

## SINDROME POLIENDOCRINA AUTOIMMUNE DI TIPO 1: AUMENTATA MORTALITÀ

La sindrome poliendocrina autoimmune di tipo 1 (APS-1), anche conosciuta come *autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy* (APECED), è una rara malattia genetica, a trasmissione autosomica recessiva, dovuta a mutazioni del gene *Autoimmune Regulator* (AIRE), coinvolto nella selezione negativa dei linfociti T reattivi contro antigeni *self* (1).

La APS-1 porta allo sviluppo di numerose **patologie autoimmuni** e manifestazioni ectodermiche. Le malattie più frequenti, considerate “maggiori” e che costituiscono la triade classica, sono la candidiasi muco-cutanea cronica, l'ipoparatiroidismo e il morbo di Addison, che insorgono, solitamente in quest'ordine, in età pediatrica in un *range* d'età medio dai 5 ai 14 anni. Altre manifestazioni tipiche, ma meno frequenti, dell'APS-1 sono altre malattie autoimmuni endocrine, quali la tiroidite di Hashimoto, la menopausa precoce e il diabete tipo 1, e gastro-enterologiche, quali la gastrite atrofica autoimmune, l'epatite autoimmune e la celiachia. Tra le **manifestazioni ectodermiche**, invece, si possono riscontrare alopecia, vitiligine, manifestazioni oculari (in particolare cherato-congiuntivite secca e retinopatia), ipoplasia dello smalto dentale e distrofia ungueale.

Dai dati presenti in letteratura, la sopravvivenza dei pazienti con APS-1 risulta ridotta, con un'età mediana di decesso che varia dai 5 ai 34 anni ed è prevalentemente legata a crisi tetaniche o surrenaliche, carcinoma squamo-cellulare delle prime vie digestive ed epatiti autoimmuni fulminanti.

Un recente **studio prospettico** sulla **coorte** finlandese di APECED (tra le più numerose e meglio studiate al mondo) ha valutato le principali cause di decesso e il tasso di mortalità nei pazienti con APS-1, confrontandoli con la popolazione generale (2). Sono stati raccolti i dati di **91 pazienti** (46 donne e 45 uomini), seguiti dal 1971 al 2018, con un'età media all'inizio dello studio di 12.3 anni. Il 32% dei soggetti presentava più di 3 manifestazioni cliniche all'inizio dello studio e il tempo di **follow-up** medio complessivo è risultato di **27.1 anni** (*range* 0.6-48.5). Durante il *follow-up* sono stati registrati 29 decessi tra i pazienti reclutati (31.9%) a un'età mediana di 35 anni (*range* 11-62.8 anni). La **mortalità** globale e correlata alle patologie dell'APS-1 risultava **significativamente aumentata**, con un tasso di mortalità cumulativa a 60 anni > 80% nell'APECED rispetto a < 10% nella popolazione generale. La mortalità maggiore è stata riscontrata nei gruppi di pazienti con età < 45 anni, tuttavia il rischio massimo assoluto di mortalità risultava sovrapponibile in tutte le fasce d'età (circa **1/1000 persone/anno**). Dato il campione ridotto, non è stato possibile valutare i rapporti fra gravità della malattia e mortalità.

Le principali **cause di decesso** correlate all'APS-1 sono risultate le complicanze endocrino-metaboliche (10 casi, nessuno per diabete) e le neoplasie oro-faringee (5 casi). Tra queste il carcinoma squamo-cellulare delle prime vie digestive e l'adeno-carcinoma gastrico sono le neoplasie più frequenti dell'APS-1, dovute all'insulto prolungato a livello delle mucose da parte dell'infezione da *Candida Albicans*, spesso di difficile eradicazione e recidivante, e all'alterata funzione dei linfociti T intrinseca alla sindrome stessa.

Tra le altre cause di decesso venivano riportate infezioni (2 casi), patologie gastro-intestinali (2 casi, di cui uno da epatite autoimmune fulminante e l'altro da complicanze di un'ernia inguinale), vasculopatie (2 casi) e malattie neurologiche non meglio precisate (1 caso) e cause legate all'abuso di alcol (4 casi). Sono stati registrati, infine, 4 decessi da incidente.

### Conclusioni

Questo studio dimostra un significativo aumento della mortalità globale nei pazienti con APECED, in entrambi i sessi e in età precoce (prima dei 45 anni). La maggior parte dei decessi è correlata a complicanze acute delle patologie endocrine associate alla sindrome stessa e a neoplasie oro-faringee, manifestazioni delle complicanze croniche e intrinseche dell'APS-1. Rilevante il dato relativo ai decessi secondari a infezioni, per la maggior suscettibilità dei pazienti iposurrenalici alle infezioni soprattutto delle alte vie respiratorie, del tratto urinario e gastro-intestinale (3). Inoltre, il difetto immunologico cronico intrinseco all'APS-1 potrebbe predisporre questi pazienti a un maggior rischio di infezioni anche fatali.



Per quanto riguarda, invece, il nuovo dato relativo alla mortalità correlata all'abuso di alcol, gli autori dello studio sottolineano come su questi pazienti, già spesso affetti da depressione a causa della loro complessa e cronica condizione, possano intervenire fattori psico-sociali che influiscono ulteriormente in modo negativo sulla qualità di vita e sopravvivenza globale.

In conclusione, i pazienti affetti da APS-1 sono sicuramente una categoria di pazienti endocrinopatici molto complessa e delicata, per le plurime comorbilità associate e per la patologia di base stessa, che li predispone ad un'aumentata e precoce mortalità. La gestione delle malattie endocrino-metaboliche e delle loro complicanze e lo *screening* per patologie neoplastiche è fondamentale e richiede periodiche valutazioni specialistiche. Da non sottovalutare, infine, il maggior rischio infettivo di questi pazienti, mai così importante per i nostri pazienti iposurrenalici come in questi ultimi mesi, e i possibili fattori psico-sociali da correggere.

#### **Bibliografia**

1. Husebye ES, et al. Autoimmune polyendocrine syndromes. N Engl J Med [2018, 378: 1132-41](#).
2. Borchers J, et al. Patients with APECED have increased early mortality due to endocrine causes, malignancies and infections. J Clin Endocr Metab [2020, 105: e2207-13](#).
3. Tresoldi AS, et al. Increased infection risk in Addison's disease and congenital adrenal hyperplasia. A primary care database cohort study. J Clin Endocrinol Metab [2020, 105: 418-29](#).