



UNIVERSITA' POLITECNICA DELLE
MARCHE
FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

CLINICA DI ENDOCRINOLOGIA E MALATTIE DEL METABOLISMO
Direttore: Prof. Giancarlo Balercia

**IMPATTO DELLA PANDEMIA DA SARS-COV-2
SULLO STRESS PSICO-FISICO NEI PAZIENTI
AFFETTI DA INSUFFICIENZA SURRENALICA
CENTRALE: LO STUDIO CORTI-COVID**

Relatore: Chiar.mo
prof. Giorgio Arnaldi

Tesi di Laurea di:
Marco Fabio Cola

Anno Accademico 2019-2020

INDICE

INTRODUZIONE	7
INSUFFICIENZA SURRENALICA	7
Epidemiologia e impatto della patologia	8
Eziologia	9
Insufficienza surrenalica primitiva (MA)	9
IS centrale	11
Quadro Clinico	13
Malattia di Addison	13
Insufficienza surrenalica centrale	14
Crisi surrenalica	14
Diagnosi	16
Diagnosi di IS	16
Diagnosi differenziale tra forma primitiva e centrale	18
Diagnosi eziologica	19
Diagnosi in gravidanza	20
Trattamento	21
Terapia dell'iposurrenalismo cronico	21
Gestione in acuto della crisi surrenalica	28
MALATTIA DA CORONAVIRUS (COVID-19)	30
Epidemiologia e impatto della patologia	31
Modalità di trasmissione	31
Clinica	33
Diagnosi	34

Terapia	36
Covid-19, glucocorticoidi e insufficienza surrenalica	37
PREMESSE ALLO STUDIO	39
OBIETTIVI DELLO STUDIO	41
MATERIALI E METODI	42
DISEGNO DELLO STUDIO	42
PAZIENTI	42
VALUTAZIONE “CORTI-COVID”	44
VALUTAZIONE “AddiQoL-30”	44
VALUTAZIONE “SF-36”	47
ANALISI STATISTICA	51
RISULTATI	52
CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI	52
Età, sesso e residenza	52
Trattamento sostitutivo GC	54
Adeguamento del trattamento GC in corso di eventi stressanti	56
Comorbidità dei pazienti	58
Parametri antropometrici	60
PROTOCOLLO CORTICOVID	61
Punteggio CORTICOVID	61
Crisi surrenalica	64
COVID-19	64
Aspetto lavorativo	65

Scelta degli hashtag	67
Correlazioni fra i singoli punteggi e il punteggio CORTICOVID	68
Studio delle differenze nelle risposte per comorbidità	71
VALUTAZIONE AddiQoL-30	72
Differenze di genere	74
Distribuzione di età	75
Distribuzione della dose di steroide	75
Correlazioni fra AddiQoL totale e singole macroaree	75
Correlazioni fra punteggio CORTICOVID e AddiQoL totale	76
Correlazioni fra categorie CORTICOVID e macroaree AddiQoL	77
Scelta dell'hashtag	79
Differenze AddiQoL totale e macroaree in base alle comorbidità	79
Confronto mediana AddiQoL-30 con la letteratura	80
VALUTAZIONE SF-36	81
Punteggio medio	81
Differenze di genere	82
Differenze e correlazioni in base alla dose di steroide	82
Differenze e correlazioni in base all'età	82
Correlazioni fra i singoli punteggi	83
Comorbidità	86
Correlazioni fra SF-36 e CORTICOVID	88
Correlazioni fra macroaree SF-36 e AddiQoL totale	92
Correlazioni fra macroaree AddiQoL e macroaree SF-36	93
Confronto risultati SF-36 in IS con la letteratura	96
Confronto SF-36 di IS centrale con SF-36 di soggetti sani in letteratura	97
Differenze nella scelta dell'hashtag	98

DISCUSSIONE	99
CONCLUSIONI	108
BIBLIOGRAFIA	109

INTRODUZIONE

INSUFFICIENZA SURRENALICA

La corteccia surrenalica secerne fisiologicamente ormoni steroidei: glucocorticoidi (GC), sotto il controllo dell'ormone adrenocorticotropo (ACTH) prodotto dall'ipofisi, mineralcorticoidi, principalmente sotto il controllo del sistema renina-angiotensina e in minor misura di sodio, potassio, ACTH, dopamina e serotonina, infine ormoni androgeni, anche essi su stimolo dell'ACTH ipofisario^[1]. Il principale ormone GC è il cortisolo, il mineralcorticoide l'aldosterone, l'androgeno il deidroepiandrosterone e la sua forma solfato (DHEA e DHEAS). L'ACTH ipofisario è a sua volta sintetizzato e secreto in seguito a stimolo dell'ipotalamo, che produce l'ormone di rilascio della corticotropina (CRH) e la vasopressina (AVP), i cui livelli variano in base ai vari "stressors".^[2]

Nell'insufficienza surrenalica (IS), la ghiandola si trova impossibilitata a secernere quantità sufficienti di cortisolo e/o mineralcorticoidi e androgeni.^[3]

L'IS può essere primitiva, qualora la perdita di funzione riguardi direttamente i surreni e dunque impatti in toto la produzione ormonale, con deficit di GC, mineralcorticoidi e androgeni.^[4] Essendo stata descritta per la prima volta da Thomas Addison nel 1855, essa è comunemente conosciuta con il nome di malattia di Addison (MA).^[5]

Nell'IS centrale, l'alterazione coinvolge l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) e dunque la produzione di ACTH (IS secondaria) e/o CRH (IS terziaria), con conseguente deficit di produzione di cortisolo e androgeni, ma con asse mineralcorticoide preservato.^[6-7]

Essendo l'IS una patologia potenzialmente letale, la terapia sostitutiva con GC, in associazione a mineralcorticoidi nelle forme primitive, diviene salvavita.

Epidemiologia e impatto della patologia

L'IS primitiva è una patologia relativamente rara, vista la sua prevalenza globale di circa 1:8.000, mentre più frequente risulta la forma secondaria, la cui prevalenza è stimata attorno a 1:3.000.^[8-9]

Va infatti considerato che una causa importante di IS centrale è quella iatrogena, la cosiddetta sindrome da deprivazione di steroidi, che si manifesta nei pazienti che sospendono troppo bruscamente una terapia cortisonica. Questo è un dato importante, dal momento che più del 2.5% della popolazione mondiale fa uso di farmaci steroidi per patologie infiammatorie croniche o autoimmuni. Resta tuttavia poco chiaro il rischio di sviluppare tale sindrome, le cui percentuali oscillano tra il 14% e il 63%.^[10] La MA è più diagnosticata fra i 30 e i 50 anni di età, mentre la forma secondaria spesso si riscontra nella sesta decade di vita.^[11-12]

Entrambe le forme sono più frequenti nel sesso femminile.^[13-14]

Seppur adeguatamente riconosciuta e trattata, l'IS resta un'importante causa di morte –mortalità globale doppia rispetto alla popolazione generale- soprattutto nei pazienti al di sotto dei 40 anni di età: in questa fascia di età, la principale causa di morte è rappresentata dalla crisi surrenalica, mentre successivamente divengono più frequenti le complicanze cardiovascolari (soprattutto nei pazienti che utilizzano dosaggi di cortisonici superiori ai raccomandati), le infezioni respiratorie e le patologie neoplastiche.^[15;16;17;18]

Il 20-44% dei pazienti con IS va incontro ad almeno un episodio di crisi surrenalica nel corso della vita, con un'incidenza stimata di 6-8 per 100 pazienti/anno.^[19;20;21]

A pesare sulla morbidità sono poi anche le possibili condizioni associate, come il deficit di ormone della crescita (GH) o l'ipogonadismo, nelle forme a eziologia centrale, o le eventuali ulteriori immunopatie, variabilmente associate alla MA, nei diversi quadri di Sindrome Poliendocrina Autoimmune (SPA).^[22-23]

L'IS impatta infine sulla qualità di vita (QoL), la percezione soggettiva dello stato di salute e aumenta il rischio di disturbi affettivi, il che rende ragione dell'utilizzo su larga scala, ormai da alcuni anni, del questionario AddiQoL, strumento cosiddetto di "self-reported QoL", costruito e validato specificamente per la valutazione e il monitoraggio longitudinale del paziente con IS.^[24-25]

Eziologia

Insufficienza surrenalica primitiva (MA)

È dovuta a qualsiasi insulto che determini la distruzione del parenchima ghiandolare surrenalico. Fra le forme principali, si ricordano:

- Autoimmunità: la causa più frequente (68-94%) di MA nei paesi industrializzati è proprio un'adrenalite immuno-mediata, in cui anticorpi anti-corteccia surrenalica, in particolare anti-21 idrossilasi,^[26] sono l'epifenomeno della distruzione bilaterale del parenchima surrenalico dovuta a linfociti T helper. Essa può presentarsi isolata (30-40% dei casi), o in associazione ad altri disordini autoimmunitari, configurando un quadro di SPA di tipo 1 (10-15% dei casi) e di tipo 2 (50-60% dei casi).^[27]

Nella SPA1, la MA si accompagna a ipoparatiroidismo, candidiasi mucocutanea cronica e riconosce un'eziologia monogenica per mutazioni del gene AIRE di regolazione dei meccanismi immunitari.^[28]

Nella SPA2, per la quale sono stati identificati diversi geni di suscettibilità (ad es. CTLA4) e diversi allotipi del sistema HLA, la MA può accompagnarsi a ipo- o ipertiroidismo (60%), insufficienza ovarica prematura, diabete mellito di tipo 1, anemia perniziosa, vitiligo, malattia celiaca e alopecia.^[29]

- Forme monogeniche: la seconda forma più frequente è l'iperplasia surrenalica congenita,^[30] con incidenza di 1:12.000-1:15.000, causata da mutazioni negli enzimi della steroidogenesi surrenalica, più frequentemente della 21-idrossilasi. Tale enzima converte il 17-OH-progesterone a 11-deossicortisolo e il progesterone a deossicorticosterone, rispettivamente precursori di cortisolo e aldosterone, che dunque nelle forme classiche saranno deficitari.^[31] Parallelamente, l'accumulo dei precursori steroidei a monte del blocco enzimatico favorisce la produzione preferenziale di androgeni, i cui livelli risulteranno in eccesso con importanti implicazioni cliniche nel sesso femminile.

Nei soggetti maschi, fino al 20-35% dei casi di MA è invece determinato da una malattia X-linked, l'adrenoleucodistrofia,^[32] in cui la mutazione del gene ABCD1, che codifica per un trasportatore dei perossisomi, determina l'accumulo di acidi grassi a catena lunghissima (VLCFA) in vari tessuti, soprattutto cervello e corteccia surrenalica. I livelli di VLCFA plasmatici sono il marker biochimico patognomonico di tale malattia.

- Infezioni: restano una delle principali cause nei paesi in via di sviluppo, mentre sono rare nei paesi occidentali grazie alle misure di profilassi. Fra queste, tubercolosi, HIV, CMV, infezioni fungine (paracoccidioidomicosi, criptococchi, istoplasmosi) sono in grado di determinare un'adrenalite post-infettiva.^[33-34]
- Emorragie, necrosi e fenomeni trombotici: ne possono essere causa la trombocitopenia o i farmaci anticoagulanti, i traumi addominali, le gravi infezioni con conseguente sepsi, come nel caso del meningococco (sindrome di Waterhouse-Friederichsen), le malattie autoimmuni non organo-specifiche (connettiviti e vasculiti) come il Lupus Eritematoso Sistemico (LES), la sindrome da anticorpi antifosfolipidi, la panarterite nodosa.^[35-36]

- Malattie sistemiche: sarcoidosi, amiloidosi, emocromatosi, istiocitosi e linfomi possono causare infiltrazione della ghiandola e dunque IS.^[35]
- Metastasi bilaterali da tumori solidi: per compressione del parenchima possono causarne insufficienza; più frequentemente i tumori primitivi hanno sede nel polmone, nella mammella e nel colon.^[37]
- Chirurgia: la surrenectomia bilaterale, che può rendersi necessaria quale terapia di terza linea nei pazienti con sindrome di Cushing o di localizzazione neoplastica, è un'importante causa di MA.^[35]
- Farmaci: per ridotta sintesi, aumentata inattivazione o ridotta azione del cortisolo. Tra questi, alcuni antifungini, antibiotici, induttori del CYP3A4 e altri farmaci utilizzati nella terapia della sindrome di Cushing (ketoconazolo, fluconazolo, rifampicina, etomidate, mitotane).^[37-38] Recentemente, sono state descritte adrenaliti autoimmuni indotte da immunoterapia utilizzata per la cura di alcune neoplasie renali, polmonari e melanomi.

IS centrale

Un insulto a carico della componente centrale dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) può determinare un deficit della produzione di ACTH e dunque IS. Le cause principali sono: ^[35]

- Tumori ipotalamo-ipofisari: sono la causa organica più frequente. Per compressione sul parenchima circostante, determinano un deficit della produzione ormonale. Affinché questo si manifesti, è necessaria la compromissione di gran parte delle cellule corticotrope, come accade nel caso dei più frequenti macroadenomi ipofisari (diametro >1 cm) e dei più rari

craniofaringiomi, meningiomi, ependimomi o nelle metastasi intra- e sovrasellari da tumori polmonari, della mammella e del colon.

- Chirurgia e traumi: i traumi cranici, così come la chirurgia o la radioterapia eseguite in pazienti con espansioni della regione sellare e sovrasellare, sono cause piuttosto frequenti.
- Farmaci: la causa più frequente di IS centrale è la soppressione dell'asse HPA, che si verifica in corso di terapia protratta con cortisonici, la cui sospensione troppo rapida porta alla cosiddetta sindrome da privazione di steroidi.

È sufficiente una dose di 5 mg o più di prednisolone per più di quattro settimane, indipendentemente dalla via di somministrazione. Inoltre il CYP3A4 epatico, che metabolizza gran parte degli xenobiotici, è responsabile dell'inattivazione del cortisolo a 6 β -idrossicortisolo. Di conseguenza, tutti i farmaci induttori del CYP3A4 possono determinare la necessità di aumentare il dosaggio di cortisonici, con conseguente soppressione dell'asse HPA.^[39-40]

- Ipofisite linfocitaria: forma autoimmune rara, ma che può presentarsi con relativa frequenza in gravidanza o in corso di immunoterapia con inibitori dei checkpoint immunologici CTLA4 e PD1, determinando panipopituitarismo o deficit isolato di ACTH. Talvolta si associa a ipotiroidismo immuno-mediato.
- Emorragie, necrosi o trombosi: apoplezia ipofisaria (soprattutto per macroadenomi), sindrome di Sheehan, ovvero infarto della ghiandola durante il parto, a causa di una transitoria ischemia.
- Infezioni: tubercolosi, istoplasmosi, actinomicosi.

- Malattie sistemiche: granulomatosi di Wegener, sarcoidosi, amiloidosi, emocromatosi e linfomi possono dare anche nell'ipofisi infiltrazione, dunque forme di ipopituitarismo.
- Forme monogeniche: rare, possono dare ipopituitarismo combinato o deficit singolo di ACTH.

Quadro Clinico

Malattia di Addison

La MA si presenta spesso con segni e sintomi aspecifici, fra i quali tipicamente si riscontrano astenia (84-95% dei pazienti), perdita di peso (66-76%), anoressia (53-67%), nausea, vomito e dolore addominale (49-62%), dolore muscolare e articolare (36-40%), depressione e ansia.^[28;41] Vi è quindi la possibilità di un ritardo nella diagnosi che spesso viene effettuata alla prima crisi surrenalica con l'ospedalizzazione.^[7;42]

Tra gli elementi più specifici va segnalata l'iperpigmentazione della cute (41-74%), soprattutto su aree fotoesposte, pieghe cutanee, cicatrici e areola del capezzolo, e delle mucose. Il deficit di cortisolo aumenta infatti per feedback la produzione di pro-opiomelanocortina (POMC), precursore da cui derivano sia ACTH che ormone melanotropo (MSH). Inoltre, caratteristica è la disidratazione da deficienza di mineralcorticoidi, che si manifesta con ipotensione ortostatica (55-68%) e disturbi elettrolitici quali iponatremia (80%), responsabile della ricerca di cibi salati da parte del paziente ("salt craving", 38-64%) e iperkaliemia (40%). Dal punto di vista biochimico si riscontrano anche alterazioni dell'emocromo quali anemia

normocromica (11-15%), linfocitosi, eosinofilia e, particolarmente nei bambini, ipoglicemia.

Fatta eccezione per le forme da deficit enzimatico associate a virilizzazione, nelle donne, il deficit di ormoni androgeni si manifesta con perdita di peli pubici e ascellari, oltre che con calo della libido.^[43]

In un paziente su tre, è possibile riscontrare familiarità per malattie autoimmuni, sebbene raramente per MA.^[44-45]

Insufficienza surrenalica centrale

Poiché nell'IS secondaria l'asse mineralcorticoide è preservato, l'ipotensione ortostatica e le disonie sono meno frequenti.^[7] Tuttavia, venendo meno il controllo inibitorio sulla vasopressina, è possibile una lieve forma di inappropriata secrezione di vasopressina (SIADH) che si manifesta con una iponatremia diluizionale.^[45] L'iperpigmentazione cutanea è assente, anzi la cute può assumere un aspetto simil alabastro, dal momento che il deficit è centrale e riguarda sia ACTH che MSH e a questo si associano spesso un ipogonadismo e un ipotiroidismo.

Sintomi da compressione tumorale, come deficit di altri ormoni ipofisari o alterazioni visive, possono coesistere con i sovraccitati sintomi aspecifici.^[35]

Crisi surrenalica

Può essere la prima manifestazione di IS e riconosce diversi fattori precipitanti, fra cui infezioni gastrointestinali (GI, 35-45%) e delle alte vie respiratorie, febbre (17-24%), ma anche altri eventi stressanti, come dolore importante, interventi chirurgici od odontoiatrici, stress psicologico, colpi di calore, gravidanza.^[19-20]

Si stima che lo stress psicologico sia un fattore precipitante in circa il 30% delle crisi surrenaliche, dunque sicuramente è poco riconosciuto.^[20] I pazienti con comorbidità (ad es. respiratorie) sono a maggior rischio,^[46] così come gli individui di sesso femminile e con diabete insipido o mellito.

Tra i principali fattori scatenanti la crisi surrenalica va sicuramente ricordata la non completa aderenza al regime terapeutico: anche la mancata assunzione di una sola dose sostitutiva può far precipitare un iposurrenalismo acuto e mettere il paziente in pericolo di vita.^[21;35] Per tale motivo è fondamentale a ogni rivalutazione clinica educare il paziente e, soprattutto se anziano, affetto da demenza o disturbi psichiatrici, il o i suoi caregivers a una corretta terapia steroidea.

Il singolo fattore di rischio più importante resta però la brusca sospensione di una terapia steroidea cronica assunta a scopo antinfiammatorio/immunosoppressivo. Una terapia cronica con farmaci cortisonici, infatti, andrebbe sempre sospesa con estrema gradualità, onde evitare una sindrome da privazione di steroidi. Allo stesso modo, andrebbe evitata, per quanto possibile, una dose sovrafisiologica di steroidi esogeni, che determinerebbe una atrofia surrenalica lentamente reversibile nella maggior parte della popolazione, sebbene vi sia un'ampia variabilità inter-individuale nel raggiungimento della soppressione dell'asse HPA.^[47]

Un ultimo fattore di rischio da tenere in considerazione è, nelle pazienti di sesso femminile, una anamnesi positiva per insufficienza ovarica prematura (premature ovarian failure, POF), disordine cui frequentemente si associa una MA manifesta o subclinica.^[48]

Il meccanismo patogenetico della POF è, infatti, fino al 30% dei casi, autoimmune: sono stati individuati diversi autoanticorpi contro molteplici targets e, fra questi, hanno la loro importanza gli anticorpi anti cellule steroideogeniche.^[49-50] Sono immunoglobuline IgG dirette contro vari enzimi coinvolti nella steroidogenesi,

quali 17- α -idrossilasi, citocromo P450 scc e 21-idrossilasi. Tali autoanticorpi sono riscontrabili nelle SPA (60% delle SPA-1, 25-40% delle SPA-2), nella POF associata a MA (60-87%), nella POF isolata (3-10%). Per tale motivo, donne affette da POF sono a rischio di IS, che potrebbe manifestarsi per la prima volta come crisi surrenalica.^[51] Il dosaggio di autoanticorpi anti-corteccia surrenalica o anti-21-idrossilasi è un test di screening efficace per l'IS asintomatica nelle pazienti con POF, per le quali è raccomandato un follow up endocrinologico a lungo termine della funzione surrenalica.^[52]

La crisi surrenalica si manifesta con ipotensione marcata e sincope, fino allo shock ipovolemico, dolore addominale acuto, nausea, vomito, dolori diffusi, disionie (iponatremia, iperkaliemia, ipoglicemia, ipercalcemia), alterazioni neurologiche (disorientamento, riduzione dello stato di coscienza, delirium, fino al coma e alla morte).^[35;41] Pertanto è un'emergenza medica, che necessita di prevenzione, pronto riconoscimento e trattamento.

Diagnosi

Diagnosi di IS

La diagnosi di IS non può prescindere dalla clinica. Le linee guida della Endocrine Society raccomandano di effettuare una valutazione diagnostica in tutti i pazienti con quadro clinico acuto comprendente segni e sintomi suggestivi di IS e altrimenti inspiegabili, quali ipovolemia, ipotensione, iponatriemia, iperkaliemia, febbre, dolore addominale, iperpigmentazione, ipoglicemia.^[41]

In presenza di un sospetto clinico, vanno innanzitutto misurati cortisolemia e ACTH plasmatico mattutini. Questi, infatti, sono ormoni la cui secrezione pulsatile segue un

ritmo circadiano, raggiungendo un picco al mattino, in particolare attorno alle ore 8, per poi calare gradualmente -eccetto piccoli aumenti dopo i pasti- verso un nadir la notte, fra le ore 24 e le ore 2.^[53] Più del 90% del cortisolo circolante viaggia legato alla globulina trasportatrice dei corticosteroidi (CBG) e solo la frazione rimanente è biologicamente attiva.^[54]

Una cortisolemia mattutina inferiore a 3 µg/dL è diagnostica di IS,^[55] soprattutto se associata a un valore di ACTH plasmatico doppio rispetto al range di riferimento (ACTH >300 ng/L), che in tal caso indirizza verso una forma primitiva, di cui potrebbe essere il primo segno negli stadi iniziali.^[41] Viceversa, valori di cortisolo plasmatico >15 µg/dL verosimilmente escludono un iposurrenalismo,^[56] ma nel caso particolare di pazienti sottoposti a intervento neurochirurgico per patologia sellare, valori di cortisolo plasmatico al mattino superiori a 10 µg/dL sono indicatori piuttosto accurati di una buona riserva corticotropa postoperatoria.^[57-58]

Valori intermedi (3-15 µg/dL) rientrano in una “zona grigia” che necessita di approfondimento, mediante test di conferma realizzato attraverso la stimolazione della ghiandola surrenalica con ACTH esogeno^[56]. Il test di stimolo con ACTH 250 µg è il gold standard della diagnosi e andrebbe eseguito non appena le circostanze e le condizioni cliniche del paziente lo permettano.^[41]

Esso può essere effettuato in qualsiasi momento della giornata, attraverso la misurazione del cortisolo plasmatico immediatamente prima e dopo 30-60 minuti dalla somministrazione endovena o intramuscolo di ACTH (250 µg nei pazienti adulti e sopra i due anni di età, 125 µg sotto ai due anni di età, 15 µg/kg nei neonati): ^[41;59] un picco di cortisolo <18 µg/dL dopo 30-60 minuti dallo stimolo è diagnostico di IS. Pur essendo in genere maggiore il picco di cortisolo a 60 minuti piuttosto che a 30, non c'è evidenza di un aumento della sensibilità o della specificità del test utilizzando una o l'altra tempistica.^[60]

Una variante del test di stimolo con ACTH prevede l'utilizzo di una dose più bassa (1 µg) di ACTH, con l'obiettivo di evidenziare una ridotta riserva surrenalica anche in caso di modesto deficit centrale. Tuttavia, sulla base dei dati attuali, non ci sono evidenze che venga aumentata l'accuratezza diagnostica, anzi la performance del test potrebbe essere inficiata da eventuali errori nella diluizione del farmaco (Synacthen®, formulazione 250 µg).^[55]

Per le forme secondarie, il gold standard tra i test di conferma è rappresentato dal test di tolleranza insulinica (ITT), che richiede il raggiungimento di una adeguata ipoglicemia (<40 mg/dL) attraverso 0.1 UI/kg di insulina.^[61] Il test induce, infatti, attraverso l'ipoglicemia, uno stimolo alla secrezione di ormoni controregolatori, fra cui il cortisolo, risultando diagnostico per valori di cortisolemia <18 µg/dL nei 120 minuti successivi all'induzione dell'ipoglicemia stessa. Tuttavia il test risulta costoso e poco praticabile, oltre che rischioso per i pazienti epilettici o con patologie cardiache, anziani e bambini. Per questo, anche nella forma secondaria, il più utilizzato resta comunque il test di stimolo con ACTH.^[62-63]

Un caso a parte è la crisi surrenalica, possibile manifestazione di esordio, in cui non si deve assolutamente tardare, previa esecuzione di un prelievo random per cortisolo e ACTH, l'inizio del trattamento salvavita con idrocortisone endovena a dosi di stress, rimandando eventualmente il test di conferma diagnostica una volta stabilizzato il paziente.^[35]

Diagnosi differenziale tra forma primitiva e centrale

Una volta diagnosticata l'IS, è necessario fare diagnosi differenziale tra forma primitiva e centrale. Si utilizza il dosaggio dell'ACTH plasmatico, che nella MA risulta elevato (>100 pg/mL), mentre nella forma centrale basso o inappropriatamente

normale.^[64] Esami di laboratorio utili sono poi la renina e l'aldosterone plasmatici, rispettivamente elevata e basso nell'insufficienza primitiva, normali in quella secondaria, essendo l'asse mineralcorticoide preservato. Il DHEAS risulta deficitario in entrambe le forme.^[64]

Diagnosi eziologica

Una volta individuata la MA tramite l'ACTH plasmatico e l'assetto mineralcorticoide, è opportuno svolgere la ricerca degli anticorpi anti 21-idrossilasi e anti-corteccia surrenalica, che permettono la diagnosi di adrenalite autoimmune,^[65] la causa più frequente. La negatività potrebbe essere espressione di una distruzione ghiandolare ormai massiva (la positività tende a scomparire con il trascorrere del tempo). Ad ogni modo se il risultato di questo primo step è negativo, così come la familiarità per patologie autoimmuni, è possibile compiere altre indagini.^[35]

Queste prevedono lo screening dell'iperplasia surrenalica congenita, attraverso il dosaggio del 17-OH-progesterone prima e dopo stimolo con ACTH, a cui può seguire un'analisi genetica di conferma e caratterizzazione.

