuzione dei pazienti nei due sessi risulta opposta fra MAA e MA non autoimmune: nel primo caso vi è prevalenza del sesso femminile (rapporto 1.8:1), come in tutte le patologie autoimmuni, mentre nel secondo il rapporto si inverte (1:1.2). Tale distribuzione è perfettamente rispecchiata se suddividiamo i pazienti nei vari sottogruppi.

Valutando età media di comparsa del MA, durata del follow-up ed età media al termine del follow-up in base al sesso dei pazienti, i risultati non sono uniformi: se nei gruppi SPA-1 ed MA-Tu il sesso non sembra incidere in alcun modo, nelle altre forme autoimmuni si rilevano età di diagnosi e al termine del follow-up inferiori nei maschi rispetto alle femmine; nel gruppo MA-TBC, a parità di età media di diagnosi, le donne hanno un follow-up significativamente più lungo; nelle forme geneticamente determinate, i maschi hanno un'età di esordio più precoce e una durata di follow-up più breve (forse per effetto dei casi di adrenoleucodistrofia, nella nostra casistica solo maschili).

Prendendo in esame, invece, i singoli sottogruppi nella loro globalità, abbiamo confermato una grande differenza nell'età di esordio di malattia, dato peraltro atteso, che risulta minore (7.3 anni) nei pazienti con MA-Ge e più elevata (57.9 anni) in quelli tumorali; in questo intervallo, essa varia dai 16.1 anni nei pazienti con SPA-1, ai 35.7 anni in quelli del gruppo MAA non-SPA-1 e 50.1 anni nei pazienti con MA-TBC. La durata media del follow-up è nettamente inferiore nei soggetti con MA-Tu (4 anni) rispetto agli altri sottogruppi.

Questi due parametri incidono sull'età media dei pazienti al termine del nostro follow-up, che risulta inferiore per i pazienti ad esordio precoce (MA-Ge e SPA-1) rispetto agli altri: ciò non riflette, però, la sopravvivenza media dei singoli sottogruppi, che abbiamo calcolato statisticamente. Aver suddiviso i pazienti, nel nostro studio, in base alle diverse eziologie di MA, ci permette di stimare la sopravvivenza in modo più preciso rispetto ad altri studi, in cui tutte le forme di MA erano valutate globalmente.

La sopravvivenza media stimata appare molto più bassa nelle forme non autoimmuni (42.3 anni) rispetto a quelle autoimmuni (53 anni), mentre non appaiono differenze fra i due sessi, sia nel totale dei pazienti, che nelle macrocategorie, come pure nei singoli sottogruppi.

Analizzando i diversi sottogruppi di MA nella loro globalità, invece, emergono differenze importanti: innanzitutto, la sopravvivenza risulta nettamente e significativamente inferiore nei pazienti tumorali (11.3 anni) rispetto a tutti gli altri gruppi. Questo dato non sorprende, data la prognosi infausta della patologia di base.

I pazienti con SPA-1 presentano una sopravvivenza stimata significativamente inferiore (40.4 anni) rispetto agli altri pazienti con MAA (56.1 anni) e prossima alla significatività rispetto a quelli con forme genetiche (41.1 anni). Tra questi ultimi la maggioranza dei casi presenta deficit della steroidogenesi surrenalica e solo una piccola



quota adrenoleucodistrofia, patologia che porta a morte in età giovanile a causa della componente neurodegenerativa.

Anche i soggetti con MA-TBC hanno una ridotta sopravvivenza media (42.5 anni) rispetto ai pazienti del gruppo MA non-SPA-1, ma non dissimile dai pazienti SPA-1. Infine, i soggetti con MA da altre cause hanno una sopravvivenza non dissimile dalle altre forme (44.4 anni), ad eccezione di quella tumorale, ma il dato è di difficile interpretazione data la varietà delle eziologie presenti fra i pazienti del gruppo.

L'analisi di regressione di Cox conferma sostanzialmente questi dati. Il rischio di mortalità non risulta dipendente dal sesso, ma dall'età media di comparsa della malattia (tanto maggiore è l'età di esordio, tanto maggiore è il rischio di mortalità), anche se con un HR di 1.037 (IC 1.02-1.05, ai limiti della significatività statistica): riteniamo che questo sia dovuto all'apporto determinante dei pazienti tumorali fra i pazienti deceduti. Tenendo come riferimento il gruppo MAA non-SPA-1, la SPA-1 ha un rischio relativo di morte di 4 volte superiore, di quasi 3 volte il MA-TBC, di quasi 50 volte il MA-Tu.

