### Malattie Rare

Giugno 2012

Pag.



Dossier

### IL MORBO DI ADDISON SOTTO LA LENTE

Prof. Ezio Ghigo Presidente della Società italiana di endocrinologia (Sie)

La malattia di Addison è determinata dalla compromissione della funzione secretoria delle ghiandole surrenali che abitano l'addome e si collocano sopra l'apice superiore renale. Esse producono numerosi ormoni, il più noto dei quali è il cortisolo, necessario per la vita. Un altro ormone prodotto è l'aldosterone, un cortisonico che si occupa nello specifico di regolare il trattenimento di acqua e sali. In questa patologia si crea una distruzione ghiandolare che compromette la produzione di questi due ormoni, cui conseguono disturbi rilevanti. Si tratta di una malattia rara, ma che annovera comunque numerosi casi.

#### CHI È ADDISON

La malattia prende il nome da

Thomas Addison, medico inglese (Longbenton 1793 - Brighton 1860), professore di materia medica e poi di medicina, che per primo identificò e descrisse la patologia nel 1849; il suo contributo ha costituito una significativa premessa all'avvento dell'endocrinologia.

I suoi lavori sono stati riuniti sotto il titolo A collection of the published writings.

#### IMPATTO DELLA MALATTIA

La patologia è grave, si sviluppa lentamente nel tempo e non diventa immediatamente incompatibile con la vita. In casi molto

## CAUSE, PREVENZIONE E TERAPIA TRADIZIONALE

Corrado Betterle, Professore di Immunologia Clinica all'Università di Padova e Specialista in Endocrinologia e in Medicina Interna. Unità Operativa di Endocrinologia dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova

Le cause del morbo di Addison sono varie. La principale, presente nell'85-90% dei casi, è oggi nei Paesi industrializzati quella autoimmune, caratterizzata da una autoaggressione da parte del sistema immunitario nei conLa predizione della malattia è possibile nella forma autoimmune, dato che gli anticorpi possono comparire anche dieci anni prima dello sviluppo della malattia

fronti della corteccia del surrene. In questo caso, i soggetti nascono con una predisposizione genetica a perdere la tolleranza verso organi del proprio corpo, uno dei quali è proprio il surrene. La seconda causa, assai meno fre-

quente (circa il 10%), è quella tubercolare, in cui i pazienti colpiti molti anni prima dalla tubercolosi sviluppano nel tempo un'insufficienza bilaterale del surrene. Altre cause, però rare (1-2% dei casi), sono le infezioni virali, i tumori, le malattie infiltrative, le patologie genetiche, le malattie vascolari, l'asportazione chirurgica dei surreni.

Per acclarare le cause, il primo esame da effettuare è un prelievo di sangue che consente di dosare gli autoanticorpi contro il surrene o contro la 21-idrossilasi. In caso di esito positivo siamo



Pag. 7

dare incontro a un rischio di morte rapida.

#### LA FUNZIONE DELL'ACTH

La malattia si caratterizza per una iperpigmentazione cutanea, determinata dal fatto che quando la funzione surrenalica viene meno, il "governatore" della funzione dei surreni che risiede nell'ipofisi e si

chiama Acth (ormone adrenocorticotropo) aumenta per cercare di stimolare una funzionalità che non riesce più a rispondere adeguatamente.

Proprio tale incremento è il segnale che i surreni non funzionano. L'Acth ha però anche la caratteristica di pigmentare la cute, perciò i pazienti che hanno i surreni primitivamente lesionati nel tempo diventano abbronzati, apparendo, a un occhio non esperto, perfino in salute.

#### IL TRATTAMENTO TRA PASSATO E FUTURO

La terapia consiste nel somministrare al paziente per via orale o per via iniettiva gli ormoni che il surrene non produce. In passato, tra Ottocento e Novecento, chi soffriva di queste patologie moriva, per mancanza di ormoni di sintesi; nel tempo la medicina e la farmacologia endocrina sono riuscite a sintetizzare il cortisone e tanti analoghi del cortisolo rendendo possibile la somministrazione dall'esterno degli ormoni che i pazienti non sono più in grado di produrre. Ci si è poi accorti che le funzioni naturali sono le migliori, perciò è importante somministrare una terapia che sia il più possibile simile agli ormoni del corpo umano. Studi recenti hanno consentito la formulazione di cortisolo rilasciato con dinamiche somiglianti a quelle fisiologiche: un vantaggio e una importante opportunità terapeutica per la salute dei pazienti.

certi che la causa del morbo di Addison è un'aggressione autoimmune. In caso di esito negativo, si può procedere con una TAC del surrene ed con ulteriori indagini per definire la possibile altra causa.

