

## EPIDEMIOLOGIA, QoL E COMPLICANZE DELL'INSUFFICIENZA SURRENALICA PRIMARIA

Responsabile Editoriale  
**Renato Cozzi**

Recentemente alcuni esperti nord-europei hanno effettuato una revisione della letteratura su epidemiologia, storia naturale, qualità di vita (QoL), morbilità e mortalità dell'insufficienza surrenalica primaria (PAI).

### Epidemiologia

La **prevalenza** di PAI, riportata per la prima volta in uno studio londinese nel 1968 pari a 39 casi per milione, è in progressivo aumento in Europa, pari a circa 221 casi per milione secondo uno studio islandese, con frequenze più basse in paesi non europei.

L'**incidenza** di PAI è stata stimata intorno a 4-6 casi per milione per anno ed è probabilmente in aumento.

Mentre all'inizio del 20° secolo la **causa** più frequente di PAI era rappresentata dalla tubercolosi, attualmente quella più frequente nei paesi industrializzati è l'autoimmunità (> 90%), sia isolata, più frequente nel sesso maschile, sia associata ad altre patologie autoimmuni a costituire le sindromi poliendocrine autoimmuni (APS) tipo 1 e 2, più frequenti nel sesso femminile in età > 30 anni.

### Qualità di vita

I **sintomi** più frequenti alla diagnosi di PAI sono astenia, inappetenza, desiderio di cibi salati, vomito e algie addominali.

I **segni** più frequenti alla diagnosi di PAI sono iperpigmentazione cutanea, ipotensione, perdita di peso.

La persistenza di alcuni di questi sintomi o segni dopo l'avvio della terapia sostitutiva indica che questa non sostituisce adeguatamente l'insufficienza surrenalica. È, infatti, ampiamente dimostrato che l'attuale terapia glucocorticoidea non è in grado di sostituire adeguatamente la secrezione endogena di cortisolo.

Molti pazienti con PAI in terapia sostitutiva manifestano alterazioni della QoL, soprattutto del **benessere generale** valutabile tramite questionari tipo l'**SF-36**. Il grado di alterazione della QoL è stato correlato a copresenza di diabete mellito tipo 1, sesso femminile, dosi maggiori di glucocorticoidi, tratti di personalità disadattativi, basso livello educativo e appartenenza a organizzazioni dei pazienti. Tiemensma et al hanno recentemente dimostrato che la percezione di malattia è correlata al rapporto del paziente con la terapia sostitutiva, vale a dire che tanto più forte è la preoccupazione circa l'impatto della sostituzione glucocorticoidea sul proprio benessere e QoL e tanto maggiori sono i sintomi e le conseguenze negative attribuite dai pazienti alla malattia.

È stato recentemente sviluppato e validato un **questionario specifico per la PAI**, che può agevolare il clinico nella ricerca di minime alterazioni della QoL di pazienti con PAI, non rilevabili dall'SF-36, impiegabile per studi clinici controllati e durante il *follow-up* di *routine* dei pazienti.

Poiché esiste una stretta relazione tra ritmo sonno-veglia e secrezione endogena di cortisolo, i pazienti con PAI dovrebbero essere valutati per la presenza di **alterazioni qualitative e quantitative del sonno**, che a loro volta potrebbero compromettere la QoL. Gli studi pubblicati su tale argomento sono poco numerosi e soltanto alcuni hanno dimostrato la presenza di alterazioni. Peraltro non sono stati mai eseguiti studi clinici controllati con l'obiettivo di valutare la qualità del sonno in pazienti con PAI e il ruolo delle varie terapie sostitutive.

*Commento: l'impiego dei questionari per valutare la QoL è ampiamente raccomandato, ma purtroppo non esistono questionari specifici per PAI tradotti in lingua italiana facilmente reperibili. Vanno ricavati traducendo quello pubblicato e validato con 30 punti. Anche per calcolare il punteggio del questionario specifico per la PAI occorre riferirsi al lavoro pubblicato. Sarebbe utile per l'endocrinologo italiano disporre di questionari tradotti e validati nella nostra lingua e con griglie per calcolare i punteggi, che ne renderebbe l'applicazione più semplice e agevole.*



**Roberta Giordano** ([roberta.giordano@unito.it](mailto:roberta.giordano@unito.it))

Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche e SCU Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo, Dipartimento di Scienze Mediche; Università degli Studi di Torino

### **Sessualità**

Alcuni studi hanno dimostrato la presenza di una ridotta sessualità in pazienti con PAI, attribuita all'astenia cronica, alle fluttuazioni del cortisolo e al deficit androgenico (solo nel sesso femminile, totale se concomitante insufficienza ovarica precoce).

Il deficit androgenico può essere corretto con l'impiego della terapia con DHEA (anche se i risultati degli studi clinici esistenti non sono sempre positivi), o di testosterone (dimostratosi efficace sulla sessualità in pazienti con ipopituitarismo mentre non esistono studi in pazienti con PAI).

### **Parità, gravidanza**

Gli unici studi clinici eseguiti a tale scopo (uno norvegese e uno svedese) hanno dimostrato un ridotto numero di gravidanze e di nati in donne con PAI.

Sono presenti in letteratura circa 100 "case report" di gravidanze a termine in donne con PAI, per lo più svedesi e norvegesi, e un recente studio epidemiologico di popolazione condotto in Svezia, che dimostrano come il decorso della gravidanza in donne con PAI in terapia sostitutiva non differisce da quello di donne sane, fatta eccezione per un maggior numero di parti cesarei e qualche parto pre-termine. Viceversa, donne con PAI non ancora diagnosticata presentano un alto rischio di morbilità sia materna (crisi surrenalica, morte) che fetale (morte intra-uterina, ridotto accrescimento).