Nei pazienti di sesso maschile e con anticorpi negativi, è indicata la ricerca dei VLCFA plasmatici, markers di adrenoleucodistrofia.^[66]

L'imaging surrenalico (TC) è invece indicato nel sospetto di infezioni, infiltrazione, emorragie, metastasi bilaterali da carcinoma della mammella, del polmone e del rene, ricercando segni di ingrandimento ghiandolare o calcificazioni, che eccezionalmente potrebbero richiedere una biopsia per approfondimento.^[11;66]

Se nessuno degli approfondimenti sarà dirimente per una specifica eziologia, andranno escluse rare sindromi genetiche prima di considerare l'IS primitiva come idiopatica.

Nella diagnosi eziologica di IS secondaria, è necessario eseguire una RM encefalo, che è volta alla ricerca di lesioni organiche della regione ipotalamo-ipofisaria. Se essa è negativa per adenomi, craniofaringiomi, meningiomi o metastasi, nonché per segni di ipofisite, sarà necessario considerare altre ipotesi di IS centrale anche sulla base dell'anamnesi (uso di farmaci steroidei, trauma cranico, post partum). Nel caso in cui non vi siano elementi a favore di una specifica ipotesi eziologica, si parlerà di deficit isolato di ACTH idiopatico.^[35]

Diagnosi in gravidanza

In gravidanza sarebbe utile misurare il cortisolo libero e la CBG. La concentrazione di cortisolo totale, infatti, è dalle due alle tre volte più alta in gravidanza;^[67] questo si verifica già dal primo trimestre a causa dell'aumento dell'emivita del cortisolo per una ridotta clearance epatica dell'ormone legato alla CBG.^[68] Dalla 22ma settimana, anche le concentrazioni di cortisolo libero aumentano, verosimilmente a causa della produzione placentare di CRH.^[69]

Peraltro durante la gestazione, alcuni sintomi propri della gravidanza (astenia, iponatremia, nausea, vomito) si sovrappongono a quelli dell'IS. Di conseguenza, il test di stimolo con ACTH resta il gold standard per le donne in gravidanza in caso di sospetto di IS, tuttavia i cut-off diagnostici sono innalzati a 25 µg/dL nel primo trimestre, 29 µg/dL nel secondo, 32 µg/dL nel terzo.^[70]

Trattamento

Terapia dell'iposurrenalismo cronico

Trattandosi di ormoni fondamentali per la sopravvivenza, la terapia sostitutiva a vita con GC –associati a mineralcorticoidi nella MA- si impone nell'iposurrenalismo cronico.

Trattamento sostitutivo glucocorticoide

Poiché la produzione giornaliera fisiologica di cortisolo è attorno ai 5-6 mg/m² di superficie corporea,^[71] si raccomanda l'utilizzo di 15-25 mg/die di idrocortisone orale in due o tre dosi giornaliere, oppure di 25-35 mg/die di cortisone acetato orale in due o tre dosi giornaliere.^[43;41]

Per simulare il più possibile il ritmo circadiano di secrezione del cortisolo, solitamente si somministra il 50-66% della dose al risveglio mattutino e, in caso di duplice somministrazione, la percentuale rimanente dopo 6-8h. Altrimenti, in caso di triplice somministrazione, si fornisce la seconda dose 4-6h dopo la prima e la terza 4-6h dopo la seconda.^[43] Cercare di imitare il ritmo circadiano è poi importante per evitare alti valori di cortisolemia nelle ore serali, che potrebbero compromettere la qualità del sonno e la sensibilità all'insulina.^[72-73]

Uno schema posologico frazionato è necessario a causa della breve emivita plasmatica dell'idrocortisone, pari a circa 90 minuti.^[74] Il cortisone acetato è invece un profarmaco, che dopo l'assorbimento viene trasformato nella forma attiva (idrocortisone) con il primo passaggio epatico. La possibilità di sfruttare questo fenomeno e, quindi, la scelta di utilizzare un farmaco dall'inizio di azione leggermente più lento piuttosto che l'idrocortisone, andrebbe condivisa con il paziente, sulla base delle sue caratteristiche e necessità.^[75-76]

Alcuni autori raccomandano di aggiustare le dosi in base al peso corporeo, per evitare eccessi o cambiamenti marcati nella cortisolemia durante il giorno.^[77] Ottimale sarebbe, ovviamente, ottenere il miglior risultato clinico con il minor dosaggio di steroide.

Non esiste un marker affidabile per valutare se la terapia sostitutiva sia effettivamente appropriata, perciò per eventuali modifiche del dosaggio è opportuno valutare il quadro clinico e la percezione soggettiva di sintomi e segni che evidenzino sovra- o sottodosaggi. In particolare, è necessario monitorare la pressione arteriosa (PA) in clino- e ortostatismo, il peso corporeo e la forza del soggetto.^[41]

Le curve della cortisolemia giornaliera risultano poco utili, se non in caso di malassorbimento o aumentata clearance ormonale.^[78] Non sono utili altresì il dosaggio dell'ACTH plasmatico –che risulta comunque elevato, visto il feedback negativo surrenalico, con il rischio di sovradosaggio nel caso in cui l'obiettivo del trattamento fosse quello di sopprimerlo-^[41] o l'escrezione urinaria del cortisolo libero delle 24h, dal momento che mostra una eccessiva variabilità interindividuale.^[35] Peraltro, i GC appena assorbiti legano fortemente la CBG, determinando un transitorio ma marcato aumento dell'escrezione urinaria di cortisolo, impedendo qualsiasi confronto coi range di riferimento.^[79]

In alternativa all'idrocortisone e al cortisone acetato, è possibile utilizzare il prednisone o prednisolone orale (3-5 mg/die), una o due volte al giorno, consigliabile nei pazienti con ridotta compliance.^[41]

Il desametasone è invece sconsigliato nella gestione dell'IS a causa del rischio di effetti collaterali simil-Cushing, vista la difficoltà nel titolare la dose adeguata.^[41] Il prednisone e il desametasone sono fortemente antinfiammatori, dunque utilizzati più frequentemente in malattie infiammatorie croniche.^[80]

Nonostante ciò, i risultati di survey internazionali mostrano una grande disomogeneità di comportamento da parte dei clinici, che in parte dipende dalla non uniforme disponibilità dei principi attivi: in generale, l'idrocortisone è il farmaco più utilizzato (75%), seguito dal prednisone o prednisolone (11%), dal cortisone acetato (6%) e dal desametasone (4%). Il cortisone acetato e il prednisone necessitano rispettivamente di una attivazione epatica a cortisolo e prednisolone, da parte della 11 β -idrossisteroide-deidrogenasi di tipo 1 (11 β -HSD), che determina una maggiore variabilità farmacocinetica rispetto all'idrocortisone.

Negli ultimi anni, il tentativo di emulare quanto più possibile il ritmo circadiano della cortisolemia ha portato allo sviluppo di formulazioni di idrocortisone a rilascio modificato e a rilascio ritardato.^[81-82]

La compressa a duplice rilascio, in particolare, possiede un rivestimento a rilascio immediato e un nucleo interno a rilascio ritardato, consentendo così un rapido incremento della cortisolemia al mattino e un rilascio prolungato, ma quantitativamente inferiore, durante la giornata.^[83-84] In questo modo, si ottiene una singola somministrazione giornaliera al mattino, con un notevole miglioramento in termini di compliance del paziente, non più costretto ad assumere due o tre compresse al giorno. Inoltre, grazie al miglior profilo circadiano della cortisolemia, si evidenziano alcuni interessanti effetti glicometabolici, in particolare un calo ponderale significativo dopo 12 settimane di trattamento, oltre che una riduzione dell'emoglobina glicata (HbA_{1c}) sia nei soggetti normoglicemici che in quelli diabetici.^[85]

Il profilo lipidico, invece, non viene influenzato particolarmente: i valori di colesterolemia totale e LDL non subiscono variazioni, mentre è riportato un lieve decremento delle HDL, che non si verifica nei soggetti diabetici. Si osserva inoltre un modesto incremento dei trigliceridi, dopo sia 12 che 24 settimane di trattamento,

viceversa una riduzione nei pazienti diabetici. Per quanto riguarda la PA, l'idrocortisone a duplice rilascio mostra un effetto benefico sia sulla sistolica che sulla diastolica, in soggetti sia normotesi che ipertesi.^[85]

Infine, si osserva un miglioramento della QoL in termini di funzione cognitiva, aspetti psicosociali e benessere generale.^[85]

Finora non sono segnalati, nel trattamento con idrocortisone a duplice rilascio, eventi avversi che siano differenti rispetto alla formulazione standard.^[85]

Resta comunque importante considerare le esigenze del singolo paziente, che potrebbe necessitare di una proposta terapeutica differente, come nel caso di lavoratori notturni, in cui è importante prendere in considerazione sia la loro esigenza che il ritmo circadiano fisiologico del cortisolo.

Trattamento sostitutivo mineralcorticoide

La zona glomerulosa del surrene secerne 100-150 µg di aldosterone al giorno.^[86]

In tutti i pazienti con confermata MA e dunque insufficienza mineralcorticoide, è raccomandata la terapia sostitutiva con fludrocortisone, solitamente in una dose unica mattutina di 50-200 µg,^[87] con una dose d'inizio di 100-150 µg, senza restrizione salina.^[35] Questo perché anche l'aldosterone segue un ritmo circadiano simile a quello del cortisolo, con un picco di concentrazione al mattino.^[88]

Tali dosaggi sono indicati negli adulti e adolescenti, mentre i neonati e bambini, in cui la sensibilità ai mineralcorticoidi è inferiore, solitamente necessitano di un aumento.^[87]

Il monitoraggio biochimico di un buon compenso mineralcorticoide include la normalità degli elettroliti plasmatici, una adeguata PA senza importante caduta in ortostatismo, renina plasmatica e attività reninica plasmatica (PRA) ai limiti superiori. Alterazioni di questi valori richiedono aggiustamenti del dosaggio di fludrocortisone.

Anche lo stesso idrocortisone ha attività mineralcorticoide; dal momento che 40 mg equivalgono a 100 µg di fludrocortisone, una modifica della dose di GC si potrebbe accompagnare alla necessità di adeguare la dose di farmaco mineralcorticoide.^[64] Se invece il paziente assume prednisolone, potrebbe essere necessario aumentare il dosaggio di fludrocortisone, visto che l'azione mineralcorticoide del prednisolone è inferiore a quella dell'idrocortisone. Il desametasone è infine privo di attività mineralcorticoide.^[41]

Segni di scarso compenso mineralcorticoide sono il "salt craving", le vertigini e l'ipotensione posturale, viceversa segni di sovradosaggio sono edemi periferici e ipertensione arteriosa di nuova insorgenza. In quest'ultimo caso, è indicato ridurre il dosaggio di fludrocortisone e, solo qualora la PA rimanga incontrollata, iniziare un trattamento antipertensivo mantenendo il fludrocortisone.

I farmaci anti-ipertensivi indicati, nel paziente euvolemico, sono i sartani e gli ACE-inibitori, visti gli effetti vasocostrittori degli elevati livelli di angiotensina II. In seconda linea, sono utilizzabili i calcio antagonisti di-idropiridinici. I diuretici andrebbero evitati, mentre gli antagonisti del recettore dell'aldosterone (MRA) sono controindicati.^[89]

La liquirizia e il succo di pompelmo potenziano l'effetto mineralcorticoide dell'idrocortisone, dunque andrebbero evitati.^[90] La fenitoina aumenta invece il metabolismo del fludrocortisone, portando alla necessità di aumentarne il dosaggio.^[91]

Infine, il dosaggio di fludrocortisone andrebbe aumentato, anche del 50%-100%, in situazioni di aumentata perdita di sali attraverso la sudorazione, quali stagioni particolarmente calde o attività fisica.^[41]

Trattamento sostitutivo androgenico (DHEA)

Nelle donne, il DHEA (con il suo metabolita attivo solfato DHEAS) e l'androstenedione surrenalici sono la principale fonte di androgeni. Le concentrazioni sieriche di DHEAS raggiungono il picco massimo fra i 20 e i 30 anni, per poi gradualmente ridursi.^[91] Vista la carenza di androgeni nell'IS, andrebbe considerato un trattamento sostitutivo con 25-50 mg di DHEA, in singola dose orale al mattino, nelle donne in premenopausa e in presenza di libido ridotta o assente, depressione, ansia e astenia nonostante un buon compenso GC e mineralcorticoide.^[41;93-94]

Il DHEA sostitutivo è inoltre in grado di indurre il pubarca nelle adolescenti iposurrenaliche.^[94]

Il monitoraggio include il dosaggio di DHEAS, androstenedione, testosterone e sex-hormone-binding-globulin (SHBG) sierici dopo 24h dalla somministrazione.^[35]

Aggiustamento della terapia in corso di eventi stressanti

Oltre a una precedente crisi surrenalica, si è detto che eventi stressanti, in particolar modo infettivi e febbrili, sono importanti fattori precipitanti l'IS.^[95] Soprattutto i pazienti con MA, che hanno anche un deficit mineralcorticoide, sono a rischio di crisi surrenalica, visto il precario bilancio idroelettrolitico.^[96]

Questo accade perché, durante la fase acuta di una infezione, la cortisolemia fisiologica correla con la severità della patologia stessa. Sebbene si pensasse che a determinare l'ipercortisolismo in tali situazioni fosse solo un'attivazione dell'asse HPA da parte della tempesta citochinica infiammatoria (TNF- α , IL-1, IL-6), in realtà è anche e soprattutto una ridotta clearance del cortisolo,^[97] la cui funzione è proprio quella anti-infiammatoria, riducendo la risposta leucocitaria e la produzione citochinica.^[98-99]

Inoltre il cortisolo ha un ruolo importante nella conversione della norepinefrina in epinefrina da parte dell'enzima PNMT (feniletanolamina N metiltransferasi). Dunque nei pazienti iposurrenali, bassi livelli di cortisolo significano una ridotta sintesi di catecolamine.^[100]

Risulta allora fondamentale informare il paziente su come aggiustare la dose di GC in condizioni di stress per l'organismo, tramite delle semplici regole da applicare nei suddetti giorni ("sick day rules").^[41] Queste sono:

- raddoppio della dose usuale di GC qualora si presentino febbre, un'infezione che richieda l'utilizzo di antibiotici, una patologia che determini l'allettamento o una procedura chirurgica ambulatoriale, ad esempio estrazione dentaria. Il paziente dovrebbe avere sempre una scorta di idrocortisone in modo da poter raddoppiare la dose per almeno 7 giorni, se necessario;

- iniezione intramuscolo, endovena o sottocute di GC in caso di condizioni severe quali lo shock settico, trauma maggiore, vomito profuso, digiuno per una procedura diagnostica come la colonscopia o per un intervento chirurgico. Per l'idrocortisone, il dosaggio è di 100 mg in bolo seguiti da 200 mg in infusione continua endovenosa, in alternativa boli di 50 mg ogni 6h endovena o intramuscolo. I dosaggi sono poi rivisti in base all'andamento clinico e possono variare a seconda dello stress procedurale, che viene suddiviso in minimo, minore, moderato o severo.^[101]

Non essendo disponibili studi randomizzati, tali raccomandazioni sono per lo più basate sull'esperienza clinica.

Trattamento in gravidanza

Visto l'aumento fisiologico dei livelli di cortisolo in gravidanza, a partire dal terzo trimestre di gestazione può essere necessario aumentare del 20-40% il dosaggio di idrocortisone.^[41;102] I GC indicati sono l'idrocortisone e il cortisone acetato; sono

inoltre consentiti il prednisolone e il prednisone, mentre il desametasone è controindicato perché non inattivato dalla 11 β -HSD2 e quindi attraversa la placenta, determinando effetti negativi sul bambino.^[9]

Meno chiaro è il comportamento dell'aldosterone in gravidanza, sebbene vi siano evidenze di un suo aumento fisiologico. L'aumento del progesterone, che ha effetto anti-mineralcorticoide, potrebbe portare alla necessità di adeguare il dosaggio di fludrocortisone.^[103]

All'inizio del travaglio (dilatazione cervicale >4cm e/o contrazioni ogni cinque minuti nell'ultima ora), è necessario somministrare la stessa dose di idrocortisone usata per gli interventi chirurgici maggiori (100 mg in bolo endovena, seguiti da una infusione continua di 200 mg/24 ore).^[103]

Trattamento nei pazienti pediatrici ^[41]

Per i pazienti pediatrici, il trattamento raccomandato è l'idrocortisone in tre o quattro dosi giornaliere, con dose iniziale totale di 8 mg/m² di superficie corporea.

Va evitato il desametasone. Il cortisone acetato è utilizzabile, ma nei bambini l'attività della 11 β -HSD1 è variabile.^[94]

Se vi è deficit mineralcorticoide, si raccomanda il trattamento con fludrocortisone a dose iniziale di 100 μ g/die. Nei neonati, è necessaria anche la somministrazione di soluzione fisiologica fino ai 12 mesi.

Gestione in acuto della crisi surrenalica

La crisi surrenalica è una situazione emergenziale che necessita di un pronto riconoscimento e trattamento, innanzitutto attraverso l'avvio di un protocollo di reidratazione (1 L di soluzione fisiologica nella prima ora, 500 mL nella seconda ora,

seguita da infusione continua) e immediata somministrazione parenterale di idrocortisone (100 mg in bolo, poi 200 mg per 24h in infusione endovenosa continua o, in alternativa, in tre o quattro dosi al giorno per via endovenosa o intramuscolo).^[64]

È raccomandato il controllo dei parametri vitali e degli elettroliti plasmatici.

Se il paziente è stabile clinicamente, la dose di glucocorticoidi andrebbe gradualmente ridotta fino a una dose standard di mantenimento, o alla dose abitualmente assunta, nel giro di 24-72h. La somministrazione di mineralcorticoidi, nelle forme primitive, andrebbe iniziata quando la dose di idrocortisone quotidiana è inferiore ai 50 mg.^[64]

Qualora l'idrocortisone non sia disponibile, è possibile somministrare prednisolone in alternativa, mentre il desametasone andrebbe somministrato solo se nessun altro farmaco GC è disponibile.^[41]

Importantissima è anche la prevenzione: è fondamentale spiegare ai pazienti come correggere le dosi di GC in situazioni stressanti e i sintomi da non trascurare. Si sta inoltre diffondendo in Europa l'utilizzo di una "steroid emergency card", ovvero di una tessera che il paziente possa portare sempre con sé, così come di braccialetti indicanti la patologia, in modo da evitare ritardi diagnostici e iniziare quanto prima la somministrazione di idrocortisone.^[35]

Andrebbe incoraggiata l'autosomministrazione di idrocortisone, per prevenire la morbilità e la mortalità di una crisi surrenalica, attraverso una iniezione intramuscolare o, ancora più semplicemente, sottocutanea.^[104] Si potrebbe anche utilizzare il prednisolone in supposte (100 mg), qualora il paziente lo preferisse.^[105]

Ad oggi solo il 12% dei pazienti con crisi surrenalica si autosomministra l'idrocortisone e il 17% si fa trattare da un familiare o da un amico, mentre ben il 66% riceve il primo trattamento da personale medico.^[20]

MALATTIA DA CORONAVIRUS (COVID-19)

COVID-19 (COronaVirus Disease-19) è il nome dato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) a una nuova patologia infettiva, in base all'agente eziologico, un Coronavirus, e all'anno di comparsa, il 2019.

L'agente eziologico è stato nominato SARS-CoV-2 e appartiene al genere dei Coronavirus (CoV), i quali hanno genoma a RNA e causano per lo più infezioni non gravi delle prime vie respiratorie, come banali raffreddori, e del tratto gastrointestinale (GI).^[106] Tuttavia alcuni (MERS-CoV e SARS-CoV) hanno un tropismo per le basse vie e possono causare patologie gravi, quali la sindrome respiratoria acuta grave (SARS) e la sindrome respiratoria mediorientale (MERS).^[107]

Il SARS-CoV-2 causa spesso un'infezione delle alte vie respiratorie, tuttavia nei casi più gravi può portare alla polmonite atipica e a complicazioni, fino anche alla morte.

Il SARS-CoV-2 si diffonde prima in Cina, a fine dicembre 2019, ma poi in tutto il mondo, tanto che l'11 marzo 2020 viene dichiarato lo stato di pandemia da parte dell'OMS.^[108] Sequenziato a metà gennaio in Cina, il virus penetra nelle cellule umane attraverso l'ACE2, il recettore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE).^[109]

Pur non avendo certezze, l'origine, o reservoir, sembra essere una specie di pipistrello, che avrebbe determinato trasmissione diretta, oppure tramite ospiti intermedi non ancora identificati (forse i pangolini^[110] o alcune specie di tartarughe), all'uomo.^[111]

Epidemiologia e impatto della patologia

Una pandemia è un'epidemia diffusa a più continenti o in tutto il mondo.^[112]

L'epidemiologia per COVID-19 è in continua evoluzione; l'OMS aggiorna quotidianamente i casi confermati di malattia, che in aprile 2020 superano i 2.800.000 casi nel mondo, con un tasso di letalità che varia dal 4% al 14% secondo le fasce di età.^[113-114]

Non sono stati definiti gruppi di soggetti particolarmente a rischio, tuttavia età e comorbidità respiratorie, cardiovascolari o metaboliche aumentano la probabilità di sviluppare un quadro più grave.^[115] Nel dettaglio, SARS-CoV-2 causa una malattia lieve delle prime vie respiratorie in circa l'80% dei casi, con generalmente restituito ad integrum, nel 14% una malattia più grave e nel 6% una malattia critica.^[116]

L'età media dei decessi è di 79,5 anni. La morte sopraggiunge in genere a seguito di insufficienza respiratoria (riscontrata nel 97,2% dei casi), danno renale acuto (27,8%), danno miocardico acuto (10,8%) e sovrainfezione (10,2%).^[117]

È stata riscontrata una prevalenza di casi e una letalità maggiore negli uomini, forse per maggior contatto con la fonte animale primaria, o forse per diversi assetti ormonali e immunologici.^[118] In Italia, fra i pazienti deceduti, solo il 30% è di sesso femminile.^[117] Non è chiaro anche perché l'infezione sia rara nei bambini e adolescenti.

Modalità di trasmissione

Basandosi sulle conoscenze di altri Coronavirus patogeni per l'uomo e sui dati attuali, il SARS-CoV-2 si trasmette attraverso:^[106]

-saliva e aerosol delle secrezioni delle vie aeree superiori; tosse o starnuti veicolano droplets (particelle >5µm di diametro) attraverso brevi distanze (<1 m); vanno poi

segnalate le procedure assistenziali generanti aerosol, quali intubazione, tracheotomia, ventilazione forzata, altrimenti la via aerogena (particelle $<5\ \mu\text{m}$) non è descritta;

-contatto diretto ravvicinato con persone (stretta di mano) e/o indiretto con superfici contaminate, portando poi le mani a occhi, naso, bocca;

-via oro-fecale (incerta).

La probabilità di trasmissione sembra proporzionale alla gravità dei sintomi respiratori: il contatto con soggetti sintomatici resta la modalità più frequente di contagio,^[119] anche se recentemente si è dimostrato che anche soggetti non ancora sintomatici sono infetti.

Diversi casi asintomatici sono segnalati nella popolazione pediatrica, motivando dunque la chiusura delle scuole.

