



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 PRIMITIVA: LO STUDIO CORTI-COVID

Relatore: Chiar.mo
Prof. Giorgio Arnaldi

Tesi di Laurea di:
Nairus Aboud

Anno Accademico 2019-2020

*“Nessun uomo è così dritto
come quando si china per aiutare.”*

INDICE

INTRODUZIONE	4
INSUFFICIENZA SURRENALICA	4
<i>EPIDEMIOLOGIA</i>	5
<i>EZIOLOGIA</i>	6
INSUFFICIENZA SURRENALICA PRIMITIVA- MALATTIA DI ADDISON	6
INSUFFICIENZA SURRENALICA SECONDARIA	10
<i>MANIFESTAZIONI CLINICHE</i>	12
<i>CRISI SURRENALICA</i>	18
<i>DIAGNOSI</i>	20
<i>TRATTAMENTO</i>	24
<i>MONITORAGGIO DELLA TERAPIA E QUALITA' DELLA VITA</i>	29
PANDEMIA DA SARS-COV-2	32
<i>EPIDEMIOLOGIA</i>	32
<i>EZIOLOGIA E PATOGENESI</i>	33
<i>QUADRO CLINICO</i>	34
<i>DIAGNOSI</i>	35
<i>TERAPIA</i>	36
<i>INSUFFICIENZA SURRENALICA E CORONAVIRUS</i>	38
PREMESSE	40
OBIETTIVI	42
MATERIALI E METODI	43
DISEGNO DELLO STUDIO	43
PAZIENTI E METODI	43
<i>RECLUTAMENTO DEI PAZIENTI</i>	43
<i>INTERVISTA</i>	43
<i>SELEZIONE DEI PAZIENTI</i>	47
ANALISI STATISTICA	49

RISULTATI	50
CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI	50
QUESTIONARIO “CORTI-COVID”	59
QUESTIONARIO “ADDIQOL-30”	67
QUESTIONARIO “SF-36”	75
DISCUSSIONE	95
CONCLUSIONI	109
BIBLIOGRAFIA	110
RINGRAZIAMENTI	119

INTRODUZIONE

INSUFFICIENZA SURRENALICA

L'insufficienza surrenalica è una patologia cronica e potenzialmente letale, dovuta a una ridotta produzione di ormoni da parte della corticale del surrene.

E' una patologia rara, dalla diagnosi spesso tardiva.

La prima descrizione di soggetti affetti da insufficienza surrenalica viene da Thomas Addison, nel 1855.

L'insufficienza surrenalica, in base all'eziologia, può essere distinta in primitiva o secondaria. La forma primitiva è dovuta ad un danno alla corticale del surrene, con sua conseguente disfunzione e carenza di tutti gli ormoni corticosurrenalici: glucocorticoidi, mineralcorticoidi e, generalmente, androgeni. In caso di insufficienza primitiva si parla anche di morbo di Addison. L'insufficienza surrenalica secondaria deriva da una riduzione dell'attività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, con deficit di Corticotropin Releasing Hormone (CRH) ipotalamico e/o ormone adrenocorticotropo (ACTH) ipofisario, e, quindi, ridotto stimolo alla produzione di glucocorticoidi. Può essere anche definita insufficienza surrenalica centrale.

Tale patologia richiede una terapia sostitutiva con glucocorticoidi, in associazione, nelle forme primitive, a mineralcorticoidi, indispensabile per la vita.

EPIDEMIOLOGIA

L'insufficienza surrenalica è una patologia rara. La forma primitiva ha una prevalenza di 93-140 per milione e un'incidenza di 4,7-6,2 per milione per anno nella popolazione caucasica; la forma secondaria, più frequente, ha una prevalenza di 150-280 per milione¹.

L'età alla diagnosi, per la forma primitiva, mostra un picco tra i 30 ed i 50 anni, ma può presentarsi anche ad altre età². Per la forma secondaria il picco di età alla diagnosi è nella sesta decade.^{1,2}

Entrambe le forme vedono maggiormente colpito il sesso femminile, che costituisce circa il 60% degli affetti da insufficienza surrenalica primitiva.²

Studi retrospettivi hanno mostrato, rispetto alla popolazione generale, una mortalità doppia nei soggetti con Addison, attribuibile ad eventi infettivi, cardiovascolari e neoplastici; altri studi hanno rilevato una differenza di mortalità rispetto alla popolazione generale solo nella popolazione al di sotto dei 40 anni, in cui si osserva un aumentato rischio dovuto alle crisi surrenaliche od eventi infettivi.²

Tassi di mortalità aumentati si osservano anche nelle forme di insufficienza secondaria, soprattutto per eventi infettivi.²

I bambini con iperplasia surrenalica congenita classica presentano un tasso di mortalità 4 volte superiore nei primi 4 anni di vita rispetto alla popolazione generale.³

EZIOLOGIA

INSUFFICIENZA SURRENALICA PRIMITIVA- MALATTIA DI ADDISON

Le possibili cause di insufficienza surrenalica primitiva sono: l'adrenalite autoimmune; l'adrenalite infettiva; patologie genetiche; emorragia surrenalica bilaterale; infiltrazione della ghiandola surrenalica; resezione bilaterale dei surreni; insufficienza indotta da farmaci.¹

All'epoca della prima definizione di insufficienza surrenalica da parte di Thomas Addison, nel 1855, l'eziologia più frequente era l'adrenalite tubercolare. Le diagnosi in Europa dopo il 2000 hanno presentato un 3% di casi ad eziologia tubercolare e vari recenti studi hanno riportato un'assenza di casi di insufficienza surrenalica primitiva da tale eziologia.² Ora, infatti, nei paesi sviluppati, si riconosce come principale l'eziologia autoimmune¹. Si è visto che gli anticorpi anti-surrene sono presenti nel 70% dei pazienti con Addison; inoltre circa l'1% dei pazienti con patologie endocrine autoimmuni ha associata un'insufficienza surrenalica clinica o subclinica.⁴

Nei bambini, invece, la causa più frequente di insufficienza primitiva è l'iperplasia surrenalica congenita.²

Adrenalite autoimmune

L'80–90% dei casi di insufficienza primitiva è da adrenalite autoimmune.⁵ Si ha una distruzione della corticale del surrene da parte dell'immunità cellulo mediata, che gioca un ruolo fondamentale nella patogenesi della malattia; la comparsa di autoanticorpi, invece, può essere secondaria alla distruzione tissutale.⁶ Gli anticorpi riscontrabili sono diretti verso vari antigeni self, in particolare il principale antigene riconosciuto dagli anticorpi anti-surrene è la 21-idrossilasi, enzima per la steroidogenesi, i cui anticorpi sono riscontrati in circa l'85% dei pazienti con insufficienza surrenalica da causa autoimmune⁷. Possono essere anche identificati, nel 34% dei pazienti con Malattia di Addison,⁹ anticorpi

diretti contro gli enzimi 17 α -idrossilasi e P450scc (Cholesterol Side-Chain Cleavage Enzyme),⁸ che riconoscono anche il tessuto ovarico e placenta, e correlano con la presenza di insufficienza ovarica precoce.⁹ Non per tutti questi autoanticorpi è stato identificato un ruolo patogenetico, inoltre la progressione verso la Malattia di Addison nei positivi agli autoanticorpi è variabile e non certa: solo una parte di queste persone sviluppa la malattia clinica.⁹

Sono stati identificati vari polimorfismi genici che conferiscono una suscettibilità all'adrenalite autoimmune, come allotipi MHC DR3-DQ2 e DR4-DQ8 e CTLA4.⁵

L'interesse surrenalico può essere isolato (40% dei casi) o nel contesto di una sindrome poliendocrina autoimmune (SPA, 60% dei casi).¹ La SPA di tipo 1 è anche detta sindrome APECED ed è caratterizzata da insufficienza surrenalica, ipoparatiroidismo e candidiasi muco-cutanea cronica ad esordio infantile. La SPA di tipo 1 è dovuta a mutazione del gene *AIRE* che codifica per l'enzima AIRE (AutoImmune Regulator Enzyme).¹⁰ La SPA di tipo 2 è la forma più comune di poliendocrinopatia autoimmune e presenta il coinvolgimento surrenalico insieme a quello tiroideo, più, eventualmente, altre patologie autoimmuni come il diabete mellito di tipo 1, vitiligine, gastrite atrofica, malattia celiaca.¹ La SPA di tipo 2 ha una forte associazione con polimorfismi HLA-DR3 e CTLA4.¹ La SPA di tipo 3 non coinvolge il surrene, mentre la SPA di tipo 4 ha un interesse del surrene ed altre patologie autoimmuni non tiroidee.¹

Adrenalite infettiva

Tra le cause infettive l'eziologia tubercolare è la prevalente¹¹. La tubercolosi interessa la ghiandola surrenalica dopo disseminazione per via ematogena a partenza da infezioni localizzate a livello polmonare, intestinale o renale. L'infezione può portare alla distruzione della ghiandola surrenalica e rendere così irreversibile la malattia che,

peraltro, in una prima fase potrebbe essere suscettibile di restituito ad integrum, soprattutto se trattata con adeguata terapia antibiotica¹².

Anche in seguito ad infezioni fungine sistemiche (istoplasmosi, criptococchi, blastomicosi, coccidioidomicosi), infezioni da Cytomegalovirus e in corso di infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV)/sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS) i surreni possono risultare interessati¹¹. Nel caso dell'AIDS, però, la ghiandola è più colpita dalle infezioni opportunistiche secondarie alla malattia che dalla infezione da HIV stessa¹³.

Patologie genetiche

Tra le cause genetiche di insufficienza surrenalica vi è l'iperplasia surrenalica congenita, dovuta a mutazione di geni che codificano per gli enzimi coinvolti nella steroidogenesi surrenalica. La più comune forma è da deficit dell'enzima 21 idrossilasi, con un'incidenza di 1:15.000 nascite.¹⁴ Altre rare forme presentano un deficit degli enzimi 11 β -idrossilasi, 17 α -idrossilasi, 17,20-liasi, 3 β -idrossisteroide deidrogenasi, or P450 ossidoreduttasi.⁵

Un'altra patologia genetica è l'adrenoleucodistrofia, patologia X-linked dovuta a mutazione del gene *ABCD1*, che codifica per una proteina perossisomiale: tale mutazione comporta un accumulo patologico di acidi grassi a catena lunghissima (VLCFA) nel sistema nervoso centrale, nelle cellule di Leydig del testicolo e nella corteccia surrenalica.^{1,5} Questa patologia si caratterizza per la presenza di insufficienza surrenalica, che esordisce nell'infanzia, e danni neurologici da demielinizzazione cerebrale ("adrenoleucodistrofia cerebrale") e/o del midollo spinale e nervi periferici ("adrenomieloneuropatia").^{1,5} Per la diagnosi si misurano i VLCFA nel sangue.^{5,15}

Altre cause genetiche, rare, di insufficienza surrenalica sono: l'ipoplasia surrenalica lipoide congenita; la sindrome Smith-Lemli-Opiz; l'ipoplasia surrenalica congenita; la sindrome IMAGE; la sindrome Kearns-Sayre; la sindrome da insensibilità all'ACTH; la sindrome di Allgrove.¹

Infiltrazione surrenalica

Patologie che possono causare un'infiltrazione surrenalica, con sua conseguente disfunzione, sono: metastasi localizzate nel surrene; linfomi primitivi del surrene, la sarcoidosi, l'amiloidosi, l'emocromatosi.¹ Patologie metastatiche che possono determinare insufficienza surrenalica originano dal polmone, dal sistema gastrointestinale, dalla mammella, dal rene e dal sistema emopoietico.¹⁶

Emorragie surrenaliche bilaterali e trombosi surrenalica

Emorragie surrenaliche si possono verificare in corso di terapia anticoagulante, di sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi^{17,18} oppure in corso di sepsi, soprattutto da Meningococco e Pseudomonas spp. Quest'ultima condizione è definita come sindrome di Waterhouse-Friderichsen, ovvero un'emorragia surrenalica acuta in corso di shock settico e può determinare iposurrenalismo acuto, talora addirittura letale ¹⁹.

La trombosi surrenalica può essere causata dalla sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi, dalla panarterite nodosa e dal lupus eritematoso sistemico.²⁰

Surrenectomia bilaterale

L'asportazione bilaterale dei surreni è un'altra causa importante di iposurrenalismo primitivo. Può essere fatta per una Sindrome di Cushing, metastasi o tumori bilaterali.

Farmaci

Tra i farmaci che possono indurre insufficienza surrenalica i principali sono il mitotano, l'aminoglutetimide, l'etomidato, il ketoconazolo, il mifepristone, utilizzati peraltro per il trattamento della Sindrome di Cushing .¹

I farmaci anti CTLA-4, anti-PD1 e anti-PDL1, antineoplastici immunoterapici, seppure causino con più frequenza delle ipofisiti, in alcuni casi causano un'adrenalite.

INSUFFICIENZA SURRENALICA SECONDARIA

Le cause di insufficienza surrenalica secondaria sono tutte quelle condizioni patologiche che vanno ad interessare l'ipofisi e/o l'ipotalamo, con conseguente deficit di produzione di ACTH e/o CRH, eventualmente associati a deficit di altri ormoni ipotalamo-ipofisari.

Nella maggior parte dei casi il deficit di ACTH non è isolato e si associa anche alla ridotta produzione delle altre tropine ipofisarie; un deficit isolato di ACTH si può presentare in caso di difetti genetici, nel 10% degli adenomi ipofisari²¹ e nell' ipofisite autoimmune, soprattutto in pazienti con altre endocrinopatie autoimmuni^{2,5}.

I processi patologici che possono inficiare l'attività dell'ipotalamo e/o ipofisi sono:^{1,5}

- le patologie neoplastiche ipofisarie (adenoma ipofisario in primis) o della regione ipotalamo-ipofisaria come il craniofaringioma, il meningioma, l'ependimoma, le metastasi intrasellari o soprasellari.
- la chirurgia e l'irradiazione della regione sellare, fatta per tumori ipofisari o extraipofisari primitivi e secondari.
- l'ipofisite autoimmune, che può essere causata da farmaci immunoterapici come l'Ipilimumab ed il nivolumab, anticorpi monoclonali ad azione immunostimolante usati nei pazienti con melanoma metastatico o inoperabile, neoplasie renali e polmonari.²²
- le cause genetiche, che possono portare a deficit combinato di ormoni ipofisari o isolato di ACTH, come da mutazioni del gene *POMC*, che codifica per il precursore dell'ACTH pro-opiomelanocortina (POMC). Nella mutazione del POMC, i pazienti, oltre all'insufficienza surrenalica, presentano obesità precoce ed una pigmentazione rossastra della cute.²³
- l'apoplessia pituitaria, che si può verificare in pazienti che assumono anticoagulanti o nel post-partum (sindrome di Sheehan). L'apoplessia si presenta improvvisamente con una severa cefalea, disturbi visivi, nausea, vomito e deficit degli ormoni dell'ipofisi anteriore e/o posteriore.

- l'infiltrazione pituitaria a causa di patologia tubercolare, actinomicosi, sarcoidosi, istiocitosi X o granulomatosi di Wegener.
- il trauma cranico e le emorragie subaracnoidee. La frequenza di ipopituitarismo cronico, secondario a trauma cranico, riportata in letteratura, si attesta intorno al 15%-20% e varia in relazione al tipo e alla severità del trauma, nonché alle indagini eseguite per accertare la funzionalità ipofisaria.²⁴
- La deprivazione di glucocorticoidi esogeni (sospensione della somministrazione cronica di steroidi) o endogeni (Sindrome di Cushing in fase di remissione/guarigione). In questo caso l'insufficienza è nella maggior parte dei casi transitoria². La sindrome da deprivazione di glucocorticoidi esogeni è considerata la causa più frequente; in realtà, però, la sua reale incidenza non è ben definita. Nei pazienti che sono stati trattati per lungo tempo con glucocorticoidi o sottoposti ad elevati livelli cronici di cortisolo endogeno, vi è un'inibizione funzionale della secrezione di ACTH/CRH. L'eventuale brusca sospensione della terapia con corticosteroidi (o la chirurgia in pazienti con la Sindrome di Cushing) lascia l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene bloccato ed incapace di riprendere repentinamente la sua normale funzione. Secondo uno studio francese, attualmente l'insufficienza surrenalica si può considerare una complicanza rara delle terapie con corticosteroidi² e si verifica con l'assunzione di dosi equivalenti o superiori a 5 mg di prednisolone per più di 4 settimane, indipendentemente dalla via di somministrazione (topica, inalatoria, orale, o parenterale). La ripresa dell'attività dell'asse può verificarsi dopo molti mesi, ed il tempo necessario correla, con un certo grado, all'entità del precedente periodo di eccesso di glucocorticoidi.²⁵
- i farmaci: oltre ai sovracitati glucocorticoidi e inibitori dei checkpoint immunologici, vi rientrano il mifepristone (antagonista recettoriale dei glucocorticoidi) ed altri farmaci attivi sul sistema nervoso centrale quali antipsicotici, e antidepressivi.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Il quadro clinico dei pazienti affetti da insufficienza surrenalica è la conseguenza di una carenza di glucocorticoidi, eventualmente associata a deficit di mineralcorticoidi (solo nelle forme primitive) e, solitamente, androgeni.

