

## ADDISON AUTOIMMUNE: I FAMILIARI HANNO AUMENTATO RISCHIO DI PATOLOGIE AUTOIMMUNI

Le patologie autoimmuni tendono spesso ad associarsi tra loro in un contesto di sindrome poli-ghiandolare autoimmune (SPA). Escludendo la SPA-1, determinata dalle mutazioni del gene *AIRE*, che predispone allo sviluppo della classica triade caratterizzata da candidiasi muco-cutanea, ipoparatiroidismo autoimmune e iposurrenalismo primario autoimmune, non sono ancora note le cause genetiche delle altre forme di SPA. Tuttavia, viene riportata una maggior frequenza di patologie autoimmuni anche nei familiari di soggetti affetti da tireopatie autoimmuni, diabete mellito tipo 1 (DM1) e *vitiligo*, confermando quindi una certa suscettibilità genetica ereditabile.

Un recente studio polacco ha valutato il rischio di presentare patologie autoimmuni nelle famiglie di pazienti affetti da morbo di Addison autoimmune.

**Nell'ambito di 51 famiglie** di pazienti con Addison autoimmune, confermato dalla presenza di anticorpi anti-21 idrossilasi (21OH) ed escludendo le forme di SPA-1, sono stati arruolati **113 soggetti** (45 maschi, 68 femmine, età media  $34.8 \pm 15.4$  anni) **familiari di primo grado** (9 genitori, 44 fratelli e 60 figli di età > 12 anni), che sono stati appaiati per sesso ed età a **143 soggetti** volontari, come **controllo** (54 maschi, 89 femmine, età media  $35.4 \pm 12.6$  anni).

Tutti i soggetti arruolati hanno fornito la documentazione relativa a precedenti patologie autoimmuni già diagnosticate e sono stati sottoposti a visita endocrinologica, ecografia del collo per valutare un'eventuale tireopatia autoimmune e prelievo ematico per il dosaggio dei seguenti autoanticorpi:

- anti-21OH, correlati al rischio di sviluppo di iposurrenalismo primario;
- anti-tireoperossidasi (TPO) e anti-tireoglobulina (TG), correlati al rischio di sviluppo di tireopatia autoimmune;
- anti-acido glutammico decarbossilasi (GAD), anti-tirosina fosfatasi (IA2) e anti-trasportatore 8 dello zinco (ZnT8), correlati al rischio di sviluppo di DM1.

### Risultati

Sulla **base della documentazione clinica**, 43 (38.1%) familiari di pazienti Addison presentavano già una diagnosi di patologia autoimmune: il 28.3% aveva una tireopatia autoimmune (20.3% con tiroidite di Hashimoto e 8% con morbo di Graves), il 3.5% soffriva di DM1 o di *vitiligo*, il 2.7% di morbo di Addison, artrite reumatoide o gastrite cronica atrofica e l'1.8% di psoriasi. La quasi totalità dei soggetti era affetta da un'unica patologia autoimmune, anche se 6 (13.9%) soggetti ne presentavano più di due.

Dal **punto di vista ecografico**, 36 (31.6%) familiari presentavano un quadro ecografico compatibile con tireopatia autoimmune.

Dal **punto di vista auto-anticorpale**, 45 (39.8%) familiari di pazienti con Addison presentavano almeno un anticorpo anti-surrene, anti-tiroide o anti-pancreas: nella metà dei casi un solo auto-anticorpo, ma i soggetti con anti-21OH o anti-ZnT8 presentavano spesso altri auto-anticorpi associati, con il potenziale rischio di sviluppare una SPA.

**I familiari di pazienti Addison presentavano un rischio maggiore rispetto ai controlli di avere auto-anticorpi**, con la sola eccezione degli anti-IA2, risultati poco frequenti anche nei parenti di Addison (vedi tabella). In particolare, gli anti-TPO e gli anti-TG erano i più comuni e il rischio globale di avere almeno un anticorpo anti-surrene, anti-tiroide o anti-pancreas risultava 7 volte maggiore nei familiari di primo grado di Addison rispetto ai controlli (OR 7.22, IC95% 3.58-14.56). Non è stata riscontrata una differenza di genere, se non per gli anti-TPO risultati significativamente più frequenti nelle donne (OR 3.16, IC95% 1.23-8.12). Il rischio di presentare auto-anticorpi, invece, era significativamente aumentato nei familiari di pazienti con Addison di sesso maschile (OR 3.31, IC95% 1.33-8.23) e con Addison nell'ambito di una SPA (OR 3.55, IC95% 1.31-9.57).



Auto-anticorpi	Familiari con Addison (113)	Controlli (143)	OR	IC95%	P
anti-21OH	7 (6.2%)	0	20.2	1.14-358.0	0.003
anti-TPO	32 (28.3%)	9 (6.3%)	5.88	2.67-12.95	<0.001
anti-TG	22 (19.5%)	4 (2.8%)	8.40	2.80-25.19	<0.001
anti-GAD	9 (8.0%)	2 (1.4%)	6.10	1.29-28.84	0.013
anti-IA2	3 (2.6%)	0	9.09	0.46-178.0	0.085
anti-ZnT8	8 (7.1%)	1 (0.7%)	10.9	1.34-88.49	0.012

### Conclusioni

Questo studio dimostra un **umentato rischio di patologie endocrine autoimmuni nei familiari di primo grado** di pazienti con Addison autoimmune, specialmente di tireopatia autoimmune. In particolare, i parenti stretti di pazienti con Addison di sesso maschile o di quelli con Addison in SPA risultano a maggior rischio di sviluppare auto-anticorpi anti-organo specifici e, pertanto, **dovrebbero essere sottoposti a periodico screening** per la possibile insorgenza di disturbi endocrini autoimmuni. Il riscontro precoce in fase pre-clinica di patologie quali l'Addison o il DM1 potrebbe permettere di evitare che la diagnosi venga posta a seguito di insufficienza acuta (crisi surrenalica o cheto-acidosi) e forse in futuro di adottare misure per prevenirne lo sviluppo clinico.

### Bibliografia

1. Fichna M, et al. Increased risk of endocrine autoimmunity in first-degree relatives of patients with autoimmune Addison's disease. Eur J Endocrinol [2020, 183: 73-81](#).