

## INCIDENZA, CARATTERISTICHE E POSSIBILI FATTORI PREDITTIVI DI CRISI SURRENALICA NEI PAZIENTI AFFETTI DA MORBO DI ADDISON

Coordinatori

Vincenzo Toscano & Renato Cozzi

Editor

Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

Il morbo di Addison (MA) è una patologia rara, con **prevalenza** stimata tra 93 e 221 casi per milione, causata dalla compromissione della produzione di glucocorticoidi (GC) e mineralcorticoidi (MC) da parte della corticale del surrene.

Dal punto di vista **eziologico**, la causa più frequente è quella autoimmune (75-90% dei casi in Europa), seguita da quella tubercolare (10-15% dei casi); cause chirurgiche, infettive, genetiche, neoplastiche e trombotico-emorragiche spiegano complessivamente il 5% dei casi e un 5% resta idiopatico (1).

Le forme autoimmuni di MA possono presentarsi in forma isolata (MAA), ma molto più frequentemente si associano ad altre patologie endocrine autoimmuni, in un contesto di sindrome poli-endocrina autoimmune (SPA), che può essere di tipo 1 (causata dalla mutazione del gene *AIRE* e caratterizzata dalla triade candidiasi muco-cutanea cronica, ipoparatiroidismo autoimmune e MA), di tipo 2 (MA associato almeno a diabete mellito tipo 1 e/o tireopatia autoimmune) e di tipo 4 (MA associato a patologie autoimmuni non incluse nelle precedenti classificazioni).

La **crisi surrenalica** (CS) rappresenta la complicanza più temibile nei pazienti con MA, legata alla mancata risposta surrenalica in seguito a fattori stressanti, che porta il paziente ad uno stato di profuso malessere, con ipotensione, disturbi gastro-intestinali, iponatremia, ipoglicemia, sino a sfociare in uno stato di *shock*, a volte anche fatale. In letteratura viene riportata un'**incidenza** di CS compresa **tra 4.1-8.3/100 pazienti-anno**, con **tasso di letalità di circa il 6%** (2,3). I principali **fattori scatenanti** sono patologie gastro-intestinali, infezioni acute, traumi, interventi chirurgici o mancata assunzione della terapia sostitutiva con GC. Sono, inoltre, descritti come possibili **fattori di rischio** alcune comorbidità, come diabete mellito, asma e menopausa precoce (POF) (4). Il precoce riconoscimento e la corretta gestione della CS sono fondamentali, non solo per il paziente stesso con MA, ma anche per il clinico per evitare possibili complicanze anche gravi. Tuttavia, la rarità del MA e la **presentazione clinica eterogenea ed insidiosa** della CS portano ancora oggi a una diagnosi spesso errata o ritardata e a una gestione non ottimale della CS.

Per migliorare questo processo diagnostico e terapeutico, un recente **studio retrospettivo**, oggetto di una tesi di laurea in Medicina e Chirurgia, ha valutato l'incidenza e le caratteristiche delle CS gravi (con accesso in PS o ricovero) in un gruppo di pazienti con MA, seguiti presso gli Ospedali di Padova e di Mestre.

Sono stati arruolati **133 pazienti** (72.2% donne, età media 48.8 anni) affetti da MA (durata media di malattia 14.8 anni), nel 91.7% dei casi di natura autoimmune e nell'82.7% dei casi associato a SPA (7.5% SPA-1, 86% SPA-2 e 6.5% SPA-4).

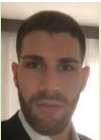
Sono state registrate complessivamente **201 CS gravi, a carico di 88 (75.8%) pazienti**, con un'incidenza calcolata di CS di 10.3/100 pazienti-anno. Il 45% delle CS avveniva prima della diagnosi di MA, ma una percentuale equivalente (44.4%) avveniva in pazienti già in terapia con GC. Non è stata identificata una differenza di crisi in base al sesso e all'età dei pazienti. I pazienti con SPA-1 presentano un numero di CS tendenzialmente maggiore rispetto agli altri pazienti con MA, senza raggiungere la significatività data la bassa numerosità di pazienti affetti (8/133).