Nelle forme primitive solo danni che interessino oltre l'80% del tessuto si traducono in una insufficienza clinicamente manifesta.

La gravità del quadro clinico, inoltre, dipende dalla rapidità con cui avviene la distruzione ghiandolare. Cause di esordio improvviso sono: emorragie surrenaliche, necrosi o trombosi in corso di sepsi o disturbi della coagulazione; sindrome di Sheehan; trauma cranico e la chirurgia per la sindrome di Cushing.²⁶

La storia naturale del morbo di Addison può essere suddivisa in tre fasi: potenziale, subclinica e clinica. Il punto di non ritorno corrisponde al primo stadio, in cui si riscontra un'aumentata attività reninica plasmatica. Generalmente, infatti, la prima zona della corteccia surrenalica ad essere interessata dalla distruzione immunomediata è la glomerulosa, per cui, inizialmente, si verifica un progressivo aumento dei livelli di renina, in concomitanza ad una riduzione dell'aldosterone. In seguito si riduce la secrezione di cortisolo, prima in risposta a stimoli stressanti, poi anche in condizioni basali, con il conseguente aumento dei livelli di ACTH.⁵

Nella fase subclinica un qualsiasi evento stressante che richieda un aumento di cortisolo può indurre un'accelerazione del deficit corticosurrenalico.⁹

In generale i sintomi del morbo di Addison sono poco specifici e la presentazione clinica è, quindi, spesso insidiosa. La diagnosi è, infatti, tardiva nella maggior parte dei casi. Circa metà dei pazienti riceve la diagnosi dopo una crisi surrenalica acuta, che è potenzialmente fatale.²⁷

Manifestazioni cliniche associate al deficit di glucocorticoidi

I glucocorticoidi esercitano numerosi effetti nell'organismo: intervengono nel metabolismo glucidico, aumentando la glicemia ed esercitando un'azione anti-insulinica, nel metabolismo lipidico e proteico, con effetti catabolici; inoltre hanno anche effetti immunosoppressivi; esercitano fisiologicamente una lieve attività mineralcorticoide; aumentano l'attività degli osteoclasti ed hanno un'azione permissiva sul sistema ortosimpatico.²⁸ Fisiologicamente la secrezione di cortisolo è pulsatile e le concentrazioni ematiche fluttuano con un ritmo circadiano, mostrando un picco tra le ore 06 e le 08 di mattina ed un nadir intorno a mezzanotte.⁵

La riduzione dei livelli di cortisolo circolante produce a livello clinico sintomi come fatica, mancanza di energia, ridotta forza muscolare, anoressia, perdita di peso e, nei bambini, si assiste ad un ridotto sviluppo.¹

Sono presenti sintomi gastroenterici come dolore epigastrico, nausea e vomito; questi sono più frequenti nell'insufficienza surrenalica primitiva. Altri sintomi possibili sono dolori articolari e mialgie.¹

Il segno più specifico rilevabile è l'iperpigmentazione cutanea, che si verifica solo nelle forme di insufficienza primitiva. L'iperpigmentazione si presenta soprattutto in aree della cute o mucose sottoposte a frizione, come gomiti, ginocchia, pieghe palmari, pieghe dorsali delle falangi, labbra e gengive. E' dovuta alla stimolazione del recettore della melanocortina, da parte degli alti livelli circolanti di ACTH e di altri ormoni derivanti dal POMC, il precursore dell'ACTH, conseguentemente al venir meno del feedback negativo da parte del cortisolo, patologicamente ridotto.⁵

Possibili reperti di laboratorio associati al deficit di glucocorticoidi sono: l'ipoglicemia; l'anemia, la linfocitosi ed eosinofilia; l'ipercalcemia (raramente, e soprattutto se c'è associazione con un ipertiroidismo autoimmune).¹

Il cortisolo inibisce con feedback negativo la secrezione di ACTH dall'ipofisi, per cui, una riduzione dei livelli di cortisolo comporta, nelle forme primitive di insufficienza surrenalica, un aumento di quelli di ACTH.²⁸ Il cortisolo inibisce, inoltre, la secrezione ipofisaria del TSH che, quindi, può risultare inappropriato rispetto allo stato della funzione tiroidea.¹

Manifestazioni cliniche associate al deficit di mineralcorticoidi

La produzione di aldosterone è regolata dal sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA), ed in misura minore dalle concentrazioni ematiche di sodio, potassio, dopamina e serotonina.^{28,29} La secrezione di aldosterone, pur essendone influenzata, non è sotto il controllo dell'ACTH, per cui, un iposurrenalismo da causa centrale non comprende il deficit di aldosterone.⁵ L'aldosterone agisce a livello renale stimolando il riassorbimento di sodio (seguito dall'acqua) e l'escrezione di potassio e protoni; c'è, come effetto finale, un aumento della volemia.

Il deficit di mineralcorticoidi comporta, quindi, ipotensione, soprattutto ortostatica, vertigini e *craving* per il cibo salato (segno abbastanza specifico). Si riscontrano reperti di laboratorio compatibili con disidratazione, come aumento della creatinina sierica, iponatriemia (90% dei pazienti con Addison), iperkaliemia (50% dei pazienti con Addison)³⁰ ed aumento della renina.

Manifestazioni cliniche associate al deficit di androgeni

La secrezione degli androgeni surrenalici, nella parte reticolata della corticale, è sotto il controllo dell'ACTH ed è età dipendente: aumenta a partire dai 6-10 anni (adrenarca) e si riduce a partire dalla quinta decade.⁵ Il contributo degli androgeni surrenalici sui livelli circolanti è generalmente insignificante negli uomini, mentre è rilevante nelle donne.²⁹

La carenza di androgeni comporta nelle donne una riduzione della libido, pelle secca e perdita dei peli ascellari e pubici; nei bambini un'assenza dell'adrenarca, con alterazioni

nello sviluppo puberale.¹ Negli uomini invece le manifestazioni sono minime poiché la produzione androgenica è vicariata dalle gonadi. Si pensa che il deidroepiandrosterone (DHEA e DHEAS) possa avere altre funzioni oltre l'androgenizzazione²⁹, come, ad esempio, proprietà antidepressive, e che quindi la sua mancanza possa contribuire ad una riduzione del benessere, nonostante un'adeguata terapia sostitutiva con glucocorticoidi e mineralcorticoidi.¹

Manifestazioni cliniche dell'insufficienza surrenalica centrale

L'ACTH è sintetizzato e secreto in risposta agli ormoni ipotalamici CRH e vasopressina (ADH), con un ritmo circadiano regolato dall'ADH in risposta all'orologio biologico posto nel nucleo soprachiasmatico.²⁹

Le manifestazioni cliniche dell'insufficienza secondaria sono il risultato di un deficit esclusivo di glucocorticoidi, mentre la secrezione di aldosterone è preservata.⁵ Non c'è l'iperpigmentazione, in quanto l'ACTH non è aumentato, ma anzi, ridotto o inappropriatamente normale.⁵ Inoltre possono esserci altri sintomi dovuti alla patologia ipofisaria: può esserci un deficit degli altri ormoni dell'ipofisi, e quindi l'ipogonadismo ipogonadotropo, l'ipotiroidismo centrale, il deficit di GH e il diabete insipido; una clinica da ipersecrezione ormonale, come un'iperprolattinemia, ed infine sintomi da compressione delle strutture circostanti come un deficit del campo visivo.³⁰

Le alterazioni elettrolitiche sono meno comuni e meno gravi rispetto ai pazienti con insufficienza primitiva.³⁰ Poiché viene meno il feedback negativo sulla secrezione di ADH è possibile la presenza di un'iponatriemia da sindrome da inappropriata secrezione di ADH.⁵ In questo caso l'iponatriemia è da diluizione, a differenza di quella da deficit di mineralcorticoidi, in cui vi è perdita renale di sodio e acqua.

I pazienti con insufficienza surrenalica da deprivazione di glucocorticoidi esogeni possono, paradossalmente, avere un aspetto Cushingoide.³⁰

Clinica nell'iperplasia surrenalica congenita

L'iperplasia surrenalica congenita è una patologia genetica autosomica recessiva, dovuta, nella maggior parte dei casi, a mutazione del gene CYP21A2, che codifica per l'enzima 21-idrossilasi. Questo enzima è necessario per la formazione dei precursori dell'aldosterone e del cortisolo (Figura 1).

Il deficit di cortisolo che ne consegue comporta un aumento dell'ACTH e questo, a sua volta, determina bilateralmente un'iperplasia della corticale del surrene e uno stimolo alla steroidogenesi surrenalica, con accumulo di precursori del cortisolo e deviazione verso le vie biosintetiche degli androgeni, che risultano aumentati.³¹

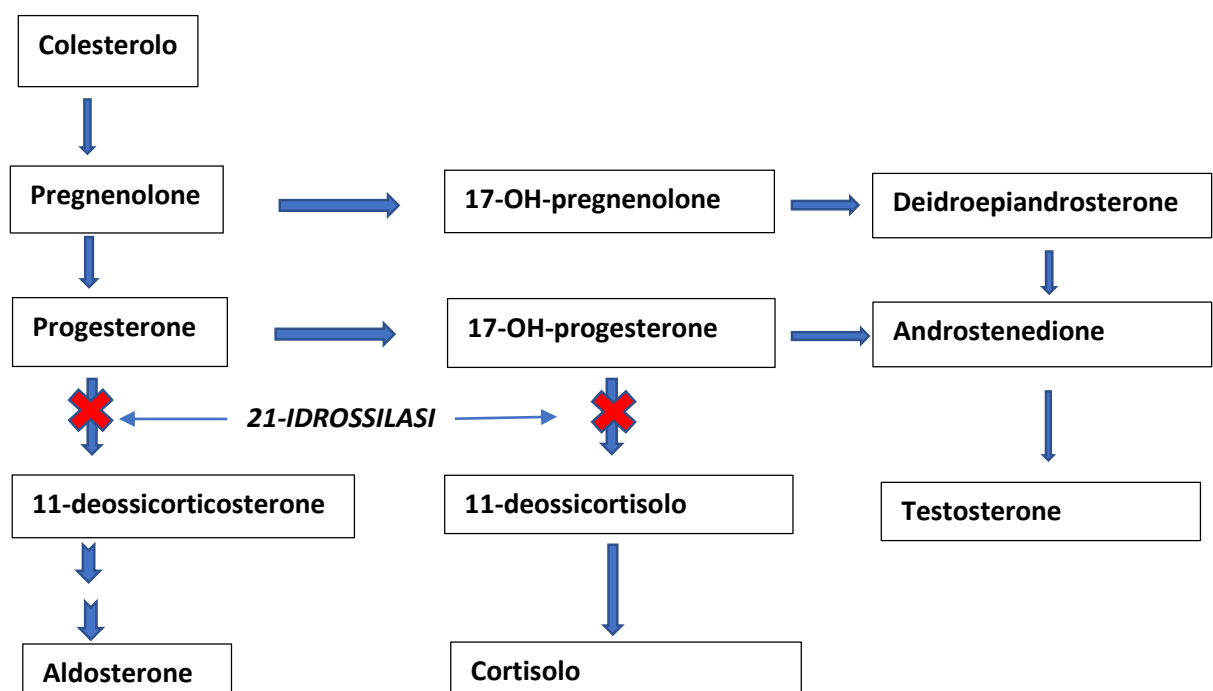


Figura 1: tappe della steroidogenesi surrenalica e reazioni catabolizzate dall'enzima 21-idrossilasi.

In base al tipo di mutazione si riscontrano tre principali fenotipi: ³¹

1. La forma classica con perdita di sali: vi è un eccesso di androgeni ed un deficit sia di cortisolo che di aldosterone. Oltre all'ambiguità dei genitali nelle neonate, c'è, se non prontamente trattata, un importante rischio di morte per il neonato, che va incontro a ipovolemia, iponatremia, iperkaliemia, iperreninemia, alterazione della crescita, perdita di peso e convulsioni nelle 1–4 settimane dopo la nascita. ³²
2. La forma classica virilizzante semplice: si ha quando è preservato l'1-2% della funzione enzimatica. Vi è deficit di cortisolo ed un eccesso di androgeni. Si presenta con ambiguità genitali di vario grado nelle neonate o pseudopubertà precoce nei maschi.
3. La forma non classica (late onset): si ha quando è preservato il 20-50% della funzione enzimatica. E' la più frequente, con una prevalenza di 1:1.000 nella popolazione caucasica. I livelli di cortisolo e aldosterone sono sufficienti per il sostegno delle funzioni vitali (per cui la terapia sostitutiva non è necessaria); comunque è ridotto il feedback negativo sulla secrezione di ACTH, che si trova aumentato e determina un grado variabile di eccesso di androgeni. Questa forma può essere asintomatica. Al momento della nascita i genitali sono normali. Nei bambini si può presentare con pubertà precoce, acne, crescita staturale e ossea accelerate. Nelle donne i sintomi più comuni sono l'irsutismo, alterazioni del ciclo mestruale e ridotta fertilità. Gli uomini sono spesso asintomatici. ³²

Quindi la distinzione tra le forme classiche e non classiche si basa sulla presenza o meno del deficit di cortisolo, mentre la sotto-distinzione delle forme classiche dipende dall'entità del deficit di aldosterone, che nella forma con perdita di sali è tale da comportare crisi ipotensive infantili. ³³

CRISI SURRENALICA

La crisi surrenalica è un'emergenza potenzialmente letale. Si può definire come una profonda compromissione dello stato generale associata ad almeno due tra varie condizioni, come ipotensione (pressione sistolica <100mmHg), nausea o vomito, grave fatica, iponatriemia, ipoglicemia e iperkaliemia; e queste alterazioni rispondono alla somministrazione parenterale di glucocorticoidi, cui, in genere, segue un miglioramento.³⁴

La crisi surrenalica nel 50% dei casi costituisce la presentazione iniziale dell'insufficienza surrenalica.¹ Il 20-44% dei pazienti con ipocortisolismo presenta almeno un episodio di crisi surrenalica nell'arco della vita². Nei bambini con iperplasia surrenalica congenita classica le crisi surrenaliche hanno un'incidenza di 4,9/100 pazienti-anno, e di queste il 70% si verifica nei primi 10 anni di vita.³⁵ Le crisi surrenaliche comportano una mortalità di 5/1000 pazienti all'anno.³⁴

La crisi surrenalica può manifestarsi in seguito all'esposizione a fattori stressanti come infezioni (causa principale, soprattutto le gastroenteriti), traumi, chirurgia, stress emotivi, esercizio strenuo o per una mancata compliance nel trattamento sostitutivo. Nel 10% dei casi non si risale ad una precisa causa.³⁴ Nei pazienti con iperplasia surrenalica congenita classica le crisi surrenaliche sono innescate nella maggior parte dei casi da gastroenteriti o da crisi da perdita di sali.³⁵

La fisiopatologia alla base dell'insorgenza delle crisi surrenaliche è solo parzialmente compresa: si sa che fisiologicamente la febbre e le infezioni portino ad un aumento dei livelli ematici di cortisolo, mentre, nei pazienti con insufficienza surrenalica, tale incremento non è possibile. La mancanza di aumentate concentrazioni di cortisolo durante le infezioni esalta il rilascio e gli effetti tossici delle citochine proinfiammatorie.³⁴

Clinicamente la crisi surrenalica si presenta acutamente con ipotensione severa fino allo shock ipovolemico, addome acuto, vomito, febbre e, negli stadi avanzati, confusione mentale fino al coma.¹ I pazienti spesso appaiono esausti e depressi e riportano fatica e una profonda mancanza di energia.³⁴ I sintomi addominali possono essere confusi con l'eventuale sottostante patologia gastrointestinale e ciò può portare ad un ritardo nel porre la diagnosi corretta.³⁴

Nei bambini spesso la crisi si sviluppa rapidamente e si può anche presentare con ipoglicemia, più frequentemente rispetto agli adulti.³⁴

Nei pazienti senza una precedente diagnosi di insufficienza surrenalica di solito c'è una storia di declino costante dello stato generale nelle settimane, mesi o anni precedenti, con un aumento della fatica, anoressia e perdita di peso.³⁴

Nel sospetto di una crisi surrenalica in pazienti senza precedente diagnosi di insufficienza surrenalica non c'è tempo di attendere i risultati ormonali prima di iniziare la terapia; quindi, la diagnosi definitiva, suffragata dai dati biochimici, sarà successiva all'inizio di un tempestivo trattamento.³⁶

DIAGNOSI

Gli obiettivi nell'ambito della diagnosi dell'insufficienza surrenalica sono: dimostrare la presenza di una ridotta produzione di cortisolo; differenziare tra le forme di insufficienza primaria e secondaria e capire quale sia l'eziologia.