Analizzando la sopravvivenza dei nostri pazienti rispetto alla popolazione italiana appaiata per età, essa risulta ridotta solo in due sottogruppi: quello dei pazienti tumorali, come prevedibile, e quello dei pazienti affetti da SPA-1. Quest'ultimo dato conferma i risultati riportati nello studio svedese di Bensing et al. (68) ed in quello norvegese (69).

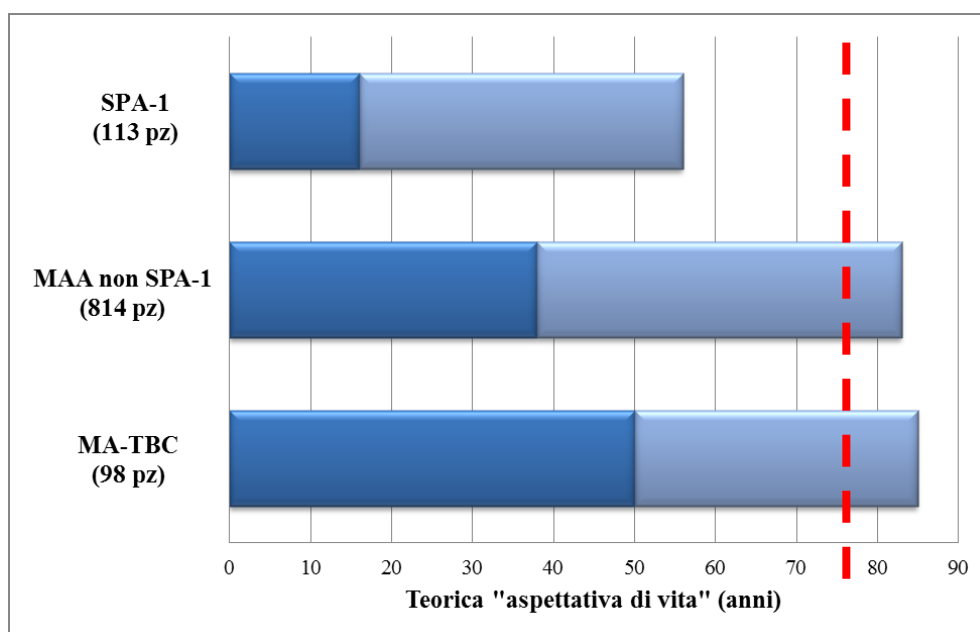
La sopravvivenza media stimata risulta sovrapponibile a quella della popolazione italiana di riferimento negli altri gruppi, quello dei pazienti con MAA non-SPA-1, dei pazienti con MA-Ge e quello dei soggetti con MA-TBC. Le cause di decesso in questi due gruppi sono analoghe a quelle della popolazione generale (infezioni e cause cardiovascolari in primis).

Per quanto riguarda i decessi, come ipotizzabile il gruppo con maggior prevalenza è quello tumorale (24%), seguito da quello della SPA-1 (13.3%), in cui la prima causa di morte è quella oncologica (v. infra). La seconda causa di morte, nella totalità dei pazienti, è quella cardiovascolare, seguita da quella infettiva: di rilievo è però che 3 soggetti sono deceduti per cause imprecise in età molto avanzata. L'età media di decesso è più bassa nelle forme congenite (si tratta di pazienti con ADL), a seguire il gruppo SPA-1; quella più avanzata è invece nei gruppi MAA non-SPA-1 ed MA-TBC (che tra loro non differiscono in modo significativo).

L'alta mortalità della SPA-1 (15 casi su 113 pazienti), è ascrivibile nella metà dei casi (7/15) all'alta incidenza di carcinoma squamocellulare delle prime vie digestive o di adenocarcinoma gastrico, dovuti all'insulto prolungato a livello delle mucose da parte dell'infezione da *Candida Albicans*, spesso di difficile eradicazione e recidivante, ed al difetto immunologico cronico intrinseco alla sindrome. Fra le altre cause di morte in questi pazienti, al secondo posto vi è l'epatite autoimmune in forma fulminante (3 casi). Non sembra perciò la precocità nella comparsa del MA a determinare la ridotta sopravvivenza dei soggetti con SPA-1: infatti, la sopravvivenza dei soggetti con MA-Ge, ad esordio precoce per definizione, non risulta dissimile da quella della popolazione generale.