*Commento: non sono citati lavori circa l'effetto di variazioni della terapia sostitutiva in corso di gravidanza di donne con PAI, quasi a suggerire che tali variazioni, frequentemente adottate dai clinici, non abbiano reale impatto sul decorso della gravidanza. Occorre a tale proposito ricordare che neppure le recenti Linee Guida dell'Endocrine Society sono molto chiare su tale argomento, affrontato in dettaglio invece dalla precedente Consensus Europea, che poneva indicazione ad aumentare nel III trimestre di gravidanza la dose di idrocortisone (di 2.5-10 mg/die) e quella di fludrocortisone (per l'effetto anti-mineralcorticoideo del progesterone).*

### **Osso**

Seppure sia ampiamente dimostrato come la terapia con glucocorticoidi a dosaggi farmacologici e sovra-fisiologici sia causa di osteoporosi attraverso multipli meccanismi, sono piuttosto scarsi gli studi mirati alla valutazione della densità minerale ossea (BMD) in pazienti con PAI in terapia sostitutiva glucocorticoidea.

La maggioranza degli studi pubblicati ha dimostrato l'assenza di correlazione tra BMD e durata di malattia, tipo e dose di glucocorticoide.

Pochissimi gli studi condotti sul rischio di frattura in pazienti con PAI, tra cui uno studio osservazionale su registri di popolazione svedese, che dimostra un aumento di frattura femorale in pazienti con PAI rispetto alla popolazione di controllo paragonabile per sesso ed età (6.9 vs 2.7%).

### **Metabolismo intermedio**

Mentre sono ben noti gli effetti fisiologici dei glucocorticoidi sul metabolismo intermedio, sono scarsissimi gli studi condotti in pazienti con PAI in terapia sostitutiva glucocorticoidea.

Per quanto concerne il metabolismo glicidico, in pazienti in terapia con glucocorticoidi convenzionali è spesso segnalata la presenza di glicemia a digiuno più frequentemente ridotta rispetto a soggetti normali e talvolta alterata tolleranza glicidica all'OGTT.

Per quanto riguarda il quadro lipidico, alcuni studi hanno mostrato una maggior frequenza di dislipidemia in pazienti con PAI e un maggior impiego di farmaci ipolipemizzanti.

### Neoplasie

I dati relativi alla frequenza di neoplasie in pazienti con PAI derivano solo dal registro di mortalità svedese. Tali dati indicano una maggior prevalenza di alcune neoplasie (del cavo orale, del tratto genitale maschile e cutanee non-melanomi) in pazienti con APS tipo 1, mentre è stata osservata una minor prevalenza per il carcinoma mammario.

### Mortalità

I dati relativi alla mortalità in pazienti con PAI derivano da studi epidemiologici di tipo osservazionale, condotti solo sui registri di mortalità svedese (2 studi) e norvegese (1 studio). Rispetto alla popolazione di controllo, tali registri indicano una mortalità aumentata di oltre 2 volte in entrambi i sessi, per patologie cardio-vascolari, neoplastiche, infettive e per crisi surrenalica acuta.

La crisi surrenalica acuta è stata invece ampiamente studiata in lavori più recenti, tra cui uno studio prospettico condotto da Hahner et al che ha dimostrato un'incidenza pari a 8.3 per 100 pazienti/anno (responsabile di morte in circa 5 pazienti su 10), precipitata soprattutto da gastroenteriti con vomito e diarrea, altre malattie infettive e febbre, oltre che da *stress*.

Nel prevenire la crisi surrenalica acuta, riveste un ruolo importante l'educazione dei pazienti e del personale sanitario ad aumentare la dose di glucocorticoidi orali in caso di malattia febbrile o *stress* e a impiegare la via parenterale in caso di vomito o diarrea. Sono indispensabili il possesso da parte dei pazienti di *kit* di emergenza, inclusa carta di emergenza, e l'addestramento al loro impiego nel momento del bisogno.

*Commento: la revisione della letteratura sottolinea ancora una volta la necessità di migliorare il trattamento e il monitoraggio di questi pazienti e soprattutto quella di condurre studi epidemiologici e prospettici su ampia scala, per chiarire l'impatto medico e sulla salute pubblica della PAI.*

### Bibliografia

1. Bensing S, Hulting A, Husebye ES, et al. Epidemiology, quality of life and complications of primary adrenal insufficiency: a review. Eur J Endocrinol [2016, DOI: 10.1530/EJE-15-1242](#).
2. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab [2016, 101: 364-89](#).
3. Husebye ES, Allolio B, Arlt W, et al. Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency. J Intern Med [2014, 275: 104-15](#).
4. Tiemensma J, Andela CD, Pereira AM, et al. Patients with adrenal insufficiency hate their medication: concerns and stronger beliefs about the necessity of hydrocortisone intake are associated with more negative illness perceptions. J Clin Endocrinol Metab [2014, 99: 3668-76](#).
5. Øksnes M, Bensing S, Hulting AL, et al. Quality of life in European patients with Addison's disease: validity of the disease-specific questionnaire AddiQoL. J Clin Endocrinol Metab [2012, 97: 568-76](#).
6. Hahner S, Spinnler C, Fassnacht M, et al. High incidence of adrenal crisis in educated patients with chronic adrenal insufficiency: a prospective study. J Clin Endocrinol Metab [2015, 100: 407-16](#).
7. Giordano R. Iposurrenalismi primari. [Endowiki](#).
8. Giordano R. Le linee guida dell'Endocrine Society per l'insufficienza surrenalica primaria. AME Breaking News [n 3/2016](#).