#### PREDIZIONE E PREVENZIONE

rari, le ghiandole surrenali

possono smettere improvvi-

samente di funzionare, ad esem-

pio per cause emorragiche: si ve-

rifica così uno stato di emergen-

za, dal momento che si può an-

La predizione della malattia è possibile nella forma autoimmune, dato che gli autoanticorpi sopra menzionati possono comparire nel sangue anche molti anni prima dello sviluppo della malattia. In caso di positività di tale esame del sangue, il soggetto viene considerato a rischio futuro del morbo di Addison e la malattia potrebbe manifestarsi nel corso degli anni, in caso di negatività

invece la patologia non si svilupperà mai. Stabilita la positività, il paziente viene monitorato con continuità presso il centro di riferimento, che annualmente lo sottopone alla valutazione funzionale del surrene in modo da verificare un eventuale inizio di malattia. I test di valutazione ormonale includono l'ACTH, il cortisolo palsmatico o salivare, la reninemia, che in caso di alterazione sono indicatori di progressione verso la malattia. L'utilità del riscontro di tali autoanticorpi nei soggetti sani è dunque quella di poter effettuare una diagnosi precoce in coloro che stanno progredendo verso la malattia, per ini-

ziare tempestivamente la cura appro-

priata spesso salvavita. Inoltre, per quanto riguarda il futuro, il tentativo è quello di modificare la storia naturale dei pazienti impedendo l'evoluzione verso la malattia clinica.

#### LA TERAPIA TRADIZIONALE

Il paziente affetto da morbo di Addison presenta un'insufficienza della corteccia del surrene, che di conseguenza non produce più il cortisone e l'aldosterone, due ormoni fondamentali per il benessere dell'organismo e per la vita stessa della persona. Per sopravvivere quindi il paziente deve sostituire il cortisone e l'aldosterone mancanti.

### EPIDEMIOLOGIA, DIAGNOSI E NUOVE TERAPIE

Alberto Falorni, Ricercatore Universitario di Endocrinologia al Dipartimento di Medicina Interna dell'Università di Perugia

La freguenza del morbo di Addison nella popolazione generale varia da 120 a 140 casi per milione di abitanti, ovvero circa una persona ogni 7500. Si tratta di dati generati in Italia e nel Nord Europa, soprattutto Norvegia. In Europa la malattia è considerata ufficialmente rara, mentre in Italia la patologia di per sé non è considerata tale, ma lo diventa se associata ad altre malattie autoimmuni. Nei due terzi dei casi il morbo di Addison è infatti associato a patologie autoimmuni, come malattie della tiroide (presenti nel 40-50% dei pazienti), diabete di tipo 1 (15-20%), insufficienza ovarica (15-20%), ma anche gastrite cronica, vitiligine, morbo celiaco.

#### I SINTOMI

Tra i sintomi della malattia si annoverano profonda stanchezza, dimagrimento correlato a perdita di appetito, ipotensione (abbassamento della pressione arteriosa), scurimento della pelle, che risulta abbronzata, e delle mucose (come gengive, labbra, lingua), delle pliche palmari e delle cicatrici di nuova formazione (per questo un tempo la malattia veniva anche definita "morbo bronzino"), irregolarità delle mestruazioni, desi-

una persona ogni
7-8 mila

derio di cibi salati. In fase avanzata compaiono anche vomito e dolori addominali. I segni di laboratorio sono invece riduzione del sodio, aumento del potassio, alterazioni del calcio.