Dobbiamo ricordare che la sopravvivenza stimata non coincide con l'età di decesso, ma indica gli anni stimati di vita dal momento della diagnosi di MA: per questo motivo i soggetti con SPA-1 e MA-TBC, pur avendo una sopravvivenza media non differente, presentano curve ad andamento diverso rispetto alla popolazione italiana di riferimento. Per facilità di comprensione, possiamo grossolanamente stimare, a partire dall'età media di diagnosi e dalla sopravvivenza stimata in ciascun gruppo, una teorica "aspettativa di vita", come esemplificato in **Fig. 5.1**.

**Figura 5.1.** Teorica "aspettativa di vita" nei nostri pazienti, nei sottogruppi SPA-1, MAA non SPA-1 e MA-TBC: la linea tratteggiata verticale corrisponde all'aspettativa media di vita della popolazione italiana (con riferimento al 1980).



Per verificare il peso di un probabile fattore confondente della nostra casistica, ovvero i pazienti persi durante il follow-up (non evitabile, data la modalità di raccolta dei casi stessi), abbiamo eseguito un'analisi statistica analoga alla precedente sui soli pazienti seguiti fino al termine del follow-up, o fino a decesso. Seppure viene modificata in modo significativo la distribuzione dei pazienti nelle macrocategorie e nei diversi sottogruppi, nonché in base al sesso, non sembrano sostanzialmente dissimili dalla globalità dei pazienti i dati riguardanti età media di diagnosi, durata media del follow-up ed età media al termine del follow-up: sembrerebbe solo maggiore la durata del follow-up nei pazienti con MA-TBC, che acquista significatività rispetto alle forme geneticamente determinate. Per quanto riguarda i decessi, varia la percentuale di morti all'interno di ogni singolo sottogruppo: in confronto con la totalità dei pazienti, sembra differente solo per il gruppo MA-TBC. Del tutto sovrapponibile risulta anche l'analisi di sopravvivenza (per macrocategorie, sesso e sottogruppi di MA) e la regressione di Cox, che conferma la piccola significatività dell'età di diagnosi come fattore di rischio relativo di morte e mostra simili HR di SPA-1, MA-TBC ed MA-Tu rispetto al gruppo MAA non-SPA-1.

Analizzando le cause di morte, appare di rilievo il fatto che in soli due casi sia definita come "crisi addisoniana" o "crisi iposurrenalica acuta": tale condizione era invece la seconda causa di mortalità nella casistica norvegese (69). Questa discrepanza potrebbe essere dovuta ad un bias nella diagnosi o nella trascrizione della causa di morte, così come ad un miglioramento nella terapia del MA, specie in condizioni di emergenza-urgenza.

Nel tempo la conoscenza della patologia addisoniana, dal punto di vista eziofisiopatologico, ha permesso una diagnosi precoce e una terapia tempestiva, in alcuni casi prevenendo l'esordio in forma di crisi surrenalica: ciò è vero, ad esempio, per i pazienti con patologie autoimmuni, in cui uno screening per autoimmunità organo-specifica (ACA e 21OHAbs, nello specifico) permette di individuare i pazienti portatori degli autoanticorpi e, perciò, di monitorare questi soggetti alla ricerca di segni clinici o biumorali precoci di MA. Altro caso è lo screening neonatale con il dosaggio del 17-idrossi-progesterone, per individuare precocemente i neonati affetti da SAG classica, altrimenti a rischio di crisi addisoniana nei primi mesi di vita.

Le recenti Linee Guida dell'Endocrine Society (1) pongono l'accento su questi aspetti, nonché sulla necessità, da parte del medico endocrinologo, dell'educazione del

paziente alla prevenzione delle crisi surrenaliche: ciò comporta che il paziente sia istruito non solo a riconoscerne i sintomi ed i segni specifici, ma anche ad autogestire la terapia steroidea in caso di situazioni di particolare stress, dall'esercizio fisico alla febbre, dalla gastroenterite all'intervento odontoiatrico, dall'intervento chirurgico all'infarto miocardico acuto. In tale ottica, un lavoro fondamentale viene svolto dalle associazioni dei pazienti (in Italia, AiPaD), con incontri formativi, materiale didattico e, in alcuni Paesi, SOS Card in più lingue che i pazienti possono portare con sé.

In conclusione, i nostri dati dimostrano che, ad eccezione di quei gruppi per cui è nota una mortalità elevata non correlata all'iposurrenalismo, i pazienti con MA presentano un'aspettativa di vita analoga a quella del resto della popolazione italiana: la diagnosi precoce, la conoscenza della patologia nella classe medica specialistica e non, e la prevenzione e rapidità nella terapia della crisi surrenalica rimangono aspetti fondamentali, che necessitano di continua implementazione al fine di migliorare la qualità di vita dei nostri pazienti.