Dimostrare la presenza di insufficienza surrenalica⁵

- Concentrazione sierica del cortisolo totale: la misurazione si fa alla mattina. Concentrazioni di cortisolo al di sotto di 3 µg/dL sono diagnostiche di insufficienza surrenalica, se, invece, sono sopra 15 µg/dL può essere esclusa la diagnosi. Si possono avere risultati alterati in caso di variazioni di concentrazione della cortisol-binding globulin (CBG): nei pazienti che assumono estrogeni o in gravidanza la CBG aumenta, si avranno di conseguenza dei falsi negativi;³⁷ nei pazienti con cirrosi la CBG è ridotta e si potranno avere falsi positivi.³⁸
- Cortisolo salivare delle ore 08 a.m.: non è stato validato come unico test diagnostico.
- Test di stimolazione con ACTH esogeno (Synacthen®): Si può fare in qualsiasi ora del giorno. E' un test di conferma della diagnosi, gold standard per le forme primitive.³⁹ Si valuta l'attività del surrene in seguito alla somministrazione di 250 µg di ACTH endovena o intramuscolo, misurando il cortisolo sierico al basale e dopo 30 e 60 minuti. Dei livelli di cortisolo al picco sotto i 18 µg/dl a 30 o 60 minuti sono indicativi di insufficienza.³⁹ Questo test risulta positivo anche nell'insufficienza surrenalica secondaria in quanto la carenza cronica di ACTH comporta un'atrofia del surrene, che non risponde alla somministrazione ACTH esogeno.²⁹ Se, però, il danno ipofisario è insorto da meno di 4 settimane i surreni sono ancora responsivi alla somministrazione di alte dosi di ACTH esogeno, mentre il deficit sarà slatentizzato da uno stimolo di entità inferiore.²⁵

E' stato sviluppato, quindi, anche il test di stimolo con l'ACTH a dosaggio minore (1 µg), che, tuttavia, non è utilizzato universalmente come test di routine, ma è generalmente riservato ai pazienti con un'insufficienza lieve o centrale di recente insorgenza.

- Test all'ipoglicemia insulinica (ITT): è un altro test di conferma, soprattutto nei pazienti in cui si sospetta una forma secondaria di recente insorgenza o quando il test con l'ACTH è negativo ma c'è un forte sospetto clinico. E' considerato il gold standard per le forme secondarie ma è controindicato in pazienti con patologie cardiovascolari o con storia di epilessia; inoltre necessita di ricovero ospedaliero e stretto monitoraggio.
- Test al Metopirone: è un test di conferma utilizzato storicamente.

Altri esami a completamento della diagnosi e di aiuto anche nella diagnostica differenziale sono:

- Dosaggio della renina e dell'aldosterone: per determinare la presenza di un deficit di mineralcorticoidi nell'ambito dell'insufficienza primitiva.³⁹

Nelle forme autoimmuni in genere il primo parametro che si modifica è la renina, che aumenta; a seguire c'è un aumento dell'ACTH e una riduzione dell'aldosterone. Essendo intaccati per primi i mineralcorticoidi, il dosaggio dell'aldosterone e, soprattutto, della renina può avere un'utilità diagnostica nelle fasi iniziali della malattia.

- Dosaggio del DHEAS: è ridotto nei pazienti con insufficienza sia primitiva che centrale. Il dosaggio può essere utile solo nei pazienti con meno di 40 anni, poiché, con l'età, gli androgeni surrenalici si riducono fisiologicamente.

Indagini di laboratorio fatte di routine dopo la diagnosi sono l'emocromo (si riscontrano anemia, linfocitosi e eosinofilia), la valutazione della natriemia (che è ridotta sia nelle forme primitive che secondarie), della kaliemia (che è aumentata nelle forme primitive), della calcemia (che è aumentata), della funzionalità renale e della glicemia (che è ridotta).

Distinguere tra una forma primitiva e secondaria⁵

- Concentrazione plasmatica dell'ACTH delle ore 08 a.m.: nelle forme primitive di insufficienza l'ACTH è elevato (generalmente maggiore di 100 pg/mL o 22 pmol/L), mentre, nelle forme centrali le concentrazioni sono basse o inappropriatamente normali.
- Attività reninica plasmatica, concentrazione di aldosterone, natriemia e kaliemia: nelle forme primitive c'è aumento della renina, riduzione dell'aldosterone, iponatriemia e iperkaliemia; nelle forme secondarie, invece, la renina, l'aldosterone e la kaliemia sono invariati.
- Test con il CRH: per la diagnosi differenziale tra patologie ipotalamiche e ipofisarie. Nelle forme ipofisarie non c'è un aumento dell'ACTH e cortisolo in seguito alla somministrazione di CRH, mentre in caso di danno ipotalamico c'è un'importante risposta. Il test tuttavia non è standardizzato e non si utilizza routinariamente.

Diagnostica per individuare l'eziologia

Nel caso di un'insufficienza centrale è indicata l'esecuzione di una risonanza magnetica (RM) encefalica per la valutazione dell'area ipotalamo-ipofisaria. E' bene, inoltre, eseguire un'anamnesi farmacologica per escludere una forma iatrogena da glucocorticoidi esogeni.²⁵

Nell'ambito dell'insufficienza primitiva in primis va valutata la presenza degli anticorpi anti-surrene:²⁵ gli anti-21-idrossilasi sono i principali, ma si possono riscontrare anche anticorpi contro altri enzimi della steroidogenesi (anti-P450scc e anti-P450c17), che, come precedentemente detto, possono correlare con la presenza di insufficienza ovarica prematura.⁵ Alcuni pazienti, con un'adrenalite autoimmune, però, potrebbero essere negativi per gli anticorpi, se la distruzione surrenalica è avvenuta da diverso tempo. ²⁵

Ulteriori indagini fatte nel sospetto di un'altra eziologia, dopo aver escluso l'autoimmune, sono: il dosaggio del 17-OH-progesterone (17-OHP) al basale e dopo stimolazione con ACTH, per escludere un'iperplasia surrenalica congenita;^{5,25} il dosaggio dei VLCFA per valutare la presenza, in pazienti maschi, dell' adrenoleucodistrofia;^{5,25} l'imaging del surrene con tomografia computerizzata (TC) per indagare un eventuale adrenalite tubercolare in cui si vedono un aumento del volume della ghiandola (nell'adrenalite autoimmune, invece, il surrene è atrofico) nelle fasi precoci e calcificazioni nelle fasi avanzate; e per le patologie infiltranti il surrene.⁵

Screening e diagnosi dell'iperplasia surrenalica congenita

Ad oggi, è raccomandato lo screening neonatale per l'iperplasia surrenalica congenita tramite il dosaggio con immunofluorescenza del 17-OHP, che risulta aumentato negli affetti (poiché è un precursore ormonale a monte del blocco enzimatico). Ciò consente di ridurre la mortalità associata alla forma classica con perdita di sali.³¹ Un valore di 17-OHP random >20.000 ng/dL è diagnostico. Possono esserci falsi positivi nei prematuri, per cui i cutoff sono aggiustati in base al peso ed età gestazionale.³³

Per la diagnosi nei pazienti che si presentano con segni di iperandrogenismo, suggestivi di iperplasia surrenalica congenita, si fa il dosaggio del 17-OHP al mattino.³¹ I livelli del 17-OHP riflettono la severità della patologia: valori normali sono < 200 ng/dL; i pazienti con le forme classiche hanno livelli sopra i 10.000 ng/dL mentre nelle forme non classiche il valore del 17-OHP è spesso intermedio per cui sarà necessario, per fare la diagnosi, un dosaggio del 17-OHP dopo stimolo con l'ACTH, che massimizza l'aumento di tutti i precursori ormonali a monte del blocco enzimatico.^{32,33} Nelle forme non classiche non si rileva un deficit di cortisolo ai vari test.³³ Il test genetico si fa per la caratterizzazione genetica, le forme dubbie o nell'ambito del counseling genetico.³³

TRATTAMENTO

Il trattamento dell'insufficienza surrenalica, sia essa primitiva o secondaria, si basa sulla terapia sostitutiva degli ormoni mancanti, indispensabile per la vita dei pazienti. La sostituzione con glucocorticoidi è raccomandata in tutte le forme di insufficienza.^{39,40}

Terapia sostitutiva con glucocorticoidi

Si possono utilizzare, sia per le forme primitive che secondarie, diversi glucocorticoidi, somministrati per via orale, in particolare l'idrocortisone (dosaggio standard giornaliero: 15–25 mg), di scelta in molti stati industrializzati, o il cortisone acetato (dosaggio standard giornaliero: 20–35 mg), anche questo molto diffuso.³⁹ Questi sono somministrati due o tre volte al giorno. Entrambi hanno anche una lieve azione mineralcorticoide, che diventa significativa ad elevati dosaggi. Una possibile alternativa è il prednisone/prednisolone (3–5 mg/die), somministrato una o due volte al giorno, nei pazienti con ridotta compliance alle multiple somministrazioni o che presentano una ridotta qualità di vita con le precedenti opzioni. E' invece, sconsigliato l'utilizzo del desametasone (glucocorticoide a lunga durata d'azione) poiché ha, come possibili effetti collaterali, manifestazioni cushingoidi.⁴¹

Per quanto riguarda la suddivisione in più somministrazioni giornaliere bisogna considerare che, fisiologicamente, le concentrazioni di cortisolo variano seguendo un ritmo circadiano, con un picco alla mattina. Visto che l'idrocortisone ha una breve emivita (di circa 90 minuti), sono necessarie dosi multiple, che vadano a mimare il più possibile la secrezione fisiologica: la dose maggiore deve essere assunta la mattina al risveglio, la seconda dopo pranzo, e, nel caso ci sia anche una terza somministrazione, questa va fatta almeno 4-6 ore prima di recarsi a dormire. Vanno evitate alte dosi nel pomeriggio perché potrebbero compromettere il sonno e dare alterazioni metaboliche.³⁹

Si è visto che un numero di somministrazioni giornaliere maggiore (tre o quattro al giorno) porta ad una curva di concentrazioni del cortisolo più simile alla fisiologica e si ipotizza che ciò possa ridurre i danni collaterali a lungo termine. D'altra parte, però, un minor numero di somministrazioni potrebbe favorire una compliance maggiore dei pazienti.³⁹ Esistono anche formulazioni di idrocortisone a rilascio modificato, che consentono di effettuare un'unica somministrazione giornaliera, di ottenere una migliore curva delle concentrazioni di cortisolo ed una migliore qualità di vita e parametri metabolici.⁴² Un'opzione alternativa per i pazienti con malattia scarsamente controllata dalla terapia convenzionale potrebbe essere la somministrazione di idrocortisone tramite infusione sottocutanea continua, che permette una normalizzazione dei livelli di ACTH e cortisolo e un miglioramento degli indici di qualità della vita.⁴³ Per quanto riguarda la dose giornaliera si pensa che delle dosi aggiustate per il peso o la superficie corporea possano dare delle concentrazioni di cortisolo più fisiologiche.³⁹ In conclusione, in assenza di evidenze univoche a riguardo delle dosi e regimi ottimali, il management della terapia sostitutiva mostra una grande eterogeneità e si basa sull'esperienza clinica e sul tipo di paziente.⁴⁴ In linea generale la maggior parte dei pazienti assume idrocortisone, con un range di dosaggio di 15-30 mg ed in due o tre somministrazioni giornaliere.⁴⁴ Inoltre si è visto che, mediamente, i pazienti con insufficienza primitiva assumono dosi maggiori e con più somministrazioni giornaliere rispetto ai pazienti con forme secondarie.⁴⁴

Terapia sostitutiva con mineralcorticoidi

L'assunzione di mineralcorticoidi è necessaria per tutti i pazienti con confermato deficit di aldosterone. Non è indicata nei pazienti con insufficienza surrenalica secondaria.⁴⁰ La terapia si basa sull'assunzione di fludrocortisone; si deve evitare di ridurre l'introito di sale

con la dieta. Il fludrocortisone va preso una volta al giorno, alla mattina, al dosaggio di 50–100 mcg negli adulti e adolescenti, mentre nei neonati o bambini sono necessarie dosi maggiori perché c'è una ridotta sensibilità ai glucocorticoidi. In caso di clima particolarmente caldo o eccessiva sudorazione è raccomandato un aumento del dosaggio del 50-100% o in alternativa una maggiore assunzione di sale. Se il paziente sviluppa l'ipertensione durante il trattamento si deve ridurre la dose di fludrocortisone, e, se questo non dovesse bastare, è indicato l'inizio di una terapia anti-ipertensiva con ACE-inibitori senza interrompere il fludrocortisone.³⁹ L'ipertensione può essere conseguenza di un sovratrattamento anche con glucocorticoidi, per cui va presa in considerazione anche l'opportunità di una riduzione nella posologia di questi ultimi.³⁹

Terapia sostitutiva con deidroepiandrosterone (DHEA)³⁹

Si è visto che il DHEA (25-50 mg/die) ha delle proprietà come steroide neuroattivo, con una potenziale attività antidepressiva. Grazie a questa azione, una terapia sostitutiva con DHEA potrebbe migliorare l'umore e ridurre la depressione e l'ansia delle donne con insufficienza surrenalica (negli uomini i livelli di androgeni surrenalici sono ininfluenti). Diversi studi hanno documentato degli effetti positivi sulla libido. Altri studi, invece, non hanno evidenziato benefici clinici dalla terapia sostitutiva con DHEA, per cui, le attuali evidenze non sono sufficienti per un suo utilizzo routinario. Ad oggi, l'assunzione del DHEA (in singola dose orale), può essere presa in considerazione nelle donne con insufficienza surrenalica primitiva e ridotta libido, depressione, ansia e ridotta energia nonostante la terapia sostitutiva con glucocorticoidi e mineralcorticoidi. Se, dopo sei mesi di terapia sostitutiva, non si riscontrano benefici l'assunzione di DHEA va interrotta.

Terapia dell'iperplasia surrenalica congenita

Nei bambini con la forma classica di iperplasia surrenalica congenita è raccomandata la terapia sostitutiva con idrocortisone, fludrocortisone, e, nei neonati e prima infanzia, supplementi di sale. Nei bambini è strettamente indicato l'idrocortisone per via della sua breve emivita, che minimizza gli effetti collaterali, in particolare la soppressione della crescita staturale, che si verificherebbe, invece, con il desametasone ed il prednisolone.^{31,32} Al completamento della crescita potranno essere usati anche glucocorticoidi a lunga durata d'azione.³¹ Nonostante l'adeguato trattamento, i bambini con forme classiche severe rimangono ad alto rischio di crisi surrenaliche in seguito ad eventi febbrili o stress.⁴⁵

Nelle forme non classiche, in cui non c'è un deficit di cortisolo e aldosterone, il trattamento con glucocorticoidi si attua solo allo scopo di ridurre l'iperandrogenismo, in pazienti sintomatici: bambini con pubarca precoce e età ossea avanzata; in presenza di acne, irregolarità mestruali o irsutismo, in quest'ultimo caso tenendo in considerazione la necessità di bilanciare il beneficio ottenuto sull'iperandrogenismo con il rischio di causare un ipercortisolismo esogeno. Gli asintomatici, invece, non vanno trattati.³¹

Nell'ambito dell'iperplasia surrenalica congenita vi è anche una terapia prenatale, più utilizzata in passato, che ha lo scopo di evitare la virilizzazione dei genitali nelle neonate (ma sarà comunque sempre necessaria una terapia sostitutiva a vita); essa consiste nella soppressione della produzione degli androgeni tramite la somministrazione di glucocorticoidi alla madre, da iniziare appena sappia di essere in gravidanza.³¹

Prevenzione e gestione della crisi surrenalica

La prevenzione delle crisi surrenaliche consiste nell'aumento della dose di steroide in presenza di eventi stressanti. L'educazione del paziente è fondamentale per ottenere degli adeguati aggiustamenti della dose, e, nonostante ciò, a volte l'aggiustamento della dose orale non è sufficiente ad impedire lo svilupparsi della crisi surrenalica.³⁴ Situazioni in cui, ad esempio, è necessario un aumento della dose sono la chirurgia maggiore, le infezioni, la febbre (l'aumento di dose va mantenuto fino alla sua risoluzione), prima di importanti sforzi fisici in soggetti sedentari, ma anche nei momenti di stress psicologico. Nel caso di infezioni severe, come una polmonite, o se l'assorbimento del farmaco è compromesso dal vomito e/o diarrea, come nelle gastroenteriti, che sono particolarmente pericolose, si vede necessaria la via di somministrazione parenterale (idrocortisone 100 mg sottocute/intramuscolo/endovena).³⁴

Tutti i pazienti dovrebbero tenere con sé una carta o altro che permetta, in situazioni di emergenza, di far sapere subito ai soccorritori la necessità di utilizzo dei glucocorticoidi; inoltre dovrebbero avere un kit di emergenza con 100mg di idrocortisone iniettabile.^{34,40}

I pazienti, quindi andrebbero istruiti sull'auto-somministrazione parenterale dei glucocorticoidi, importante soprattutto nel caso di un'incipiente crisi surrenalica.^{34,40}

Il trattamento della crisi surrenalica consiste nella somministrazione endovena di idrocortisone, con un bolo iniziale di 100mg, seguito da altri 200mg in infusione continua nelle 24 ore successive (o 50 mg in bolo ogni 6 ore) e dalla somministrazione di fluidi (1000 ml nella prima ora). Solo se l'idrocortisone non è disponibile si può somministrare il prednisolone come alternativa; il desametasone è l'ultima scelta.³⁹ In dipendenza della condizione che causa la crisi surrenalica possono essere necessarie misure aggiuntive come antibiotici o tromboprolifassi. In genere con il trattamento dovrebbe esserci una risposta clinica in 24 ore.³⁴

MONITORAGGIO DELLA TERAPIA E QUALITA' DELLA VITA

Con la terapia sostitutiva non si riesce a mimare esattamente la produzione endogena degli steroidi surrenalici; inoltre il monitoraggio della terapia può essere difficoltoso per la mancanza di marcatori universalmente condivisi.⁴⁶ Ci può essere, quindi, un problema sia di sottodosaggio, con il rischio di sviluppare una crisi surrenalica, sia di un cronico sovradosaggio.