Il virus sopravvive per un massimo di nove giorni su superfici inerti quali metallo, vetro o plastica, ma è facilmente inattivabile con procedure di disinfezione. La persistenza è condizione necessaria ma non sufficiente per il contagio, in quanto intervengono carica virale e condizioni ambientali che influiscono sulla vitalità del virus.^[120]

Gli animali domestici non sono veicolo di trasmissione di SARS-CoV-2, sebbene sembrano essere suscettibili all'infezione.^[106]

La trasmissione transplacentare resta ancora dibattuta, anche se il riscontro di IgM nel sangue neonatale sembra indicare una risposta in utero al passaggio del virus.^[121] Attualmente non pare necessario ricorrere elettivamente al parto tramite taglio cesareo, anche perché un'infezione sintomatica nel terzo trimestre è associata a esiti materno-fetali favorevoli.^[121] Inoltre, se le condizioni cliniche lo consentono, anche una madre positiva dovrebbe allattare il bambino al seno, adottando tutte le precauzioni igieniche dovute.^[122]

Clinica ^[123]

L'infezione ha un periodo di incubazione dai 2 ai 14 giorni, con una media di 5 giorni. Nell'80% dei casi, COVID-19 decorre come un'infezione delle alte vie respiratorie simil influenzale, con febbre, tosse, cefalea, faringodinia, dispnea, malessere generale per un breve periodo di tempo. L'interessamento delle basse vie, più frequente in pazienti con comorbidità cardiovascolari o respiratorie, causa invece infezioni più severe (14%), con polmonite, broncopolmonite e critiche (6%), con sindrome respiratoria acuta grave (ARDS) e complicazioni sistemiche. L'età mediana dei pazienti che sviluppano sindromi respiratorie è di 49-56 anni, con prevalenza nel sesso maschile, essendo rara la sintomatologia in età pediatrica.^[124]

Anche il quadro della polmonite virale acuta esordisce con i sintomi aspecifici già menzionati, in forma sindromica. L'iperpiressia, presente in più del 90% dei casi, può essere anche elevata, sopra i 39°C. Rari sono i sintomi GI, quali diarrea (2-3%), nausea e vomito (1-4%), sebbene la diarrea possa essere sottodiagnosticata.^[125]

Dall'insorgenza dei sintomi al ricovero intercorre un tempo mediano di 7 giorni. Le complicanze sono l'ARDS (15-30%) dopo un tempo mediano di 9 giorni, neurologiche (encefalopatia ischemica, fino al coma), ipotensione e shock, insufficienza renale, ischemia del miocardio, danno epatico. Esse determinano un outcome sfavorevole, con letalità variabile fra il 4% e il 14% a seconda dell'età.^[126]

Anche il fumo è stato associato a un andamento sfavorevole, con rischio di sintomi gravi, terapia intensiva e aumento della mortalità.^[127]

Diagnosi

Trattandosi di un virus nuovo, le linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e del Ministero della Salute circa la diagnosi e la terapia sono in continua evoluzione.

Stando alle indicazioni vigenti in Italia nel mese di marzo 2020, la diagnosi inizia con l'individuazione di un caso sospetto, che è rappresentato da qualsiasi soggetto con infezione respiratoria acuta, senza altra eziologia e con storia di viaggi o residenza in aree ove vi sia trasmissione locale nei 14 giorni precedenti, oppure dopo stretto contatto con caso probabile o confermato nei 14 giorni precedenti, o ancora di fronte a necessità di ricovero ospedaliero senza altra eziologia. In Pronto soccorso, tutti i pazienti con sintomatologia di infezione respiratoria acuta vanno considerati casi sospetti se nel Paese è segnalata trasmissione locale.^[128]

Il caso probabile è il caso sospetto che abbia risultati RT-PCR dubbi per la ricerca di RNA per SARS-CoV-2 presso i Laboratori di Riferimento Regionali o positivi con un test pan-coronavirus.^[128]

La diagnosi di certezza, indipendentemente dai segni e sintomi, è molecolare, tramite RT-PCR su campioni respiratori e/o siero, da parte dei Laboratori di Riferimento dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) o da quelli Regionali di Riferimento.^[129-130]

Il tampone trova indicazione nei casi sintomatici di sindrome simil-influenzale non attribuibile ad altra causa e in zone con trasmissione secondaria, nei casi di ARDS, SARI (Severe Acute Respiratory Infections) e nei casi sospetti di COVID-19.^[131]

L'OMS raccomanda inoltre di identificare tutti i contatti di un caso confermato o probabile, soprattutto nelle 48 ore precedenti l'insorgenza dei sintomi e fino a 14 giorni dopo.^[132]

I campioni biologici vanno prelevati –adottando tutti i DPI raccomandati- dalle basse vie respiratorie (espettorato, aspirato endotracheale o lavaggio broncoalveolare) o,

qualora non ci siano segni di malattia delle basse vie, dalle alte vie (aspirato rinofaringeo, tamponi naso- e orofaringei combinati). Se risulta negativo un caso altamente sospetto, il prelievo va ripetuto successivamente e da diversi siti dell'apparato respiratorio. Possono essere utili campioni di sangue, urine e feci per monitorare la presenza del virus nei compartimenti corporei.^[128]

I test molecolari rapidi, che danno informazioni qualitative o semiquantitative in 10-30 minuti riguardo al materiale genetico virale nelle secrezioni respiratorie, potrebbero divenire utili in situazioni di urgenza.^[133] Viceversa, i test rapidi sierologici, che identificano IgM e IgG specifici per SARS-CoV-2, non possono essere sostitutivi del test molecolare, per scarsa attendibilità su un solo campione di siero, per cross-reattività, per falsi negativi.^[134]

Al ricovero, il laboratorio può mostrare leucopenia e linfopenia, trombocitopenia, aumento degli indici di flogosi. Risulta utile il monitoraggio della procalcitonina.^[113]

La carica virale potrebbe essere un indicatore di prognosi, così come alcuni indici ematologici e coagulativi potrebbero correlare con il ricovero in terapia intensiva e l'outcome.^[113]

L'RX torace mostra in genere coinvolgimento interstiziale polmonare. Alla TC, molto sensibile, risultano opacità a vetro smerigliato, consolidamenti subsegmentali mono- o bilaterali, ispessimento dei setti e della pleura, broncogrammi aerei. In genere il coinvolgimento è bilaterale, multilobulare e dei lobi inferiori.^[135]

Sono tuttavia reperti aspecifici, perciò le indicazioni alla radiologia includono i casi sospetti e di malattia lieve solo se a rischio di progressione, i casi COVID-19 con peggioramento della sintomatologia respiratoria, il triage -in caso di risorse limitate- dei sospetti COVID-19 con clinica moderata o grave e probabilità a priori di malattia alta.^[136]

Terapia

Ad oggi non sono disponibili terapie specifiche per SARS-CoV-2 e risultano indicate solo terapie di supporto, aspecifiche e sintomatiche per il controllo di febbre, bilancio idroelettrolitico e della funzionalità ventilatoria. Gli antibiotici sono da utilizzare solo in caso di sovrainfezione batterica.^[113;137]

In alcuni trials su pazienti, si stanno sperimentando farmaci già ideati per altre patologie, quali l'associazione Lopinavir-Ritonavir (inibitori della proteasi di HIV), il Remdesivir (inibitore a largo spettro di RNA polimerasi virali, che ha dimostrato efficacia in vitro e su animali contro SARS e MERS-CoV-2), la cloroquina e l'idrossicloroquina (impedirebbero l'ingresso del virus legando il recettore ACE₂ polmonare), il Tocilizumab (anticorpo monoclonale anti-recettore dell'IL-6, che spegnerebbe la tempesta citochinica a livello polmonare), le eparine (solo in caso di attivazione della coagulazione, per almeno 7 giorni).^[138] Inoltre, l'utilizzo di antipertensivi quali ACE-inibitori o sartani, a lungo discusso, sembra ridurre la mortalità per COVID-19 oltre ai benefici attesi per il controllo dell'ipertensione.^[139]

Si sta poi tentando lo sviluppo di un vaccino, utilizzando le proteine S (spike) e N (nucleocapside) del virus per evocare una risposta anticorpale e cellulare.^[140]

Infine, circa l'utilizzo di derivati del sangue contenenti plasma di pazienti che hanno superato la fase acuta, la FDA (food and drug administration) ne ha autorizzato l'impiego in pazienti con COVID-19 grave. Tuttavia, non è ancora noto se gli anticorpi, sviluppati in risposta all'infezione da SARS-CoV-2, conferiscano una protezione duratura nel tempo.^[140]

Covid-19, glucocorticoidi e insufficienza surrenalica ^[141]

Il trattamento con GC sembra controindicato nei pazienti malati di COVID-19, specie nelle forme lievi, perché tali farmaci, rallentando con la loro azione immunosoppressiva la clearance viremica, sembrano allungare il periodo di contagiosità (quasi raddoppiato il tempo di negativizzazione dei tamponi faringei e fecali, 15 giorni contro 8 giorni).

Tuttavia, essi potrebbero modulare la presentazione clinica della patologia, soprattutto metilprednisolone, desametasone e budesonide, da soli o in combinazione con altri farmaci immunosoppressori. Infatti, se è vero che nelle prime fasi di un'infezione, per attivazione dell'asse HPA, il cortisolo riduce la tempesta citochinica con effetto immunosoppressivo, il trattamento con GC potrebbe rivelarsi dannoso all'inizio dell'infezione aumentando la viremia; tuttavia, in una seconda fase, potrebbe spegnere la eccessiva e dannosa reazione immunitaria. Ciononostante, l'OMS attualmente sconsiglia la gestione di COVID-19 attraverso i GC, se non in situazioni specifiche, ma l'argomento è sicuramente molto dibattuto.

Una indicazione certamente mandatoria al loro utilizzo è proprio l'IS, in cui l'incapacità di attivare l'asse endocrino, anche in corso di malattia lieve, può portare a una insufficienza corticosteroidica correlata alla malattia critica (CIRC). Mancando indicazioni specifiche, si applicano anche nella gestione del SARS-CoV-2 le "sick day rules" della pratica clinica.

La difficoltà nel caso specifico sta nella sovrapposizione di vari sintomi di COVID-19, quali malessere, affaticamento e i rari sintomi GI, con quelli dell'IS. Peraltro, nei soggetti con COVID-19 ma asintomatici, non vi sono indicazioni definitive sull'aumentare la terapia con GC (stress dose), che è invece fondamentale nei soggetti sintomatici.

Nei soggetti con COVID-19 lieve, sembra sufficiente raddoppiare la dose abituale di GC o aggiungere 20-40 mg di idrocortisone per via orale. In caso di vomito per più di un giorno e soprattutto entro 3h dall'ultima dose di GC e/o diarrea, è indicata l'iniezione parenterale. Di fronte a un aumento dell'iperpiressia, peggioramento dei sintomi o progressione del danno respiratorio (tosse persistente, FR >30/min, SpO₂ <93%), è necessario aumentare la dose di GC a 100 mg e ospedalizzare il paziente, in vista di una eventuale crisi surrenalica. Se in ospedale il paziente peggiora e progredisce verso l'ARDS, è indicato un bolo di 50-100 mg di idrocortisone, seguito da infusione endovenosa continua di 200 mg, come nei pazienti con IS e sepsi o shock refrattario.

È necessario monitorare l'equilibrio idroelettrolitico, mentre non serve aumentare la dose mineralcorticoide nella MA, visto che l'idrocortisone sopra a 50 mg è più che sufficiente. Tuttavia, 100 µg di fludrocortisone sono suggeriti in caso di severa ipotensione.

L'eparina (4000 UI ogni 12h) è consigliata qualora i sintomi evolvano da moderati a severi, viste le anomalie legate all'uso di GC e indotte da COVID-2019.

PREMESSE ALLO STUDIO

L'IS è una condizione clinica in cui la corticale del surrene si trova impossibilitata a produrre GC e/o mineralcorticoidi e androgeni in quantità adeguata rispetto alle esigenze dell'organismo, a causa di un insulto a carico della ghiandola stessa (IS primitiva o MA) o dell'asse HPA (IS centrale).

Vista l'importanza cruciale degli ormoni surrenalici nel mantenimento dell'equilibrio energetico e idrosalino dell'individuo, nella risposta allo stress e nella modulazione del sistema immunitario, l'IS è una condizione grave e potenzialmente mortale. Infatti, seppur adeguatamente riconosciuta e trattata con terapia sostitutiva, essa rimane una importante causa di mortalità –doppia rispetto alla popolazione generale- e morbilità, con una notevole alterazione della qualità di vita e della percezione soggettiva dello stato di salute.

Soprattutto nei pazienti più giovani, la mortalità risulta essere incrementata a causa di un aumento di incidenza di eventi acuti. Infatti, il 20-44% dei pazienti con IS va incontro ad almeno un episodio di crisi surrenalica nel corso della vita, con un'incidenza stimata di 6-8 per 100 pazienti/anno.

Diversi eventi stressanti, in particolar modo infettivi e febbrili, sono stati riconosciuti quali importanti fattori precipitanti l'IS; qualora essi si verificano diviene allora fondamentale un adeguamento della terapia GC, che viene effettuato, non essendo disponibili specifici studi randomizzati, sulla base dell'esperienza clinica. È proprio quest'ultima a guidare gli aggiustamenti terapeutici anche di fronte al nuovo Coronavirus SARS-CoV-2, responsabile della pandemia di COVID-19, che ha travolto anche l'Italia nell'anno 2020. L'infezione si manifesta generalmente con una sindrome simil-influenzale, ma, fino al 20% dei casi, come polmonite interstiziale

grave o critica, con necessità di cure in ambito di terapia intensiva e una letalità complessiva attorno al 10% (4-14%, a seconda delle fasce di età).

Al fine di contenere la propagazione del contagio, il Governo italiano ha messo in atto diverse misure restrittive, comprendenti il distanziamento sociale e il blocco delle attività produttive non essenziali, con inevitabili ripercussioni lavorative, economiche e sociali.

Attualmente non esistono dati inerenti l'impatto che la pandemia di SARS-Cov-2 sta avendo sui pazienti con IS, sia direttamente –in termini di prevalenza, manifestazioni e outcome della malattia COVID-19, sia indirettamente, in termini di stress psicofisico indotto dalla consapevolezza dei pazienti di essere più suscettibili all'infezione e a rischio di crisi surrenalica, oltre che da una situazione di isolamento sociale e preoccupazione per un futuro incerto.

OBIETTIVI DELLO STUDIO

Questo studio si propone di analizzare una coorte di pazienti con IS centrale, ai fini di valutare, nel periodo febbraio-aprile 2020:

1. prevalenza, manifestazioni cliniche e outcome dell'infezione da SARS-CoV2;
2. prevalenza di crisi surrenaliche e loro eventuale associazione alla intercorrente infezione da SARS-CoV-2 e/o allo stress psicofisico connesso alla pandemia di COVID-19;
3. impatto emotivo dell'isolamento e del distanziamento sociale dovuti alla pandemia di COVID-19 in termini di preoccupazione generale, personale, per le ripercussioni lavorative, economiche e sociali;
4. percezione soggettiva della qualità di vita durante la pandemia da SARS-CoV-2;
5. percezione soggettiva dello stato di salute durante la pandemia da SARS-CoV-2.

MATERIALI E METODI

DISEGNO DELLO STUDIO

La presente ricerca è uno studio in aperto di tipo cross-sectional su una popolazione di pazienti con diagnosi di IS centrale, selezionati tra quelli regolarmente seguiti da quelli della Clinica di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti-UNIVPM di Ancona.

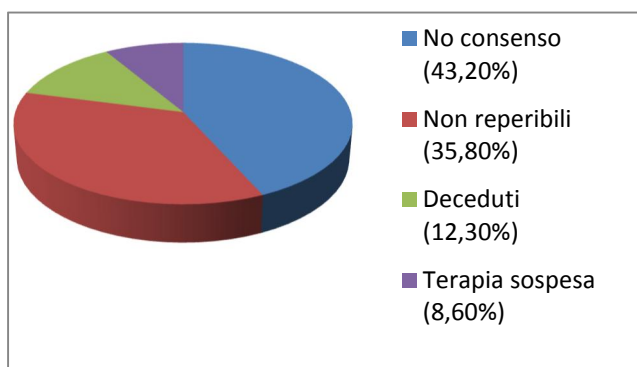
Lo studio è stato condotto nel rispetto dei principi di buona pratica clinica in accordo alla Dichiarazione di Helsinki.

PAZIENTI

I nominativi dei pazienti con diagnosi di IS sono stati estrapolati dalle cartelle cliniche ambulatoriali della Clinica di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ancona. I pazienti sono stati reclutati per partecipare allo studio tramite colloquio telefonico e/o contatto email.

L'adesione, su base volontaria e previo consenso informato, è stata ottenuta da parte di 121 pazienti a fronte di 202 individuati. Infatti, sono stati esclusi dallo studio 81 pazienti, fra cui soggetti che non abbiano fornito il consenso (35), che non siano risultati reperibili (29), deceduti (10), o coloro che abbiano interrotto la terapia cortisonica (7) poiché guariti da una forma di IS che era solo transitoria. Nel grafico 1 sono riportate le percentuali dei soggetti esclusi.

Grafico 1. Soggetti esclusi dallo studio (%)



Tra i decessi, sono poi stati individuati quelli che sicuramente non sono riconducibili a COVID-19 (9) perché la morte è avvenuta prima della pandemia. Il decimo soggetto, tuttavia, necessita di un approfondimento, perché si tratta di una donna di 72 anni, deceduta nel mese di aprile 2020, dunque in piena pandemia, in un'area epidemiologicamente rilevante per infezione da COVID-19, con un quadro di polmonite e insufficienza respiratoria, seppur con tampone risultato negativo per SARS-CoV-2. Questa donna era in terapia sostitutiva glucocorticoide per una insufficienza surrenalica centrale e un ipotiroidismo nell'ambito di un panipopituitarismo conseguente a un macroadenoma ipofisario GH-secernente, operato circa trenta anni prima e sottoposto a terapia radiante convenzionale. Si trattava di una persona con molte comorbidità, quali decadimento cognitivo, ipertensione arteriosa, cardiopatia ischemica, insufficienza respiratoria mista, condizioni associate all'acromegalia.

I risultati ottenuti dall'intervista sono stati analizzati dapprima globalmente e poi suddividendo i pazienti in base all'eziologia di malattia (40 pazienti con IS primitiva e 81 pazienti con IS secondaria). In questo studio vengono riportati i risultati inerenti l'IS secondaria.

VALUTAZIONE “CORTI-COVID”

Il protocollo “CORTI-COVID” è stato appositamente sviluppato per indagare in questo studio, attraverso 34 domande, 4 ambiti tematici:

- demografia e dati antropometrici;
- anamnesi patologica e farmacologica generale e specifica per IS;
- anamnesi fisiologica e patologica recente, specifica per COVID-19 personale e contatti stretti;
- impatto emotivo di COVID-19.

Il punteggio “CORTICOVID”, che esprime il grado di preoccupazione globale dell'individuo, è stato calcolato come somma (minimo 5, massimo 25) dei punteggi ottenuti nelle 5 domande esploranti il grado di preoccupazione nei cinque ambiti generale, personale, lavorativo, economico e sociale (minimo 1, massimo 5). A un punteggio maggiore corrisponde un grado di preoccupazione maggiore.

VALUTAZIONE “AddiQoL-30”

L'IS inficia la qualità della vita, la percezione soggettiva dello stato di salute e pone a maggior rischio di disturbi affettivi.^[25-26] È quindi importante valutare cosa pensi il paziente della propria salute e in generale della sua qualità di vita. È preferibile una risposta spontanea e rapida ai questionari utilizzabili, piuttosto che troppo ragionata, perché probabilmente la più veritiera.

Nel presente studio è stato utilizzato il questionario “AddiQoL-30”. Esso valuta appunto la percezione soggettiva della qualità di vita ed è studiato appositamente per i pazienti con insufficienza surrenalica, in modo da indagare, attraverso 30 domande, 4 ambiti tematici:

- astenia/fatigue;

-emotività;

-sintomi;

-sonno, sessualità, questioni terapeutiche.^[142]

Il punteggio AddiQoL-30 è stato calcolato come somma (minimo 30, massimo 180) dei punteggi ottenuti nelle singole domande (minimo 1, massimo 6). A un punteggio maggiore corrisponde una migliore qualità della vita IS-relata percepita.

Peraltro, l'AddiQoL andrebbe considerato uno strumento clinico in più nella valutazione del potenziale rischio di crisi surrenalica, dal momento che un trigger importante è anche lo stress psicologico.^[143-144]

Nella tabella 1 è riportato per intero il questionario AddiQoL-30.

Tabella 1. Questionario AddiQoL-30

Questionario							
		Mai	Quasi mai	Qualche volta	Il più delle volte	Quasi sempre	Sempre
1	Mi sento bene						
2	Posso andare avanti tutto il giorno senza stancarmi						
3	Le normali attività giornaliere mi stancano						
4	Mi devo sforzare per completare il mio lavoro						
5	Mi devo forzare per fare le cose						
6	Perdo il filo del discorso						
7	Dormo bene						
8	Quando mi sveglio al mattino mi sento riposato						
9	Appena sveglio al mattino mi sento poco bene						
10	Sono soddisfatto della mia vita sessuale						
11	Mi sento rilassato						
12	Mi sento giù o depresso						
13	Mi sento nervoso o irritabile						
14	Ho difficoltà a pensare con chiarezza						
15	Mi sento stordito o confuso						
16	Sudo senza apparente motivo						
17	Ho mal di testa						
18	Ho la nausea						
19	Ho dolori muscolari e/o articolari						
20	Ho mal di schiena						
21	Mi sento le gambe deboli						
22	Mi preoccupa per la mia salute						
23	La mia capacità di lavoro è limitata						
24	Riesco a concentrarmi facilmente						
25	Sono felice						
26	Mi sento pieno di energia						
		Assolutamente falso	Falso	In parte falso	In parte vero	Vero	Assolutamente vero
27	Mi sento fisicamente in forma						
28	Mi ammalo più facilmente degli altri						
29	Impiego molto a guarire dalle malattie						
30	Reggo bene le emozioni						

VALUTAZIONE “SF-36”

La percezione soggettiva dello stato di salute è stata valutata attraverso il questionario “Short-Form 36 Health Survey” (SF-36), che indaga, attraverso 36 domande, 8 ambiti tematici:

- funzionalità fisica, con 10 domande;
- dolore fisico, con 2 domande;
- limitazione dei ruoli dovuta a problemi di salute fisica, con 4 domande;
- limitazione dei ruoli dovuta a problemi personali o emotivi, con 4 domande;
- benessere emotivo, con 5 domande;
- funzionalità sociale, con 2 domande;
- energia/fatigue, con 4 domande;
- percezione della salute generale, con 5 domande.^[145]

Il punteggio dei singoli domini del questionario SF-36 e del parametro derivato denominato “health change”, espressi in percentuale (minimo 0%, massimo 100%), è stato calcolato mediante l’algoritmo disponibile sul sito <https://www.orthotoolkit.com/sf-36/>.

A un punteggio maggiore corrisponde una migliore percezione dello stato di salute per tutte le categorie, tranne che per i domini “limitazione dei ruoli dovuta a problemi di salute fisica” e “limitazione dei ruoli dovuta a problemi personali o emotivi”, nei quali l’assegnazione dei punteggi è stata invertita e dunque a un punteggio maggiore corrisponde una peggiore percezione dello stato di salute da parte del paziente.

Nella tabella 2 è riportato il questionario SF-36 per intero.

Tabella 2. Questionario SF-36

SF 36 QUESTIONNAIRE
QUESTIONARIO SULLO STATO DI SALUTE

Codice del paziente _____

1. In generale, direbbe che la sua salute è:

(indichi una casella)

Eccellente ☐ Molto buona ☐ Buona ☐ Passabile ☐ Scadente ☐

2. Rispetto ad un anno fa, come giudicherebbe, ora la sua salute in generale?

(indichi una casella)

Decisamente migliore adesso rispetto ad un anno fa ☐

Un po' migliore adesso rispetto ad un anno fa ☐

Più o meno uguale rispetto ad un anno fa ☐

Un po' peggiore adesso rispetto ad un anno fa ☐

Decisamente peggiore adesso rispetto ad un anno fa ☐

3. Le seguenti domande riguardano alcune attività che potrebbe svolgere nel corso di una qualsiasi giornata. La Sua salute La limita attualmente nello svolgimento di queste attività?

Se Sì, fino a che punto?

(indichi per ogni domanda il numero 1, 2 o 3)

	Sì, mi limita parecchio	Sì, mi limita parzialmente	No, non mi limita per nulla
a) Attività fisicamente impegnative, come correre, sollevare oggetti pesanti, praticare sport faticosi	1	2	3
b) Attività di moderato impegno fisico, come spostare un tavolo, usare l'aspirapolvere, giocare a bocce o fare un giro in bicicletta.	1	2	3
c) Sollevare o portare le borse della spesa.	1	2	3
d) Salire qualche piano di scale.	1	2	3
e) Salire un piano di scale.	1	2	3
f) Piegarsi, inginocchiarsi o chinarsi.	1	2	3
g) Camminare per un chilometro.	1	2	3
h) Camminare per qualche centinaia di metri.	1	2	3
i) Camminare per circa cento metri.	1	2	3
j) Farsi il bagno o vestirsi da soli.	1	2	3

4. Nelle ultime 4 settimane, ha riscontrato i seguenti problemi sul lavoro o nelle altre attività quotidiane a causa della Sua salute fisica?

Risponda SI o NO a ciascuna domanda.

(indichi per ogni domanda il numero 1 o 2)

	SI	NO
a. Ha ridotto il tempo dedicato al lavoro o ad altre attività.	1	2
b. Ha reso meno di quanto avrebbe voluto.	1	2
c. Ha dovuto limitare alcuni tipi di lavoro o di altre attività	1	2
d. Ha avuto difficoltà nell'eseguire il lavoro o altre attività (ad esempio ha fatto più fatica)	1	2

5. Nelle ultime 4 settimane, ha riscontrato i seguenti problemi sul lavoro o nelle altre attività quotidiane, a causa del Suo stato emotivo (quale sentirsi depresso o ansioso) ?

Risponda SI o NO a ciascuna domanda.

(indichi per ogni domanda il numero 1 o 2)

	SI	NO
Ha ridotto il tempo dedicato al lavoro o ad altre attività	1	2
Ha reso meno di quanto avrebbe voluto	1	2
Ha avuto un calo di concentrazione sul lavoro o in altre attività	1	2

6. Nelle ultime 4 settimane in che misura la Sua salute fisica o il Suo stato emotivo hanno interferito con le normali attività sociali con la famiglia, gli amici, i vicini di casa, i gruppi di cui fa parte ?

