



Forse non tutti sanno che John F. Kennedy, nonostante l'aspetto sano e vitale, soffriva di una malattia rara, il morbo di Addison, causata da un ipofunzionamento cronico delle ghiandole surrenali. La verità sul suo stato di salute è stata tenuta ben nascosta e fino a pochi anni fa nessuno avrebbe osato immaginare che proprio uno dei più celebri inquilini della Casa Bianca potesse soffrire di una patologia così grave.

In Italia si stima ci siano 6-7.000 casi, con un incremento di 300 nuovi casi da diagnosticare ogni anno, quasi uno al giorno. Ma non è facile. I surreni diventano ipofunzionanti lentamente e per mesi o anni possono manifestarsi

Il morbo di Addison è una malattia rara, difficile da diagnosticare e da curare, spesso misconosciuta dalla stessa classe medica. Sintomi, diagnosi e terapia di una patologia che, se non trattata in modo adeguato, può avere conseguenze fatali

DI **ANNALISA GANDINI**
FARMACISTA

solo lievi disturbi. Quando non funzionano quasi più i sintomi diventano marcati ma non sono sempre riconosciuti, motivo per cui ancora oggi alcuni malati possono morire prima della diagnosi.

ABBRONZATI SENZA SOLE

Le ghiandole surrenali producono diversi tipi di ormoni. Alcuni sono sintetizzati anche in altre sedi corporee (come gli androgeni), altri, come i glucocorticoidi (tra questi il cortisolo è il più importante) e i mineralcorticoidi (l'aldosterone è il principale), vengono prodotti solo dal surrene. Un'insufficienza delle ghiandole surrenali provoca, quindi, una diminu-

Mine vaganti

zione di cortisolo e di aldosterone. Questi due ormoni sono fondamentali per la vita: il cortisolo, infatti, regola la resistenza allo stress, i vari metabolismi (lipidico, glucidico, proteico) e il sistema immunitario; l'aldosterone, invece, regola l'equilibrio idro-salino e la pressione arteriosa corporea.

«Esistono due tipi principali di insufficienza surrenale», afferma Corrado Betterle, professore associato presso l'Università di Padova e uno dei massimi esperti di morbo di Addison (possiede il maggior numero di cartelle di malati di Addison al mondo, ben 650). Il professore opera presso l'unità operativa di Endocrinologia dell'Azienda ospedaliera universitaria di Padova (direttore Franco Mantero). «Quella primaria o, appunto, morbo di Addison, in cui il surrene non funziona più, e una forma definita secondaria, in cui smette di lavorare l'ipofisi che, non producendo più l'Acth (ormone adrenocorticotropo), finisce per non stimolare la corteccia del surrene a sintetizzare i glucocorticoidi. In questo secondo caso la ghiandola surrenale è funzionante ma, non stimolata dall'ipofisi, cessa di lavorare».

I segni (osservati dal medico) e i sintomi (accusati dal malato) delle due forme sono simili. Uno dei segni distintivi tipico della forma primaria e assente nella forma secondaria è un'iperpigmentazione progressiva della pelle e delle mucose (per tale motivo il morbo di Addison primario è definito anche "morbo bronzino"). «Questo imbrunimento», spiega Betterle, «è da attribuire alla stimolazione della sintesi della melanina a opera dell'Acth, prodotto in maggior

quantità dall'ipofisi nel tentativo di ripristinare la produzione di cortisolo da parte del surrene malato. Altri segni, oltre all'iperpigmentazione, sono il calo ponderale e l'ipotensione arteriosa, che si evidenzia soprattutto se si prende la misura della pressione in piedi. Nella forma secondaria, al contrario, si assiste a una diminuzione della produzione di Acth a causa del *blackout* dell'ipofisi, per cui sono presenti tutti i sintomi e i segni della forma primaria eccetto l'iperpigmentazione».

I sintomi accusati dai malati, invece, sono debolezza, estrema stanchezza (percepito dalla totalità dei malati), mancanza di appetito per uno strano senso di nausea. Inoltre, a causa del calo di aldosterone, riferiscono il bisogno di mangiare sale e vertigini dovute alla pressione molto bassa. Nonostante i segni e i sintomi siano abbastanza tipici, di frequente sono misconosciuti e la diagnosi spesso ritarda di mesi, se non di anni.