Effetti collaterali associati alla terapia con glucocorticoidi

Si possono riscontrare vari effetti collaterali cardiovascolari e metabolici: i glucocorticoidi, avendo un'azione permissiva sugli agenti vasoattivi ed esercitando anche un'azione mineralcorticoide, possono, nel lungo termine, portare all'insorgenza di ipertensione.⁴⁶ Frequenti complicanze, anche quando l'ipercortisolismo è lieve, sono inoltre l'alterata tolleranza al glucosio ed il diabete mellito.⁴⁶ Le alterazioni del metabolismo glucidico sembrano essere maggiormente correlate all'alterazione del ritmo circadiano del cortisolo, piuttosto che alla dose totale giornaliera.⁴⁶

I pazienti con malattia di Addison in terapia sostitutiva hanno anche una maggiore prevalenza di adiposità centrale e dislipidemia se comparati a soggetti senza insufficienza surrenalica.⁴⁷

Un eccesso di glucocorticoidi può anche essere causa di osteopenia o osteoporosi: questo effetto collaterale è maggiore per il prednisolone piuttosto che per l'idrocortisone⁴⁶, e correla con la dose totale giornaliera.⁴⁸

Monitoraggio della terapia sostitutiva con glucocorticoidi

Poiché manca uno specifico marcatore che possa guidare il monitoraggio della terapia sostitutiva,⁴⁴ questo va fatto tramite una valutazione della risposta clinica del paziente. E' sconsigliato, invece, il dosaggio ormonale.³⁹

La valutazione clinica ha l'obiettivo di riconoscere segni di un sovra- o sotto- trattamento, inoltre si indaga sulla qualità di vita del paziente, sulla compliance al trattamento, sul bisogno di aumenti di dose e su eventuali crisi surrenaliche accorse rispetto alla valutazione clinica precedente.

Sintomi e segni di un sovra-trattamento sono l'aumento di peso, l'insonnia, lo sviluppo di elevati valori pressori e la comparsa di edemi periferici. Un' insufficiente sostituzione, invece, è caratterizzata da nausea, anoressia, perdita di peso, letargia e iperpigmentazione, anche se quest'ultimo parametro va considerato con molta cautela.

Se si sospetta un malassorbimento può essere utile la valutazione della curva giornaliera del cortisolo plasmatico o salivare. Il dosaggio dell'ACTH non è utile; infatti, spesso, pazienti che stanno ricevendo un adeguato trattamento sostitutivo continuano a presentare alti livelli di ACTH: di conseguenza, l'avere come obiettivo la normalizzazione dell'ACTH conduce inevitabilmente ad un sovra-trattamento.³⁹ Il cortisolo libero urinario, infine, non consente di definire le fluttuazioni sieriche del cortisolo durante la giornata.

Monitoraggio della terapia sostitutiva con mineralcorticoidi

L'adeguatezza della terapia con mineralcorticoidi si valuta con il monitoraggio clinico, come per i glucocorticoidi, e con il dosaggio degli elettroliti.³⁹ Clinicamente si considera la presenza del craving per il sale, di stordimento, di edemi periferici e la misura della pressione in posizione clino- ed ortostatica (per un'eventuale ipotensione posturale).³⁹

Oltre ai livelli di sodio e potassio, anche l'attività reninica plasmatica può essere utile per individuare la corretta dose di fludrocortisone e deve mantenersi idealmente nella metà superiore del range di normalità.³⁹

Monitoraggio della terapia sostitutiva con DHEA

Per valutare la sostituzione del DHEA si usa il dosaggio del DHEAS alla mattina, prima dell'assunzione della dose giornaliera.³⁹

Qualità della vita

Nonostante la terapia sostitutiva i pazienti con insufficienza surrenalica presentano una ridotta qualità di vita.⁴⁴ Fattori che correlano con questo sono il sesso femminile, l'età avanzata, la presenza di comorbidità e una diagnosi tardiva.⁴⁶ I principali disturbi lamentati sono la fatica, la mancanza di energia, la depressione e l'ansia.¹ Si possono, inoltre, riscontrare disturbi del sonno e disabilità lavorative.⁴⁶

I pazienti con insufficienza secondaria hanno una maggiore riduzione della qualità della vita e disabilità lavorativa rispetto ai pazienti con forma primitiva, probabilmente perché presentano anche altri deficit ormonali ipofisari.

E' stato inoltre studiato l'impatto dei vari regimi di terapia sulla qualità di vita: i risultati riguardo l'associazione tra la qualità della vita e la dose del glucocorticoide sono discordanti, alcuni studi hanno evidenziato un peggioramento per dosi superiori ai 20–30 mg/die; invece si è trovata una correlazione positiva con i regimi di somministrazione che rispecchiano maggiormente l'andamento circadiano fisiologico del cortisolo.⁴⁶

E' stato sviluppato e validato un questionario specifico per la malattia di Addison (AddiQoL) che valuta la qualità di vita dei pazienti.^{49,50} Il questionario si compone di 36 domande che valutano la fatica, l'emotività, i sintomi della malattia, il sonno, la sessualità e problemi terapeutici. Ad ogni risposta viene assegnato un punteggio da 1 a 6. Più alto è lo score, migliore è la qualità di vita. Il questionario ha evidenziato che la spossatezza, fisica e mentale, è una delle caratteristiche più rappresentative dei pazienti, ma anche che essi presentano problemi nel gestire le emozioni, una maggior prevalenza di disturbi d'ansia e avvertono più spesso dolori muscolari e articolari.⁴⁹ Il questionario costituisce un utile strumento per il management clinico dei pazienti con insufficienza surrenalica; inoltre, si è visto che una sua compilazione periodica può aiutare ad individuare, in base all'andamento del punteggio, un aumentato rischio di crisi surrenaliche.⁵¹

PANDEMIA DA SARS-COV-2

La pandemia che segna la fine del 2019 e l'inizio del 2020, con una forte minaccia alla salute, all'economia ed alla quotidianità della popolazione a livello mondiale, nasce con una serie di inspiegate infezioni del basso tratto respiratorio a Wuhan, la maggiore area metropolitana nella provincia di Hubei, in Cina. Il primo caso viene riportato il 31 Dicembre 2019, ma la presenza di individui sintomatici risale verosimilmente all'inizio di Dicembre. I primi casi sono stati definiti come "polmoniti di origine sconosciuta", in seguito attribuite ad un nuovo virus appartenente alla famiglia dei coronavirus ("CoVs"). Si diffonde, così, il "COVID-19", ovvero "COronaVirus Disease 2019". Il nome attribuito al nuovo virus, da parte della Commissione Internazionale per la Tassonomia dei Virus, è SARS-CoV-2,⁵² poiché molto simile al coronavirus responsabile della SARS, con un 82% di corrispondenza del genoma.⁵³ L'11 marzo 2020 la World Health Organization (WHO) dichiara pandemica l'infezione da SARS-CoV-2.

EPIDEMIOLOGIA

Fino al 27 aprile 2020 sono stati registrati un totale di 2.878.196 casi in tutto il mondo e 198.668 decessi (dati WHO); in Italia 199.414 casi totali, di cui 26.977 deceduti.

COVID-19 presenta una mortalità di circa il 5.4 %.⁵⁴ Dai primi dati dalla Cina si evince che la maggior parte dei casi di infezione interessa il range di età tra i 30 e i 79 anni (86.6%); mentre le fasce di età sopra gli 80 anni sono quelle con la maggior mortalità (20.3%).⁵⁵ Relativamente pochi casi sono stati riscontrati nei bambini fino ai 9 anni. ⁵⁵

Il numero di riproduzione di base R_0 rappresenta il numero di nuovi casi generati, in media, da un singolo caso durante il proprio periodo infettivo in una popolazione interamente suscettibile. Un $R_0 > 1$ indica che l'infezione tende ad amplificarsi. L' R_0 del SARS-CoV-2 è stato stimato a 2.2, 3.11 o 2.68 in base allo studio, quindi con un alto

potenziale di trasmissione. il numero di riproduzione effettiva R_t , invece, è il numero di casi generati da ogni infetto allo stato attuale di popolazione. Lo scopo delle misure di controllo attuate nei vari stati è quello di ridurre l' R_t al di sotto di 1.⁵⁶

EZIOLOGIA E PATOGENESI

A partire dagli anni 2000 si sono verificate tre epidemie da virus mai identificati in precedenza, appartenenti alla famiglia dei CoVs: il coronavirus della “Severe Acute Respiratory Syndrome” (SARS-CoV-1) nel 2003, il “Middle East Respiratory Syndrome coronavirus” (MERS-CoV) nel 2012, e, infine, l’attuale SARS-CoV-2.⁵⁴

I CoVs sono una famiglia di virus a singolo filamento di RNA positivo, con una morfologia al microscopio elettronico simile a quella di una corona, per la presenza delle cosiddette glicoproteine spike nell’envelope. I coronavirus possono dare infezioni respiratorie, enteriche, epatiche e del sistema nervoso in varie specie animali. Questa famiglia di virus è caratterizzata da una significativa variabilità genetica, con un alto tasso di ricombinazioni, che consente loro di diffondersi facilmente tra gli animali e tra gli uomini in tutto il mondo. La ricombinazione genetica dei virus in animali detti “ospiti intermedi” produce delle varianti virali altamente virulente per l’uomo.⁵⁴ Esistono comuni CoVs umani (HCoV-OC43 e HCoV-HKU1, HCoV-229E e HCoV-NL63) che circolano nelle popolazioni da secoli e che sono causa di infezioni auto-limitanti delle alte vie aeree negli immunocompetenti o polmoniti negli immunodepressi.⁵² I tre coronavirus umani SARS-CoV-1, MERS-CoV e SARS-CoV-2, causa delle epidemie, appartengono al genere beta-Coronavirus e danno infezioni, di varia gravità, respiratorie ed extra-respiratorie.⁵² I pipistrelli costituiscono il reservoir di questi ultimi coronavirus, mentre gli ospiti intermedi, dai quali, poi, l’infezione è stata trasmessa all’uomo, sono la Paguma larvata per il SARS-CoV-1 e il dromedario per il MERS-CoV. Per il SARS-CoV-2 è stato identificato come probabile ospite intermedio il pangolino (*Manis javanica*), presumibilmente

contrabbandato nel mercato di Huanan, a Wuhan.⁵⁴ Probabilmente il salto di specie dall'ospite intermedio all'uomo, per il SARS-CoV-2, è avvenuto alla fine di novembre 2019, in seguito a mutazione dei geni per le glicoproteine spike, che sono responsabili del legame del virus con il recettore angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), espresso dalle cellule dell'ospite.⁵²

La trasmissione uomo-uomo del SARS-CoV-2 avviene prevalentemente tramite droplets e contatto indiretto, ma non possono essere escluse le modalità di trasmissione airborne e orofecale.⁵⁷ Il periodo di contagiosità di un soggetto infetto è per lo più sconosciuto,⁵⁴ ma è possibile la trasmissione durante il periodo di incubazione o da soggetti con infezione asintomatica.⁵⁶ A seguito dell'infezione vi è un periodo di incubazione della durata di 1-14 giorni, più frequentemente 3-7 giorni, ma, in realtà, questo può raggiungere anche i 24 giorni.⁵⁶

In risposta all'infezione si innesca un'eccessiva reazione immune nell'ospite, con un'abnorme produzione di citochine ("storm citochinico"), in particolare di interleuchina 6 (IL-6). Il risultato finale è un estensivo danno tissutale.⁵² Si è visto che i livelli di IL6 correlano con una peggiore prognosi e la necessità di ventilazione meccanica.⁵⁴

QUADRO CLINICO

I centri per la prevenzione e il controllo delle malattie (CDC) cinesi hanno suddiviso le manifestazioni cliniche di COVID-19 in base alla severità in: malattia lieve (81% dei casi), in cui non c'è la polmonite o questa è lieve; malattia severa (14% dei casi) se sono presenti dispnea, tachipnea, saturazione arteriosa dell'ossigeno (SpO_2) $\leq 93\%$, rapporto tra pressione parziale dell'ossigeno (PaO_2) e frazione inspirata di ossigeno (FiO_2) $PaO_2/FiO_2 < 300$ e infiltrati polmonari $> 50\%$ entro 24-48 ore; malattia critica (5% dei casi) se c'è un quadro di shock settico e multiple organ dysfunction (MOD) o failure (MOF).⁵²

I classici sintomi di infezione da SARS-CoV-2 comprendono la febbre (83–98%), la tosse secca (59–82%), la dispnea (19–55%), la mialgia (11–44%) e la fatica; alcuni pazienti presentano faringodinia, rinorrea, mal di testa e confusione qualche giorno prima del rialzo termico.⁵⁸

Sono possibili, anche se meno comuni, sintomi gastrointestinali come vomito e diarrea.⁵⁶ Un 5.6 % degli infetti presenta ipogeusia ed il 5.1 % iposmia.⁵⁹ Diversi casi rimangono relativamente asintomatici.