#### LA DIAGNOSI

Trattandosi di una malattia rara,

120/140 casi per milione

La frequenza del morbo di Addison nella popolazione generale varia da 120 a 140 casi per milione di abitanti, ovvero una persona ogni 7-8 mila.

la diagnosi non è facile: per questo talvolta si incorre in un ritardo diagnostico che è molto pericoloso per questi pazienti. In particolare, la sintomatologia può essere erroneamente attribuita ad altre patologie, come gastroenteriti oppure sindrome ansioso-depressiva. Per la diagnosi è innanzitutto fondamentale considerare il morbo di Addison come possibile causa di questi disturbi, ed eseguire poi un prelievo di sangue al mattino a digiuno per il dosaggio di due ormoni: cortisolo e ACTH. In presenza di malattia, si riduce il primo (inferiore a 5 microgrammi per decilitro) e aumenta il secondo (supera i 100 picogrammi per millilitro).

Un altro modo per acclarare la diagnosi quando si ha un forte sospetto clinico e l'ACTH è aumentato ma il cortisolo è ancora superiore a 5 è effettuare un test di stimolazione, iniettando per via endovenosa l'ACTH sintetico in modo da stimolare il cortisolo. Se il valore di quest'ultimo è inferiore a 20 microgrammi per decilitro dopo mezz'ora - un'ora dal

test significa che si è in presenza di insufficienza del surrene.

#### LE TERAPIE INNOVATIVE

Importanti innovazioni riguardano la terapia con idrocortisone. I preparati ad oggi disponibili, che hanno una durata di azione di 6-7 ore, non consentono di riprodurre fedelmente l'andamento del cortisolo durante la giornata. In concreto, causano alti e bassi nei livelli di questo ormone, che provocano una riduzione della qualità della vita, oltre a possibili effetti negativi a lungo termine. I nuovi preparati, che consistono in idrocortisone a rilascio modificato, hanno l'obiettivo di riprodurre piu' fedelmente rispetto ai prodotti a rilascio immediato la normale variazione durante il giorno della concentrazione del cortisolo nel sangue. Uno di questi farmaci e' stato di recente approvato dall'Agenzia Europea del Farmaco.

# La parola ai pazienti

Michela Mutti presidente dell'Associazione Italiana Pazienti Addison (Aipad)

L'Associazione Italiana Pazienti Addison (Aipad) è nata nell'autunno del 2003 su iniziativa di alcuni malati. Ha attualmente due sedi: Mestre (Venezia) e Usmate Velate (Monza Brianza).

I suoi obiettivi sono vari: raggiungere, informare e sostenere il maggior numero possibile di pazienti; diffondere le conoscenze circa la malattia ai medici di famiglia e all'opinione pubblica; informare gli specialisti e i medici di pronto soccorso in modo da cercare di velocizzare la diagnosi, supportare i pazienti nella gestione quotidiana della malattia, per quanto riguarda reperimento dei farmaci, esenzioni, domanda di invalidità.

Per raggiungere tali scopi, vengono periodicamente organizzati incontri con medici di medicina generale, infermieri e specialisti in endocrinologia e immunologia clinica. Queste riunioni, aperte ai pazienti e ai loro familiari, sono gratuite. Inoltre, all'interno del sito dell'associazione (www.morbodiaddison.org) vi è un forum aperto a tutti, in cui i pazienti si possono confrontare, scambiare informazioni e supportare a vicenda.

È stato anche pubblicato e diffuso vario materiale informativo. In particolare, il manuale Vivere con il morbo di Addison, scritto dal professor Corrado Betterle di Padova, il referente scientifico di Aipad. Più recentemente è stato pubblicato con il patroci-

nio della SIE un piccolo libretto in dieci lingue, SOS Addison crisis, finalizzato alla gestione delle emergenze, utile per chi viaggia e per i pazienti stranieri in Italia. L'Aipad collabora da anni con le altre associazioni europee e internazionali di pazienti con morbo di Addison. In Italia è inoltre attiva la collaborazione con Società italiana di endocrinologia (Sie), Associazione medici endocrinologi (Ame), Associazione nazionale infermieri endocrinologia (Anied).

Le aspettative per il futuro riguardano prin-

cipalmente il problema della diagnosi, che con una sempre maggiore informazione dovrebbe essere formulata più velocemente, migliorando la qualità di vita dei pazienti. Importante è anche agevolare la procedura di invalidità per i malati che, a livello nazionale, non ottengono sempre il giusto riconoscimento. In-

fine, per proseguire l'attività, è fondamentale il 5 per mille.

Ci si augura davvero che venga mantenuto senza decurtazioni nei prossimi anni, in quanto rappresenta la principale fonte di sostentamento.