L'ORIGINE È AUTOIMMUNE

«Nell'Ottocento la causa prevalente di morbo di Addison era l'infezione tubercolare», continua l'esperto. «Con il tempo ha cominciato a prevalere la forma autoimmune. Oggi, su cento casi di Addison, il 75-80 per cento è costituito dalle forme autoimmuni, il 10-15 per cento è di origine tubercolare e il restante cinque per cento è dovuto a forme rare (tumorali, chirurgiche, genetiche, vascolari, altre)».

Della forma più diffusa, come per la maggior parte delle malattie autoimmuni, non si conosce il fattore scatenante, anche se esiste una predisposizione genetica. Si sa che la malattia colpisce quattro volte più le donne ri-

spetto agli uomini e si sviluppa in special modo attorno ai 35 anni, anche se può manifestarsi in qualsiasi età della vita, dall'infanzia alla vecchiaia. La forma tubercolare, invece, non dipende dalla predisposizione genetica ma da un'infezione che, a distanza di molti anni dall'esordio, può colpire e distruggere i surreni. In questo caso i malati sono per lo più maschi attorno ai 55 anni di età.

Il modo più preciso per diagnosticare la forma autoimmune è la ricerca degli autoanticorpi. «Noi siamo stati i primi in Italia nel 1968 a mettere a punto test di laboratorio per ricercare la presenza dell'anticorpo anticorteccia del surrene (Aca)», afferma Betterle, «ancora oggi cercato nel sangue insieme al più moderno autoanticorpo anti 21-idrossilasi. La maggior parte delle forme autoimmuni risulta positiva a questa indagine, che da sola è sufficiente a stabilire la diagnosi».

A questa forma di morbo di Addison si accompagnano spesso altre malattie autoimmuni. È, quindi, opportuno, una volta diagnosticato, ricercare la presenza di tali malattie, come la tiroidite di Hashimoto (malattia autoimmune della tiroide), presente in ben il sessanta per cento dei malati, la gastrite autoimmune (entrambe presenti in J.F. Kennedy), la celiachia, il diabete mellito di tipo I e così via, le quali possono essere diagnosticate prima, simultaneamente o dopo il morbo di Addison. Se non presenti, lo screening degli autoanticorpi per queste malattie è in grado di predire la loro comparsa. La ricerca va eseguita anche nei familiari del malato a causa della loro predisposizione genetica.



Predire l'Addison

«Abbiamo ricercato gli Aca nei sieri di pazienti senza morbo di Addison che pervenivano al nostro laboratorio per qualsiasi altro tipo di malattia autoimmune», spiega Betterle, «e così facendo abbiamo identificato più di cento casi positivi agli anticorpi anticortecia del surrene». Di questi, trenta fin dall'inizio presentavano disfunzioni surrenali minime mentre settanta avevano una funzione surrenalica normale. Nel corso degli anni successivi, tutti i trenta casi con iniziali alterazioni funzionali del surrene hanno sviluppato il morbo di Addison clinico, mentre una parte di quelli che non presentavano alcuna disfunzione hanno dimostrato dapprima un'alterazione della funzione surrenalica fino allo sviluppo, poi, del morbo di Addison clinico.

«Alla luce di questa scoperta», continua l'esperto, «possiamo affermare che oggi siamo in grado di individuare, nella popolazione non affetta, i soggetti a rischio di morbo di Addison mediante la ricerca degli Aca e di definire nei positivi il rischio di malattia futura, in base a un calcolo matematico che tenga conto di alcuni parametri quali il tasso anticorpale, l'età del soggetto, il sesso, lo stato funzionale del surrene, le malattie di base» (Coco G., Betterle C. et al. *Estimated risk for developing autoimmune Addison's disease in patients with adrenal cortex autoantibodies*. J Clin Endocrinol Metab. 2006, 91: 1637-45).