(indichi una casella)

Per nulla ☐ Leggermente ☐ Un po' ☐ Molto ☐ Moltissimo ☐

7. Quanto dolore fisico ha provato nelle ultime 4 settimane?

(indichi una casella)

Per nulla ☐ Molto lieve ☐ Lieve ☐ Moderato ☐ Forte ☐ Molto forte ☐

8. Nelle ultime 4 settimane in che misura il dolore l'ha ostacolata nel lavoro che svolge abitualmente (sia in casa sia fuori casa)?

(indichi una casella)

Per nulla ☐ Molto poco ☐ Un po' ☐ Molto ☐ Moltissimo ☐

9. Le seguenti domande si riferiscono a come si è sentito nelle ultime 4 settimane. Risponda a ciascuna domanda scegliendo la risposta che più si avvicina al Suo caso. Per quanto tempo nelle ultime 4 settimane ...

(indichi un numero per ogni domanda)

	Sempre	Quasi sempre	Molto tempo	Una parte del tempo	Quasi mai	Mai
a. Vivace brillante?	1	2	3	4	5	6
b. Molto agitato?	1	2	3	4	5	6
b. Così giù di morale che niente avrebbe potuto tirarla su?	1	2	3	4	5	6
c. Calmo e sereno?	1	2	3	4	5	6
d. Pieno di energie?	1	2	3	4	5	6
e. Scoraggiato e triste?	1	2	3	4	5	6
g. Sfinito?	1	2	3	4	5	6
e. Felice?	1	2	3	4	5	6
f. Stanco?	1	2	3	4	5	6

10. Nelle ultime 4 settimane, per quanto tempo la Sua salute fisica o il Suo stato emotivo hanno interferito nelle Sue attività sociali, in famiglia, con gli amici?

(indichi una casella)

Sempre ☐ Quasi sempre ☐ Una parte del tempo ☐ Quasi mai ☐ Mai ☐

11. Scegli la risposta che meglio descrive quanto siano VERE o FALSE le seguenti affermazioni.

(indichi un numero per ogni affermazione)

	Certamente Vero	In gran parte vero	Non so	In gran parte falso	Certamente Falso
a. Mi pare di ammalarmi un po' più facilmente degli altri	1	2	3	4	5
b. La mia salute e' come quella degli altri	1	2	3	4	5
c. Mi aspetto che la mia salute andrà peggiorando	1	2	3	4	5
d. Godo di ottima salute	1	2	3	4	5

ANALISI STATISTICA

Nello studio, le variabili numeriche sono espresse come media $\pm$ deviazione standard (DS). Le variabili categoriche vengono espresse come frequenza assoluta (n) e percentuale (%).

Il test di Kolmogorov-Smirnov è stato utilizzato per verificare la distribuzione normale delle variabili quantitative.

Sulla base di tale distribuzione, il confronto tra una variabile continua e un valore di riferimento è stato effettuato mediante Test t per campioni singoli nel caso di variabili con distribuzione normale o Wilcoxon rank sign test nel caso di variabili con distribuzione non normale. Il confronto di variabili continue tra due gruppi è stato effettuato mediante Test t di Student per campioni indipendenti (distribuzione normale) o Test Mann-Whitney (distribuzione non normale). Analogamente, il confronto di variabili continue tra più di due gruppi è stato effettuato utilizzando il test ANOVA a una via (test di Bonferroni per l'analisi post hoc) come test parametrico o il Kruskal-Wallis come test non parametrico. Il test chi quadro (χ^2) o il test esatto di Fisher, se adeguati, sono stati utilizzati per confrontare le variabili categoriche.

Per le analisi di correlazione bivariata sono stati utilizzati il coefficiente di correlazione P di Pearson o Rho (ρ) di Spearman.

La significatività statistica sarà posta a $p < 0,05$.

L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando il software SPSS versione 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

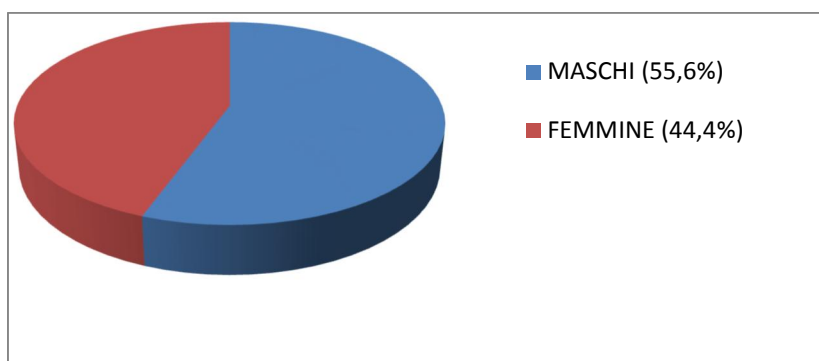
RISULTATI

CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI

Età, sesso e residenza

Degli 81 pazienti presi in esame con IS centrale, 45 sono di sesso maschile e 36 sono di sesso femminile. Nel grafico 2 sono riportate le rispettive percentuali.

Grafico 2. Genere dei pazienti



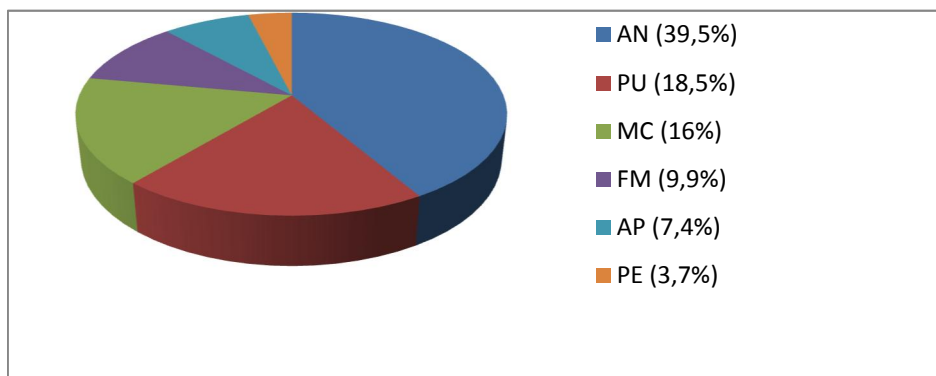
L'età media dei pazienti è di 58,5 anni $\pm$ 16,8 (18-84). Dall'analisi statistica emerge che non vi sono differenze di genere nell'età media, che risulta dunque sovrapponibile fra i due campioni M e F ($p=0,268$).

È stata poi fatta una stratificazione dei pazienti in base alla provincia italiana di residenza, da cui è emerso che la più rappresentata è quella di Ancona (AN), seguita dalle altre province marchigiane, fra cui Pesaro e Urbino (PU), abruzzesi ed emiliane. Nella tabella 3 e nel grafico 3 vengono riportate dettagliatamente le province di residenza.

Tabella 3. Province di residenza dei campioni.

PROV.	N. PAZIENTI
AN	32
PU	15
MC	13
FM	8
AP	6
PE	3
TE	3
BO	1

Grafico 3. Province di residenza dei campioni.



È emerso dunque che il 91,4% dei pazienti (74 soggetti) proviene dalla regione Marche, il 7,4% (6 soggetti) dall'Abruzzo, l'1,2% (1 soggetto) dall'Emilia Romagna.

Trattamento sostitutivo GC

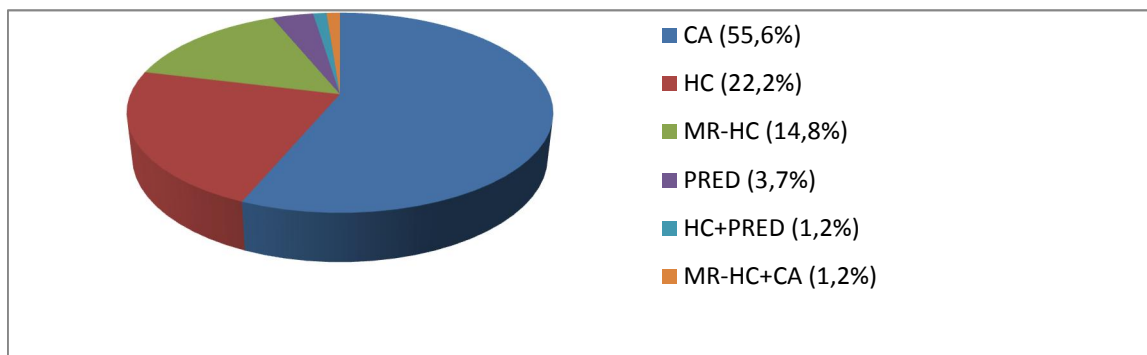
I pazienti sono tutti in trattamento sostitutivo GC e lo steroide più utilizzato è il cortisone acetato (CA), seguito dall'idrocortisone (HC) e dall'idrocortisone a rilascio modificato (MR-HC).

I dati nel dettaglio vengono riportati nella tabella 4 e nel grafico 4.

Tabella 4. Tipo di farmaco cortisonico utilizzato nei pazienti con IS centrale. CA = cortisone acetato; HC=idrocortisone; MR-HC=idrocortisone a rilascio modificato; PRED=prednisone.

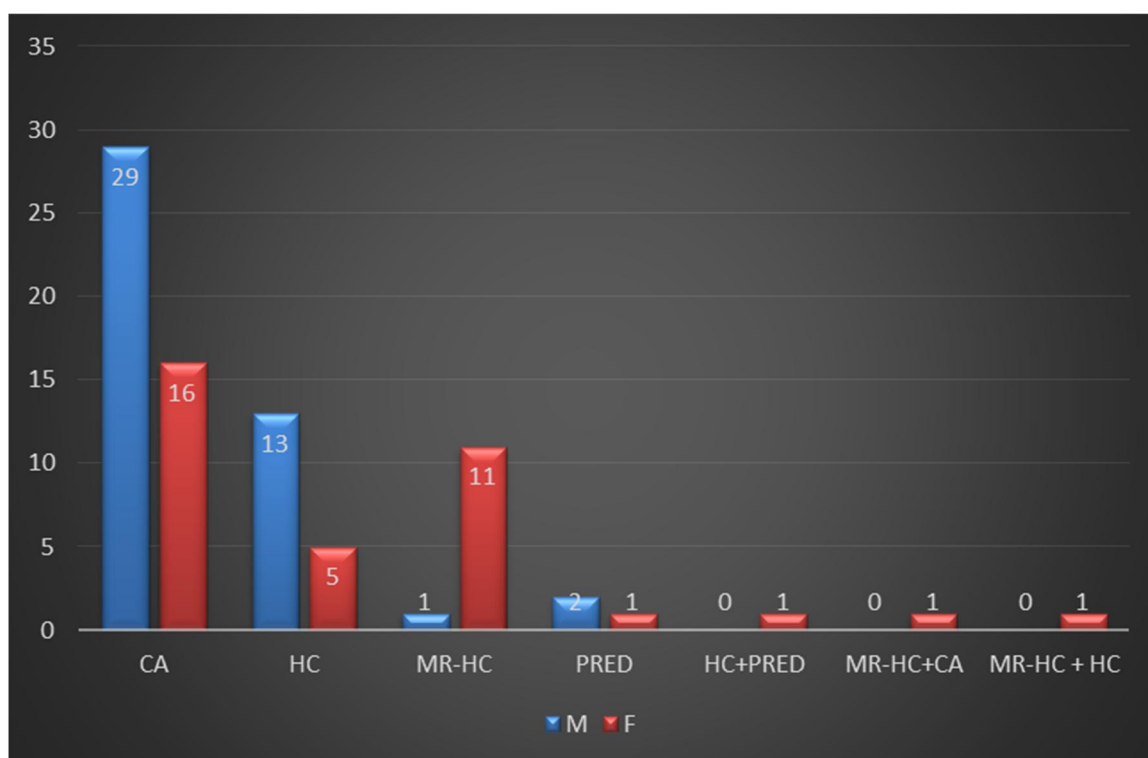
TIPO CORTISONE	N. PAZIENTI
CA	45
HC	18
MR-HC	12
PRED	3
HC+PRED	1
MR-HC+CA	1
MR-HC+PRED	1

Grafico 4. Tipo di farmaco cortisonico utilizzato in percentuale.



Dall'analisi statistica è emersa una differenza significativa ($p=0,001$) di genere nell'assunzione dello steroide; infatti, se i pazienti di sesso maschile assumono prevalentemente CA e HC, i pazienti di sesso femminile sono prevalentemente in trattamento farmacologico con CA e MR-HC. Nel grafico 5 sono riportati nel dettaglio gli steroidi assunti stratificati per genere.

Grafico 5. Terapia steroidea stratificata per genere. M=sesso maschile; F=sesso femminile.



Si è inoltre riscontrata una differenza significativa ($p=0,001$) nella distribuzione di età tra le categorie di sostituzione GC. Questa viene indicata nella tabella 5.

Tabella 5. Distribuzione di età tra le categorie di sostituzione GC nei pazienti con IS centrale.

TIPO CORTISONE	ETA' PAZIENTI
CA	63 ± 15
HC	52±17
MR-HC	54±18
PRED	70±11
HC+PRED	57
MR-HC+CA	41
MR-HC+HC	18

La dose media di steroide assunta, in equivalenti di HC, è pari a $17,7 \pm 7,0$ (5-35) mg/die. Dall'analisi statistica non si sono riscontrate differenze statisticamente significative ($p > 0,005$) di genere nella dose di cortisone assunta né correlazioni significative fra età dei pazienti e dose di cortisone ($p > 0,005$).

Adeguamento del trattamento GC in corso di eventi stressanti

Degli 81 pazienti presi in esame, 8 (9,9%) hanno aumentato la dose di steroide per diversi fattori di stress fisico o psicologico, fra cui un'infezione del tratto urinario (UTI), una pericardite recidiva, lo stress COVID-relato ($n=1$). Degli altri cinque pazienti non è stato possibile individuare la causa che ha richiesto un aumento del dosaggio di steroide.

La "stress dose" impiegata dai pazienti è stata in media di $18,8 \pm 33,1$ (5-100) mg/die. La durata di impiego è stata per il 25% dei pazienti inferiore a una settimana,

per il 25% di 1-2 settimane, per il 12,5% di 3-4 settimane, per il 12,5% di più di 4 settimane. Il 25% non ha saputo indicare la durata di impiego della stress dose.

Nella tabella 6 sono indicati nel dettaglio numero di pazienti e durata della stress dose.

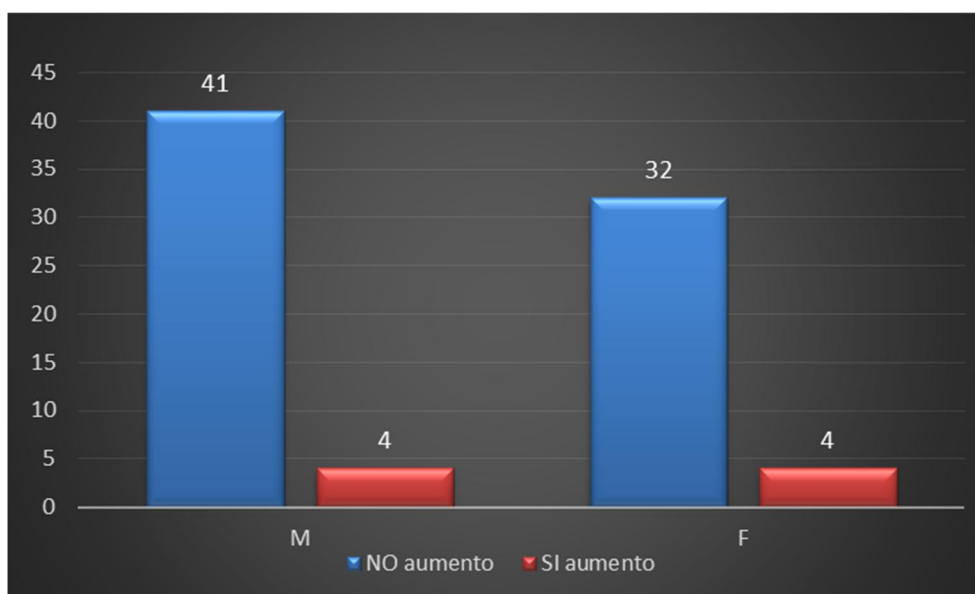
Tabella 6. Stress dose di steroide nei pazienti con IS centrale.

N. DI PAZIENTI E %	DURATA STRESS DOSE
2 (25%)	N.D.
2 (25%)	<1 settimana
2 (25%)	1-2 settimane
1 (12,5%)	3-4 settimane
1 (12,5%)	>4 settimane

Il delta stress dose è risultato di $126,0 \pm 219,6$ (25,0-666,7) ma, poiché la distribuzione è falsata dal notevole aumento di 100 mg/die del paziente con pericardite recidiva, è stato ricalcolato come $48,8 \pm 24,7$ (25-100) escludendo tale paziente dal calcolo.

Dall'analisi statistica non sono risultate differenze di genere ($p>0,005$) tra i pazienti che hanno aumentato lo steroide e quelli che non lo hanno fatto. I dati sono riportati nel grafico 6.

Grafico 6. Stress dose di steroide stratificata per genere.



Non sono state inoltre riscontrate correlazioni statisticamente significative ($p > 0,005$) fra regione di provenienza e aumento della dose di cortisone; lo stesso vale per la provincia ($p > 0,005$).

Infine, non vi sono differenze statisticamente significative ($p > 0,005$) nella distribuzione di età fra i pazienti che hanno necessitato un aumento di cortisone.

Comorbilità dei pazienti

Le comorbilità riscontrate negli 81 pazienti con IS centrale sono, in ordine di frequenza:

- ipertensione arteriosa: il 33,3% dei pazienti ne è affetto;
- patologie autoimmuni: 11,1%;
- diabete mellito (DM): 7,5%;
- patologia respiratoria cronica (BPCO): 7,4%;

-patologie neoplastiche: ben il 56,5% dei pazienti ha segnalato di avere un tumore, sebbene nella maggior parte dei casi si tratti di un adenoma ipofisario o di un tumore della sella che correla con la propria storia di IS centrale. Infatti, solo 2 pazienti (2,5%) sono affetti da neoplasia maligna;

-ischemia miocardica acuta (IMA): 2,5%.

Nella tabella 7 vengono riassunte le principali comorbidità indagate.

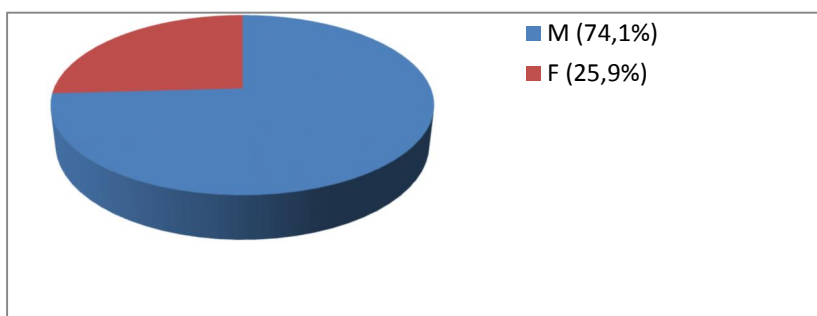
Tabella 7. Distribuzione delle principali comorbidità nei pazienti con IS centrale.

TIPO COMORBILITA'	N. PAZIENTI E %
Ipertensione	27 (33,3%)
Autoimmunità	9 (11,1%)
DM	6 (7,4%)
BPCO	6 (7,4%)
Tumore invasivo	2 (2,5%)
IMA	2 (2,5%)

Dall'analisi statistica non sono state riscontrate differenze statisticamente significative di genere nelle varie comorbidità ($p > 0,005$), eccetto che per l'ipertensione arteriosa ($p = 0,020$).

Infatti, come riportato sul grafico 7, su 27 pazienti ipertesi, 20 sono di sesso maschile e 7 sono di sesso femminile.

Grafico 7. Stratificazione dell'ipertensione arteriosa secondo il genere.



Non sono inoltre state riscontrate differenze statisticamente significative di età media nei pazienti iposurrenali con comorbidità rispetto ai soggetti iposurrenali privi di comorbidità ($p > 0,005$), eccetto che per gli ipertesi ($p = 0,003$), che risultano essere significativamente più anziani dei non ipertesi. Infatti, l'età media degli ipertesi è risultata di 66 ± 11 anni, mentre quella dei non ipertesi di 55 ± 18 anni.

Per quanto riguarda la dose di terapia sostitutiva GC, non sono emerse dall'analisi statistica differenze significative fra le categorie di pazienti comorbidi e i pazienti iposurrenali privi di comorbidità ($p > 0,005$).

Parametri antropometrici

Sono stati raccolti i principali parametri antropometrici (altezza, peso e BMI). Nella tabella 8 ne vengono riportati i valori medi.

Tabella 8. Altezza, peso e BMI dei pazienti con IS centrale.

ALTEZZA MEDIA (cm)	PESO MEDIO (Kg)	BMI medio (Kg/m ²)
168,2 ± 8,9 (150,0-186,0)	75,9 ± 18,2 (44,0-140,0)	26,6 ± 4,8 (19,0-41,8)

Dall'analisi statistica non sono risultate correlazioni significative fra peso e dose di steroide assunta, così come per il BMI ($p>0,005$).

È emersa una differenza statisticamente significativa fra soggetti ipertesi e non ipertesi per il peso/BMI ($p=0,034$ e $p=0,030$ rispettivamente). Infatti, i soggetti ipertesi risultano avere un peso/BMI maggiore: peso medio di $82,2 \pm 20,6$ kg rispetto al valore medio di $72,7 \pm 16,1$ kg dei non ipertesi e BMI medio di $28,2 \pm 5,2$ kg/m² rispetto al valore medio di $25,7 \pm 4,2$ kg/m² dei non ipertesi.

La distribuzione di peso e BMI è invece risultata la stessa tra i pazienti con le altre categorie di comorbidità e i soggetti privi di esse ($p>0,005$).

PROTOCOLLO CORTICOVID

Punteggio CORTICOVID

Il valore medio di punteggio CORTICOVID è risultato di $17,7 \pm 4,5$; la moda è risultata di 19, essendo il punteggio totale riportato da 10 pazienti (12,3%). Nella tabella 9 sono riportati i dettagli del punteggio CORTICOVID in termini di frequenza e percentuali.

I punteggi delle singole domande facenti parte del punteggio CORTICOVID è riportato nelle tabelle 10 e 11.

Tabella 9. Distribuzione dei punteggi CORTICOVID secondo frequenza e percentuale.

PUNTEGGIO CORTICOVID	FREQUENZA (N. PAZIENTI)	% SUL CAMPIONE TOTALE
5	1	1,2%
6	1	1,2%
8	1	1,2%
9	2	2,5%
11	3	3,7%
12	2	2,5%
13	7	8,6%
15	4	4,9%
16	7	8,6%
17	7	8,6%
18	6	7,4%
19	10	12,3%
20	8	9,9%
21	4	4,9%
22	6	7,4%
23	5	6,2%
24	4	4,9%
25	3	3,7%

Tabella 10. Valori medi dei punteggi nei singoli items del punteggio CORTICOVID.

COVID PREOCCUPAZIONE GENERALE	COVID PREOCCUPAZIONE IS	COVID PREOCCUPAZIONE LAVORO	COVID PREOCCUPAZIONE ECONOMIA	COVID PREOCCUPAZIONE SOCIALE
3,9 ± 1,1	3,7 ± 1,2	2,5 ± 1,6	3,8 ± 1,2	3,9 ± 1,1

Tabella 11. Moda dei singoli items del punteggio CORTICOVID. Fra parentesi il numero di risposte ottenute per il punteggio individuato quale moda e la percentuale sul campione totale.

COVID PREOCCUPAZIONE GENERALE	COVID PREOCCUPAZIONE IS	COVID PREOCCUPAZIONE LAVORO	COVID PREOCCUPAZIONE ECONOMIA	COVID PREOCCUPAZIONE SOCIALE
5 (30; 37%)	5 (27; 33,3%)	1 (39; 48,1%)	4 (29; 35,8%)	4 (30; 37%)

Dall'analisi statistica non emergono correlazioni statisticamente significative tra genere e singole risposte né tra genere e punteggio CORTICOVID ($p > 0,005$).

È stata invece riscontrata una correlazione statisticamente significativa ($p = 0,043$), seppur debole e inversa ($P = -0,226$; $Rho = -0,236$), tra età dei pazienti e punteggio CORTICOVID. Non sono risultate correlazioni statisticamente significative tra pazienti di età differenti nelle risposte inerenti la preoccupazione generale per il COVID e l'IS relata al COVID ($p > 0,005$). È stata invece riscontrata una correlazione negativa statisticamente significativa ($p = 0,001$) e di grado moderato ($P = -0,370$; $Rho = -0,385$) fra età e i diversi gradi di preoccupazione per il futuro lavorativo COVID-relato. Allo stesso modo è risultata una correlazione negativa statisticamente significativa ($p = 0,018$) di grado debole ($P = -0,262$; $Rho = -0,286$). Infine, non vi sono correlazioni statisticamente significative fra pazienti di età differenti nelle risposte inerenti la preoccupazione sociale COVID-relata ($p > 0,005$).

La distribuzione di età è la stessa tra le categorie CORTICOVID, preoccupazione generale COVID-relata, preoccupazione per IS COVID-relata, preoccupazione per i risvolti economici e preoccupazione per i risvolti sociali COVID-relati ($p > 0,005$). Tuttavia, si è evidenziata una differenza statisticamente significativa ($p = 0,000$) in termini di età tra i diversi gradi di preoccupazione per il lavoro.

Non sono state riscontrate correlazioni statisticamente significative fra provincia di residenza e grado di preoccupazione totale CORTICOVID ($p>0,005$) né fra provincia e grado di preoccupazione nelle singole risposte ($p>0,005$); lo stesso è valso per la regione di residenza ($p>0,005$).