## 6. Bibliografia

1. Bornstein SR, Allolio B, Wiebke Arlt, Andreas Barthel, Andrew Don-Wauchope, Gary D. Hammer, Eystein S. Husebye, Deborah P. Merke, M. Hassan Murad, Constantine A. Stratakis, David J. Torpy. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101(2):364-89.
2. Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocrine Reviews* 2002; 23:327–364.
3. Addison T. On the Constitutional and Local Effects of Disease of the Supra-renal Capsules. London, UK: Samuel Highley; 1855.
4. Trousseau A. Bronze Addison's disease. *Arch Gen Med* 1856;8:478-85.
5. Willis AC, Vince FP. The prevalence of Addison's disease in Coventry, UK. *Postgrad Med J* 1997;73:286-88.
6. Erichsen MM, Løvås K, Skinningsrud B, Wolff AB, Undlien DE, Svartberg J, Fougner KJ, Berg TJ, Bollerslev J, Mella B, Carlson JA, Erlich H, Husebye ES. Clinical, immunological, and genetic features of autoimmune primary adrenal insufficiency: observations from a Norwegian registry. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94:4882-4890.
7. Brandão Neto RA, de Carvalho JF. Diagnosis and classification of Addison's disease (autoimmune adrenalitis). *Autoimmunity Reviews* 2014; 13408–411.
8. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2003; 361:1881–1893
9. Guttman PH. Addison's disease: statistical analysis of 566 cases and study of the pathology. *Arch. Pathol.* 1930; 10:742–895.
10. Mason AS, Meade TW, Lee JA, Morris JN. Epidemiological and clinical picture of Addison's disease. *Lancet* 1968;2:744-47.
11. Nerup J. Addison's disease—clinical studies. A report of 108 cases. *Acta Endocrinol.* 1974;76: 121-41.
12. Betterle C, Scarpa R, Garelli S, Morlin L, Lazzarotto F, Presotto F, Coco G, Masiero S, Parolo

- A, Albergoni MP, Favero R, Barollo S, Salvà M, Basso D, Chen S, Rees Smith B, Furmaniak J, Mantero F. Addison's disease: a survey on 633 patients in Padova. *Eur J Endocrinol.* 2013; 169:773-84.
13. Betterle C, Garelli S, Presotto F. "Il Morbo di Addison" in Betterle C. "Le Malattie Autoimmuni", Ed. Piccin, 2016 (in press).
  14. Perry R, Kecha O, Paquette J, Huot C, Van Vliet G, Deal C. Primary adrenal insufficiency in children: twenty years experience at the Sainte-Justine Hospital, Montreal. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:3243-50.
  15. Arlt W. The approach to the adult with newly diagnosed adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94:1059-67.
  16. Bleicken B, Hahner S, Venz M, Quinkler M. Delayed diagnosis of adrenal insufficiency is common: a cross-sectional study in 216 patients. *Am J Med Sci.* 2010; 339:525–531.
  17. McNicol AM, Laidler P. The adrenal gland and extra-adrenal paraganglia. In: *Endocrine System*, P.D. Lewis (ed.), Edinburgh 1996.
  18. Drury MJ, Keelan DM, Timoney FJ, Irvine WJ. Case report. Juvenile familial endocrinopathy. *Clin Exp Immunol* 1979;7:125-32.
  19. Betterle C, Presotto F., Autoimmune polyendocrine syndromes (APS) or multiple autoimmune syndromes (MAS), in: Walker S, Jara LJ. (Eds.), *Handbook of Systemic Autoimmune Diseases.* 2008; 9: 135-148,.
  20. Nagamine K, Peterson P, Scott HS, Kudoh J, Minoshima S, Heino M, Krohn KJE, Lalioti MD, Mullis PE, Antonarakis SE, Kawasaki K, Asakawa S, Ito F, Shimizu N. Positional cloning of the APECED gene. *Nature Genetics.* 1997; 17:393-398.
  21. Peterson P, Nagamine K, Scott H, Heino M, Kudoh J, Shimizu N, Antonakis E, Krohn KJ. APECED: a monozygic autoimmune disease providing new clues to self tolerance. *Immunology Today.* 1998; 19:384-386.
  22. Weiler FG, Dias-da-Silva MR, Lazaretti-Castro M. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1: case report and review of literature. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2012; 56:54-66.
  23. Husebye ES, Perheentupa J, Rautemaa R, Kämpe O. Clinical manifestations and management of patients with autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Intern Med* 2009; 265:514-29.
  24. Alimohammadi M, Dubois N, Skoldberg F, Hallgren A, Tardivel I, Hedstrand H,

