

M. DI ADDISON AUTOIMMUNE: STORIA NATURALE DAGLI ANTICORPI ALLA MALATTIA

Il morbo di Addison autoimmune è la causa principale di iposurrenalismo primitivo nei Paesi industrializzati e può presentarsi isolato o associato ad altre malattie autoimmuni, in un contesto di sindrome poliendocrina autoimmune (SPA) di tipo 1 (con la candidiasi cronica e/o l'ipoparatiroidismo cronico), di tipo 2 (con la tireopatia autoimmune e/o il diabete mellito di tipo 1) o di tipo 4 (associato ad altre patologie autoimmuni non incluse in quelle di SPA 1 e 2).

Gli **auto-anticorpi** anti-corticale del surrene (ACA) e anti-21-idrossilasi (21-OHAb) sono presenti fino al 90% dei casi di morbo di Addison autoimmune all'esordio, per poi calare molto lentamente nel tempo. Tuttavia, **possono essere riscontrati anche molti mesi o anni prima dell'esordio clinico della malattia** in pazienti sani o con altre malattie autoimmuni, determinando un rischio potenziale di sviluppo di iposurrenalismo. Diversi studi hanno cercato di indagare quali altri fattori potessero influenzare l'evoluzione verso il morbo di Addison clinico nei soggetti con tali auto-anticorpi positivi.

Un recente studio coordinato dall'Università di Padova ha **valutato il rischio di sviluppo di iposurrenalismo** in 143 pazienti con ACA e/o anti-21OHAb asintomatici, 29 con SPA-1 e 114 con SPA-2 o SPA-4, seguiti per un **tempo mediano di 10 anni**. Come gruppo di controllo sono stati considerati 109 pazienti affetti da altre malattie endocrine autoimmuni, ma senza ACA e/o anti-21OHAb, in *follow-up* per un tempo mediano di 6 anni. Tutti i pazienti sono stati periodicamente monitorati con dosaggio di renina (o attività plasmatica della renina), ACTH, cortisolo basale e dopo test di stimolo con ACTH 250 µg, al fine di definire 5 diversi stadi di iposurrenalismo (tabella).

Stadi di iposurrenalismo identificabili con l'ACTH test						
Stadio	Morbo di Addison	ACA e/o anti-21OHAb	Renina	ACTH	Cortisolo basale	Cortisolo dopo ACTH test
0	Potenziale	+	N	N	N	> 500 nmol/L
1	Subclinico con deficit mineralcorticoide	+	↑	N	N	> 500 nmol/L
2	Subclinico con deficit glucocorticoide	+	↑↑	N	N	< 500 nmol/L
3	Subclinico con aumento di ACTH	+	↑↑	↑	N/↓	Risposta assente o < 500 nmol/L
4	Clinico	+	↑↑↑	↑↑	↓↓	Risposta assente

Alla fine del *follow-up*, l'evoluzione verso il morbo di Addison clinico con necessità di iniziare terapia ormonale sostitutiva si è verificata in:

- 52/143 (36.3%) pazienti con ACA e/o anti-21OHAb;
- 24/29 (82.8%) pazienti con SPA-1;
- 28/114 (24.6%) pazienti con SPA-2/SPA-4 (3 pazienti con SPA-2 si sono sieronegativizzati dopo un tempo mediano di 4 anni).

Nel gruppo di controllo, solo 1/106 pazienti, affetto da SPA-1, ha sviluppato morbo di Addison, ma dopo positivizzazione degli auto-anticorpi anti-surrene (inizialmente negativi).



Fattori che influenzano il rischio cumulativo (CR) di sviluppare morbo di Addison

Il CR non era influenzato né dall'età di riscontro degli auto-anticorpi né dal titolo anticorpale.

Tipo di malattia: rispetto a quelli con SPA-2/SPA-4, nei pazienti con SPA-1 il CR era significativamente maggiore (94.2% vs 38.7%, $p < 0.0001$), con una progressione verso la malattia più rapida (tempo medio 3.9 anni vs 5.4 anni).

Sesso: nei pazienti con SPA-1 il CR era significativamente aumentato sia nei maschi sia nelle femmine (100% vs 90.7%), mentre nei pazienti con SPA-2/SPA-4 il CR era significativamente aumentato solo nei maschi (100% vs 31.1%, $p < 0.0005$).

Stadio di malattia: il CR è 100% allo stadio 1 nei pazienti con SPA-1 e allo stadio 2 nei pazienti con SPA-2/SPA-4, identificando quindi gli stadi di evoluzione certa verso la malattia clinica.

Dall'analisi multivariata, sesso, stadio di malattia e SPA-1 risultavano fattori di rischio indipendenti per lo sviluppo di morbo di Addison clinico.

Tempo di sviluppo della malattia

Dalle curve di Kaplan-Meier è emerso il tempo massimo entro il quale la malattia si può sviluppare: tra i pazienti progrediti verso il morbo di Addison clinico, 50/52 (96.2%) l'avevano sviluppato **entro 11 anni** dal primo riscontro di auto-anticorpi anti-surrene e i restanti 2 dopo 17 e 19 anni di *follow-up*, mentre non era comparso in nessuno degli 11 casi con SPA2/SPA4 seguiti oltre i 19 anni.

Conclusioni

Questo lavoro evidenzia che il sesso maschile, lo stadio di funzione surrenalica e la presenza di altre patologie autoimmuni, in particolare un quadro di SPA-1, sono i principali fattori di rischio per la progressione a morbo di Addison conclamato nei pazienti con ACA e/o anti-21OHAb. Il titolo degli auto-anticorpi non influenza l'evoluzione, suggerendone un ruolo di marcatori non patogenetici di malattia surrenalica. La possibile conversione degli auto-anticorpi (da negativi a positivi e viceversa) suggerisce l'utilità di rivalutarli periodicamente nei pazienti con malattie autoimmuni. Inoltre, si evidenzia un rischio ridotto di evoluzione dopo 11 anni dal primo riscontro di positività anticorpale.

In conclusione, questo studio suggerisce come seguire i pazienti con positività degli auto-anticorpi anti-surrene, al fine di diagnosticare precocemente l'iposurrenalismo, per iniziare un trattamento precoce "salva-vita" e prevenire una possibile crisi surrenalica.

Bibliografia

1. Naletto L, Frigo AC, Ceccato F, et al. The natural history of autoimmune Addison disease from the detection of autoantibodies to development of the disease: a long-term follow-up study on 143 patients. *Eur J Endocrinol* [2019, 180: 223-34](#).