Non vi erano differenze statisticamente significative nelle risposte alle domande tra i pazienti che hanno aumentato il dosaggio di cortisone e i soggetti che non lo hanno fatto ($p>0,005$). Allo stesso modo non sono emerse correlazioni statisticamente significative tra la dose di steroide assunta e le risposte alle domande, quindi il grado di preoccupazione ($p>0,005$).

Infatti, la distribuzione della dose di cortisone è risultata la stessa tra diverse categorie di preoccupazione ($p>0,005$).

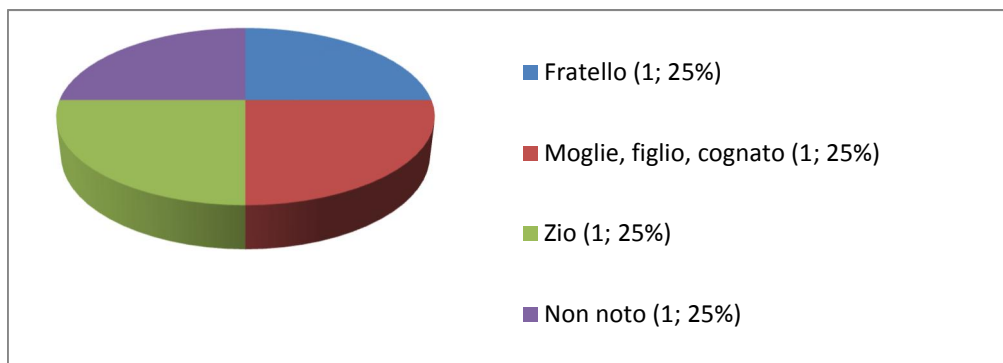
Crisi surrenalica

Degli 81 pazienti con IS centrale, nessuno ha manifestato una crisi surrenalica negli ultimi mesi o ha dovuto ricorrere a un accesso in pronto soccorso.

COVID-19

Nessun paziente ha contratto l'infezione da SARS-CoV-2, tuttavia 4 soggetti (il 4,9%) hanno risposto di avere familiari affetti da COVID-19 e 19 soggetti (23,5%) di avere amici e/o colleghi affetti. In un caso, si è verificato un vero e proprio cluster familiare. Nel grafico 8 viene riportata la distribuzione dettagliata dei gradi di parentela.

Grafico 8. Distribuzione dei gradi di parentela dei familiari affetti da COVID-19. Fra parentesi sono riportate la frequenza (n. di parenti coinvolti) e la percentuale.



Aspetto lavorativo

Nella tabella 12 sono riportate le principali professioni svolte dagli 81 pazienti con IS centrale.

La pandemia da COVID-19 ha determinato una modifica dello svolgimento del lavoro per 28 pazienti (34,6%). La tipologia di modifica, con le rispettive frequenze e percentuali, è riportata nella tabella 13.

Tabella 12. Professioni dei pazienti con IS centrale. Si riportano la frequenza (n. di pazienti che svolgono una determinata professione) e il valore percentuale.

PROFESSIONE	FREQUENZA (N. PAZIENTI)	% SUL CAMPIONE TOTALE
Pensionato	36	44,4%
Disoccupato	9	11,1%
Impiegato	7	8,6%
Attività commerciale	6	7,4%
Libero professionista	4	4,9%
Istruzione	3	3,7%

Casalinga	3	3,7%
Operaio	3	3,7%
Artigiano	2	2,5%
Ristorazione	2	2,5%
Sanitario	2	2,5%
Studente	2	2,5%
Trasporti	1	1,2%
Forze dell'ordine	1	1,2%

Tabella 13. Tipologia di modifica del lavoro COVID-relata per 28 pazienti con IS centrale. Si riportano la frequenza (n. di pazienti che hanno subito una determinata modifica) e il valore percentuale.

TIPOLOGIA DI MODIFICA	FREQUENZA (N. PAZIENTI)	% SUL CAMPIONE TOTALE
Cassa integrazione	6	21,4%
Lavoro agile	6	21,4%
Misure contenitive	5	17,9%
Sospensione	5	17,9%
Didattica online	3	10,7%
Permesso	1	3,6%
Non specificato	1	3,6%

Sono state riscontrate differenze statisticamente significative ($p=0,000$) nel grado di preoccupazione per il futuro lavorativo fra chi ha dovuto subire modifiche dell'aspetto lavorativo e chi no, tuttavia non nelle altre risposte ($p>0,005$) né nel grado di preoccupazione totale ($p>0,005$).

Scelta degli hashtag

Sono stati proposti 5 hashtag inerenti la pandemia di COVID-19:

- “teniamo duro”;
- “andrà tutto bene”;
- “io resto a casa”;
- “distanti ma uniti”;
- “l'Italia non si ferma”.

La distribuzione delle risposte in termini di frequenza e percentuale viene riportata nella tabella 14.

Tabella 14. Scelta degli hashtag inerenti la pandemia di COVID-19 da parte dei pazienti con IS surrenalica. Sono riportate la frequenza (n. di scelte) e la percentuale.

HASHTAG	FREQUENZA (N. DI PAZIENTI)	% SUL CAMPIONE TOTALE
Io resto a casa	31	38,3%
Teniamo duro	24	29,6%
Distanti ma uniti	14	17,3%
Andrà tutto bene	9	11,1%
L'Italia non si ferma	3	3,7%

Non si sono riscontrate differenze statisticamente significative fra gli hashtag scelti in base al grado di preoccupazione ($p > 0,005$). Tuttavia si è visto un certo trend nella preoccupazione per i risvolti economici ($p = 0,065$) e per i risvolti sociali ($p = 0,054$). In entrambi i casi gli hashtag “teniamo duro” e “restiamo a casa” correlavano di più con punteggi medio-alti di preoccupazione economica e sociale.

La distribuzione di genere è risultata la stessa tra le categorie di hashtag scelto ($p>0,005$). Anche la distribuzione di età, così come quella della dose di steroide, è risultata la stessa tra le varie categorie di hashtag scelto ($p>0,005$).

Infine, non si sono riscontrate differenze statisticamente significative fra gli hashtag scelti in base alla modifica della professione COVID-relata ($p>0,005$).

Correlazioni fra i singoli punteggi e il punteggio CORTICOVID

Sono state analizzate le correlazioni fra il punteggio di ogni singola preoccupazione con il punteggio totale del questionario, per poi fare anche una stratificazione di genere.

È emersa una forte correlazione diretta ($P=0,751$) statisticamente significativa ($p=0,000$) tra il grado di preoccupazione generale e il grado di preoccupazione totale, così come fra il grado di preoccupazione COVID-relata per l'IS e il grado di preoccupazione totale ($p=0,000$; $P=0,751$). È diretta e moderata ($p=0,000$; $P=0,613$) la correlazione fra il grado di preoccupazione per il futuro lavorativo ($p=0,000$; $P=0,613$) e il grado di preoccupazione totale, mentre diretta e forte ($P=0,000$; $P=0,809$) è la correlazione fra grado di preoccupazione per il futuro economico e il grado di preoccupazione totale. Infine, anche il grado di preoccupazione per le ripercussioni sociali ha una correlazione diretta e forte con il grado di preoccupazione totale ($p=0,000$; $P=0,711$).

Nei grafici 9-12 vengono rappresentate le correlazioni forti riscontrate.

Grafico 9. Correlazione fra preoccupazione generale e preoccupazione totale. 0=M; 1=F.

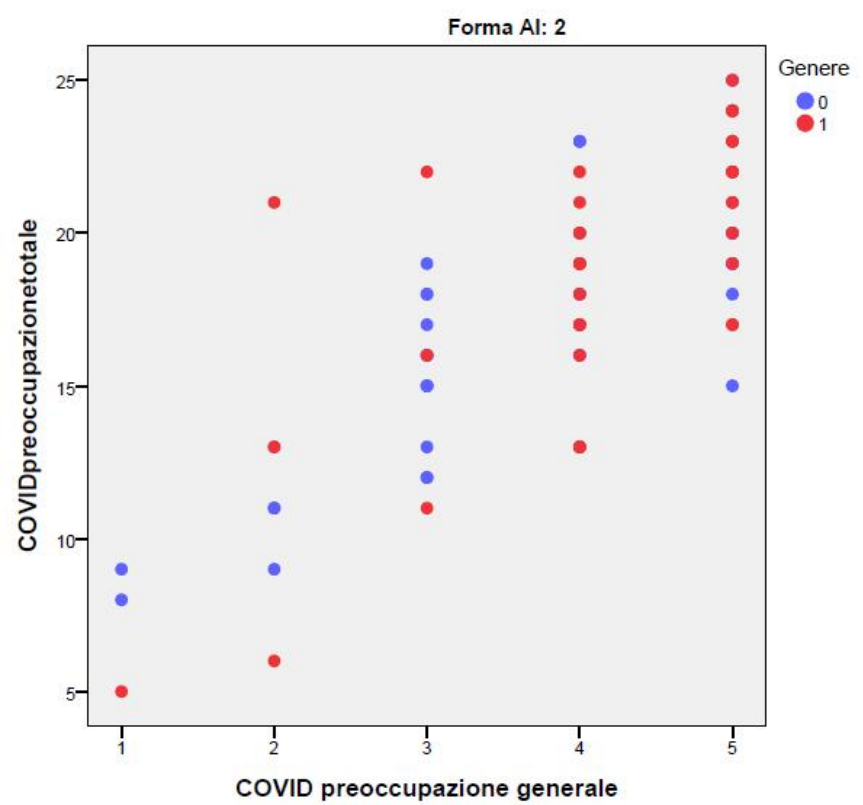


Grafico 10. Correlazione fra preoccupazione per IS e preoccupazione totale. 0=M; 1=F.

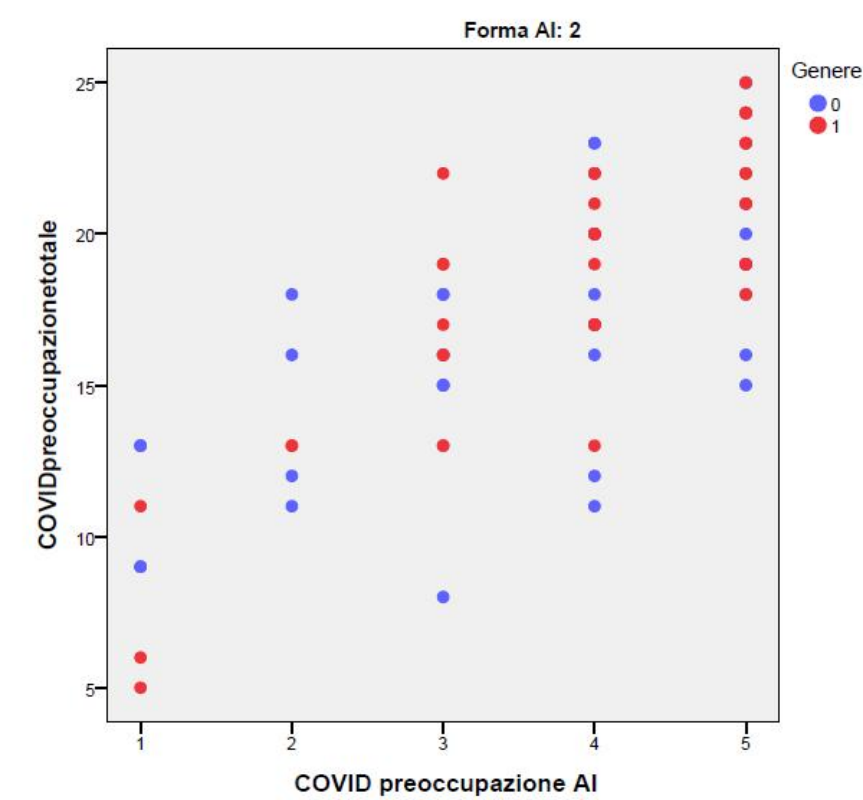


Grafico 11. Correlazione fra preoccupazione per i risvolti economici e preoccupazione totale. 0=M; 1=F.

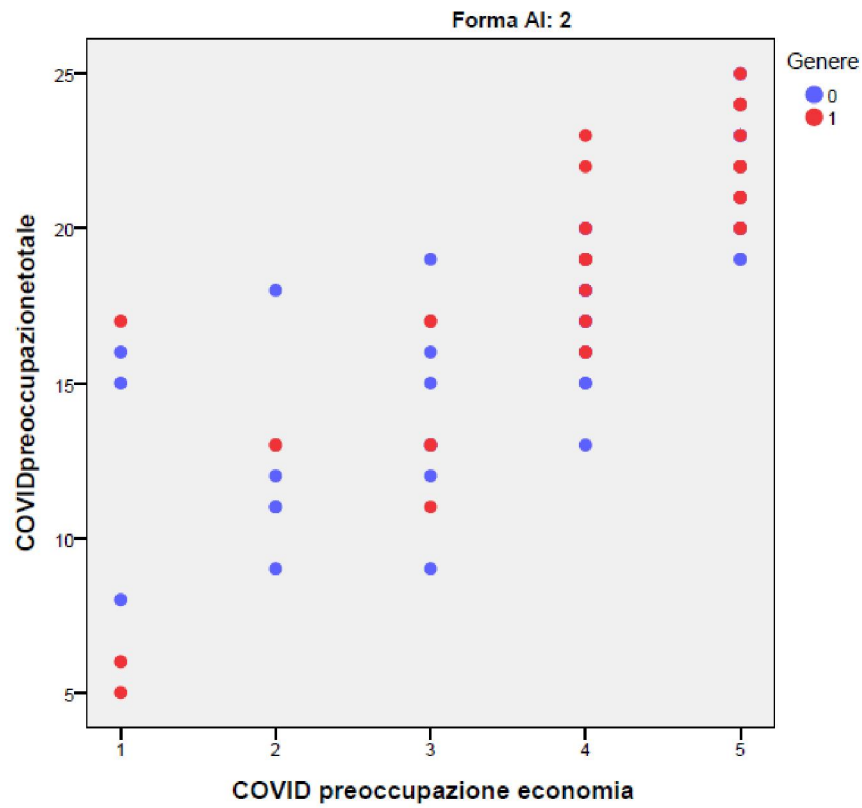
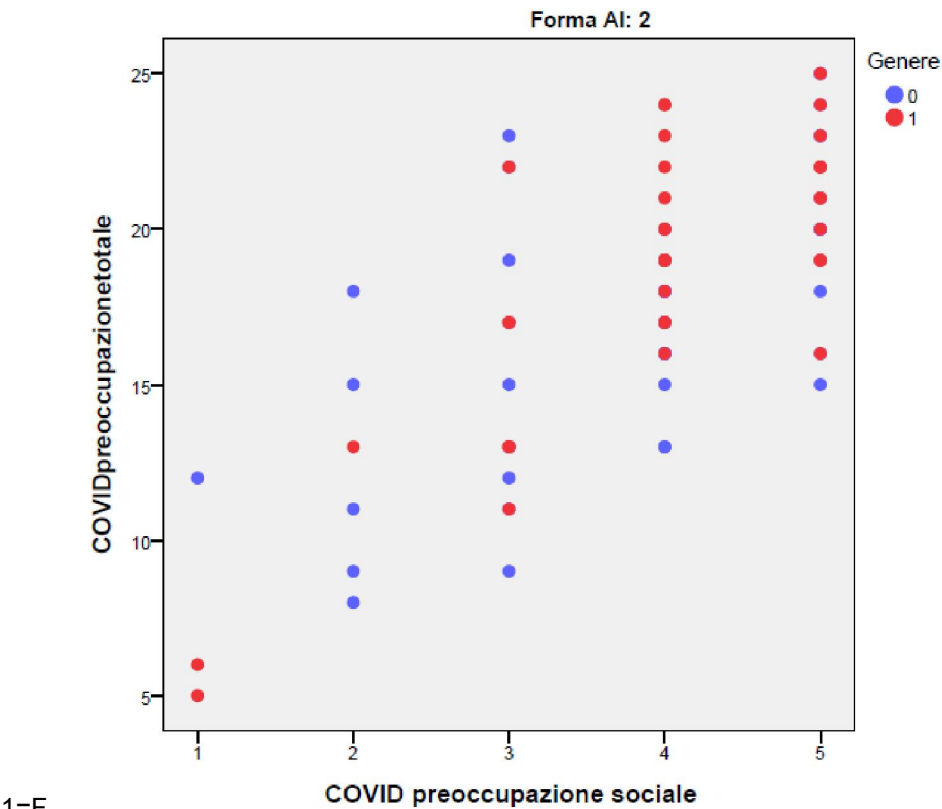


Grafico 12. Correlazione fra la preoccupazione per i risvolti sociali e la preoccupazione totale. 0=M; 1=F.



1=F.

Studio delle differenze nelle risposte per comorbidità

Sono state analizzate eventuali differenze nei punteggi –sia delle singole preoccupazioni che della preoccupazione totale- per la presenza di comorbidità. Analizzando ognuna delle comorbidità prese in esame, sono stati ottenuti i seguenti risultati:

-DM: non si sono riscontrate differenze statisticamente significative nei punteggi specifici e CORTICOVID ($p > 0,005$);

-ipertensione arteriosa: sono state riscontrate differenze statisticamente significative nei punteggi specifici inerenti la preoccupazione generale ($p = 0,016$) e la preoccupazione per il futuro lavorativo ($p = 0,006$). Al limite della significatività la differenza nella preoccupazione per i risvolti sociali ($p = 0,059$). Non vi sono invece differenze statisticamente significative nella preoccupazione specifica per l'IS né per la preoccupazione totale ($p > 0,005$);

-IMA: non si sono riscontrate differenze statisticamente significative nei punteggi specifici e CORTICOVID ($p > 0,005$);

-BPCO: non si sono riscontrate differenze statisticamente significative nei punteggi specifici e CORTICOVID ($p > 0,005$);

-patologia neoplastica: non si sono riscontrate differenze statisticamente significative nei punteggi specifici e CORTICOVID ($p > 0,005$);

-patologie autoimmuni: sono state riscontrate differenze statisticamente significative nei punteggi specifici inerenti la preoccupazione generale ($p = 0,036$) e la preoccupazione per l'IS ($p = 0,008$). Al limite della significatività è risultata la differenza nel punteggio specifico inerente la preoccupazione per i risvolti sociali ($p = 0,010$), mentre globalmente si è riscontrata una differenza statisticamente significativa nel punteggio CORTICOVID ($p = 0,034$).

VALUTAZIONE AddiQoL-30

A fronte degli 81 pazienti con IS centrale, il punteggio totale medio del questionario AddiQoL-30 è risultato di $130,5 \pm 25,2$ (40-178), con una moda di 136, che è il punteggio espresso da 4 pazienti (4,9%). Nella tabella 15 vengono riportate la frequenza e la percentuale sul totale dei pazienti del punteggio totale AddiQoL-30.

Tabella 15. Distribuzione dei punteggi totali AddiQoL-30 secondo frequenza e percentuale nei pazienti con IS centrale.

TOTALE PUNTI AddiQoL-30	FREQUENZA (N. PAZIENTI)	% SUL CAMPIONE TOTALE
40	1	1,2%
73	1	1,2%
78	1	1,2%
82	1	1,2%
94	1	1,2%
96	1	1,2%
100	1	1,2%
101	1	1,2%
103	2	2,5%
104	1	1,2%
105	1	1,2%
108	2	2,5%
109	1	1,2%
110	2	2,5%
111	1	1,2%
112	1	1,2%
114	1	1,2%

117	3	3,7%
118	1	1,2%
119	1	1,2%
120	1	1,2%
121	2	2,5%
122	3	3,7%
124	2	2,5%
127	3	3,7%
128	3	3,7%
130	1	1,2%
131	3	3,7%
134	2	2,5%
136	4	4,9%
138	1	1,2%
139	1	1,2%
141	1	1,2%
142	3	3,7%
143	1	1,2%
144	1	1,2%
145	1	1,2%
150	2	2,5%
151	2	2,5%
152	3	3,7%
153	1	1,2%
154	1	1,2%
155	2	2,5%
159	2	2,5%

162	1	1,2%
164	1	1,2%
165	1	1,2%
166	3	3,7%
169	2	2,5%
174	1	1,2%
178	1	1,2%

Sono poi stati valutati i punteggi medi e la moda delle quattro macro-aree prese in considerazione:

- Fatigue: punteggio medio di $32,6 \pm 8,3$ (9-48); moda di 35, punteggio espresso da 8 pazienti (9,9%);
- Sintomi: punteggio medio di $41,6 \pm 8,5$ (9-54); moda di 43, punteggio espresso da 6 pazienti (7,4%); sempre 6 pazienti (7,4%) hanno ottenuto un punteggio di 46;
- Emozioni: punteggio medio di $34,9 \pm 7,5$ (13-48); moda di 35, punteggio espresso da 10 persone (12,3%);
- Miscellanea: punteggio medio di $21,4 \pm 4,8$ (9-30); moda di 20, punteggio espresso da 10 persone (12,3%).

Differenze di genere

Si è visto che i punteggi AddiQoL-30 totale e i punteggi specifici delle singole macroaree, eccetto che per la macroarea delle emozioni ($p > 0,005$), non sono gli stessi nel genere maschile e femminile. In particolare, sono state ottenute delle

differenze di genere statisticamente significative per le seguenti categorie di punteggio:

- AddiQoL totale ($p=0,006$): punteggio medio di $137,6 \pm 23,9$ nel sesso maschile e di $121,7 \pm 24,4$ nel sesso femminile;
- Fatigue ($p=0,018$): punteggio medio di $34,7 \pm 8,2$ nel sesso maschile e di $30,0 \pm 9,1$ nel sesso femminile;
- Sintomi ($p=0,001$): punteggio medio di $44,4 \pm 6,7$ nel sesso maschile e di $38,0 \pm 9,1$ nel sesso femminile;
- Miscellanea ($p=0,031$): punteggio medio di $22,4 \pm 4,9$ nel sesso maschile e $20,2 \pm 4,5$ nel sesso femminile.

Distribuzione di età

Dall'analisi statistica è emerso che la distribuzione di età è la stessa sia per la categoria AddiQoL-30 totale ($p>0,005$) che per le singole macroaree ($p>0,005$).

Distribuzione della dose di steroide

La distribuzione della dose di cortisone è la stessa sia per la categoria AddiQoL-30 totale ($p>0,005$) che per le singole macroaree ($p>0,005$).

Correlazioni fra AddiQoL totale e singole macroaree

Sono state analizzate le eventuali correlazioni fra punteggio AddiQoL totale e punteggi nelle singole macroaree, ottenendo i seguenti risultati:

- correlazione diretta statisticamente significativa ($p=0,000$) di grado forte ($P=0,464$) tra le categorie AddiQoL fatigue e AddiQoL totale;
- correlazione diretta statisticamente significativa ($p=0,000$) di grado forte ($P=0,877$) tra le categorie AddiQoL sintomi e AddiQoL totale;
- correlazione diretta statisticamente significativa ($p=0,000$) di grado forte ($P=0,847$) tra le categorie AddiQoL emozioni e AddiQoL totale;
- correlazione diretta statisticamente significativa ($p=0,000$) di grado forte ($P=0,813$) tra le categorie AddiQoL miscellanea e AddiQoL totale.

Correlazioni fra punteggio CORTICOVID e AddiQoL totale

Sono state analizzate eventuali correlazioni statisticamente significative fra punteggio CORTICOVID e AddiQoL totale:

- correlazione inversa di grado moderato ($P= -0,415$) statisticamente significativa ($p=0,000$) fra punteggio CORTICOVID e AddiQoL totale;
- correlazione inversa di grado moderato ($P= -0,325$) di significatività statistica ($p=0,003$) fra preoccupazione generale COVID-19 relata e AddiQoL totale;
- correlazione inversa di grado moderato ($P= -0,366$) di significatività statistica ($p=0,001$) fra preoccupazione per IS COVID-19 relata e AddiQoL totale;
- correlazione inversa di grado debole ($P= -0,289$) statisticamente significativa ($p=0,009$) fra preoccupazione per l'economia COVID-19 relata e AddiQoL totale;
- correlazione inversa di grado moderato ($P= -0,339$) statisticamente significativa ($p=0,002$) fra preoccupazione per i risvolti sociali COVID-19 relata e AddiQoL totale;
- tendenza alla significatività statistica ($p=0,057$) per una correlazione inversa di grado debole ($P= -0,213$) fra preoccupazione per il lavoro COVID-19 relata e AddiQoL totale.

Correlazioni fra categorie CORTICOVID e macroaree AddiQoL

Sono state indagate eventuali correlazioni statisticamente significative fra le singole categorie di preoccupazione COVID-relata e le singole macroaree AddiQoL.

Per la preoccupazione generale, si sono evidenziati i seguenti risultati:

- correlazione inversa di grado moderato ($P = -0,323$) statisticamente significativa ($p = 0,003$) con la macroarea dei sintomi;
- correlazione inversa di grado moderato ($P = -0,303$) statisticamente significativa ($p = 0,006$) con la macroarea delle emozioni;
- correlazione inversa di grado moderato ($P = -0,344$) statisticamente significativa ($p = 0,002$) con la macroarea miscellanea;
- nessuna correlazione statisticamente significativa con la macroarea fatigue ($p > 0,005$).

Riguardo alla preoccupazione COVID-relata per l'IS, sono stati ottenuti i seguenti risultati:

- correlazione inversa di grado debole ($P = -0,274$) ma statisticamente significativa ($p = 0,013$) con la macroarea fatigue;
- correlazione inversa di grado moderato ($P = -0,334$) statisticamente significativa ($p = 0,002$) con la macroarea dei sintomi;
- correlazione inversa di grado debole ($P = -0,266$) ma statisticamente significativa ($p = 0,016$) con la macroarea delle emozioni;
- correlazione inversa di grado moderato ($P = -0,447$) statisticamente significativa ($p = 0,000$) con la macroarea miscellanea.