- Haavik J, Husebye ES, Gustafsson J, Rorsman F, Meloni A, Janson C, Vialettes B, Kajosaari M, Egner W, Sargur R, Ponte'n F, Amoural Z, Grimfeld A, De Luca F, Betterle C, Perheentupa J, Kampe O, Carel J. Pulmonary autoimmunity as a feature of autoimmune polyendocrine syndrome type 1 and identification of KCNRG as a bronchial autoantigen. *PNAS* 2009; 106: 4396-4401.
25. Betterle C, Salvà M, Sabbadin C, Garelli S. La Sindrome Poliendocrina Autoimmune di tipo 1 in Italia. *L'Endocrinologo* 2016; 17:10–20.
  26. Perheentupa J. Autoimmune Polyendocrinopathy-Candidiasis-Ectodermal Dystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(8):2843–2850.
  27. Maclaren NK, Riley WJ. Inherited susceptibility to autoimmune Addison's disease is linked to human leukocyte antigens-DR3 and/or DR4, except when associated with type I autoimmune polyglandular syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62:455-59.
  28. Myhre AG, Undelien DA, Løvås K, Uhlving S, Nedrebø BG, Fougner KJ, Trovik T, Sørheim JI, Husebye ES. Autoimmune adrenocortical failure in Norway autoantibodies and human leukocyte antigen class II association related to clinical features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:618-23.
  29. Skinningsrud B, Lie BA, Lavant E, Carlson JA, Erlich H, Akselsen HE, Gervin K, Wolff AB, Erichsen MM, Løvås K, Husebye ES, Undlien DE. Multiple loci in the HLA complex are associated with Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:1703-08.
  30. Bratland E, Husebye ES. Cellular immunity and immunopathology in autoimmune Addison's disease. *Molecular Cellular Endocrinol* 2011; 336:180-90.
  31. Mitchell AL, Macarthur KD, Gan EH, Baggott LE, Wolff AS, Skinningsrud B, Platt H, Short A, Lobell A, Kämpe O, Bensing S, Betterle C, Kasperlik-Zaluska A, Zurawek M, Fichna M, Kockum I, Nordling Eriksson G, Ekwall O, Wahlberg J, Dahlqvist P, Hulting AL, Penna-Martinez M, Meyer G, Kahles H, Badenhoop K, Hahner S, Quinkler M, Falorni A, Phipps-Green A, Merriman TR, Ollier W, Cordell HJ, Undlien D, Czarnocka B, Husebye E, Pearce SH. Association of autoimmune Addison's disease with alleles of STAT4 and GATA3 in European cohorts. *PLoS One* 2014; 9:e88991.
  32. Blizzard RM, Chandler RW, Kyle MA, Hung W. Adrenal antibodies in Addison's disease. *Lancet*. 1962; 2:901-3.

33. Betterle C, Dal Prà C, Pedini B, Zanchetta R, Albergoni MP, Chen S, Furmaniak J, Smith BR. Assessment New York. of adrenocortical function and autoantibodies in a baby born to a mother with autoimmune polyglandular syndrome Type 2. *J Endocrinol Invest* 2004; 27:618-21.
34. Baumann-Antczak A, Wedlock N, Bednarek J, Kiso Y, Krishnan H, Fowler S, Smith BR, Furmaniak J. Autoimmune Addison's disease and 21-hydroxylase. *Lancet* 1992; 340:429-30.
35. Furmaniak J, Kominani S, Asawa T, Wedlock N, Colls J, Smith BR. Autoimmune Addison's disease. Evidence for a role of steroid 21-hydroxylase autoantibodies in adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:1517-21.
36. Boscaro M, Betterle C, Volpato M, Fallo F, Furmaniak J, Rees Smith B, Sonino N. Hormonal responses during various phases of autoimmune adrenal failure: no evidence for 21-hydroxylase enzyme activity inhibition in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:2801-04.
37. Coco G, Dal Pra C, Presotto F, Albergoni MP, Canova C, Pedini B, Zanchetta R, Chen S, Furmaniak J, Rees Smith B, Mantero F, Betterle C. Estimated risk for developing autoimmune Addison's disease in patients with adrenal cortex autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:1637-45.
38. Betterle C, Coco G, Zanchetta R. Adrenal cortex autoantibodies in subjects with normal adrenal function. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19:85-99.
39. Waterhouse R. A case of suprarenal apoplexy. *Lancet* 1911; 1: 577-8.
40. Friderichsen C. Nebennierenapoplexie bei kleinen Kindern. *Jahrbuch für Kinderheilkunde und physische Erziehung* 1918; 87: 109-25.
41. Hamilton D, Harris MD, Foweraker J, Gresham GA. Waterhouse-Friderichsen syndrome as a result of nonmeningococcal infection. *J Clin Pathol* 2004; 57:208-209.
42. Ramon I, Mathian A, Bachelot A, Hervier B, Haroche J, Du Boutin-Le TH, Costedoat-Chalumeau N, Wechsler B, Karmali R, Velkeniers B, Touraine P, Coussieu C, Bennani A, Renard-Penna R, Grenier PA, Wahl D, Piette J, Amoura Z. Primary Adrenal Insufficiency Due to Bilateral Adrenal Hemorrhage-Adrenal Infarction in the Antiphospholipid Syndrome: Long-Term Outcome of 16 Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 3179-3189.
43. Presotto F, Fornasini F, Betterle C, Federspil G, Rossato M. Acute adrenal