C'è un ampio spettro di severità e modalità di progressione dell'infezione: in alcuni si presenta la dispnea, che si sviluppa in media dopo 8 giorni dall'insorgenza degli altri sintomi di malattia (range di 5–13 giorni), mentre in altri può non verificarsi alcuna alterazione respiratoria. Coloro che presentano dispnea e ipossiemia possono progredire rapidamente alla sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS), alla sepsi, shock settico e MOF nel giro di una settimana.⁵⁴

Anche il sistema cardiovascolare può essere intaccato: l'infezione può causare miocarditi, infarto del miocardio, aritmie ed eventi tromboembolici venosi.⁶⁰

I fattori di rischio per lo sviluppo di un quadro severo o morte sono l'età sopra i 60 anni e la presenza di comorbidità come l'ipertensione, il diabete mellito, patologie cardiovascolari, patologie respiratorie croniche e patologie neoplastiche.⁶¹

DIAGNOSI

I CDC raccomandano il prelievo di campioni per la diagnosi di infezione da SARS-CoV-2 dall'alto tratto respiratorio (tampone nasofaringeo o orofaringeo) o dal basso tratto respiratorio (attraverso il tubo endotracheale o il lavaggio broncoalveolare, BAL). Il prelievo da BAL va effettuato solo nei pazienti ventilati meccanicamente.⁵²

La diagnosi è primariamente basata sull'analisi del campione con Real Time-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR).⁵⁴ Questa metodica, però, presenta una bassa sensibilità. Si è visto, inoltre, che gli anticorpi IgM contro il virus sono alti sia nei casi sintomatici che nei pazienti con infezione subclinica 5 giorni dopo l'insorgenza della malattia; per questo la ricerca delle IgM con saggio immunoenzimatico ad elettroluminescenza (ELISA) può essere associata alla RT-PCR per aumentare la sensibilità.⁶²

Gli esami di imaging utilizzati nella diagnostica della polmonite da SARS-CoV-2 sono la radiografia del torace e la TC. Quest'ultima è più sensibile negli stadi precoci. Il 75% dei pazienti mostra una polmonite bilaterale. I reperti radiologici sono variabili e non specifici; il pattern di lesione più comune alla TC è il ground glass (56.4%), con distribuzione bilaterale e periferica.^{54,56} Le lesioni ground glass si possono trovare negli stadi iniziali, e, in seguito, possono progredire verso una consolidazione o, se si aggiunge un ispessimento dei setti interlobulari/intralobulari, nel pattern crazy-paving.⁵⁴ La radiografia e la TC sono risultate negative nel 17.9% dei casi non severi e 2.9% dei severi. D'altra parte si possono riscontrare alterazioni alla TC anche in pazienti asintomatici.⁵⁴

Come reperti di laboratorio si possono riscontrare leucopenia, linfopenia, trombocitopenia e aumento della Proteina C Reattiva (PCR).⁵⁴ La linfopenia sembra essere un fattore prognostico negativo. Possono anche risultare elevate le transaminasi e la lattico-deidrogenasi (LDH). La procalcitonina è solitamente normale. Nei pazienti critici si riscontrano un aumento dei D-dimeri, una linfopenia persistente e alterazioni associate ad un danno multiorgano.⁵²

TERAPIA

Non c'è uno specifico trattamento antivirale raccomandato per il SARS-CoV-2 per cui il trattamento è essenzialmente sintomatico e di supporto: la somministrazione di ossigeno è il principale intervento nei pazienti con distress respiratorio.⁵² La ventilazione non

invasiva può essere usata nelle forme meno gravi, ma, se non si osserva un miglioramento in 1-2 ore, si deve ricorrere alla ventilazione invasiva.⁵² Per i pazienti con ipossiemia refrattaria alla ventilazione potrebbe essere necessaria l'ExtraCorporeal Membrane Oxygenation (ECMO).⁵² Nei pazienti con shock settico è essenziale il supporto emodinamico.⁵⁶

L'utilizzo di corticosteroidi sistemici è controverso: da una parte non sono raccomandati dalla WHO perché potrebbero rallentare l'eliminazione del virus da parte del sistema immunitario;⁵² dall'altra parte, però, si sa che la polmonite presenta sia un danno diretto da parte del virus, sia dalla risposta immunitaria allo stesso; quindi, l'utilizzo di corticosteroidi potrebbe avere il razionale di attenuare tale reazione.⁵⁴ Sono stati avviati studi per esplorare la sua efficacia e sicurezza e si è appurato che, con cautela, si possono somministrare per breve tempo corticosteroidi a basso/medio dosaggio.⁶³ Si è visto, inoltre, che la somministrazione di metilprednisolone riduce il rischio di morte nei pazienti con ARDS.⁶⁴ Il trattamento con corticosteroidi può, però, causare insufficienza surrenalica secondaria dopo la sospensione dello stesso, e, in soggetti predisposti ciò si può verificare anche dopo una breve somministrazione. L'insufficienza surrenalica potrebbe aumentare il rischio di morbidità e mortalità, per cui, è indicato un monitoraggio giornaliero dei valori della pressione arteriosa, del peso, dei livelli sierici di sodio e dei sintomi clinici che indicano insufficienza surrenalica.⁶⁵

Un paziente che si è ripreso clinicamente si considera guarito se due consecutive RT-PCR per SARS-CoV-2 da campioni ottenuti ad almeno 24 ore di distanza sono negative.⁵²

Sono in corso svariati trials clinici per lo studio di potenziali terapie antivirali e molti dei farmaci testati sono terapie già in uso per altre patologie. I meccanismi attraverso cui si tenta di eliminare il virus sono vari:⁵⁴

- l'inibizione della RNA polimerasi operata dal Remdesivir, sviluppato per l'Ebola ma che mostra un ampio spettro di attività contro i virus a RNA, e dal Favipiravir,

approvato dalla National Medical Products Administration in Cina come primo antivirale contro il SARS-CoV-2.

- L'inibizione della proteasi virale con l'Ivermectin, agente antiparassitario efficace anche contro l'HIV e il virus Dengue, e Lopinavir/Ritonavir, antivirali utilizzati per l'HIV. Questi ultimi, però, hanno mostrato pochi benefici.
- Il blocco dell'ingresso del virus nella cellula tramite la somministrazione di ACE2 ricombinante, o con l'idrossiclorochina (antimalarico).
- Stimolando l'attività del sistema immunitario con interferone (IFN), o, al contrario, attenuando la risposta infiammatoria (che è causa del danno tissutale) con immunoglobuline endovena; anticorpi monoclonali anti-IL6, come il tocilizumab, comunemente usato per l'artrite reumatoide; anticorpi monoclonali Anti-C5a; talidomide.

INSUFFICIENZA SURRENALICA E CORONAVIRUS

Come detto precedentemente l'utilità della terapia con corticosteroidi nei pazienti con infezione da SARS-CoV-2 è dibattuta. Diverso è il caso dei pazienti con insufficienza surrenalica, in quanto questi non presentano il fisiologico rialzo dei glucocorticoidi in risposta all'infezione e dipendono dalla terapia con glucocorticoidi esogeni, anche in presenza di infezione non grave, per evitare di progredire agli stadi più avanzati di malattia.⁶⁶ Il tempestivo adeguamento della terapia con glucocorticoidi, in questi pazienti, non è finalizzato al trattamento della malattia polmonare, ma a supplire alla ridotta funzione surrenalica, come nell'ambito di qualsiasi altra infezione. Non c'è indicazione, però, ad un aumento delle dosi di glucocorticoidi in pazienti asintomatici.⁶⁶

Per i pazienti sintomatici è importante stabilire il corretto timing della somministrazione di una dose aggiuntiva di glucocorticoidi: nella fase iniziale dell'infezione, caratterizzata da

sintomi del tratto respiratorio superiore ed eventualmente febbre $<38^{\circ}\text{C}$ e altri sintomi aspecifici, sembra adeguato il raddoppio della dose abituale, assunta sempre per via orale e stando attenti a preservare il mantenimento del ritmo circadiano.⁶⁶ Se la febbre aumenta o persiste, peggiorano i sintomi di insufficienza surrenalica o compare una compromissione respiratoria (tosse persistente, tachicardia, $\text{SpO}_2 < 93\%$) la terapia con idrocortisone dovrebbe essere immediatamente aumentata a 100 mg (eventualmente per via parenterale) e deve essere presa in considerazione l'ospedalizzazione. In ospedale, se il paziente progredisce in ARDS o in crisi surrenalica, va fatto un trattamento con alte dosi (200 mg) di idrocortisone (che sopra i 50 mg ha anche sufficiente azione mineralcorticoide) in infusione continua.⁶⁶ E' consigliata, inoltre, la profilassi tromboembolica con eparina poiché allo stato protrombotico dovuto all'infezione da SARS-CoV-2 si sommano le anomalie della coagulazione associate all'uso dei glucocorticoidi.⁶⁶

PREMESSE

L'insufficienza surrenalica (IS) è una condizione clinica caratterizzata da una produzione di glucocorticoidi (e mineralocorticoidi) inadeguata rispetto alle esigenze dell'organismo, come risultato di processi patologici che coinvolgono direttamente la corteccia surrenalica (forme primitive) o che ne compromettono la funzione indirettamente, alterando la secrezione ipofisaria di ACTH (forme secondarie).^{39,40} Tale condizione è grave e potenzialmente letale poiché gli ormoni surrenalici hanno un ruolo cruciale nel mantenimento dell'omeostasi energetica ed idrosalina dell'individuo, nella risposta allo stress e nella modulazione del sistema immunitario.³⁹ I pazienti con IS devono essere formati riguardo la corretta impostazione della terapia sostitutiva, indispensabile per la vita, e sulla necessità di adeguare la posologia, aumentandola, in tutte quelle situazioni che fisiologicamente si associano ad un'aumentata richiesta di glucocorticoidi: può essere necessario, infatti, un incremento della posologia giornaliera di steroide di 2/3 volte in caso di stress psicofisici e/o una sostituzione della formulazione orale con quella parenterale in caso di alterazione dell'assorbimento gastrointestinale o dello stato di coscienza.³⁴ Anche se adeguatamente trattati, i pazienti con IS sperimentano tassi di mortalità e morbidità superiori rispetto alla popolazione generale, con una significativa riduzione dell'aspettativa di vita e notevoli alterazioni in termini di qualità della vita e percezione soggettiva dello stato di salute, indipendentemente dall'eziologia di malattia e dalla presenza di comorbidità ^{67, 68, 69}. Inoltre, nonostante la personalizzazione del regime terapeutico e l'applicazione di misure educative finalizzate alla prevenzione della crisi surrenalica, nell'arco di un follow-up longitudinale di 2 anni oltre il 10% dei pazienti con IS va incontro ad un evento acuto che si rivela mortale nel 6% dei casi e che risulta per lo più scatenato da infezioni intercorrenti e situazioni di stress emotivo⁷⁰.

Recentemente anche l'Italia è stata travolta dalla pandemia di COVID-19, malattia causata dal nuovo coronavirus SARS-CoV-2. Poiché i pazienti con IS hanno un'alterata risposta agli eventi infettivi, e, quindi un maggior rischio rispetto alla popolazione generale, di esiti gravi e talora letali, se non prontamente gestiti, l'attuale stato di pandemia da SARS-CoV-2 potrebbe costituire una situazione sfavorevole per essi.

L'infezione da SARS-CoV-2 si manifesta con febbre, tosse, difficoltà respiratorie e, nei casi più gravi (circa il 20%), polmonite grave o critica con un quadro di sindrome respiratoria acuta severa (SARS) che richiede gestione in ambiente di cure intensive, insufficienza renale e morte ^{58, 71}. In linea con quanto accade nel resto del mondo, da Febbraio 2020 il nostro Paese ha registrato un aumento esponenziale del numero dei contagiati, che si stima raggiunga le duecentomila persone, con dati relativi alla letalità variabili in base all'area geografica e al momento in esame (in dipendenza dall'età della popolazione, dalle strategie di selezione della popolazione candidata alla diagnostica e dalla definizione di mortalità correlata a COVID-19): in Italia ad esempio è stata attestata al 3.1% a fine Febbraio e 7.2% a metà Marzo⁷². Sono state quindi messe in pratica a livello nazionale importanti misure restrittive finalizzate a contenere il propagarsi dell'infezione attraverso il distanziamento sociale ed il blocco delle attività produttive non essenziali, con inevitabili ripercussioni economiche.

Al momento non esistono dati relativi all'impatto che la pandemia da SARS-CoV-2 sta avendo sui pazienti con insufficienza surrenalica sia direttamente, in termini di prevalenza, manifestazioni ed outcome della malattia COVID-19, sia indirettamente, in termini di stress psicofisico indotto dalla consapevolezza dei pazienti di essere maggiormente suscettibili all'infezione ed a rischio di crisi surrenalica, in un contesto di isolamento sociale, di incertezza e preoccupazione per il futuro.

OBIETTIVI

In questo studio si sono voluti valutare in una coorte di pazienti con IS primitiva, nel periodo Febbraio-Aprile 2020, i seguenti punti focali:

- 1) La prevalenza, manifestazioni cliniche ed outcome dell'infezione da SARS-CoV2 nei pazienti con IS primitiva.
- 2) La 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) L'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) La percezione soggettiva della qualità della vita durante la pandemia da SARS-CoV-2.
- 5) La percezione soggettiva dello stato di salute durante la pandemia da SARS-CoV-2.

MATERIALI E METODI

DISEGNO DELLO STUDIO

Il presente lavoro è uno studio in aperto di tipo cross-sectional su una popolazione di pazienti con diagnosi di IS regolarmente seguiti c/o Clinica di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, AOU Ospedali Riuniti Ancona. Lo studio è stato condotto nel rispetto dei principi di buona pratica clinica in accordo alla Dichiarazione di Helsinki.

PAZIENTI E METODI

RECLUTAMENTO DEI PAZIENTI

I nominativi dei pazienti con diagnosi di IS sono stati estrapolati dalle cartelle cliniche ambulatoriali della Clinica di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo. Tutti i pazienti sono stati reclutati per partecipare allo studio tramite colloquio telefonico e/o contatto email. L'adesione è stata su base volontaria.

INTERVISTA

Previo ottenimento del consenso informato, i partecipanti sono stati sottoposti ad una intervista strutturata in tre parti:

- 1) Protocollo "CORTI-COVID" appositamente sviluppato nel presente studio per la valutazione dei pazienti con IS nel contesto della pandemia da SARS-CoV-2. Si compone di 34 domande, che esplorano 4 ambiti tematici:
 - demografia e dati antropometrici
 - anamnesi patologica e farmacologica generale e specifica per IS: in particolare si indaga la presenza di patologie e fattori di rischio cardiovascolari, patologie respiratorie croniche e storia di neoplasia. Si valutano i farmaci assunti dai pazienti e loro eventuali modifiche, considerando il concetto fondamentale dell'aggiustamento della terapia sostitutiva nelle situazioni di aumentato stress psico-fisico.

- anamnesi fisiologica e patologica recente specifica per COVID-19 personale e dei contatti stretti: si indaga se i pazienti con IS, o loro contatti stretti, abbiano contratto l'infezione da SARS-CoV-2 e l'eventuale decorso dell'infezione.
- impatto emotivo di COVID-19: si è ottenuto, per ciascun paziente, il punteggio "CORTICOVID", che esprime il grado di preoccupazione globale dell'individuo. Questo viene calcolato come somma (min 5 max 25) dei punteggi (min 1 max 5) ottenuti nelle 5 domande esploranti il grado di preoccupazione dei pazienti in cinque ambiti (generale, personale, lavorativo, economico, sociale). A un punteggio maggiore corrisponde un grado di preoccupazione maggiore.

2) Questionario di percezione soggettiva della qualità della vita specifico per i pazienti con insufficienza surrenalica "AddiQoL-30". Il questionario, come visibile in Figura 2, si compone di 30 domande, che fanno riferimento a 4 ambiti tematici: astenia/fatigue, emotività, sintomi e miscellanea (sonno/sexualità/questioni terapeutiche).^{49,50,51} Questi ambiti tematici indagano, quindi, sulla presenza di specifiche caratteristiche cliniche che possono contraddistinguere i pazienti con IS, conseguenti al deficit di glucocorticoidi, androgeni surrenalici, ed eventualmente mineralcorticoidi. 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.

Il questionario costituisce, come detto precedentemente, un utile strumento per il management clinico dei pazienti con insufficienza surrenalica; inoltre, la valutazione dell'andamento del punteggio nel tempo, può essere d'ausilio nell'identificare il rischio di crisi surrenaliche.

AddiQoL

Qualità della vita correlata alla salute nella malattia di Addison

Il questionario serve a valutare **cosa ne pensa della sua salute nelle ultime quattro settimane** e come giudica in generale la qualità della sua vita. Risponda a tutte le domande e non rifletta troppo nel rispondere, poiché una risposta veloce è probabilmente più veritiera.

	Mai	Quasi mai	Qualche volta	Il più delle volte	Quasi sempre	Sempre
Mi sento bene						
Posso andare avanti tutto il giorno senza stancarmi						
Le normali attività giornaliere mi stancano						
Mi devo sforzare per completare il mio lavoro						
Mi devo forzare per fare le cose						
Perdo il filo del discorso						
Dormo bene						
Quando mi sveglio al mattino mi sento riposato						
Appena sveglio al mattino mi sento poco bene						
Sono soddisfatto della mia vita sessuale						
Mi sento rilassato						
Mi sento giù o depresso						
Mi sento nervoso o irritabile						
Ho difficoltà a pensare con chiarezza						
Mi sento stordito o confuso						
Sudo senza apparente motivo						

AddiQoL

Qualità della vita correlata alla salute nella malattia di Addison

	Mai	Quasi mai	Qualche volta	Il più delle volte	Quasi sempre	Sempre
Ho mal di testa						
Ho la nausea						
Ho dolori muscolari e/o articolari						
Ho mal di schiena						
Mi sento le gambe deboli						
Mi preoccupo per la mia salute						
La mia capacità di lavoro è limitata						
Riesco a concentrarmi facilmente						
Sono felice						
Mi sento pieno di energia						

	Assolutamente falso	Falso	In parte falso	In parte vero	Vero	Assolutamente vero
Mi sento fisicamente in forma						
Mi ammalo più facilmente degli altri						
Impiego molto a guarire dalle malattie						
Reggo bene le emozioni						

Figura 2: questionario AddiQoL-30.