Riguardo alla preoccupazione COVID-relata per il futuro lavorativo, sono stati ottenuti i seguenti risultati:

- correlazione inversa di grado debole ($P = -0,241$) ma statisticamente significativa ($p = 0,030$) con la macroarea dei sintomi;

-tendenza alla significatività ($p= 0,057$) per una correlazione inversa di grado debole ($P= -0,213$) con la macroarea miscellanea;

-nessuna correlazione statisticamente significativa con la macroarea fatigue ($p>0,005$) né con quella delle emozioni ($p>0,005$).

Per la preoccupazione COVID-relata riguardo l'economia, sono stati ottenuti i seguenti risultati:

-correlazione inversa di grado moderato ($P= -0,342$) statisticamente significativa ($p=0,002$) con la macroarea dei sintomi;

-correlazione inversa di grado debole ($P= -0,287$) ma statisticamente significativa ($p=0,009$) con la macroarea miscellanea;

-tendenza alla significatività statistica ($p=0,069$) nella correlazione inversa con la macroarea fatigue ($P= -0,203$);

-nessuna correlazione statisticamente significativa con la macroarea delle emozioni ($p>0,005$).

Infine, per la preoccupazione COVID-relata riguardo le ripercussioni sociali, sono stati ottenuti i seguenti risultati:

-correlazione inversa di grado debole ($P= -0,252$) ma statisticamente significativa ($p=0,023$) con la macroarea fatigue;

-correlazione inversa di grado moderato ($P= -0,374$) statisticamente significativa ($p=0,001$) con la macroarea dei sintomi;

-correlazione inversa di grado debole ($P= -0,201$) ma statisticamente significativa ($p=0,072$) con la macroarea delle emozioni;

-correlazione inversa di grado moderato ($P= -0,374$) statisticamente significativa ($p=0,001$) con la macroarea miscellanea.

Scelta dell'hashtag

Dall'analisi statistica non emergono inoltre differenze nella scelta dell'hashtag in base al punteggio AddiQoL totale ($p>0,005$) né in base al punteggio delle singole macroaree ($p>0,005$).

Differenze AddiQoL totale e macroaree in base alle comorbidità

Sono infine state ricercate eventuali differenze nel punteggio AddiQoL totale e nei punteggi delle singole macroaree sulla base della presenza delle comorbidità, ottenendo i risultati sottoelencati.

-Nei soggetti con DM è risultata una differenza statisticamente significativa ($p=0,046$) nella macroarea miscellanea, dove hanno riportato un punteggio medio di $17,2 \pm 5,3$ rispetto ai soggetti non diabetici (punteggio medio di $21,7 \pm 4,7$). Nella macroarea delle emozioni è risultata una differenza con tendenza alla significatività ($p=0,064$), con un punteggio medio di $29,0 \pm 8,5$ nei soggetti diabetici, rispetto al valore di $35,4 \pm 7,2$ dei soggetti non diabetici. Non sono state evidenziate differenze significative nei punteggi delle altre macroaree ($p>0,005$) o nel punteggio totale AddiQoL ($p>0,005$).

-Nei soggetti ipertesi è risultata una differenza statisticamente significativa ($p=0,046$) nella macroarea delle emozioni, dove hanno riportato un punteggio medio di $32,7 \pm 7,1$ rispetto ai soggetti non ipertesi (punteggio medio di $36,1 \pm 7,5$). Non sono state evidenziate differenze significative nei punteggi delle altre macroaree ($p>0,005$) o nel punteggio totale AddiQoL ($p>0,005$).

-Nei soggetti con pregressa IMA non sono state riscontrate differenze statisticamente significative né sul punteggio AddiQoL totale ($p>0,005$) né sui punteggi delle singole macroaree ($p>0,005$).

-Per i soggetti con BPCO non sono state riscontrate differenze statisticamente significative né sul punteggio AddiQoL totale ($p>0,005$) né sui punteggi delle singole macroaree ($p>0,005$).

-Per i soggetti con patologia neoplastica non sono state riscontrate differenze statisticamente significative né sul punteggio AddiQoL totale ($p>0,005$) né sui punteggi delle singole macroaree ($p>0,005$).

-Per i soggetti con patologie autoimmunitarie, si è riscontrata una differenza statisticamente significativa ($p=0,009$) nel punteggio della macroarea miscellanea ($17,4 \pm 4,0$) rispetto ai soggetti privi di tale comorbidità (punteggio medio $21,9 \pm 4,7$). Tendente alla significatività statistica ($=0,056$) è risultata la differenza di punteggio ($27,7 \pm 7,1$) nella macroarea fatigue rispetto ai soggetti privi di comorbidità (punteggio medio di $33,2 \pm 8,3$). Anche la differenza fra i punteggi AddiQoL totali ($116,1 \pm 16,5$ con comorbidità rispetto a $132,3 \pm 25,6$ senza comorbidità) è risultata tendente alla significatività statistica ($p=0,069$). Non sono state evidenziate differenze significative nei punteggi delle altre macroaree ($p>0,005$) o nel punteggio totale AddiQoL ($p>0,005$).

Confronto mediana AddiQoL-30 con la letteratura

È stato effettuato, sia per il genere maschile che per il genere femminile, un confronto dei valori mediani di punteggio AddiQoL-30 ottenuti in questo studio con quelli ottenuti in letteratura.^[142]

Il punteggio AddiQoL-30 mediano ottenuto da Øksnes et al. era di 50 nel sesso maschile e 40 nel sesso femminile, che differisce da quello ottenuto in questo studio ($p=0,000$ in entrambi i casi), dove il valore mediano ottenuto è di 141 nel sesso maschile e di 124 nel sesso femminile.

VALUTAZIONE SF-36

Punteggio medio

A fronte di 81 pazienti con IS centrale, sono di seguito riportati i punteggi medi e la moda per le varie macroaree del questionario SF-36:

1. funzionalità fisica: $74,7 \pm 26,3\%$, con una moda del 95% (punteggio espresso da 19 pazienti, il 23,5% del totale);
2. limitazione dei ruoli dovuta a problemi di salute fisica: $32,7 \pm 40,8\%$, con una moda dello 0% (punteggio espresso da 41 pazienti, il 50,6% del totale);
3. limitazione dei ruoli dovuta a problemi personali o emotivi: $33,3 \pm 43,1\%$, con una moda dello 0% (punteggio espresso da 47 pazienti, il 58% del totale);
4. energia/fatigue: $59,3 \pm 21,6\%$, con una moda del 50% (punteggio espresso da 16 pazienti, il 19,8% del totale);
5. benessere emotivo: $67,6 \pm 19,8\%$, con una moda del 72% (punteggio espresso da 9 pazienti, l'11,1% del totale);
6. funzionalità sociale: $66,7 \pm 24,2\%$, con una moda del 62,5% (punteggio espresso da 17 pazienti, il 21% del totale);
7. dolore fisico: $71,8 \pm 26,3\%$, con una moda del 100% (punteggio espresso da 25 pazienti, il 30,9% del totale);
8. percezione della salute generale: $56,2 \pm 22,2$, con una moda del 40% (punteggio espresso da 9 pazienti, l'11,1% del totale).

Per il parametro "health change", il punteggio medio è stato di $53,1 \pm 24,7\%$, con una moda del 50% (punteggio espresso da 46 pazienti, il 56,8% del totale).

Differenze di genere

È stata riscontrata una differenza statisticamente significativa ($p=0,013$) di genere fra i punteggi inerenti la funzionalità fisica ($79,6 \pm 25,9$ nel sesso maschile e $68,6 \pm 25,7$ nel sesso femminile), così come una differenza statisticamente significativa ($p=0,032$) di genere fra i punteggi della macroarea energia/fatigue ($64,3 \pm 21,3$ nel sesso maschile e $53,1 \pm 20,6$ nel sesso femminile). Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative di genere fra i punteggi delle altre macroaree ($p>0,005$) né del parametro health change ($p>0,005$).

Differenze e correlazioni in base alla dose di steroide

Statisticamente significativa ($p=0,014$) è la differenza nel punteggio inerente il dolore fisico in base alla dose di steroide così come quella inerente la percezione della salute generale ($p=0,006$). Non sono risultate invece differenze statisticamente significative nei punteggi delle altre macroaree ($p>0,005$) o nell'health change ($p>0,005$) in base al dosaggio di steroide.

È emersa una correlazione statisticamente significativa ($p=0,024$) fra dose di steroide e dolore fisico, di tipo diretto e debole ($P=0,251$). Non sono emerse altre correlazioni statisticamente significative inerenti il dosaggio di steroide ($p>0,005$).

Differenze e correlazioni in base all'età

Non sono emerse differenze statisticamente significative fra i punteggi delle varie macroaree in base all'età ($p>0,005$) né fra i punteggi del parametro health change ($p>0,005$). È emersa tuttavia una correlazione statisticamente significativa ($p=0,024$), inversa e debole ($P= -0,251$) fra età e punteggio riguardante la funzionalità fisica.

Correlazioni fra i singoli punteggi

Sono state analizzate le correlazioni fra i punteggi delle singole macroaree fra di loro. I risultati vengono di seguito riportati.

1. Funzionalità fisica

Sono emerse correlazioni statisticamente significative fra il punteggio della funzionalità fisica e quello delle seguenti macroaree:

- limitazione dei ruoli dovuta a problemi di salute fisica ($p=0,000$): correlazione diretta di grado moderato ($P=0,543$);
- energia/fatigue ($p=0,000$): correlazione diretta di grado moderato ($P=0,552$);
- benessere emotivo ($p=0,000$): correlazione diretta di grado moderato ($P=0,395$);
- funzionalità sociale ($p=0,011$): correlazione diretta di grado debole ($P=0,281$);
- dolore fisico ($p=0,000$): correlazione diretta di grado moderato ($P=0,583$);
- percezione della salute generale ($p=0,000$): correlazione diretta di grado moderato ($P=0,516$);
- health change ($p=0,039$): correlazione diretta di grado debole ($P=0,229$).

Non è invece emersa una correlazione statisticamente significativa fra funzionalità fisica e limitazione dei ruoli dovuta a problemi personali o emotivi ($p>0,005$).

2. Limitazione dei ruoli dovuta a problematiche di salute fisica

Sono emerse correlazioni statisticamente significative fra il punteggio inerente la limitazione dei ruoli dovuta a problemi di salute fisica e il punteggio delle seguenti macroaree:

- limitazione dei ruoli dovuta a problemi personali o emotivi ($p=0,002$): correlazione diretta di grado moderato ($P=0,343$);
- energia/fatigue ($p=0,000$): correlazione inversa di grado moderato ($-0,494$);

- benessere emotivo ($p=0,000$): correlazione inversa di grado moderato ($P= -0,449$);
- funzionalità sociale ($p=0,013$): correlazione inversa di grado debole ($P= -0,274$);
- dolore ($p=0,000$): correlazione inversa di grado moderato ($P= -0,472$);
- percezione della salute generale ($p=0,000$): correlazione inversa di grado moderato ($P= -0,501$).

Non è invece emersa una correlazione statisticamente significativa fra punteggio inerente la limitazione dei ruoli dovuta a problemi di salute fisica e punteggio dell'health change ($p>0,005$).

3. Limitazione dei ruoli dovuta a problemi personali o emotivi

Sono emerse correlazioni statisticamente significative fra il punteggio inerente la limitazione dei ruoli dovuta a problemi personali o emotivi e il punteggio delle seguenti macroaree:

- energia/fatigue ($p=0,001$): correlazione inversa di grado moderato ($P= -0,362$);
- benessere emotivo ($p=0,000$): correlazione inversa di grado moderato ($P= -0,475$);
- funzionalità sociale ($p=0,000$): correlazione inversa di grado moderato ($P= -0,449$);
- dolore fisico: la correlazione è al limite della significatività statistica ($p=0,051$), inversa e di grado debole ($P= -0,218$);
- percezione della salute generale ($p=0,001$): correlazione inversa di grado moderato ($P= -0,351$).

Non è invece emersa una correlazione statisticamente significativa fra punteggio inerente la limitazione dei ruoli dovuta a problemi personali o emotivi e punteggio dell'health change ($p>0,005$) .

4. Energia/fatigue

Sono emerse correlazioni statisticamente significative fra il punteggio della macroarea energia/fatigue e il punteggio delle seguenti macroaree:

- benessere emotivo ($p=0,000$): correlazione diretta di grado forte ($P=0,778$);
- funzionalità sociale ($p=0,000$): correlazione diretta di grado moderato ($P=0,426$);
- dolore fisico ($p=0,000$): correlazione diretta di grado moderato ($P=0,653$);
- percezione della salute generale ($p=0,026$): correlazione diretta di grado forte ($P=0,730$).
- health change: correlazione diretta statisticamente significativa ($p=0,026$) e di grado debole ($P=0,247$).

5. Benessere emotivo

Sono emerse correlazioni statisticamente significative fra il punteggio del benessere emotivo e il punteggio delle seguenti macroaree:

- funzionalità sociale ($p=0,000$): correlazione diretta e di grado moderato ($P=0,528$);
- dolore fisico ($p=0,000$): correlazione diretta e di grado moderato ($P=0,562$);
- percezione della salute generale ($p=0,000$): correlazione diretta e di grado moderato ($P=0,559$);
- health change ($p=0,040$): correlazione diretta e di grado debole ($P=0,228$).

6. Funzionalità sociale

Sono emerse correlazioni statisticamente significative fra il punteggio della funzionalità sociale e il punteggio delle seguenti macroaree:

- dolore fisico ($p=0,000$): correlazione diretta di grado moderato ($P=0,401$);
- percezione della salute generale ($p=0,031$): correlazione diretta di grado debole ($P=0,239$).

Non è invece emersa una correlazione statisticamente significativa fra punteggio inerente la funzionalità sociale e punteggio dell'health change ($p>0,005$).

7. Dolore fisico

È emersa una correlazione diretta statisticamente significativa ($p=0,000$) di grado moderato ($P=0,546$) fra punteggio inerente il dolore fisico e la percezione di salute generale.

Non è stata invece riscontrata una correlazione statisticamente significativa fra punteggio del dolore fisico e punteggio dell'health change ($p>0,005$).

8. Percezione della salute generale

È emersa una correlazione diretta statisticamente significativa ($p=0,027$) di grado debole ($P=0,246$) fra punteggio della percezione della salute generale e punteggio dell'health change.

Comorbidità

Sono state valutate eventuali differenze nei punteggi delle macroaree di SF-36 fra soggetti con comorbidità e soggetti privi di esse. I risultati sono di seguito riportati.

1. DM

Per il DM, è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa ($p=0,039$) nel punteggio inerente il dolore fisico ($56,2 \pm 25,9$) rispetto ai soggetti non diabetici ($73,4 \pm 25,8$).

Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative per gli altri singoli punteggi ($p>0,005$).

2. Ipertensione arteriosa

Sono state riscontrate differenze statisticamente significative nei seguenti punteggi:

- benessere emotivo ($p=0,014$): il punteggio medio dei soggetti ipertesi è risultato di $61,2 \pm 17,1$ rispetto al valore di $70,8 \pm 20,4$ dei soggetti non ipertesi;
- funzionalità sociale ($p=0,000$): il punteggio medio dei soggetti ipertesi è risultato di $47,2 \pm 29,7$ rispetto al valore di $56,1 \pm 21,6$ dei soggetti non ipertesi.

Non sono state riscontrate altre differenze statisticamente significative nei singoli punteggi dei soggetti ipertesi ($p>0,005$).

3. IMA

Sono state riscontrate differenze statisticamente significative nei seguenti punteggi:

- limitazione dei ruoli dovuta a problemi di salute fisica ($p=0,038$): il punteggio medio dei soggetti con pregressa IMA è risultato di 100,0 rispetto al valore di $31,0 \pm 39,9$ dei soggetti privi di tale comorbidità;
- dolore fisico ($p=0,026$): il punteggio medio dei soggetti con pregressa IMA è risultato di 32,5 rispetto al valore di $72,8 \pm 25,9$ dei soggetti privi di tale comorbidità.

Non sono state riscontrate altre differenze statisticamente significative nei singoli punteggi dei soggetti con pregressa IMA ($p>0,005$).

4. BPCO

Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative nei singoli punteggi SF-36 dei soggetti affetti da malattie respiratorie croniche ($p>0,005$).

5. Patologia neoplastica

Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative nei singoli punteggi dei soggetti con patologia oncologica.

6. Patologie autoimmuni

Sono state riscontrate differenze statisticamente significative nei seguenti punteggi:

-funzionalità fisica ($p=0,018$): il punteggio medio dei soggetti con patologia autoimmune ($52,2 \pm 33$) differisce da quello dei soggetti privi di tale comorbidità ($77,5 \pm 24,1$);

-limitazione dei ruoli dovuti a problemi di salute fisica ($p=0,022$): il punteggio medio dei soggetti con patologia autoimmune ($63,9 \pm 45,3$) differisce da quello dei soggetti privi di tale comorbidità ($28,8 \pm 38,8$);

-dolore fisico ($p=0,014$): il punteggio medio dei soggetti con patologia autoimmune ($51,9 \pm 21,5$) differisce da quello dei pazienti privi di tale comorbidità ($74,2 \pm 25,9$).

Non sono state riscontrate altre differenze statisticamente significative nei singoli punteggi dei pazienti con patologie autoimmuni associate ($p>0,005$).

Correlazioni fra SF-36 e CORTICOVID

Sono state analizzate le eventuali correlazioni fra i punteggi di ogni macroarea SF-36 con ogni categoria di preoccupazione CORTICOVID. Sono stati evidenziati i risultati sottoelencati.

1. Funzionalità fisica e preoccupazioni CORTICOVID

Per la funzionalità fisica, sono state evidenziate correlazioni statisticamente significative con le seguenti categorie di preoccupazione CORTICOVID:

-generale ($p=0,031$): correlazione inversa di grado debole ($Rho= -0,240$);

-IS ($p=0,048$): correlazione inversa di grado debole ($Rho= -0,221$);

-sociale ($p=0,047$): correlazione inversa di grado debole ($Rho= -0,221$).

Non sono risultate correlazioni statisticamente significative fra funzionalità fisica e le altre categorie di preoccupazione CORTICOVID ($p > 0,005$).

2. Limitazione dei ruoli dovuta a problemi di salute fisica

Non sono state evidenziate correlazioni statisticamente significative fra limitazione dei ruoli dovuta a problemi di salute fisica e le varie categorie di preoccupazione CORTICOVID ($p > 0,005$).

3. Limitazione dei ruoli dovuta a problemi personali o emotivi

È stata evidenziata una certa tendenza ($p = 0,070$) alla correlazione diretta, seppur debole ($P = 0,202$) fra limitazione dei ruoli dovuta a problemi personali o emotivi e preoccupazione CORTICOVID per il futuro lavorativo.

Non sono state evidenziate correlazioni statisticamente significative fra limitazione dei ruoli dovuta a problemi personali o emotivi e le altre categorie di preoccupazione CORTICOVID ($p > 0,005$).

4. Energia/fatigue

Per la macroarea energia/fatigue, sono state evidenziate correlazioni statisticamente significative con le seguenti categorie di preoccupazione CORTICOVID:

- totale ($p = 0,006$): correlazione inversa di grado moderato ($Rho = -0,301$);
- generale ($p = 0,010$): correlazione inversa di grado debole ($Rho = -0,285$);
- IS ($p = 0,003$): correlazione inversa di grado moderato ($Rho = -0,322$);
- economia ($p = 0,024$): correlazione inversa di grado debole ($Rho = -0,251$);
- sociale ($p = 0,029$): correlazione inversa di grado debole ($Rho = -0,243$).

Non è stata evidenziata una correlazione statisticamente significativa fra la macroarea energia/fatigue e la categoria di preoccupazione lavorativa CORTICOVID ($p > 0,005$).

5. Benessere emotivo

Per la macroarea benessere emotivo, sono state evidenziate correlazioni statisticamente significative con le seguenti categorie di preoccupazione CORTICOVID:

- totale ($p = 0,001$): correlazione inversa di grado moderato ($Rho = -0,361$);
- generale ($p = 0,001$): correlazione inversa di grado moderato ($Rho = -0,366$);
- IS ($p = 0,005$): correlazione inversa di grado moderato ($Rho = -0,310$);
- economia ($p = 0,016$): correlazione inversa di grado debole ($Rho = -0,266$);
- sociale ($p = 0,032$): correlazione inversa di grado debole ($Rho = -0,238$).

Non è stata evidenziata una correlazione statisticamente significativa fra la macroarea del benessere emotivo e la categoria di preoccupazione lavorativa CORTICOVID ($p > 0,005$).

6. Funzionalità sociale

Non sono state riscontrate correlazioni statisticamente significative fra la macroarea della funzionalità sociale e le categorie di preoccupazione CORTICOVID, fatta eccezione per una correlazione inversa statisticamente significativa ($p = 0,026$) di grado debole ($Rho = -0,247$) fra funzionalità sociale e preoccupazione generale CORTICOVID.

7. Dolore fisico

Per la macroarea del dolore fisico, sono state evidenziate correlazioni statisticamente significative con le seguenti categorie di preoccupazione CORTICOVID:

- totale ($p=0,004$): correlazione inversa di grado moderato ($Rho= -0,315$);
- generale ($p=0,000$): correlazione inversa di grado moderato ($Rho= -0,414$);
- IS ($p=0,003$): correlazione inversa di grado moderato ($Rho= -0,331$);
- economia ($p=0,022$): correlazione inversa di grado debole ($Rho= -0,254$);
- sociale ($p=0,008$): correlazione inversa di grado debole ($Rho= -0,293$).

Non è stata evidenziata una correlazione statisticamente significativa fra la macroarea del dolore fisico e la categoria di preoccupazione lavorativa CORTICOVID ($p>0,005$).

8. Percezione della salute generale

Per la macroarea della percezione della salute generale, sono state evidenziate correlazioni statisticamente significative con le seguenti categorie di preoccupazione CORTICOVID:

- totale ($p=0,001$): correlazione inversa di grado moderato ($Rho= -0,360$);
- generale ($p=0,001$): correlazione inversa di grado moderato ($Rho= -0,358$);
- IS ($p=0,001$): correlazione inversa di grado moderato ($Rho= -0,363$);
- sociale ($p=0,020$): correlazione inversa di grado debole ($Rho= -0,257$);
- economia ($p=0,051$): correlazione inversa di grado debole ($Rho= -0,218$) al limite della significatività.

Health change

Non sono state evidenziate correlazioni statisticamente significative fra health change e le varie categorie di preoccupazione CORTICOVID ($p>0,005$).

Correlazioni fra macroaree SF-36 e AddiQoL totale

Sono state analizzate eventuali correlazioni fra le macroaree SF-36 e il punteggio totale AddiQoL, ottenendo i seguenti risultati:

- correlazione diretta statisticamente significativa ($p=0,000$) di grado moderato ($Rho=0,639$) fra funzionalità fisica SF-36 e punteggio AddiQoL totale;
- correlazione inversa di grado moderato ($Rho= -0,582$) statisticamente significativa ($p= 0,000$) fra limitazione dei ruoli dovuta a problemi di salute fisica SF-36 e punteggio AddiQoL totale;
- correlazione inversa di grado moderato ($Rho= -0,323$) statisticamente significativa ($p=0,003$) fra limitazione dei ruoli dovuta a problemi personali o emotivi SF-36 e punteggio AddiQoL totale;
- correlazione diretta statisticamente significativa ($p=0,000$) di grado forte ($Rho= 0,822$) fra energia/fatigue SF-36 e punteggio AddiQoL totale;
- correlazione diretta statisticamente significativa ($p=0,000$) di grado forte ($Rho=0,752$) fra benessere emotivo SF-36 e punteggio AddiQoL totale;
- correlazione diretta statisticamente significativa ($p=0,008$) di grado debole ($Rho=0,295$) fra funzionalità sociale e punteggio AddiQoL totale;
- correlazione diretta statisticamente significativa ($p=0,000$) di grado moderato ($Rho=0,613$) fra dolore fisico e punteggio AddiQoL totale;
- correlazione diretta statisticamente significativa ($p=0,000$) di grado forte ($Rho=0,748$) fra percezione della salute generale e punteggio AddiQoL totale;
- nessuna correlazione statisticamente significativa fra punteggio health change e AddiQoL totale ($p>0,005$).

Correlazioni fra macroaree AddiQoL e macroaree SF-36

Sono state analizzate le eventuali correlazioni fra singole macroaree AddiQoL e singole macroaree SF-36, ottenendo i risultati di seguito elencati.

1. Fatigue

Per la macroarea fatigue di AddiQoL, sono stati ottenuti i seguenti risultati:

- correlazione diretta statisticamente significativa ($p=0,000$) e moderata ($Rho = 0,658$) con la funzionalità fisica SF-36;
- correlazione inversa statisticamente significativa ($p=0,000$) e moderata ($p= -0,564$) con la limitazione dei ruoli dovuta a problemi di salute fisica SF-36;
- correlazione inversa statisticamente significativa ($p=0,032$) ma debole ($Rho= -0,238$) con la limitazione dei ruoli per problemi personali o emotivi SF-36;
- correlazione diretta statisticamente significativa ($p=0,000$) di grado forte con l'energia/fatigue SF-36;
- correlazione diretta statisticamente significativa ($p=0,000$) e moderata ($Rho= 0,639$) con il benessere emotivo SF-36;
- correlazione diretta statisticamente significativa ($p=0,012$) ma debole ($Rho=0,277$) con la funzionalità sociale SF-36;
- correlazione diretta statisticamente significativa ($p=0,000$) e moderata ($Rho=0,568$) con il dolore fisico SF-36;
- correlazione diretta statisticamente significativa ($p=0,000$) e forte ($Rho=0,711$) con la percezione della salute generale SF-36;
- correlazione diretta statisticamente significativa ($p=0,016$) ma debole ($R=0,267$) con l'health change SF-36.