SEGUENDO IL RITMO

La terapia per il morbo di Addison è di tipo sostitutivo degli ormoni mancanti. Fino al 1927 non esistevano farmaci adeguati, per cui la mortalità arrivava all'80 per cento (il venti per cento rimaneva in vita grazie a una porzione di ghiandola ancora funzionante). In seguito si utilizzò l'estratto di surrene animale (per esempio di maiale) fino ad arrivare agli anni Quaranta, quando furono sintetizzati i primi ormoni

corticosteroidici. «Oggi i farmaci disponibili per sostituire il cortisone sono due: l'idrocortisone e il cortisone acetato», spiega l'esperto. «L'idrocortisone è l'ormone puro ed è la molecola attiva. Non è in commercio in Italia ma è fornito gratuitamente dall'Asl di competenza, previa richiesta dello specialista. In alternativa può essere assunto il cortisone acetato che, rispetto all'idrocortisone, per essere efficace deve essere attivato dal fegato». La loro assunzione, per essere il più possibile fisiologica, deve seguire il ritmo biologico del cortisolo, il quale presenta ogni giorno un picco di concentrazione al mattino presto per poi calare nelle ore successive, fino a una concentrazione minima attorno alle 23. Per mimare questo ritmo circadiano, la quantità di idrocortisone da prendere (in compresse da dieci milligrammi) non sarà uguale nel corso della giornata, ma sarà divisa in tre dosi: di queste, la prima dose (maggiore) dovrà essere assunta al risveglio, la seconda (minore) nel primo pomeriggio e una terza dose (minima) sarà presa attorno alle 18.

«Una nuova formulazione di idrocortisone è in fase avanzata di sperimentazione e presto sarà sul mercato italiano», rivela Betterle. «Grazie a compresse a doppio rilascio sarà in grado con un'unica somministrazione mattutina di mimare il ritmo circadiano del cortisolo. Uno strato più esterno, infatti, è in grado di liberare il principio attivo in circa mezz'ora, mentre uno interno a lento rilascio lo renderebbe disponibile in modo graduale coprendo l'intera giornata».

Il farmaco che sostituisce l'aldosterone, invece, è il 9-fluoroidrocortisone, non in commercio in Italia ma fornito con le stesse modalità dell'idrocortisone. Deve essere assunto, alla dose necessaria, al mattino appena alzati (non al pomeriggio: si rischierebbe di essere ipertesi di notte e ipotesi al mattino) e la sua azione dura tutto il giorno.

Importanti studi sono stati condotti sul morbo di Addison (*vedi box*). L'anno scorso è partito Euradrenal (www.euradrenal.org), un progetto triennale finanziato dall'Unione europea, a cui

partecipa anche il centro di Padova, che mira a scoprire nuove strategie per la diagnosi, la terapia e la prevenzione del morbo e per un miglioramento della qualità di vita dei malati.

IL MOMENTO CRITICO

La crisi surrenalica - o addisoniana - è un'emergenza sanitaria in cui una grave mancanza di ormoni surrenalici può portare al coma e alla morte. Presenta i sintomi e i segni tipici della malattia ma in forma più acuta e drammatica.

Può accadere che si manifesti quando un individuo che non sa di soffrire della malattia va incontro a eventi stressanti che richiederebbero un aumento cospicuo della produzione surrenalica (cosa che il suo surrene non può fare). Altre volte si manifesta quando la terapia non è seguita adeguatamente per scarsa *compliance*.

«La crisi surrenalica può sopraggiungere quando, in presenza di eventi stressanti, il malato non aumenta adeguatamente la terapia», afferma Betterle, «oppure, come succede per esempio in presenza di febbre, vomito o diarrea, condizioni nelle quali sarebbe necessario assumere dosi maggiori rispetto alla terapia abituale, il paziente, proprio a causa della diarrea o del vomito, non riesce ad assumere neanche la dose abituale. Per evitare la crisi surrenalica, in tali situazioni, basta ricorrere per alcuni giorni alla forma intramuscolo di idrocortisone, una fiala da 50 o da 100 milligrammi mattina e sera».

Ogni malato e chi gli sta intorno deve essere istruito a riconoscere un evento importante e a saper intervenire. Chi soffre di morbo di Addison dovrebbe anche portare con sé una targhetta con scritto "Insufficienza surrenalica, dipendente da steroidi" e una lettera riportante l'indicazione della terapia di cui ha bisogno in caso di crisi, oltre al nome e al numero di telefono del proprio specialista. È opportuno che il paziente tenga sempre a portata di mano anche un kit di emergenza, costituito da fiale di idrocortisone da 100, 250 e 500 milligrammi e il necessario per eseguire un'iniezione.