Dal punto di vista **clinico**, il sintomo più frequentemente riportato dai pazienti è stato l'astenia (96%), seguita da svariati disturbi gastro-intestinali (83.8%), ipotensione (57%) e febbre (37.6%).

Dal punto di vista **laboratoristico**, l'iponatremia era l'alterazione più frequente (76.9%), seguita da acidosi metabolica, rialzo di creatinina, iperkaliemia, ipercalcemia e infine ipoglicemia.

Tra i **fattori scatenanti**, i più frequenti sono risultati i disturbi gastro-intestinali (65%), la febbre (38%) e forti *stress* emotivi (29%).

Nel 73% dei pazienti la sintomatologia suggestiva di CS è stata riferita come ingravescente, con successivo raggiungimento dell'acme, piuttosto che come esordio prettamente acuto.



I pazienti sono stati poi suddivisi in 3 sotto-gruppi in base al numero di CS riportate:

- nessuna CS (NO-CS): 45 pazienti;
- 1-2 CS (P-CS): 55 pazienti;
- 3 o più CS (M-CS): 33 pazienti.

I gruppi erano tra loro confrontabili per età, sesso e anni di malattia. Tuttavia, i pazienti nel gruppo M-CS presentavano un numero significativamente maggiore di comorbidità autoimmuni rispetto ai gruppi NO-CS e P-CS ( $p = 0.019$ ) e una frequenza significativamente maggiore di POF ( $p = 0.026$ ).

### Commento

Questo studio conferma come le CS siano una complicanza frequente nella storia del paziente con MA.

I **disturbi gastro-intestinali** sono sia il **trigger** sia il **sintomo più frequente di CS**, contribuendo a complicare il quadro clinico e il corretto inquadramento diagnostico-terapeutico. Inoltre, in quasi due terzi dei casi la sintomatologia veniva riferita come ingravescente, segnale indiretto che la crisi non era probabilmente stata adeguatamente riconosciuta e trattata dal paziente.

Il **rischio di CS** è risultato, inoltre, **maggiore nei soggetti con più comorbidità autoimmuni, tra cui in particolare la POF** sembra un fattore di rischio di CS. Una possibile spiegazione potrebbe risiedere nella maggior suscettibilità di questi pazienti alle infezioni, riconosciute come uno dei principali *trigger* di CS. È, inoltre, noto come il calo del tono estrogenico si associ a un declino del benessere psico-fisico della donna e comporti un aumento dei livelli di citochine pro-infiammatorie, non adeguatamente contro-bilanciato dai livelli di cortisolo del paziente con MA. Il paziente con SPA-1 è sicuramente tra i soggetti più fragili e a rischio di numerose CS, per la sua condizione immunitaria intrinseca, per il maggior numero di comorbidità associate e per la maggior prevalenza di POF (5).

Il riconoscimento di tutte queste caratteristiche può pertanto costituire uno strumento aggiuntivo per il clinico, per identificare i possibili fattori predittivi del maggior rischio di CS, potenziando quindi la terapia educativa in queste categorie di pazienti, sia per quanto riguarda il riconoscimento dei sintomi suggestivi di CS, sia per il corretto trattamento della crisi stessa.

### Bibliografia

1. Betterle C, Presotto F, Furmaniak J. Epidemiology, pathogenesis, and diagnosis of Addison's disease in adults. *J Endocrinol Invest* [2019, 42: 1407–33](#).
2. Smans LCCJ, Van Der Valk ES, Hermus ARMM, Zelissen PMJ. Incidence of adrenal crisis in patients with adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* [2016, 84: 17–22](#).
3. Puar THK, Stikkelbroeck NMML, Smans LCCJ, et al. Adrenal crisis: still a deadly event in the 21st century. *Am J Med* [2016, 129: 339.e1-9](#).
4. Omori K, Nomura K, Shimizu S, et al. Risk factors for adrenal crisis in patients with adrenal insufficiency. *Endocr J* [2003, 50: 745–52](#).
5. Garelli S, Dalla Costa M, Sabbadin C, et al. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1: an Italian survey on 158 patients. *J Endocrinol Invest* [2021, 44: 2493-510](#).