2. Sintomi

Per la macroarea dei sintomi AddiQoL, sono stati ottenuti i seguenti risultati:

- correlazione diretta statisticamente significativa ($p=0,000$) e moderata ($Rho=0,654$) con la funzionalità fisica SF-36;
- correlazione inversa statisticamente significativa ($p=0,000$) e moderata ($Rho= -0,551$) con la limitazione dei ruoli dovuta a problemi di salute fisica;
- correlazione inversa statisticamente significativa ($p=0,049$) ma debole ($Rho= -0,220$) con la limitazione dei ruoli dovuta a problemi personali o emotivi;
- correlazione diretta statisticamente significativa ($p=0,000$) e forte ($Rho= 0,701$) con l'energia/fatigue SF-36;
- correlazione inversa statisticamente significativa ($p=0,000$) e moderata ($Rho= -0,542$) con il benessere emotivo SF-36;
- nessuna correlazione statisticamente significativa con la funzionalità sociale SF-36 ($p>0,005$);
- correlazione diretta statisticamente significativa ($p=0,000$) di grado moderato ($Rho=0,548$) con il dolore fisico SF-36;
- correlazione diretta statisticamente significativa ($p=0,000$) e moderata ($Rho=0,672$) con la percezione della salute generale SF-36;
- nessuna correlazione statisticamente significativa con l'health change SF-36 ($p>0,005$).

3. Emozioni

Per la macroarea AddiQoL delle emozioni, sono stati ottenuti i seguenti risultati:

- correlazione diretta statisticamente significativa ($p=0,000$) e moderata ($Rho=0,416$) con la funzionalità fisica SF-36;

- correlazione inversa statisticamente significativa ($p=0,000$) e moderata ($Rho= -0,379$) con la limitazione dei ruoli dovuta a problemi di salute fisica SF-36;
- correlazione inversa statisticamente significativa ($p=0,000$) e moderata ($Rho= -0,421$) con la limitazione dei ruoli per problemi personali o emotivi SF-36;
- correlazione diretta statisticamente significativa ($p=0,000$) e moderata ($R=0,641$) con l'energia/fatigue;
- correlazione diretta statisticamente significativa ($p=0,000$) e forte ($Rho=0,807$) con il benessere emotivo SF-36;
- correlazione diretta statisticamente significativa ($p=0,001$) e moderata ($Rho=0,368$) con la funzionalità sociale SF-36;
- correlazione diretta statisticamente significativa ($p=0,000$) e moderata ($Rho=0,492$) con il dolore SF-36;
- correlazione diretta statisticamente significativa ($p=0,000$) e moderata ($Rho=0,514$) con la percezione della salute generale;
- nessuna correlazione statisticamente significativa con l'health change SF-36 ($p>0,005$).

4. Miscellanea

Per la macroarea miscellanea AddiQoL sono stati riscontrati i seguenti risultati:

- correlazione diretta statisticamente significativa ($p=0,000$) e moderata ($R=0,385$) con la funzionalità fisica SF-36;
- correlazione inversa statisticamente significativa ($p=0,000$) e moderata ($Rho= -0,405$) con la limitazione dei ruoli dovuta a problemi di salute fisica SF-36;
- correlazione inversa statisticamente significativa ($p=0,013$) ma debole ($Rho= -0,276$) con la limitazione dei ruoli dovuta a problemi personali o emotivi SF-36;

- correlazione diretta statisticamente significativa ($p=0,000$) e moderata ($Rho=0,584$) con l'energia/fatigue SF-36;
- correlazione diretta statisticamente significativa ($p=0,000$) e moderata ($Rho=0,615$) con il benessere emotivo;
- nessuna correlazione statisticamente significativa con la funzionalità sociale SF-36 ($p>0,005$);
- correlazione diretta statisticamente significativa ($p=0,000$) e moderata ($Rho=0,435$) con il dolore fisico SF-36;
- correlazione diretta statisticamente significativa ($p=0,000$) e moderata ($Rho=0,672$) con la percezione della salute generale SF-26;
- nessuna correlazione statisticamente significativa con l'health change SF-36 ($p>0,005$).

Confronto risultati SF-36 in IS con la letteratura

Sono stati confrontati i risultati del questionario SF-36 di questo studio con quelli ottenuti da uno studio di Lovas et al (2010, JCEM).^[146]

Dall'analisi statistica sono stati ottenuti valori di mediana sovrapponibili per i punteggi delle macroaree funzionalità fisica (85,0; $p>0,005$), benessere emotivo (72,0; $p>0,005$), dolore fisico (77,5; $p>0,005$) e percezione generale della salute (55,0; $p>0,005$). Sono invece state riscontrate differenze statisticamente significative nei valori di mediana per le seguenti macroaree:

- limitazione dei ruoli dovuta a problemi di salute fisica: mediana di 0 rispetto a un valore di 56 nel precedente studio ($p=0,000$);
- limitazione dei ruoli per problemi personali o emotivi: mediana di 0 rispetto a un valore di 56 nel precedente studio ($p=0,000$);

-energia/fatigue: mediana di 55,0 rispetto al valore di 44,50 nel precedente studio ($p=0,000$);

-funzionalità sociale: mediana di 62,50 rispetto al valore di 77,50 nel precedente studio ($p=0,000$).

Confronto SF-36 di IS centrale con SF-36 di soggetti sani in letteratura

Sono stati confrontati i risultati del questionario SF-36 di questo studio con quelli ottenuti da soggetti sani in uno studio di Lovas et al (2010, JCEM).^[146]

Dall'analisi statistica sono stati ottenuti valori di mediana sovrapponibili ($p>0,005$) per i punteggi delle macroaree energia/fatigue e dolore fisico. Sono invece state riscontrate differenze statisticamente significative nei valori di mediana per le seguenti macroaree:

-funzionalità fisica ($p=0,001$): mediana di 85,0 rispetto al valore di 87,50 nei soggetti sani;

-limitazione dei ruoli dovuta a problemi di salute fisica ($p=0,000$): mediana di 0 rispetto al valore di 82,50 nei soggetti sani;

-limitazione dei ruoli per problemi personali o emotivi ($p=0,000$): mediana di 0 rispetto al valore di 84 nei soggetti sani;

-benessere emotivo ($p=0,007$): mediana di 72,50 rispetto al valore di 75.50 dei soggetti sani;

-percezione della salute generale ($p=0,003$): mediana di 54 rispetto al valore di 74 dei soggetti sani.

Differenze nella scelta dell'hashtag

Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative nella scelta dell'hashtag in base ai punteggi in ogni macroarea di SF-36 ($p > 0,005$).

DISCUSSIONE

La morbilità e mortalità dei soggetti con IS è condizionata da una inadeguata produzione ormonale corticosurrenalica, che risulta del tutto insufficiente in corso di processi infettivi e più in generale di eventi stressanti. Di conseguenza, l'attuale stato di pandemia da SARS-CoV-2 pone i pazienti con IS in una condizione potenzialmente molto rischiosa per la propria salute.

In tale contesto, poiché mancano dati relativi al possibile impatto della pandemia sui pazienti con IS, si inserisce questo studio, al fine di compiere una valutazione dello stato di salute fisica e psichica in una coorte di pazienti con IS centrale. In particolare, si sono voluti indagare l'andamento di una eventuale infezione da SARS-CoV-2, l'occorrenza di crisi surrenaliche per evento infettivo e/o stress psicofisico correlato alla pandemia, l'impatto emotivo dovuto all'isolamento sociale, la percezione soggettiva della qualità di vita e dello stato di salute.

Grande è stato l'entusiasmo dei pazienti, che hanno partecipato allo studio in larghissimo numero, comprendendo l'importanza di acquisire nuovi dati di fronte a un virus nuovo, non soltanto esprimendo il proprio consenso, ma anche apprezzando la telemedicina e dunque la vicinanza del personale sanitario in un periodo di isolamento sociale come quello vissuto.

Dei 10 pazienti deceduti, la causa del decesso non è COVID-19 correlata. Questo si può sicuramente affermare per 9 pazienti, perché deceduti prima del periodo della pandemia. Tuttavia, il paziente morto per polmonite merita un commento a sé. Si tratta di una donna di 72 anni, deceduta nel mese di aprile 2020, dunque in piena pandemia e in un'area epidemiologicamente rilevante per COVID-19, con un quadro di polmonite e insufficienza respiratoria. Il tampone è risultato per due volte negativo

per SARS-CoV-2, tuttavia, come è noto, nella diagnostica di laboratorio è possibile che si ottengano dei falsi negativi, dunque non è del tutto escludibile una diagnosi di COVID-19. Questa donna era in terapia sostitutiva glucocorticoide per una insufficienza surrenalica centrale e un ipotiroidismo nell'ambito di un panipopituitarismo conseguente a un macroadenoma ipofisario GH-secernente, operato circa trenta anni prima e sottoposto a terapia radiante convenzionale.

Si trattava evidentemente di una persona con molte comorbidità, quali ipertensione arteriosa, cardiopatia ischemica, insufficienza respiratoria mista, condizioni associate all'acromegalia.

La popolazione studiata ha un'età media di 58 anni e una lieve prevalenza maschile, che tuttavia non raggiunge la significatività.

In un terzo dei casi i soggetti affetti sono ipertesi e, in quasi l'8%, diabetici e/o affetti da BPCO. Piuttosto elevata è anche l'associazione con patologie autoimmuni (11%). Come atteso, gli ipertesi hanno età, peso e BMI superiori rispetto ai non ipertesi, pur assumendo dosi simili di steroide. Può quindi essere escluso che la maggior prevalenza di ipertensione e obesità sia dovuto a un sovradosaggio dello steroide.

È interessante osservare che lo stress emotivo COVID-19 relato ha rappresentato solo per un paziente su 81 (1,2%) un motivo di modifica della terapia GC.

Si tratta di un paziente di 64 anni con iposurrenalismo centrale, conseguente a un adenoma ipofisario operato e radiotrattato. Il paziente, iperteso e in sovrappeso, ha assunto una dose stress di 10 mg/die di cortisone acetato, che si è aggiunta alla sua dose standard di 25 mg/die per una settimana. È interessante notare che lo stress patito è testimoniato dal massimo punteggio CORTICOVID raggiunto (25 punti).

La preoccupazione per la propria fragilità e i risvolti economico-sociali è stata sicuramente condizionata dal fatto che moglie, figlio, cognato, alcuni suoi amici e

colleghi hanno contratto l'infezione. Avendo un'attività commerciale, anche l'attività lavorativa di questo paziente ha subito un profondo cambiamento.

Altri 7 pazienti hanno incrementato la dose di steroidi durante il periodo COVID-19, ma questo si è verificato per eventi intercorrenti (infezioni delle vie urinarie, pericarditi e altri eventi).

La prontezza nell'aggiustamento delle dosi di steroidi ha dimostrato una buona aderenza e attenzione alla terapia da parte dei pazienti, confermando l'importanza dell'educazione terapeutica per far fronte agli eventi stressanti.

Infatti, nessun paziente è andato incontro a episodi di crisi surrenalica. Questo è stato probabilmente facilitato dall'aumento della dose di steroidi quando necessario, oltre che dall'isolamento e distanziamento sociale, che ha ridotto la possibilità di contagio.

La maggior parte dei pazienti mostra un punteggio CORTICOVID alto, a testimonianza del fatto che il grado di preoccupazione è stato importante.

Non sono emerse differenze di genere, mentre è stata riscontrata una correlazione statisticamente significativa ($p=0,043$), seppur di grado debole e inversa ($P=-0,226$; $Rho=-0,236$), fra età dei pazienti e punteggio CORTICOVID. Questo significa che i pazienti più preoccupati per la pandemia sono i più giovani, particolarmente preoccupati più per il futuro lavorativo COVID relato che per la propria fragilità.

Infatti, è stata riscontrata una correlazione inversa statisticamente significativa ($p=0,001$) di grado moderato ($P=-0,370$; $Rho=-0,385$) fra età e i diversi gradi di preoccupazione per il futuro lavorativo.

Nessun paziente è andato incontro a episodi di crisi surrenalica. Questo è stato probabilmente facilitato dall'aumento della dose di steroidi in alcuni dei pazienti all'occorrenza di eventi stressanti, oltre che dall'isolamento e distanziamento sociale che ha ridotto la possibilità di contagio.

Si tratta di un dato importante, dal momento che è stata evidenziata una buona applicazione pratica dell'educazione terapeutica che i pazienti hanno ricevuto, oltre che delle misure contenitive del contagio da SARS-CoV-2.

Nessun paziente ha fortunatamente contratto l'infezione da SARS-CoV-2, anche se, come abbiamo visto, in un caso si è verificato un vero e proprio cluster familiare in cui moglie, figlio e cognato del paziente si sono ammalati.

Seppure manchino dati sulla popolazione che consentano un confronto preciso, non sembra quindi che l'IS centrale comporti un rischio superiore di contrarre la malattia da Coronavirus. I risultati ottenuti in questo studio, dunque, confermano che il trattamento steroideo necessario in questi pazienti per la loro sopravvivenza, se personalizzato alle loro esigenze, non espone il paziente a maggiori rischi infettivi.

Il campione studiato è rappresentativo delle varie professioni, mestieri e stati sociali. Infatti, nella coorte di pazienti presi in esame sono presenti impiegati, commercianti, liberi professionisti, insegnanti, casalinghe, operai, artigiani, ristoratori, sanitari, studenti, lavoratori del settore trasporti, agenti delle forze dell'ordine. Tuttavia, il gruppo prevalente è rappresentato da pensionati (44%); è possibile che questa alta presenza di pensionati possa aver condizionato le risposte ai questionari.

In gran parte dei casi (60%), l'attività lavorativa della coorte studiata ha subito delle importanti modificazioni durante la pandemia e, in un caso su cinque, ha significato la messa in cassa integrazione. Questo è testimoniato dalla maggior preoccupazione espressa per il futuro lavorativo da chi ha dovuto subire modifiche della propria attività lavorativa, rispetto a chi non le ha avute.

Non si sono riscontrate differenze statisticamente significative fra gli hashtag scelti in base al grado di preoccupazione. Tuttavia, si è visto un certo trend nella preoccupazione per i risvolti economici ($p=0,065$) e per i risvolti sociali ($p=0,054$). In entrambi i casi gli hashtag "teniamo duro" e "restiamo a casa" correlano di più con

punteggi medio-alti di preoccupazione economica e sociale. Di conseguenza, emerge una profonda consapevolezza nei pazienti delle ripercussioni della pandemia da COVID-19 non solo sulla salute ma anche in termini economici e sociali.

Infatti, “io resto a casa” e “teniamo duro” significano prendere atto dello stato di necessità e della responsabilità del singolo per il bene comune e sono espressione di resilienza, una presa di coscienza del fatto che la situazione sia difficile ma che bisogna adattarsi al momento di necessità. Non emerge dunque una visione ottimistica da parte dei pazienti, quanto una profonda consapevolezza dei rischi e dei pericoli connessi a uno stato di pandemia, volendo tuttavia fare la propria parte.

Infine, la scelta dell'hashtag non ha subito influenze dalla situazione lavorativa, infatti non si sono riscontrate differenze statisticamente significative fra gli hashtag scelti in base ai cambiamenti lavorativi COVID-relati.

È emerso in modo chiaro che il senso di fragilità legato alla propria malattia amplifica il senso di preoccupazione. Infatti, è emersa una forte correlazione diretta ($P=0,751$) statisticamente significativa ($p=0,000$) tra il grado di preoccupazione generale e quello correlato alla IS.

È diretta e moderata ($p=0,000$; $P=0,613$) la correlazione fra il grado di preoccupazione per il futuro lavorativo ($p=0,000$; $P=0,613$) e il grado di preoccupazione totale, mentre diretta e forte ($P=0,000$; $P=0,809$) è la correlazione fra grado di preoccupazione per il futuro economico e il grado di preoccupazione totale. Infine, anche il grado di preoccupazione per le ripercussioni sociali ha una correlazione diretta e forte con il grado di preoccupazione totale ($p=0,000$; $P=0,711$).

È molto interessante notare che a pesare di più sulla preoccupazione totale è in assoluto il grado di preoccupazione per il futuro economico ($P=0,809$).

Anche le comorbilità sono fattori che contribuiscono a creare preoccupazione.

I pazienti ipertesi hanno mostrato un grado di preoccupazione maggiore rispetto ai normotesi.

Sorprendentemente, i soggetti diabetici non presentano differenze nel grado di preoccupazione rispetto ai soggetti normoglicemici. È ben noto, infatti, che il diabete è un fattore di rischio per sviluppare un'infezione da SARS-CoV-2 più severa.

Per alcuni versi è sorprendente che la presenza di patologie autoimmuni aumenti nei pazienti il grado di preoccupazione per lo stato generale e per quello legato alla malattia. L'eziologia dell'IS secondaria, infatti, non è correlata a patologie autoimmuni, contrariamente a quanto accade per la forma primitiva (MA).

Per contro, è possibile che la preoccupazione maggiore sia indotta dal conoscere il ruolo dell'autoimmunità nelle manifestazioni cliniche del COVID.

In merito alla QoL, è emersa una importante differenza di genere dal questionario malattia-specifico AddiQoL-30: le donne, infatti, percepiscono una qualità di vita inferiore sotto molteplici aspetti (AddiQoL totale e macroaree fatigue, sintomi e miscellanea).

Un risultato importante del nostro studio è anche rappresentato dalla validazione del questionario CORTICOVID. Infatti, è emersa una correlazione inversa statisticamente significativa fra punteggio CORTICOVID e punteggio AddiQoL totale. Il grado di preoccupazione totale è inversamente proporzionale alla percezione soggettiva dello stato di salute e qualità di vita, ovvero tanto più il paziente valuta buona la propria qualità di vita tanto meno è preoccupato (punteggi CORTICOVID più bassi).

Sono emerse, inoltre, numerose correlazioni inverse fra le singole macroaree CORTICOVID e le singole macroaree AddiQoL. Il grado di preoccupazione generale correla in modo inverso e moderato con tutte le macroaree AddiQoL, eccetto che la macroarea fatigue. Il grado di preoccupazione per la propria malattia correla in modo

inverso con tutte le macroaree AddiQoL, a testimonianza del fatto che il paziente, più percepisce un buono stato di salute, meno è preoccupato per la propria condizione.

Questo è un dato interessante, che sottolinea l'importanza di un'adeguata gestione e aderenza terapeutica affinché il paziente abbia una buona percezione della propria QoL.

Il grado di preoccupazione per il lavoro correla in modo inverso con la macroarea dei sintomi. Di conseguenza, più il paziente è sintomatico, più risulta preoccupato per il proprio futuro lavorativo.

Questi risultati mostrano come il questionario proposto in questo studio correli con un questionario specifico per l'IS ben validato nella letteratura internazionale quale l'AddiQoL, rivelandosi dunque valido nella valutazione del paziente in questo periodo di pandemia.

È interessante notare che non sono emerse differenze statisticamente significative nella scelta dell'hashtag in base al punteggio AddiQoL totale né in base al punteggio delle singole macroaree. La scelta dell'hashtag si è dunque rivelata omogenea in tutte le tipologie di pazienti, indipendentemente da come percepissero il proprio stato di salute e la propria qualità di vita.

Ancora una volta le comorbidità influenzano la QoL. I pazienti diabetici e quelli ipertesi hanno un punteggio AddiQoL peggiore nella macroarea delle emozioni. Questo potrebbe essere legato alla consapevolezza che avere più comorbidità aumenta la fragilità.

Infine, i punteggi totali AddiQoL sono nettamente superiori nei nostri pazienti rispetto a quelli riportati nella letteratura di riferimento.

Questo riflette probabilmente una migliore personalizzazione della terapia negli ultimi anni, con una maggiore attenzione all'emulazione del ritmo circadiano del cortisolo, ma allo stesso tempo alle esigenze del singolo paziente.

In merito al questionario di QoL generico SF-36, è emersa una differenza di genere statisticamente significativa ($p=0,013$) nelle categorie che indagano la funzionalità fisica e la macroarea energia/fatigue ($p=0,032$).

Questo risultato è concorde con la differenza di genere riscontrata all' AddiQoL, a conferma dunque che le donne hanno una percezione della qualità di vita e dello stato di salute inferiore rispetto agli uomini.

Statisticamente significativa ($p=0,014$) è la differenza emersa tra percezione del dolore fisico e dose di steroide. È emersa una correlazione statisticamente significativa ($p=0,024$) fra dose di steroide e dolore fisico, di tipo diretto e debole ($P=0,251$). Questo testimonia ulteriormente l'importanza di una adeguata terapia steroidea in termini di dosaggio e personalizzazione.

Di grande interesse è anche il ruolo svolto dall'età e dalle comorbidità.

Una correlazione statisticamente significativa ($p=0,024$), inversa e di grado debole ($P= -0,251$), fra età e funzionalità fisica indica come ovviamente la funzionalità fisica risulti migliore nei pazienti più giovani rispetto a quelli più anziani.

Il diabete e l'ipertensione contribuiscono a peggiorare i punteggi anche in SF-36, in particolare la macroarea del dolore (diabete) e le macroaree del benessere emotivo e della funzionalità sociale (ipertensione).

Si conferma il ruolo peggiorativo delle patologie autoimmuni.

Numerose le correlazioni fra le varie macroaree SF-36 (funzionalità fisica, energia/fatigue, benessere emotivo, dolore fisico e salute generale) e le categorie CORTICOVID. Da tali correlazioni si evince come il questionario CORTICOVID proposto in questo studio abbia fornito dati clinici importanti per la valutazione del paziente con IS centrale in questo periodo di pandemia.

Il confronto dei risultati di SF-36 nei pazienti di questo studio con i dati forniti dalla letteratura ha mostrato dati sovrapponibili per le macroaree funzionalità fisica, benessere emotivo, dolore fisico e percezione della salute generale.

Notevolmente migliori sono risultati i punteggi nelle macroaree limitazione dei ruoli dovuta a problemi di salute fisica, limitazione dei ruoli per problemi personali o emotivi, energia/fatigue.

È risultato invece peggiore il punteggio inerente la funzionalità sociale, nel cui giudizio da parte del paziente ha però profondamente interferito lo stato attuale di pandemia.

Come atteso, infine, tutte le macroaree AddiQoL presentano correlazioni con le macroaree di SF-36, confermando che questi strumenti possono essere utilizzati nella pratica clinica al fine di migliorare la personalizzazione della terapia.

CONCLUSIONI

I pazienti in trattamento sostitutivo steroideo per IS non sembrano aver avuto maggiori rischi di contagio e hanno trascorso il periodo di isolamento/distanziamento sociale aumentando la dose di steroide in un solo caso per stress emotivo. La preoccupazione per il proprio stato di salute prevale nei pazienti più giovani. Le comorbilità presenti contribuiscono ad aumentare il senso di preoccupazione.

Grande è stato l'entusiasmo dei pazienti che hanno partecipato allo studio, apprezzando la vicinanza del personale sanitario in un periodo di isolamento sociale come quello vissuto. Lo studio conferma la centralità del rapporto medico-paziente, l'importanza di una terapia personalizzata e di una educazione terapeutica per la prevenzione delle crisi surrenaliche.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Jasper MS, Engeland WC 1994 Splanchnic neural activity modulates ultradian and circadian rhythms in adrenocortical secretion in awake rats. *Neuroendocrinology* 59:97-109.
- [2] Shanks N, Harbuz MS, Jessop DS, Perks P, Moore PM, Lightman SL 1998 Inflammatory disease as chronic stress. *Ann NY Acad Sci* 840: 599-607.
- [3] Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocr Rev.* 2002; 23(3): 327-364.
- [4] Kong M, Jeffcoate W. Eighty-six cases of Addison's disease. *Clin Endocrinol* 1994; 41: 757-61.
- [5] Addison T. On the Constitutional and Local Effects of Disease of the Supra-renal Capsules. London, UK: Samuel Highley; 1855.
- [6] Swords FM. Uncertainties in endocrine substitution therapy for central hypocortisolism. *Handb Clin Neurol.* 2014; 124:387-396.
- [7] Bleicken B, Hahner S, Ventz M, Quinkler M. Delayed diagnosis of adrenal insufficiency is common: a cross-sectional study in 216 patients. *Am J Med Sci* 2010; 339; 525-31.
- [8] Bensing S, Hulting AL, Husebye ES, et al. Epidemiology, quality of life and complications of primary adrenal insufficiency: a review. *European Journal of Endocrinology* 2016 175R107-R116. Doi:10.1007/EJE-15-1242.
- [9] *Clinical Medicine*, London 2017 Jun; 17(3): 258-262, doi: 10.7861/clinmedicine.17-3-258.