3) Questionario di percezione soggettiva dello stato di salute “Short-Form 36 Health Survey (SF-36)”. Il questionario, a differenza del precedente, non è specifico per i pazienti con IS ed è utilizzato sia nella pratica clinica sia nell’ambito di ricerca ed indagini sulla popolazione generale. E’ costituito da 36 domande, con 8 ambiti tematici: funzionalità fisica (10 domande), dolore fisico (2 domande), limitazione dei ruoli dovuta a problemi di salute fisica (4 domande), limitazione dei ruoli dovuta a problemi personali o emotivi (4 domande), benessere emotivo (5 domande), funzionalità sociale (2 domande), energia/fatigue (4 domande), percezione della salute generale (5 domande). ⁷³ Il punteggio dei singoli domini del questionario SF-36 e del parametro derivato denominato “health change”, espressi in % (min 0 max 100), è stato calcolato mediante l’algoritmo disponibile sul sito <https://orthotoolkit.com/sf-36>. Ad un punteggio maggiore corrisponde una migliore percezione dello stato di salute in tutti gli ambiti tematici tranne 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, ed a un punteggio maggiore corrisponde una peggiore percezione di salute da parte del paziente.

I risultati dell’intervista sono stati analizzati suddividendo i pazienti in base all’eziologia di malattia (IS primitiva e secondaria), i risultati qui riportati si riferiscono ai pazienti affetti da IS primitiva.

SELEZIONE DEI PAZIENTI

Dei 202 pazienti con IS seguiti c/o CI. Endocrinologia AOU UNIVPM – Ospedali Riuniti Ancona e reclutati per lo studio, ne sono stati esclusi 81. L’esclusione è avvenuta per i seguenti motivi, schematizzati nel Grafico 1:

- Non attuale assunzione della terapia sostitutiva con glucocorticoidi (7 pazienti, 9%): si tratta di pazienti con forme transitorie di IS.
- Decesso (10 pazienti, 12%): in particolare tra i decessi 9 sono certamente non riconducibili al COVID-19, perché la morte precedente il periodo della pandemia. Si deve evidenziare, però, il caso di una paziente, deceduta ad Aprile 2020 con polmonite ed insufficienza respiratoria, ma risultante negativa due volte al test con tampone delle alte vie respiratorie. Si trattava di una paziente di 72 anni con IS secondaria da ipopituitarismo conseguente a tumore ipofisario operato e sottoposto a radioterapia convenzionale molti anni prima.
- Paziente non reperibile (29 pazienti, 36%)
- Non consenso del paziente (35 pazienti, 43%)

Sono, quindi, rimasti 121 pazienti candidabili per lo studio dai quali sono stati selezionati i 40 casi che presentano l'IS primitiva.

Pazienti esclusi dallo studio

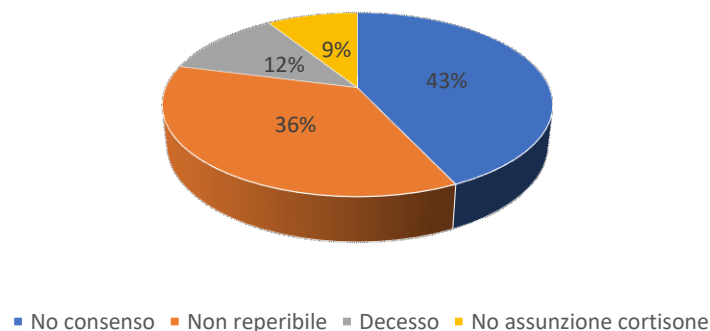


Grafico 1: percentuali delle cause di esclusione dei pazienti dallo studio

ANALISI STATISTICA

Le variabili numeriche sono state espresse come media $\pm$ deviazione standard (DS). Le variabili categoriche sono state 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 ed 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 2 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 2 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 è posta a $p < 0,05$.

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

RISULTATI

Vengono riportati i risultati relativi alle risposte dei pazienti ai tre questionari loro proposti: questionario “CORTI-COVID”, questionario “AddiQoL-30”, questionario “SF-36”.

CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI

Si espongono le caratteristiche dei 40 pazienti con IS primitiva partecipanti allo studio.

Genere ed età

Dei pazienti partecipanti 14 erano di sesso maschile (35%), 26 di sesso femminile (65%).

L'età media era 49 anni $\pm$ 16 (15-83), per i maschi 49 $\pm$ 14 e per le femmine 49 $\pm$ 17.

Non vi erano differenze di genere nell'età media dei partecipanti ($p=0,940$).

Provenienza

I pazienti partecipanti erano provenienti da varie province italiane (Grafico 2), ed uno dall'estero. In particolare 17 provenienti dalla provincia di Ancona (42,5%), 9 di Macerata (22,5%), 5 di Pesaro e Urbino (12,5%), mentre i restanti da altre province: Ascoli Piceno, Fermo, Rimini, Chieti, Foggia, Lecce, Salerno, EE.

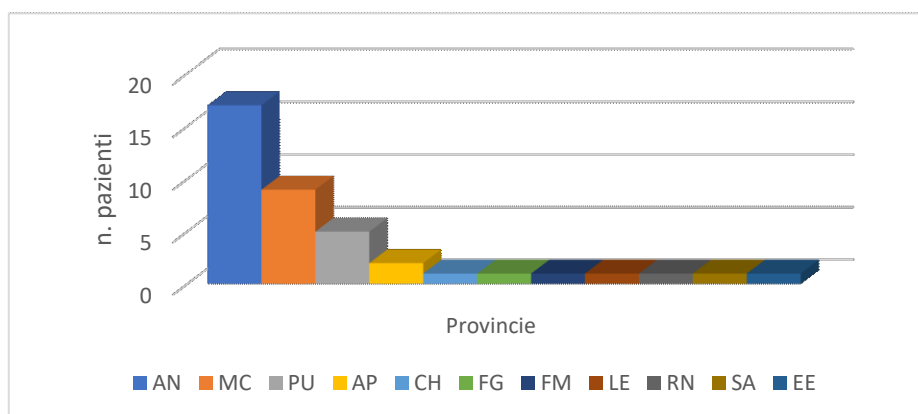


Grafico 2: numero di pazienti partecipanti allo studio per ogni provincia di provenienza.

Le regioni di provenienza dei pazienti erano: Marche (34 pazienti, 85%), Puglia (2 pazienti, 5%), Campania (1 paziente, 2,5%), Abruzzo (1 paziente, 2,5%), Emilia-Romagna (1 paziente, 2,5%), estero (1 paziente, 2,5%).

Tipo di terapia sostitutiva con glucocorticoidi

Tramite le domande relative all'anamnesi farmacologica si è indagato sul tipo di glucocorticoide e sua formulazione utilizzati per la terapia sostitutiva. I risultati (Grafico 3) mostrano che nella maggioranza dei casi i pazienti assumono idrocortisone a rilascio modificato (MR-HC) (22 pazienti, 55%), mentre una quota minoritaria assume cortisone acetato (CA) (7 pazienti, 17,5%), idrocortisone (HC) (9 pazienti, 22,5%), desametasone (DEX) (1 paziente, 2,5%), e idrocortisone + prednisone (HC+PRED) (1 paziente, 2,5%).

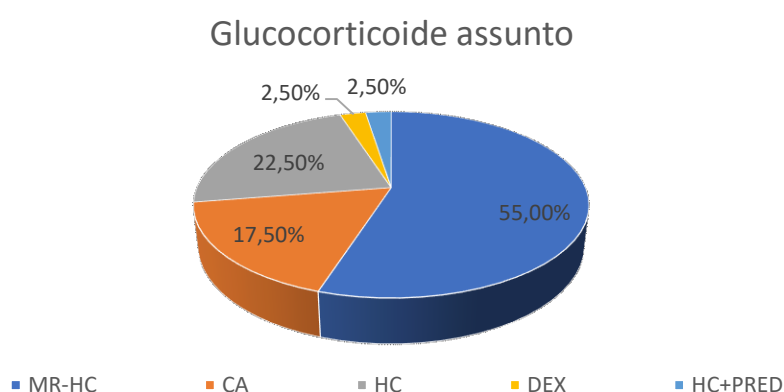


Grafico 3: Percentuali di assunzione dei diversi tipi/formulazioni di glucocorticoidi.

Considerando la distinzione in genere femminile e maschile (Grafico 4) non si sono riscontrate differenze statisticamente significative nel tipo di steroide assunto ($p=0,614$).

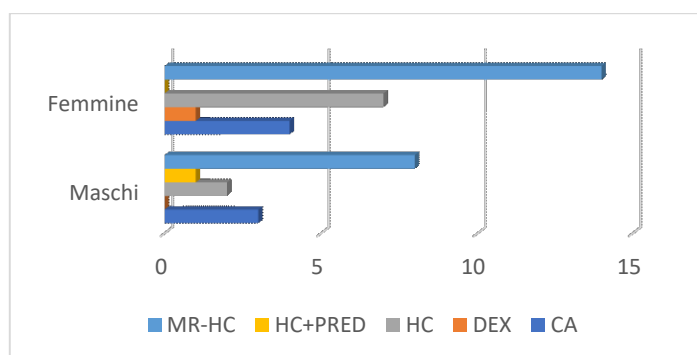


Grafico 4: Numero dei soggetti, divisi per genere, che assumono i diversi tipi/formulazioni di glucocorticoidi.

Considerando la distinzione nelle diverse età non si sono riscontrate differenze statisticamente significative nel tipo di steroide assunto ($p=0,157$).

Terapia sostitutiva con mineralcorticoidi

Tramite le domande relative all'anamnesi farmacologica si è valutata la frequenza della terapia sostitutiva con mineralcorticoidi: 36 pazienti con IS primitiva assumono fludrocortisone, mentre 4 non necessitano di una terapia sostitutiva con mineralcorticoidi. Di questi ultimi quattro, tre (un maschio, due femmine) sono pazienti con IS da deficit congenito dell'enzima 21-idrossilasi.

Posologia della terapia sostitutiva con glucocorticoidi

I pazienti con IS primitiva risultano assumere una dose media di glucocorticoidi (espressa in equivalenti di HC) di $20,8 \pm 7,2$ mg (5-35).

Considerando la distinzione in genere femminile e maschile non si sono riscontrate differenze statisticamente significative nella posologia della terapia sostitutiva ($p=0.180$).

Considerando la distinzione nelle diverse età non si sono riscontrate correlazioni statisticamente significative tra queste e la posologia della terapia sostitutiva ($p=0.139$).

Modifica della terapia sostitutiva con glucocorticoidi

E' stato chiesto ai pazienti di indicare se sono accorse, nell'ultimo mese precedente alla compilazione del questionario, modifiche nella terapia sostitutiva (Grafico 5), ed eventualmente di indicarne la motivazione, la dose e la durata (Grafico 6):

- 34 pazienti (85%) non hanno modificato la loro terapia sostitutiva; 6 pazienti (15%) hanno avuto la necessità di un aumento della dose giornaliera di steroidi.

Modifica della terapia sostitutiva?

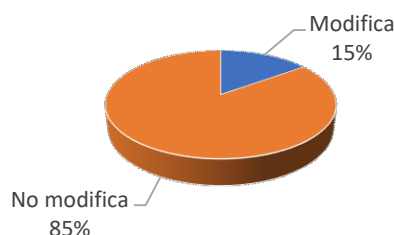


Grafico 5: percentuale di pazienti che hanno o non hanno modificato la terapia sostitutiva

- Considerando i 6 pazienti che hanno dovuto aumentare le dosi: 5 pazienti hanno aumentato la dose a causa dello stress emotivo; 1 paziente per la necessità di sottoporsi a chemioterapia.
- Considerando i 6 pazienti che hanno dovuto aumentare le dosi: la media della “stress dose”, ovvero dell’entità dell’aumento di dose giornaliera, espressa in equivalenti di HC, è stata di $23.3 \text{ mg} \pm 38$ (5-100).
L’entità dell’aumento, espressa in percentuale rispetto alla dose giornaliera abituale, in media è stata del $89 \pm 123\%$ (14-333). Il dato è stato normalizzato escludendo dall’analisi i pazienti che avevano aumentato in modo estremo, e non per necessità di una “stress dose”, ma per altra causa, la dose giornaliera e l’aumento medio è risultato essere del $41 \pm 36\%$ (14-100).
- Considerando i 6 pazienti che hanno dovuto aumentare le dosi: 4 pazienti (66,7%) hanno mantenuto l’aumento della dose per meno di 1 settimana, 1 paziente (16,7%) per 3-4 settimane e 1 paziente (16,7%) per più di 4 settimane.

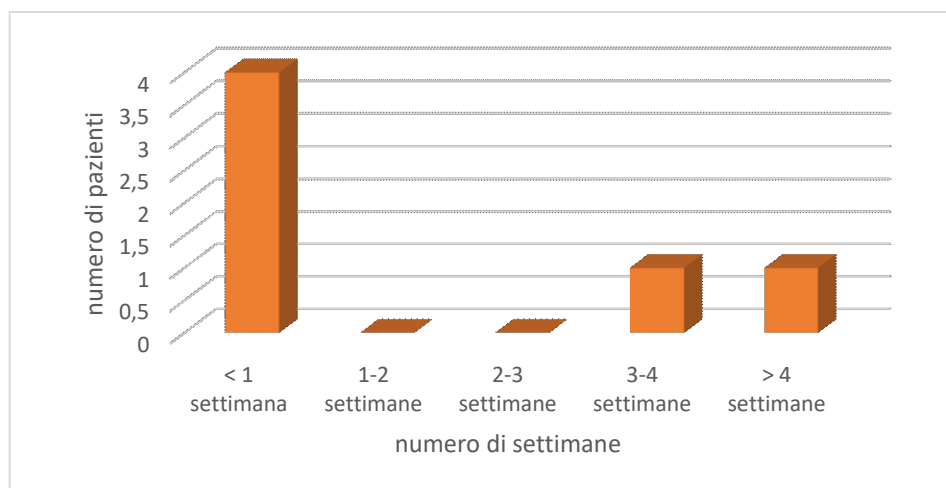


Grafico 6: durata dell'aumento di dose della terapia sostitutiva.

Considerando la distinzione in genere femminile e maschile: come mostrato nel Grafico 7, nessun maschio ha aumentato la dose giornaliera mentre i 6 pazienti che hanno avuto necessità della “stress dose” sono tutti di sesso femminile. Comunque non si sono

riscontrate differenze di genere statisticamente significative tra chi aveva aumentato la dose di steroidi e chi no ($p=0,074$).

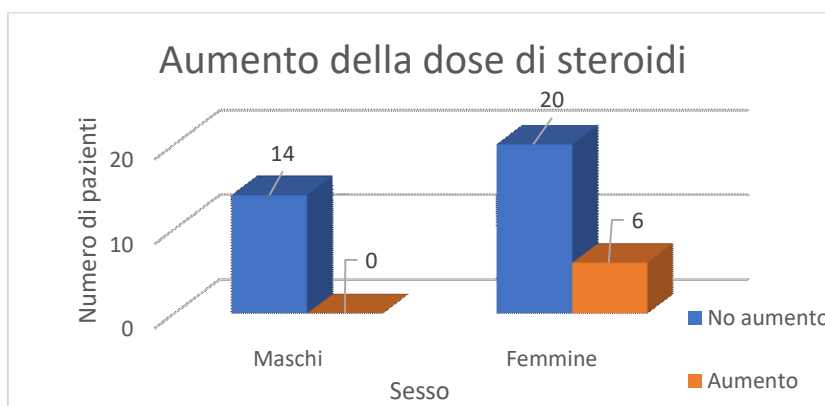


Grafico 7: numero di pazienti, distinti per genere, ad aver aumentato o meno la dose giornaliera di steroidi.

Distinguendo i pazienti in base alla provenienza è risultato che:

- Per quanto riguarda le province di provenienza, come mostrato nel Grafico 8, 3 dei 6 pazienti che avevano aumentato la dose giornaliera di steroidi provenivano dalla provincia di AN, 2 dalla provincia di MC, 1 dalla provincia di AP. Non si sono riscontrate differenze statisticamente significative nella provincia di provenienza tra chi aveva aumentato la dose di cortisone e chi no ($p=0,842$).

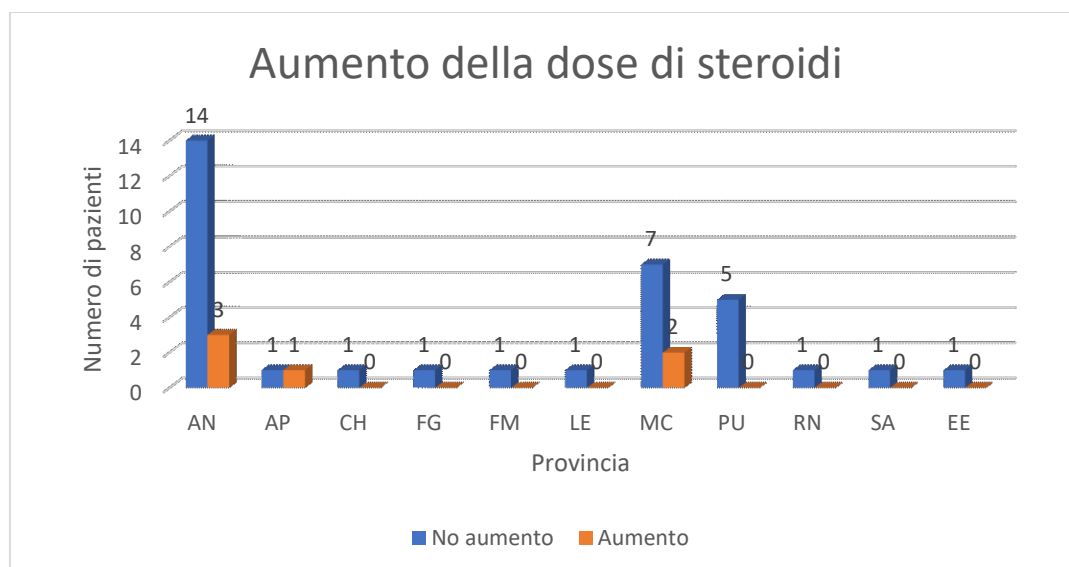


Grafico 8: numero di pazienti, distinti per provincia, ad aver aumentato o meno la dose giornaliera di steroidi.