- failure as the heralding symptom of primary antiphospholipid syndrome: report of a case and review of the literature. *Eur J Endocrinol.* 2005; 153:507–514.
44. Arnason JA, Graziano FM. Adrenal insufficiency in the antiphospholipid syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 1995; 25:109–116.
  45. Cawood TJ, Hunt PJ, O’Shea D, Cole D, Soule S. Recommended evaluation of adrenal incidentalomas is costly, has high false positive rates and confers a risk of fatal cancer that is similar to the risk of the adrenal lesion becoming malignant: time for a rethink? *Eur J Endocrinol* 2009; 161 (4): 513–527
  46. Dunnick NR, Korobkin M. Imaging of adrenal incidentalomas: current status. *Am J Roentgenol* 2002; 179: 559–569.
  47. Wagnerova H, Lazurova I, Felsoci M. Adrenal metastases. *Bratisl Lek Listy* 2013; 114:237 – 240.
  48. Rashidi A, Fisher SI. Primary adrenal lymphoma: a systematic review. *Ann Hematol* 2013; 92:1583-93.
  49. Chai H, Brown RE. Field effect in cancer—an update. *Ann Clin Lab Sci* 2009; 39:331–337.
  50. Sasagawa I, Sadamori N, Itoyama T et al. Primary adrenal lymphoma with chromosomal abnormalities. *Acta Haematol* 1995; 94:156–162.
  51. Dispenzieri A. POEMS Syndrome: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am. J. Hematol.* 2014; 89:214–223.
  52. Ghandi GY, Basu R, Dispenzieri A, Basu A, Montori VM, Brennan MD. Endocrinopathy in POEMS syndrome: The Mayo clinic experience. *Mayo Clin Proc* 2007; 82:836–842.
  53. Laway BA, Khan I, Shah BA, Choh NA, Bhat MA, Shah ZA. Pattern of adrenal morphology and function in pulmonary tuberculosis: response to treatment with antitubercular therapy. *Clinical Endocrinology* 2013 79; 321–325.
  54. Kibirige D. Endocrine dysfunction among adult patients with tuberculosis: An African experience. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism.* 2014; 18: 288-294.
  55. Kelestimur F., Unlu Y., Ozesmi M., Tolu I. A hormonal and radiological evaluation of adrenal gland in patients with acute or chronic pulmonary tuberculosis. *Clinical Endocrinology* 1994; 41: 53–56.
  56. Upadhyay J, Sudhindra P, Abraham G, Trivedi N. Tuberculosis of the Adrenal Gland: A Case Report and Review of the Literature of Infections of the Adrenal