- [10] Schlaghecke R., Kornely E., Santen R.T., Ridderskamp P. The effect of long-term glucocorticoid therapy on pituitary—adrenal responses to exogenous corticotropin-releasing hormone. *N Engl J Med*. 1992;326:226–230.
- [11] Oelkers W. Adrenal Insufficiency. *N Engl J Med*. 1996;335(16):1206-1212. doi:10.1056/NEJM199610173351607.
- [12] Nilsson B, Gustavsson-Kadaka E, Bengtsson B-Å, Jonsson B. Pituitary Adenomas in Sweden between 1958 and 1991: Incidence, Survival, and Mortality. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(4):1420-1425. doi:10.1210/jcem.85.4.6498.
- [13] Laureti S, Vecchi L, Santeusano F, Falorni A. Is the prevalence of Addison's disease underestimated? *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(5):1762. doi:10.1210/jcem.84.5.5677-7.
- [14] Bates AS, Van't Hoff W, Jones PJ, Clayton RN. The effect of hypopituitarism on life expectancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(3):1169-1172. doi:10.1210/jcem.81.3.8772595.
- [15] Erichsen MM, Lovas K, Fougner KJ, et al. Normal overall mortality rate in Addison's disease, but young patients are at risk of premature death. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 233-237.
- [16] Bergthorsdottir R, Leonsson-Zachrisson M, Oden A, Johannson G. Premature mortality in patients with Addison's disease; a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4849-53.
- [17] Bensing S, Brandt L, Tabaroj F, et al. Increased death risk and altered cancer incidence pattern in patients with isolated or combined autoimmune primary adrenocortical insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69: 697-704.
- [18] Burman P, Mattson A, Johannsson G, et al. Deaths among adult patients with hypopituitarism: hypocortisolism during acute stress, and de novo malignant brain

tumors contribute to an increased mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 1466-75.

[19] Chabre O, Goichot B. et al. Epidemiology of primary and secondary adrenal insufficiency: prevalence and incidence, acute adrenal insufficiency, long-term morbidity and mortality. *Annales Endocrinologie* 2017 (paris).

[20] White K & Arlt W. 2010 Adrenal crisis in treated Addison's disease: a predictable but under-managed event. *Eur J Endocrinol* 162, 115-120.

[21] Omori K, Nomura K, Shimizu S, Omori N, Takano K. 2003 Risk factors for adrenal crisis in patients with adrenal insufficiency. *Endocr J* 50, 745-752.

[22] Sherlock M, Ayuk J, Tomlinson JW, Toogood AA, Aragon-Alonso A, Sheppard MC, Bates AS & Steward PM. Mortality in patients with pituitary disease. *Endocrine Reviews* 2010, 31 301-342. Doi:10.1210/er.2009-0033.

[23] Schneider HJ, Aimaretti G, Kreitschmann-Andermahr I, Stalla GK & Ghigo E. Hypopituitarism. *Lancet* 2007 28 1461-1470. Doi:10.1016/S0140-6736(07)60673-4.

[24] Lovas K, Loge JH & Husebye ES. Subjective health status in Norwegian patients with Addison's disease. *Clinical Endocrinology* 2002 56 581-588. Doi:10.1046/j.1365-2265.2002.01466.x.

[25] Thomsen AF, Kvist TK, Andersen PK & Kessing LV. The risk of affective disorders in patients with adrenocortical insufficiency. *Psychoneuroendocrinology* 2006 31 614-622. Doi:10.1016/j.psy.neuen.2006.01.003.

[26] Winqvist O, Karlsson FA, Kämpe O 1992 21-hydroxylase, a major autoantigen in idiopathic Addison's disease. *Lancet* 339:1559-1562.

[27] Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R 2002 Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocr Rev* 23:327–364.

- [28] Mitchell AL, Pearce SHS. Autoimmune Addison disease: pathophysiology and genetic complexity. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8:306-16.
- [29] Myhre A, Undlien D, Lovas K, et al. Autoimmune adrenocortical failure in Norway autoantibodies and human antigen class II associations related to clinical features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 618-23.
- [30] Merke DP, Chrousos GP, Eisenhofer G, et al. Adrenomedullary Dysplasia and Hypofunction in Patients with Classic 21-Hydroxylase Deficiency. *N Engl J Med*. 2000;343(19):1362-1368. doi:10.1056/NEJM200011093431903.
- [31] Falhammar H, Wedell A & Nordenstrom A. Biochemical and genetic diagnosis of 21-hydroxylase deficiency. *Endocrine* 2015 50 306-314. Doi:10.1007/s12020-015-0731-6.
- [32] Laureti S, Casucci G, Santeusano F, Angeletti G, Aubourg P, Brunetti P 1996 X-linked adrenoleukodystrophy is a frequent cause of “idiopathic” Addison’s disease in young-adult male patients. *J Clin Endocrinol Metab* 81:470-474.
- [33] Soule S 1999 Addison’s disease in Africa—a teaching hospital experience. *Clin Endocrinol (Oxf)* 50:115–120.
- [34] Agarwal G, Bhatia E. Pandey R, Jain SK 2001 Clinical profile and prognosis of Addison’s disease in India. *Natl Med J India* 14:23–25.
- [35] Bancos I, Hahner S, Tomlinson J, Arlt W Diagnosis and management of adrenal insufficiency, *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014, [http://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587\(14\)70142-1](http://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587(14)70142-1).
- [36] Varon J, Chen K, Sternbach GL. Rupert waterhouse and carl friderichsen: adrenal apoplexy. *J Emerg Med*. 1998;16(4):643-647. doi:10.1016/S0736-4679(98)00061-4.
- [37] McLean K, Lilienfeld H, Caracciolo JT, Hoffe S, Tourtelot JB, Carter WB. Management of isolated Adrenal Lesions in Cancer Patients. *Cancer Control*.

2011;18(2):113-126.

[38] Albert SG, Ariyan S, Rather A. The effect of etomidate on adrenal function in critical illness: a systematic review. *Intensive Care Med*. 2011;37(6):901-910. doi:10.1007/s00134-011-2160-1.

[39] Chortis V, Taylor AE, Schneider P, et al. Mitotane therapy in adrenocortical cancer induces CYP3A4 and inhibits 5alpha-reductase, explaining the need for personalized glucocorticoid and androgen replacement. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 161-71.

[40] Schlanghecke R, Kornely E, Santen RT, Ridderskamp P. The effect of long-term glucocorticoid therapy on pituitary-adrenal responses to exogenous corticotropin-releasing hormone. *N Engl J Med* 1992; 326: 226-30.

[41] Bornstein SR, Allolio B, Arlt W et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: an Endocrin Society Clinical Practice Guideline. *JCEM*, doi: 10.1210/jc.2015-1710.

[42] Erichsen MM, Lovas K, Skinningsrud B, et al. Clinical, immunological, and genetic features of autoimmune primary adrenal insufficiency; observations from a Norwegian registry. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 4882-90.

[43] Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2003; 361: 1881-93.

[44] Ross I, Boulle A, Soule S, et al. Autoimmunity predominates in a large South African cohort with Addison's disease of mainly European descent despite long-standing disease and is associated with HLA DQB*0201. *Clin Endocrinol* 2010; 73: 291-298.

[45] Eisenbarth GS, Wilson PW, Ward F, Buckley C, Lebovita H. The polyglandular failure syndrome: disease inheritance, HLA type, and immune function. *Ann Intern Med* 1979; 91: 528-33.

[46] Diederich S, Franzen NF, Bahr V, Oelkers W. Severe hyponatremia due to

hypopituitarism with adrenal insufficiency: report on 28 cases. *Eur J Endocrinol* 2003; 148: 609-17.

[47] Schlaghecke R, Kornely E, Santen RT, Ridderskamp P. The effect of long-term glucocorticoid therapy on pituitary-adrenal responses to exogenous corticotropin-releasing hormone. *N Engl J Med* 1992; 326:226-30.

[48] Mahbod Ebrahimi, M.D. and Firouzeh Akbari Asbagh, M.D. The role of autoimmunity in premature ovarian failure *Iran J reprod Med*. 2015 Aug; 13(8): 461-472. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4637110>

[49] Ebrahimi M, Akbar AF. Pathogenesis and causes of premature ovarian failure: an update. *Int J Fertil Steril*. 2011; 5:54-65

[50] Forges T, Monnier-Barbarino P, Faure GC, Bene MC. Autoimmunity and antigenic targets in ovarian pathology. *Hum Reprod Update*. 2004; 10:163-175.

[51] Falorni A, Laureti S, Candeloro P, Perrino S, Coronella C, Bizzarro A, et al. Steroid-cell autoantibodies are preferentially expressed in women with premature ovarian failure who have adrenal autoimmunity. *Fertil Steril*. 2002; 78:270-279.

[52] Bakalov VK, Vanderhoof VH, Bondy CA, Nelson L M. Adrenal antibodies detect asymptomatic auto-immune adrenal insufficiency in young women with spontaneous premature ovarian failure. *Hum Reprod*. 2002; 17:2096-2100.

[53] Al-Damluji S, Cunnah D, Perry L, Grossman A, Besser GM 1987 The effect of α -adrenergic manipulation on the 24 hour pattern of cortisol secretion in man. *Clin Endocrinol (Oxf)* 26:61-66.

[54] Brien T, Clerico A, Del Chicca M, Zucchelli G. The apparent free cortisol concentration and the free cortisol index: a comparative study. *J Nucl Med Allied Sci* 1981; 25:49-51.

[55] Dorin R, Qualls C, Crapo L. Diagnosis of adrenal insufficiency. *Ann Intern Med* 2003; 139:194-204.

- [56] Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, Melmed S, Murad MH, Salvatori R, Samuels MH. Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline J Clin Endocrinol Metab press.endocrine.org/journal/jcem. Doi:10.1210/jc.2016-2118.
- [57] Watts NB, Tindal GT. Rapid assessment of corticotropin reserve after pituitary surgery. JAMA 1988; 259:708-11.
- [58] Auchus RJ, Shewbridge RK, Shepherd MD. Which patients benefit from provocative adrenal testing after transsphenoidal pituitary surgery? Clin Endocrinol (Oxf) 1997; 46:21-27.
- [59] Grinspoon SK, Biller BM. Clinical review 62: Laboratory assessment of adrenal insufficiency. J Clin Endocrinol Metab. 1994; 79:923-931.
- [60] Mayenknecht J, Diederich S, Bahr V, Plockinger U, Oelkers W. Comparison of low and high dose corticotropin stimulation tests in patients with pituitary disease. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 1558-62.
- [61] Berg C, Meinel T, Lahner H, Mann K, Petersenn S. Recovery of pituitary function in the late-postoperative phase after pituitary surgery: results of dynamic-testing in patients with pituitary disease by insulin tolerance test 3 and 12 months after surgery. Eur J Endocrinol 2010; 162:853-59.
- [62] Plumpton FS, Besser GM 1968 The adrenocortical response to surgery and insulin-induced hypoglycaemia in corticosteroid-treated and normal subjects. Br J Surg 56:216-219.
- [63] Hurel SJ, Thompson CJ, Watson MJ, Harris MM, Baylis PH, Kendall-Taylor P 1996 The short Synacthen and insulin stress tests in the assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Clin Endocrinol (Oxf) 44:141-146.

- [64] Oelkers W, Diederich S, Bahr V. Diagnosis and therapy surveillance in Addison's disease: rapid adrenocorticotropin (ACTH) test and measurement of plasma ACTH, renin activity and aldosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75:259-64.
- [65] Winqvist O, Karlsson F, Kampe O. 21-Hydroxylase, a major autoantigen in idiopathic Addison's disease. *Lancet* 1992; 339:1552-62.
- [66] Falorni A, Laureti S, De Bellis A, Zanchetta R, Tiberti C, Arnaldi G, Bini V, et al. Italian Addison Network Study: Update of Diagnostic Criteria for the Etiological Classification of Primary Adrenal Insufficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 89, Issue 4, 1 April 2004, Pages 1598–1604, <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030954>.
- [67] Jung C, Ho JT, Torpy DJ, et al. A longitudinal study of plasma and urinary cortisol in pregnancy and postpartum. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:1533-40.
- [68] Demey-Ponsart E, Foidart J, Sulon J, Sodoyez J. Serum CBG, free and total cortisol and circadian patterns of adrenal function in normal pregnancy. *J Steroid Biochem* 1982; 16:165-69.
- [69] Mastorakos G, Ilias I. Maternal and fetal hypothalamic-pituitary-adrenal axes during pregnancy and postpartum. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 997:136-49.
- [70] Lebbe M, Arlt W. What is the best diagnostic and therapeutic management strategy for an Addison patient during pregnancy? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 78:497-502.
- [71] Esteban N, Loughlin T, Yergey A, et al. Daily cortisol production rate in man determined by stable isotope dilution/mass spectrometry. *JCEM* 1991; 72:39-45.
- [72] Plat L, Leproult R, L'Hermite-Baleriaux M, et al. Metabolic effects of short-term elevations of plasma cortisol are more pronounced in the evening than in the morning. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84:3082-3092.

- [73] Simon N, Castinetti F, Ouliac F, Lesavre N, Brue T, Oliver C. Pharmacokinetic evidence for suboptimal treatment of adrenal insufficiency with currently available hydrocortisone tablets. *Clin Pharmacokinet*. 2010; 49: 455-463.
- [74] Czock D, Keller F, Rasche FM, Haussler U. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sistemically administered glucocorticoids. *Clin Pharmacokinet*. 2005; 44:61-98.
- [75] Allolio B, Winkelmann W, Fricke U, Heesen D, Kaulen D. Cortisol plasma concentration in patients with primary adrenal cortex insufficiency during substitution therapy with cortisone acetate (in German). *Verh Dtsch Ges Inn Med*. 1978; 84:1456-1458.
- [76] Fariss BL, Hane S, Shinsako J, Forsham PH. Comparison of absorption of cortisone acetate and hydrocortisone hemisuccinate. *J Clin Endocrinol Metab*. 1978; 47:1137-1140.
- [77] Mah P, Jenkins R, Rostarni-Hodjegan A, et al. Weight-related dosing, timing and monitoring hydrocortisone replacement therapy in patients with adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol* 2004; 61:367-75.
- [78] Arlt W, Rosenthal C, Hahner S, Allolio B. Quality of glucocorticoid replacement in adrenal insufficiency: clinical assessment vs. timed serum cortisol measurements. *Clin Endocrinol* 2006; 64: 384-89.
- [79] Monson, J.P. (1997) The assessment of glucocorticoid replacement therapy. *Clinical Endocrinology*, 46, 269-270.
- [80] Fores M, Batcheller G, Skrtic S, Johannsson G. Current practice of glucocorticoid replacement in adrenal insufficiency: clinical assessment vs. timed serum cortisol measurements. *Clin Endocrinol* 2006; 64: 384-389.

- [81] Debono M, Ghobaldi C, Rostami-Hodjegan A, et al. Modified-release hydrocortisone to provide circadian cortisol profiles. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1548-54.
- [82] Whitaker MJ, Debono M, Huatan H, Merke DP, Arlt W, Ross RJ. An oral multiparticulate, modified-release, hydrocortisone replacement therapy that provides physiological cortisol exposure. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; 80:554-61.
- [83] Johansson G, Nilsson AG, Bergthorsdottir R. et al. Improved cortisol exposuretime profile and outcome in patients with adrenal insufficiency: a prospective randomized trial of a novel hydrocortisone dualrelease formulation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97:473-81.
- [84] Johannsson G, Nilsson AG, Bergthorsdottir R, et al. Improved cortisol exposure-time profile and outcome in patients with adrenal insufficiency: a prospective randomized trial of a novel hydrocortisone dual-release formulation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97:473-481.
- [85] Giordano R, Guaraldi F, et al. Dual-release Hydrocortisone in Addison's Disease- A Review of the Literature *Eur Endocrinol*. 2014 Feb; 10(1):75-78. Doi: 10.17925/EE.2014.10.01.75
- [86] Dineen R, Thompson CJ, Sherlock M. Adrenal crisis: prevention and management in adult patients. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2019, vol.10:1-12.
- [87] Miller WL, Auchus RJ. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. *Endocr Rev*. 2011; 32:81-151.
- [88] Williams GH, Cain JP, Dluhy RG, Underwood RH. Studies of the control of plasma aldosterone concentration in normal man. I. Response to posture, acute and chronic volume depletion, and sodium loading. *J Clin Invest*. 1972; 51:1731
- [89] Inder WJ, Meyer C, Hunt PJ. Management of hypertension and heart failure in patients with Addison's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015; 82:789-792.

- [90] Methlie P, Husebye EE, Hustad S, Lien EA, Lovas K. Grapefruit juice and licorice increase cortisol availability in patients with Addison's disease. *Eur J Endocrinol.* 2011; 165: 761-769.
- [91] Keilholz U, Guthrie GP Jr. Adverse effect of phenytoin on mineralocorticoid replacement with fludrocortisone in adrenal insufficiency. *Am J Med Sci.* 1986; 291:280-283.
- [92] Orentreich N, Brind JL, Rizer RL, Vogelmann JH. Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood. *J Clin Endocrinol Metab.* 1984; 59:551-555.
- [92] Arlt W, Callies F, van Vlijmen JC, et al. Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency. *N Engl J Med.* 1999; 341: 1013-1020.
- [93] Christiansen JJ, Bruun JM, Christiansen JS, Jorgensen JO, Gravholt CH. Long-term DHEA substitution in female adrenocortical failure, body composition, muscle function, and bone metabolism: a randomized trial. *Eur J Endocrinol.* 2011; 165:293-300.
- [94] Binder G, Weber S, Ehrismann M, et al. Effects of dehydroepiandrosterone therapy on pubic hair growth and psychological well-being in adolescent girls and young women with central adrenal insufficiency: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94:1182-1190.
- [95] Wiegand S, Richardt A, Remer T, et al. Reduced 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity in obese boys. *Eur J Endocrinol.* 2007; 157:319-324.
- [96] Burger-Stritt S, Kardonski P, Pulzer A, et al. Management of adrenal emergencies in educated patients with adrenal insufficiency-A prospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018; 89:22-29.
- [97] Van den Berghe G, Boonen E and Walker BR. Reduced cortisol metabolism during critical illness. *N Engl J Med* 2013; 369:481.

- [98] Steensberg A, Fischer CP, Keller C, et al. IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans. *Am J physiol Endocrinol Metab* 2003; 285: E433-E437.
- [99] Turnbull AV and Rivier CL. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by cytokines: actions and mechanisms of action. *Physiol Rev* 1999; 79:1-71.
- [100] Stewart PM. Adrenal replacement therapy: time for an inward look to the medulla? *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3677-3678.
- [101] Jung C, Inder W. Management of adrenal insufficiency during the stress of medical illness and surgery. *MJA*, volume 188 number 7, 7 april 2008.
- [102] Lebbe M, Arlt W. What is the best diagnostic and therapeutic management strategy for an Addison patient during pregnancy? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013; 78:497-502.
- [103] Suri D, Moran J, Hibbard JU, Kasza K, Weiss RE. Assessment of adrenal reserve in pregnancy: defining the normal response to the adrenocorticotropin stimulation test. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91:3866-3872.
- [104] Hahner S, Burger-Stritt S, Allolio B. Subcutaneous hydrocortisone administration for emergency use in adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol* 2013; 169:147-54.
- [105] Newrick PG, Braatvedt G, Hancock J, Corrall RJ. Self-management of adrenal insufficiency by rectal hydrocortisone. *Lancet* 1990; 335:212-13.
- [106] World Health Organization (WHO). Coronavirus. <https://www.who.int/health-topics/coronavirus>.
- [107] Tok T, Tatar G. Structures and functions of coronavirus proteins: molecular modeling of viral nucleoprotein. *Int J Virol Infect Dis* 2017; 017;2(1):001-001.
- [108] World Health Organization (WHO). WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19—11 March 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.

- [109] Lu R, Zhao X, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020; DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
- [110] Cyranoski D. Did pangolins spread the China coronavirus to people? *Nature* 2020 DOI:10.1038/d41586-020-00364-2.
- [111] Liu Z, Xiao X, et al. Composition and divergence of coronavirus spike proteins and host ACE2 receptors predict potential intermediate hosts of SARS-CoV-2. *J Med Virol* 2020; DOI:10.1002/jmv.25726.
- [112] Grennan D. What is a Pandemic. *JAMA* 2019; DOI:10.1001/jama.2019.0700.
- [113] European Center for Disease Control (ECDC). Rapid risk assessment: outbreak of acute respiratory syndrome associated with a novel coronavirus, China: first local transmission in the EU/EAA-third update. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/risk-assessment-outbreak-acute-respiratory-syndrome-associated-novel-1>.
- [114] Li LQ, Huang T, et al. 2019 novel coronavirus patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol* 2020; DOI:10.1002/jmv.25757.
- [115] World Health Organization (WHO). WHO situation reports <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports> e WHO situation report n.19, 8 febbraio 2020. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200208-sitrep-19-ncov.pdf?sfvrsn=6e091ce6_4
- [116] European Center for Disease Control (ECDC). 8 april 2020. Rapid risk assessment: Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: increased trasmission in the EU/EEA ant the UK-eight update.

<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-rapid-risk-assessment-coronavirus-disease-2019-eight-update-8-april-2020.pdf>

[117] Istituto Superiore di Sanità (ISS) Report sulle caratteristiche dei pazienti deceduti positivi a COVID-19 in Italia. 17 marzo 2020.
https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/report-COVID-2019_17_marzo-v2.pdf

[118] Ubeda F, Jansen V. The evolution of sex-specific virulence in infectious diseases. *Nature communication* 2016; DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms13849>.

[119] World Health Organization (WHO). Novel Coronavirus (2019-nCov). Situation Report-12. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200201-sitrep-12-ncov.pdf?sfvrsn=273c5d35_2.

[120] Kampfa G, Todt D, et al. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect* 2020; DOI:10.1016/j.jhin.2020.01.022.

[121] Chen H, Guo J, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet* 2020 DOI:10.1016/S0140-6736(20)30365-2.

[122] Zhu H, Wang L, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with COVID-2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr* 2020; DOI: [tp.amegroups.com/article/view/35919/28274](http://amegroups.com/article/view/35919/28274).

[123] Del Rio C, Malani D. 2019 Novel Coronavirus –Important information for clinicians. *JAMA* 2020; DOI:10.1001/jama.2020.1490.

[124] Chen N, Zhou M, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; DOI:10.1016/S0140-6736(20)30211-7.

[125] Liang W, Feng Z, et al. Diarrhoea may be underestimated: a missing link in 2019 Novel Coronavirus. Gut 2020. DOI:10.1136/gutjnl-2020-320832.

[126] Wang D, Hu B, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA 2020; DOI:10.1001/JAMA.2020.1585.

[127] Wu Z, McGoogan K. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Outbreak in China. Summary of a report of 72.314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA 2020; DOI:10.1001/jama.2020.2648.

[128] Ministero della Salute. COVID-2019. Aggiornamento della definizione di caso. Circolare del 9 marzo 2020. <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=73622&parte=1%20&serie=null>

[129] Corman V, Landt O, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. Eurosurveillance 2020; DOI:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045.

[130] World Health Organization (WHO). Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases-interim guidance. <https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-29299117>.

[131] Circolare del Ministero della Salute prot. N. 0005443-22/02/2020-DGPRES/DGPRES-P.

[132] European Center for Disease Control (ECDC). Rapid risk assessment: novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: increased transmission in the EU/EEA and the UK-sixth update.

<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRA-sixth-update-Outbreak-of-novel-coronavirus-disease-2019-COVID-19.pdf>.

[133] European Center for Disease Control (ECDC). An overview of the rapid test situation for COVID-19 diagnosis in the EU/EEA. 1° aprile 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Overview-rapid-test-situation-for-COVID-19-diagnosis-EU-EAA.pdf>.

[134] World Health Organization (WHO). Laboratory testing strategy recommendations for COVID-19. Interim guidance, 22 marzo 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331509>.

[135] Fang Y, Zhang H, et al. Sensitivity of chest CT for COVID-19: comparison to RT-PCR. Radiology 2020; DOI:10.1148/radiol.2020200463.

[136] Rubin G, Ryerson C, et al. The role of chest imaging in patient management during the COVID-19 pandemic. A multinational consensus statement from the Fleischner Society. Chest 2020; DOI:10.1016/j.chest.2020.04.003

[137] Istituto Superiore di Sanità (ISS). Coronavirus, il punto sui farmaci. Primo piano del 7 febbraio 2020. <https://www.iss.it/?p=4993>.

[138] World Health Organization. WHO to accelerate research and innovation for new coronavirus. <https://www.who.int/news-room/detail/06-02-2020-who-to-accelerate-research-and-innovation-for-new-coronavirus>.

[139] Patel A, Verma A, et al. COVID-19 and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers: What is the Evidence? JAMA 2020; DOI:10.1001/jama.2020.4812.

[140] European Medicine Agency (EMA). EMA to support development of vaccines and treatments for novel coronavirus. https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/ema-support-development-vaccines-treatments-novel-coronavirus_en.pdf.

- [141] A.M. Isidori, G. Arnaldi, M. Boscaro et al. Infezione da COVID-19: aggiornamento dell'Expert Opinion della Società Italiana di Endocrinologia sulla terapia ormonale sostitutiva con glucocorticoidi nell'insufficienza surrenalica.
- [142] Øksnes M, Bensing M, et al. Quality of Life in European Patients with Addison's Disease: Validity of the Disease-Specific Questionnaire AddiQoL *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 97, Issue 2, 1 February 2012, Pages 568–576, <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1901>.
- [143] Meyer G, Kock M, Hermann E, Bojunga J, Badenhoop K Longitudinal AddiQoL scores may identify higher risk for adrenal crises in Addison's disease *Endocrine* volume 60, pages 355–361(2018).
- [144] K. Lovas, J.H. Loge, E.S. Husebye, Subjective health status in Norwegian patients with Addison's disease. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 56, 581–588 (2002)
- [145] Ware Jr, John E., and Cathy Donald Sherbourne. "The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection." *Medical care* (1992): 473-483.
- [146] Lovas K, Curran S, Øksnes M, Husebye ES, Huppert FA, Chatterjee VKK "Developmente of a Disease-Specific Quality of Life Questionnaire in Addison's Disease", *J Clin Endocrinol Metab* 95: 545-551, 2010.