- Per quanto riguarda le regioni di provenienza: tutti e 6 i pazienti che avevano aumentato la dose giornaliera provenivano dalla regione Marche. Non si sono riscontrate differenze statisticamente significative nella regione di provenienza tra chi aveva aumentato la dose di steroide e chi no ($p=1,000$).

Considerando la distinzione nelle diverse età non si sono riscontrate differenze statisticamente significative tra chi aveva aumentato la dose di steroide e chi no ($p=0,447$).

Comorbidità

Tramite le domande relative all'anamnesi patologica si è valutata la frequenza (Grafico 9), nei partecipanti allo studio, di varie comorbidità:

- Diabete mellito (DM): 36 pazienti (90%) non erano affetti da DM, 4 pazienti (10%) erano affetti da DM.
- Ipertensione: 34 pazienti (85%) non erano affetti da ipertensione, 6 pazienti (15%) erano affetti da ipertensione.
- Infarto Miocardico Acuto (IMA): 39 pazienti (97,5%) non avevano una storia di IMA, 1 paziente (2,5%) aveva una storia di IMA.
- BroncoPneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO): 36 pazienti (90%) non erano affetti da BPCO, 4 pazienti (10%) erano affetti da BPCO.
- Neoplasie: 34 pazienti (85%) non avevano una storia di neoplasia, 5 pazienti (12,5%) avevano una storia di neoplasia, 1 paziente (2,5%) aveva una neoplasia in trattamento chemioterapico al momento dell'intervista.
- Patologie autoimmuni: 20 pazienti (50%) non erano affetti da patologie autoimmuni, 20 pazienti (50%) erano affetti da patologie autoimmuni.

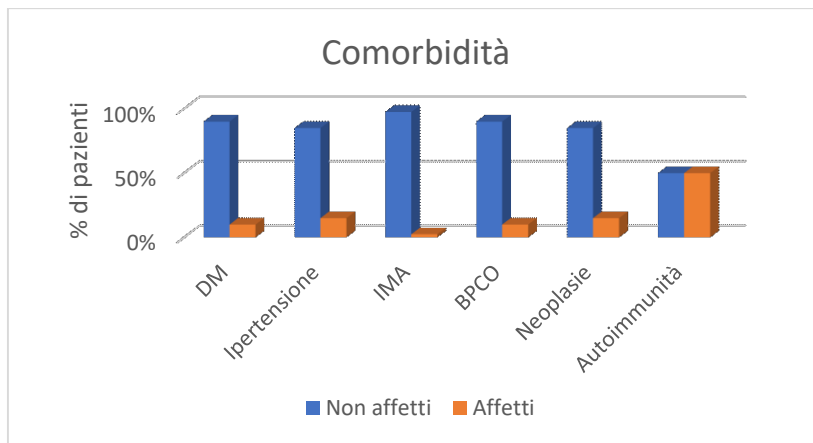


Grafico 9: percentuale di pazienti affetti e non affetti per ciascuna comorbidità.

Considerando la distinzione in genere femminile e maschile:

- 3 femmine e 1 maschio erano affetti da DM. Non si sono riscontrate differenze di genere statisticamente significative tra chi era affetto e chi no ($p=1,000$).
- 2 femmine e 4 maschi erano affetti da ipertensione. Non si sono riscontrate differenze di genere statisticamente significative tra chi era affetto e chi no ($p=1,000$).
- 1 femmina e 0 maschi avevano una storia di IMA. Non si sono riscontrate differenze di genere statisticamente significative tra chi aveva avuto l'IMA e chi no ($p=1,000$).
- 4 femmine e 0 maschi erano affetti da BPCO. Non si sono riscontrate differenze di genere statisticamente significative tra chi era affetto e chi no ($p=0,278$).
- 3 femmine avevano una storia di tumore, di queste una in trattamento chemioterapico, 3 maschi avevano una storia di tumore. Non si sono riscontrate differenze di genere statisticamente significative tra chi aveva la storia di tumore e chi no ($p=0,564$).
- 15 femmine e 5 maschi erano affetti da patologie autoimmuni. Non si sono riscontrate differenze di genere statisticamente significative tra chi era affetto e chi no ($p=0,320$).

Considerando la distinzione nelle diverse età:

- I pazienti affetti da DM avevano un'età media di 68 anni $\pm$ 10, i non affetti di 47 anni $\pm$ 15. I diabetici sono risultati essere significativamente più anziani dei non diabetici ($p=0,009$).
- I pazienti affetti da ipertensione avevano un'età media di 64 anni $\pm$ 13,5, i non affetti di 46 anni $\pm$ 15. Gli ipertesi sono risultati essere significativamente più anziani dei non ipertesi ($p=0,010$).
- Il paziente con storia di IMA aveva un'età di 76 anni.
- I pazienti affetti da BPCO avevano un'età media di 59,5 anni $\pm$ 20, i non affetti di 48 anni $\pm$ 15, ma non sono differenze di età statisticamente significative ($p=0,162$).
- I pazienti affetti da patologie autoimmuni avevano un'età media di 48 anni $\pm$ 13, i non affetti di 50 anni $\pm$ 18, ma non sono differenze di età statisticamente significative ($p=0,657$).
- Non si è evidenziata una differenza statisticamente significativa tra le diverse età nella frequenza di patologia neoplastica ($p=0,703$).

Considerando la distinzione dei pazienti in base alla dose giornaliera di steroide assunta (mg/die in equivalenti di HC): non si è evidenziata una differenza statisticamente significativa tra le diverse dosi giornaliere nella frequenza di DM ($p=0,419$), di ipertensione ($p=0,810$), di BPCO ($p=0,983$), di tumore ($p=0,378$), di patologie autoimmuni ($p=0,505$).

Parametri antropometrici

I pazienti partecipanti avevano un'altezza media di 163 cm $\pm$ 9 (150-183); un peso medio di 68 kg $\pm$ 13 (49-95); un BMI medio di 25,5 $\pm$ 4 (19-35).

La correlazione positiva tra il peso e la dose di steroide assunta, di grado debole (Pearson = 0,3) raggiungeva quasi la significatività statistica ($p=0,064$).

Non vi erano correlazioni statisticamente significative tra il BMI e la dose di steroide assunta dal paziente ($p=0.633$).

Considerando i parametri peso e BMI nei pazienti con o senza comorbidità, per valutare se vi siano differenze tra chi le presenta e chi no, si è ottenuto che:

- I pazienti con DM avevano un BMI medio di 28 ± 4 e un peso medio di $70 \text{ kg} \pm 14$, mentre i non affetti avevano un BMI medio di 25 ± 4 e un peso medio di $68 \text{ kg} \pm 13$, ma non sono differenze statisticamente significative né per il BMI ($p=0,152$), né per il peso ($p=0,703$).
- I pazienti con ipertensione avevano un BMI medio di 27 ± 5 e un peso medio di $69 \text{ kg} \pm 13$, mentre i non affetti avevano un BMI medio di 25 ± 4 e un peso medio di $68 \text{ kg} \pm 13$, ma non sono differenze statisticamente significative né per il BMI ($p=0,407$), né per il peso ($p=0,868$).
- Il paziente con storia di IMA aveva un BMI di 31 ed un peso di 70.
- I pazienti con BPCO avevano un BMI medio di $27,5 \pm 3$ e un peso medio di $66,5 \pm 6$, mentre i non affetti avevano un BMI medio di 25 ± 4 e un peso medio di $68,5 \pm 14$, ma non sono differenze statisticamente significative né per il BMI ($p=0,292$), né per il peso ($p=0,775$).
- I pazienti con patologie autoimmuni avevano un BMI medio di 25 ± 4 e un peso medio di $68 \text{ kg} \pm 12$, mentre i non affetti avevano un BMI medio di 26 ± 4 e un peso medio di $69 \text{ kg} \pm 14$, ma non sono differenze statisticamente significative né per il BMI ($p=0,332$), né per il peso ($p=0,751$).
- Non sono state evidenziate differenze statisticamente significative tra chi presentava o meno una storia di tumore in termini di BMI ($P=0,299$), né per il peso ($P=0,317$).

QUESTIONARIO “CORTI-COVID”

Preoccupazione dei pazienti

Vengono riportati i risultati delle risposte dei pazienti alle 5 domande (con punteggio da 1 a 5 ciascuna) relative al grado di preoccupazione del paziente in relazione alla pandemia da COVID, ed il punteggio “CORTICOVID” totale (derivante dalla somma dei punteggi ottenuti dalle 5 domande, per ogni paziente), esprime il grado di preoccupazione globale dell'individuo:

- Preoccupazione generale: punteggio medio di 4 ± 1 e moda 4
- Preoccupazione per la propria salute: punteggio medio di 4 ± 1 e moda 5
- Preoccupazione per il proprio lavoro: punteggio medio di 3 ± 1 e moda 3
- Preoccupazione per l'economia: punteggio medio di 4 ± 1 e moda 4
- Preoccupazione per le ripercussioni sociali: punteggio medio di 4 ± 1 e moda 3
- punteggio “CORTICOVID” (Grafico 10): punteggio medio di 18 ± 4 e moda 17.

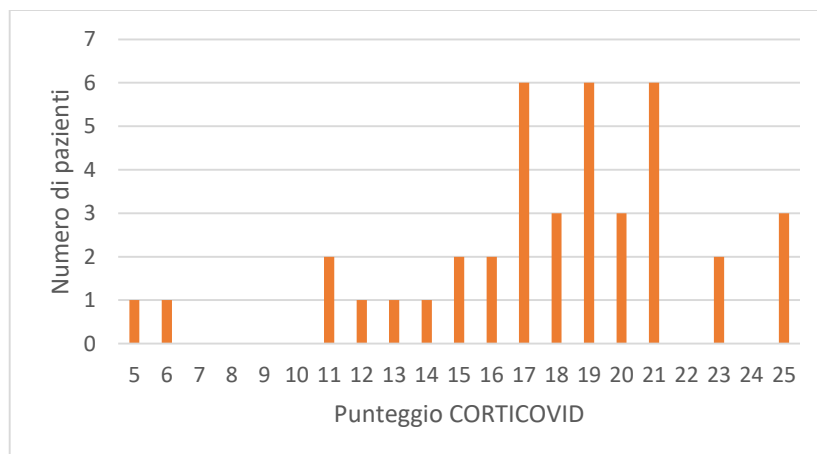


Grafico 10: numero di pazienti per ogni punteggio CORTICOVID finale.

Non si sono riscontrate differenze di genere nelle risposte date alle domande relative alla preoccupazione generale ($p= 0,187$), alla preoccupazione per la salute ($p= 0,249$), preoccupazione per il lavoro ($p= 0,269$), alla preoccupazione per l'economia ($p= 0,428$), alla preoccupazione sociale ($p= 0,711$) e nel punteggio totale ($p=0,932$).

Non si è riscontrata una correlazione statisticamente significativa tra le diverse età dei pazienti ed il punteggio totale CORTICOVID ($p=0,680$), il punteggio di preoccupazione generale ($p=0,096$), il punteggio di preoccupazione per la salute ($0,689$), il punteggio di preoccupazione per il lavoro ($p=0,174$), il punteggio di preoccupazione per l'economia ($p=0,649$), il punteggio di preoccupazione sociale ($p=0,535$).

Non si sono riscontrate differenze statisticamente significative tra le età ed i punteggi totale ($p=0,213$), preoccupazione generale ($p=0,293$), preoccupazione per la salute ($p=0,790$), preoccupazione per l'economia ($p=0,461$), preoccupazione sociale ($p=0,183$), preoccupazione per il lavoro ($p=0,066$), ma in quest'ultimo caso si è riconosciuto un trend, in quanto la differenza raggiungeva quasi la significatività statistica.

Distinguendo i pazienti in base alla provenienza è risultato che non vi sono differenze di provincia di provenienza tra diversi gradi di preoccupazione totale ($p=0,865$), generale ($p=0,656$), per la salute ($p=0,556$), per il lavoro ($p=0,888$), per l'economia ($p=0,383$), sociale ($p=0,705$). Non vi sono neanche differenze di regione di provenienza tra diversi gradi di preoccupazione totale ($p=0,888$), generale ($p=0,496$), per la salute ($p=0,976$), per il lavoro ($p=0,360$), per l'economia ($p=0,881$), sociale ($p=0,739$).

Distinguendo i pazienti in base alla necessità o meno della "stress dose", non si sono riscontrate differenze statisticamente significative nelle risposte alle domande sulla preoccupazione totale ($p=0,555$), generale ($p=0,143$), per la salute ($p=0,385$), per il lavoro ($p=0,279$), per l'economia ($p=0,936$), sociale ($p=0,476$) tra chi ha aumentato e chi no lo steroide.

Considerando le varie dosi giornaliere di steroide assunte dai pazienti: non si sono riscontrate correlazioni statisticamente significative tra la dose di steroide assunta e le risposte alle domande sulla preoccupazione totale ($p=0,255$), generale ($p=0,743$), per la salute ($p=0,241$), per il lavoro ($p=0,103$), per l'economia ($p=0,317$), sociale ($p=0,921$).

Non si sono riscontrate differenze statisticamente significative tra la dose di steroide assunta e le risposte alle domande sulla preoccupazione totale ($p=0,420$), generale ($p=0,954$), per la salute ($p=0,487$), per il lavoro ($p=0,465$), per l'economia ($p=0,801$), sociale ($p=0,477$).

Considerando le varie comorbidità:

- non si è riscontrata una differenza statisticamente significativa tra i pazienti con o senza DM nel punteggio totale CORTICOVID ($p=0,982$), nel punteggio di preoccupazione generale ($p=0,981$), per la salute ($p=0,707$), per il lavoro ($p=0,815$), per l'economia ($p=0,794$), sociale ($p=0,981$).
- non si è riscontrata una differenza statisticamente significativa tra i pazienti con o senza ipertensione nel punteggio totale CORTICOVID ($p=0,939$), nel punteggio di preoccupazione generale ($p=0,243$), per la salute ($p=0,937$), per il lavoro ($p=0,555$), per l'economia ($p=0,338$), sociale ($p=0,593$).
- non si è riscontrata una differenza statisticamente significativa tra i pazienti con o senza storia di IMA nel punteggio totale CORTICOVID ($p=0,107$), nel punteggio di preoccupazione generale ($p=0,189$), per la salute ($p=0,240$), per il lavoro ($p=0,115$), per l'economia ($p=0,235$), sociale ($p=0,189$).
- non si è riscontrata una differenza statisticamente significativa tra i pazienti con o senza BPCO nel punteggio totale CORTICOVID ($p=0,204$), nel punteggio di preoccupazione generale ($p=0,334$), per la salute ($p=0,173$), per il lavoro ($p=0,725$), per l'economia ($p=0,721$), sociale ($p=0,268$).
- non si è riscontrata una differenza statisticamente significativa tra i pazienti con o senza storia di neoplasia nel punteggio totale CORTICOVID ($p=0,217$), nel punteggio di preoccupazione generale ($p=0,415$), per la salute ($p=0,111$), per il lavoro ($p=0,286$), sociale ($p=0,098$). Nella domanda sulla preoccupazione per l'economia

si è riscontrata una differenza significativa nelle risposte tra chi aveva o meno una storia di neoplasia ($p=0,008$): tutti i pazienti con storia di neoplasia hanno mostrato un grado di preoccupazione di 5, mentre dei pazienti senza storia di neoplasia solo il 23% ha espresso una preoccupazione di 5, ed il punteggio più frequente è stato 4 (44%).

- non si è riscontrata una differenza statisticamente significativa tra i pazienti con o senza patologie autoimmuni nel punteggio totale CORTICOVID ($p=0,957$), nel punteggio di preoccupazione generale ($p=0,671$), per la salute (0,554), per il lavoro ($p=0,673$), per l'economia ($p=0,266$), sociale ($p=0,966$).