- Gland. *International Journal of Endocrinology* 2014; 2014:876037
57. Lo J, Grinspoon SK. Adrenal function in HIV infection. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity* 2010; 17: 205–209.
  58. Tobon AM, Agudelo CA, Restrepo CA, Villa CA, Quiceno W, Estrada S, Restrepo A. Adrenal function status in patients with paracoccidioidomycosis after prolonged post-therapy follow-up. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 2010; 83: 111–114.
  59. Guran T, Buonocore F, Saka N, Ozbek MN, Aycan Z, Bereket A, Bas F, Darcan S, Bideci A, Guven A, Demir K, Akinci A, Buyukinan M, Aydin BM, Turan S, Agladioglu SY, Atay Z, Abali ZY, Tarim O, Catli G, Yuksel B, Akcay T, Yildiz M, Ozen S, Doger E, Demirbilek H, Ucar A, Isik E, Ozhan B, Bolu S, Ozgen IT, Suntharalingham JP, Achermann JC. Rare Causes of Primary Adrenal Insufficiency: Genetic and Clinical Characterization of a Large Nationwide Cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101:284–292.
  60. Malikova J, Flück CE. Novel Insight into Etiology, Diagnosis and Management of Primary Adrenal Insufficiency. *Horm Res Paediatr* 2014; 82:145–157.
  61. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, Meyer-Bahlburg HFL, Miller WL, Montori VM, Oberfield SE, Ritzen M, White PC. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95:4133–4160.
  62. Chung TT, Webb TR, Chan LF, Cooray SN, Metherell LA, King PJ, Chapple JP, et al: The majority of adrenocorticotropin receptor (melanocortin 2 receptor) mutations found in familial glucocorticoid deficiency type 1 lead to defective trafficking of the receptor to the cell surface. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4948–4954.
  63. Prasad R, Kowalczyk JC, Meimaridou E, Storr HL, Metherell LA. Oxidative stress and adrenocortical insufficiency. *Journal of Endocrinology.* 2014; 221:R63–R73.
  64. Berger J, Forss-Petter S, Eichler FS. Pathophysiology of X-linked adrenoleukodystrophy. *Biochimie* 2014; 98: 135-142.
  65. Kemp S, Berger J, Aubourg P. X-linked adrenoleukodystrophy: clinical, metabolic, genetic and pathophysiological aspects. *Biochimica et Biophysica Acta* 2012; 1822: 1465–1474.

66. Kendall EC. Cortisone. *Ann Intern Med* Oct 1950; 33(4):787–96.
67. Bergthorsdottir R, Leonsson-Zachrisson M, Ode'n A, Johannsson G. Premature Mortality in Patients with Addison's Disease: A Population-Based Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:4849–4853.
68. Bensing S, Brandt L, Tabaroj F, Sjöberg O, Nilsson B, Ekblom A, Blomqvist P, Kämpe O. Increased death risk and altered cancer incidence pattern in patients with isolated or combined autoimmune primary adrenocortical insufficiency *Clinical Endocrinology* 2008; 69:697–704.
69. Erichsen MM, Løvås K, Fougner KJ, Svartberg J, Hauge ER, Bollerslev J, Berg JP, Mella B, Husebye ES. Normal overall mortality rate in Addison's disease, but young patients are at risk of premature death. *European Journal of Endocrinology* 2009; 160: 233–237.



## 7. Appendice 1



Unità Operativa di Endocrinologia  
Azienda Ospedaliera Università di Padova  
Via Ospedale, 105 - I-35128 Padua, Italy  
University of Padua Medical School  
Tel. Reparto: 049-8218273



A.I.P.Ad.



Padova li 5/4/08

### Terapia per pazienti con Morbo di Addison in situazioni particolari o di emergenza\*\*:

- 1) **che debbono essere sottoposti ad interventi chirurgici maggiori:**  
Il giorno dell'intervento non assumeranno la terapia orale che verrà sostituita da:
  - **Idrocortisone 100 mg i.m. o e.v. al mattino e 100 mg la sera**, tale terapia dovrà essere continuata **ogni 12 ore nei 2-3 giorni successivi**.
  - Il paziente potrà ripassare alla terapia per via orale in 3 o 4 giornate dopo l'intervento.
- 2) **in caso di shock, incidenti gravi, ustioni, infarto del miocardio:**
  - **Idrocortisone 100-300 mg i.m. o e.v. al mattino e 100-300 mg la sera** a seconda della gravità della situazione, tale terapia dovrà essere continuata **ogni 12 ore nei giorni successivi** finchè la situazione non si risolve.
- 3) **che debbono essere sottoporsi ad interventi chirurgici minori (compresi quelli odontoiatrici):**  
Il giorno dell'intervento non assumeranno la terapia orale che verrà sostituita da:
  - **Idrocortisone 50 mg i.m. o e.v. al mattino e 50 mg la sera**.
  - Il paziente potrà ripassare alla terapia per via orale in 2a giornata.
- 4) **in caso di vomito e/o diarrea che durino per più di un giorno:**
  - **Idrocortisone 100 mg i.m. o e.v. al mattino e 100 mg la sera**, tale terapia dovrà essere continuata **ogni 12 ore** finchè dureranno la diarrea ed il vomito.
  - Il paziente potrà ripassare quindi alla solita terapia per via orale.
- 5) **in caso di febbre (superiore a 38 °C) per più giorni:**
  - **raddoppiare la terapia orale** di idrocortisone o di cortone acetato.
- 6) **in caso di procedure moderatamente stressanti (broncoscopie, endoscopie, clisma opaco, biopsie in anestesia locale):**
  - **Idrocortisone 50mg i.m. o e.v. al mattino ed eventualmente 50mg anche la sera**.
  - Il paziente potrà ripassare dal giorno successivo alla solita terapia per via orale.
- 7) **in caso di stress psico-fisico intenso, attività fisiche intense e prolungate con sudorazione (maratone, partite di basket o di pallone, escursioni in montagna, corse ciclistiche, etc):**
  - E' consigliabile assumere **prima dell'evento 1 compressa di idrocortisone o di cortone acetato in aggiunta alla solita terapia**.

- 
- 8) in caso di procedure odontoiatriche minori (otturazioni, avulsioni dentarie, pulizia dentaria):
- In genere non sono richieste variazioni terapeutiche anche se per alcuni pazienti andare dal dentista è molto stressante in questo caso la terapia può essere adeguata con  $\frac{1}{2}$  o 1 c. in aggiunta alla solita terapia orale.
- 9) la gravidanza
- in genere **non richiede un aumento della terapia orale, tuttavia in alcune donne nel 2 o 3 trimestre** può essere necessario aumentare di  $\frac{1}{2}$  o 1 c la terapia orale con glucocorticoidi.
  - Comunque durante la gravidanza è bene consultare il medico.
  - Al momento del parto se cesareo (vedi punto 1) se per via naturale (vedi punto 7).

**\*\*Nota Bene:**

- 1) Le informazioni sopra riportate sono indicative e modificabili a giudizio del medico curante.
- 2) L'idrocortisone fiale si trova in farmacia nelle seguenti formulazioni:
- Flebocortid (Lepetit) fiale 100 mg
    - “ 500 mg
    - “ 1000 mg
  - Solu-cortef (Pfizer) fiale 100 mg
    - ” 250 mg
    - ” 500 mg
  - Cortop (Mayne Pharma) fiale 100 mg
    - ” 500 mg

**Prof. Franco Mantero**  
Tel: 049-821-3000 o 049-821 3001  
Fax: 049-657391  
E-mail: [franco.mantero@unipd.it](mailto:franco.mantero@unipd.it)

**Prof. Corrado Betterle**  
Tel: 49-821-3014  
Fax: 49-6573  
E-mail: [corrado.betterle@unipd.it](mailto:corrado.betterle@unipd.it)

## 8. Appendice 2

### Studio sulla sopravvivenza dei pazienti con Morbo di Addison in Italia

Nome del Medico:..... Telefono:..... cell.....

E-mail:..... Fax:.....

Indirizzo: .....

**Dati del paziente**, necessari per evitare doppioni:

Iniziali del cognome e nome del paziente (es: N. Patrizia): .....

Sesso:                      Data di nascita:

**Data di comparsa del Morbo di Addison:**.....

**Data ultima visita o in cui si siano avute notizie:**.....

Se il paziente è deceduto: -data del decesso:..... -causa decesso:.....

Terapia in atto: Cortone acetato..... Idrocortisone..... Florinef.....

**Eziologia del Morbo di Addison:**

-Autoimmune

-TBC

-Tumorale (specificare)

-Infettiva

-Vascolare

-Genetica

--Deficit di 21-OH-idrossilasi

--Adrenoleucodistrofia

--Altre cause genetiche

-Altro (specificare).....

**Patologie Autoimmuni Associate:**

-Tiroidite cronica

-Morbo di Graves

-Gastrite cronica

-Anemia perniciosa

-Diabete mellito

--Tipo 1

--Tipo2

-Menopausa precoce

-Ipoparatiroidismo

-Candidiasi cronica

-Morbo celiaco

-Vitiligine

-Alopecia areata

-Tumori

**Il paziente ha altre patologie:**

- cardiopatie

- ipertensione

- altre (specificare).....

Data: .....

Reinviare la scheda compilata a: [corrado.betterle@unipd.it](mailto:corrado.betterle@unipd.it) o [garelli.silvia@gmail.com](mailto:garelli.silvia@gmail.com)