Si è riscontrata una correlazione significativa con forte associazione diretta tra il punteggio totale CORTICOVID e la domanda sulla preoccupazione generale ($p=0,000$, $P=0,751$), sulla preoccupazione per la salute ($p=0,000$, $P=0,881$), sulla preoccupazione per l'economia ($p=0,000$, $P=0,799$), sulla preoccupazione sociale ($p=0,000$, $P=0,779$). Si è riscontrata una correlazione significativa con moderata associazione diretta tra il punteggio totale CORTICOVID e la domanda sulla preoccupazione per il lavoro ($p=0,000$, $P=0,546$). La domanda riguardante la preoccupazione per lo stato di salute è quella che pesa maggiormente nel punteggio totale CORTICOVID. La distribuzione delle risposte per la domanda riguardante la preoccupazione per lo stato di salute, suddivise per genere e per punteggio totale CORTICOVID è rappresentata nel Grafico 11.

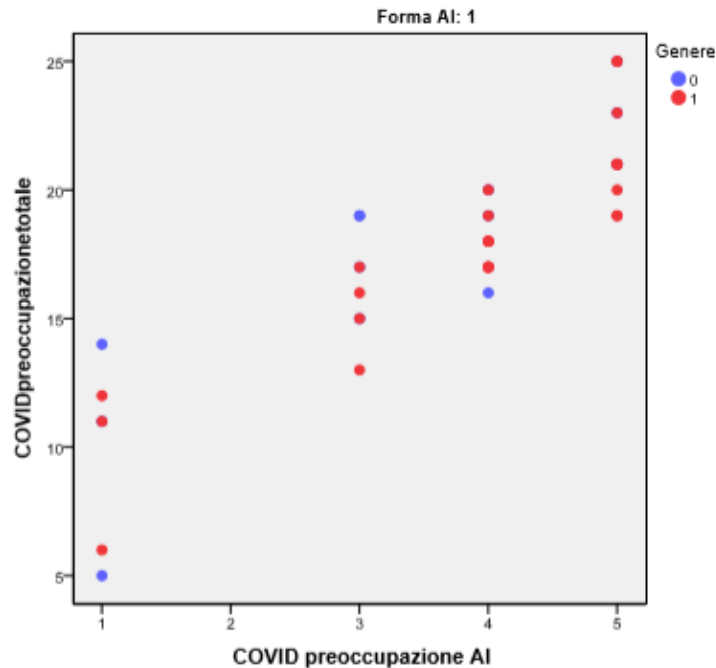


Grafico 11: distribuzione delle risposte per la domanda riguardante la preoccupazione per lo stato di salute.

Colore blu: sesso maschile. Colore rosso: sesso femminile. "AI": insufficienza surrenalica

Crisi surrenaliche

E' stato chiesto ai pazienti con IS partecipanti allo studio se avessero avuto crisi surrenaliche nei due mesi precedenti alla somministrazione del questionario: per nessuno dei pazienti con IS primitiva sono accorse crisi surrenaliche nel periodo in esame.

Infezione da SARS-CoV-2

E' stato chiesto ai pazienti con IS partecipanti allo studio se avessero contratto l'infezione da SARS-CoV-2 e l'eventuale decorso dell'infezione. Si è valutato, inoltre, se i loro familiari/contatti stretti fossero stati colpiti dal COVID19.

Su 40 pazienti con IS primitiva, come visibile nel Grafico 12, 1 paziente (donna di 48 anni, 2,5%) aveva storia di positività per SARS-CoV-2, 1 paziente (2,5%) aveva familiari (zio e cugina) con storia di positività per SARS-CoV-2, 9 pazienti (22,5%) avevano amici o colleghi con storia di positività per SARS-CoV-2.

Nel caso della paziente positiva l'infezione è avvenuta per contatti lavorativi con una persona infetta (poi deceduta per distress respiratorio) e si è presentata con dispnea, dolore toracico, febbre (39,8°C), astenia importante, vomito e diarrea. La paziente, al presentarsi dei sintomi, ha aumentato la dose di terapia sostitutiva (da protocollo: raddoppiamento della dose per 3 giorni e poi ritorno alla dose standard) e controllato la temperatura e dolore con nimesulide. E' guarita poi spontaneamente.

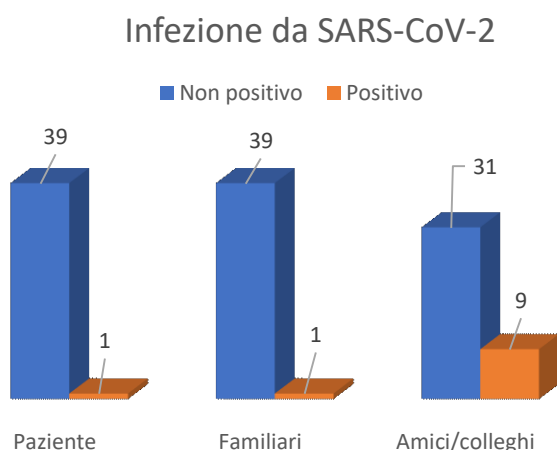


Grafico 12: numero di pazienti, e loro familiari, amici/colleghi con o senza storia di positività per SARS-CoV-2.

Professione e sue modifiche nel contesto della pandemia

I pazienti partecipanti allo studio esercitavano le seguenti professioni: attività commerciali (7 persone, 17,5%), casalinghi (2 persone, 5%), disoccupati (1 persona, 2,5%), impiegati (5 persone, 12,5%), liberi professionisti (5 persone, 12,5%), operai (8 persone, 20%), in pensione (9 persone, 22,5%), ristorazione (1 persona, 2,5%), studenti (1 persona, 2,5%), trasporti (1 persona, 2,5%).

Per 24 pazienti (60%) la situazione lavorativa si è modificata a causa della pandemia da SARS-CoV-2. Per i restanti 16 (40%) non si è modificata l'attività lavorativa.

Considerando coloro la cui situazione lavorativa si è modificata si sono riscontrati i seguenti tipi di modifica della situazione lavorativa: cassa integrazione (11 persone, 46%), didattica online (1 persona, 4,2%), lavoro agile (3 persone, 12,5%), misure

contenitive (2 persone, 8%), non specificato (2 persone, 8%), permesso (2 persone, 8%), sospensione (3 persone, 12,5%).

Si è valutato se vi siano state differenze tra chi ha modificato il lavoro e chi no nel grado di preoccupazione emersa dalle risposte alle 5 domande precedentemente esposte: non si sono riscontrate differenze statisticamente significative per la preoccupazione totale ($p=0,311$), generale ($p=0,074$), per la salute ($p=0,490$), per l'economia ($p=0,069$), sociale ($p=0,083$). Vi sono differenze significative, invece, tra chi ha modificato il lavoro e chi no nel grado di preoccupazione per il lavoro($p=0,022$): il 50% di chi ha modificato il lavoro ha indicato un punteggio di 3, ed il punteggio meno frequente è stato 1 (8%), il 50% di chi non l'ha modificato ha indicato un punteggio di 1.

Frase rappresentativa del proprio stato attuale

E' stato chiesto ai pazienti partecipanti di scegliere quale frase li rappresentasse maggiormente nel momento della pandemia da SARS-CoV-2:

- "Teniamo duro": frase scelta da 10 pazienti (25%)
- "Andrà tutto bene": frase scelta da 5 pazienti (12,5%)
- "Io resto a casa": frase scelta da 12 pazienti (30%)
- "Distanti ma uniti": frase scelta da 6 pazienti (15%)
- "L'Italia non si ferma": frase scelta da 7 pazienti (17,5%)

Si è valutato se ad un diverso grado di preoccupazione (emerso dalle risposte alle 5 domande precedentemente esposte) fosse corrisposta una diversa scelta nelle frasi: non si sono evidenziate differenze statisticamente significative nella scelta della frase tra i pazienti con diversi gradi di preoccupazione totale ($p=0,711$), generale ($p=0,334$), per la salute ($p=0,932$), per il lavoro ($p=0,923$). Si sono, invece, evidenziate differenze statisticamente significative nella scelta della frase tra i pazienti con diversi gradi di preoccupazione per l'economia ($p=0,027$) e sociale ($p=0,032$): i pazienti con punteggio

di 3 e 4 per la preoccupazione per l'economia hanno mostrato una maggiore preferenza per la frase "Io resto a casa". I pazienti con punteggio di 5 per la preoccupazione per l'economia hanno mostrato una maggiore preferenza per la frase "Teniamo duro". I pazienti con punteggio di 3 per la preoccupazione sociale hanno mostrato una maggiore preferenza per la frase "Io resto a casa". I pazienti con punteggio di 4 per la preoccupazione sociale hanno mostrato una maggiore preferenza per la frase "Io resto a casa", "Teniamo duro" e "Distanti ma uniti". quelli con punteggio di 5 per la preoccupazione sociale hanno mostrato una preferenza per la frase "Teniamo duro".

Considerando la distinzione in genere maschile e femminile si è osservata una differenza statisticamente significativa nella scelta delle frasi ($p=0,023$). La distribuzione della scelta delle frasi nei maschi era equa, con la frase "L'Italia non si ferma" più frequente (36%), le femmine hanno mostrato una predilezione per le frasi "Teniamo duro" (31%) e "Io resto a casa" (35%).

Vi sono anche state differenze statisticamente significative tra chi ha modificato il lavoro e chi no nella scelta delle frasi ($p=0,024$): coloro che hanno modificato il lavoro ha mostrato una preferenza per la frase "Io resto a casa" (33%) e "L'Italia non si ferma" (25%), coloro che non hanno modificato il lavoro ha mostrato una preferenza per la frase "Teniamo duro" (44%).

Considerando le diverse età dei pazienti, invece, non si sono osservate differenze significative nella frase scelta ($p=0,304$). Considerando le diverse dosi di steroide giornaliere non si è riscontrata una differenza significativa nella scelta delle frasi tra chi prendeva dosaggi differenti ($p=0,994$).

Nel caso della paziente con storia di positività per SARS-CoV-2 la frase scelta è stata "Andrà tutto bene", inoltre ha indicato come punteggio di preoccupazione generale 3, per la salute 1, per il lavoro 3, per l'economia 2, sociale 3, e, quindi presentava un punteggio totale di 12.

QUESTIONARIO “ADDIQOL-30”

Si mostrano i risultati ottenuti per il punteggio AddiQoL-30 totale (minimo 30, massimo 180), calcolato come somma dei punteggi ottenuti nelle singole domande (minimo 1, massimo 6), e per le quattro macroaree in cui sono suddivise le domande:

- Il punteggio AddiQoL-30 totale medio è risultato essere 131 ± 27 (77-177), con moda di 156 (valore riportato da 3 pazienti, 7,5%). Nel Grafico 13 sono mostrati tutti i punteggi AddiQoL-30 totali riscontrati nei pazienti.
- Il punteggio medio AddiQoL-30 riferito alla macroarea esplorante la fatigue è risultato essere 34 ± 10 (11-48) con moda 44 (valore riportato da 5 pazienti, 12,5%).
- Il punteggio medio AddiQoL-30 riferito alla macroarea esplorante i sintomi è risultato essere 41 ± 8 (24-54) con moda 37/ 39 /45 (valore riportato da 3 pazienti, 7,5%).
- Il punteggio medio AddiQoL-30 riferito alla macroarea esplorante l'emotività è risultato essere 34 ± 7 (18-48) con moda 31 (valore riportato da 5 pazienti, 12,5%).
- Il punteggio medio AddiQoL-30 riferito alla macroarea miscellanea è risultato essere 22 ± 5 (12-30) con moda 23 (valore riportato da 5 pazienti, 12,5%).

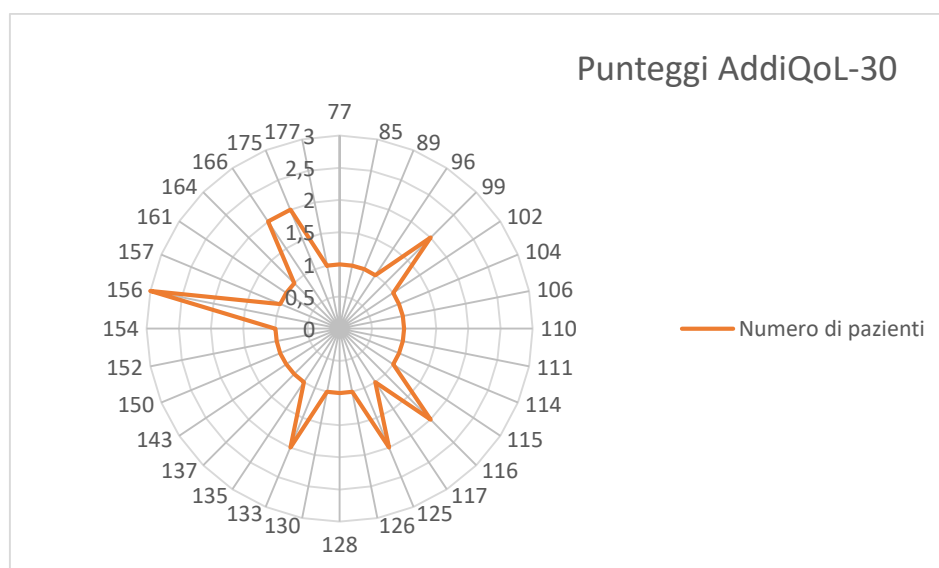


Grafico 13: numero di pazienti per ogni punteggio AddiQoL-30 totale.

Si sono riscontrate forti correlazioni positive statisticamente significative tra il punteggio AddiQoL-30 totale e quello relativo alla macroarea fatigue ($p=0,000$ $P=0,954$), macroarea sintomi ($p=0,000$ $P=0,890$), macroarea emotività ($p=0,000$ $P=0,873$), macroarea miscellanea ($p=0,000$ $P=0,841$).

Nel caso della paziente con storia di positività per SARS-CoV-2 si è riscontrato un punteggio AddiQoL-30 totale di 166, quello relativo alla macroarea fatigue di 44, alla macroarea sintomi di 51, alla macroarea emotività di 44, alla macroarea miscellanea di 27.

Differenze di genere

Considerando la distinzione in genere maschile e femminile:

- Il punteggio AddiQoL-30 totale medio è risultato essere 130 ± 28 nei maschi e 131 ± 27 nelle femmine, ma non sono differenze statisticamente significative ($p=0,937$).
- Il punteggio medio AddiQoL-30 riferito alla macroarea esplorante la fatigue è risultato essere 34 ± 10 nei maschi e $33,5 \pm 10$ nelle femmine, ma non sono differenze statisticamente significative ($p=0,831$).
- Il punteggio medio AddiQoL-30 riferito alla macroarea esplorante i sintomi è risultato essere 41 ± 7 nei maschi e 41 ± 9 nelle femmine, ma non sono differenze statisticamente significative ($p=0,855$).
- Il punteggio medio AddiQoL-30 riferito alla macroarea esplorante l'emotività è risultato essere 34 ± 9 nei maschi e 34 ± 7 nelle femmine, ma non sono differenze statisticamente significative ($p=0,956$).
- Il punteggio medio AddiQoL-30 riferito alla macroarea miscellanea è risultato essere 21 ± 5 nei maschi e 23 ± 5 nelle femmine, ma non sono differenze statisticamente significative ($p=0,288$).

Differenze e correlazioni in base all'età

Considerando le diverse età dei pazienti: non si sono riscontrate differenze statisticamente significative tra le diverse età nel punteggio AddiQoL-30 totale ($p=0,403$), nella macroarea fatigue ($p=0,248$), nella macroarea sintomi ($p=0,251$), nella macroarea emotività ($p=0,166$), nella macroarea miscellanea ($p=0,143$). Non si sono riscontrate correlazioni statisticamente significative tra l'età ed il punteggio AddiQoL-30 totale ($p=0,177$), nella macroarea fatigue ($p=0,226$), nella macroarea sintomi ($p=0,302$), nella macroarea emotività ($p=0,234$), nella macroarea miscellanea ($p=0,128$).

Differenze e correlazioni in base alla dose giornaliera di glucocorticoidi

Considerando le diverse dosi giornaliere di cortisone dei pazienti: non si sono riscontrate differenze statisticamente significative tra pazienti con diverse dosi giornaliere nel punteggio AddiQoL-30 totale ($p=0,623$), nella macroarea fatigue ($p=0,571$), nella macroarea sintomi ($p=0,391$), nella macroarea emotività ($p=0,792$), nella macroarea miscellanea ($p=0,593$). Non si sono riscontrate correlazioni statisticamente significative tra pazienti con diverse dosi giornaliere nel punteggio AddiQoL-30 totale ($p=0,918$), nella macroarea fatigue ($p=0,975$), nella macroarea sintomi ($p=0,277$), nella macroarea emotività ($p=0,566$), nella macroarea miscellanea ($p=0,162$).

Correlazioni tra i risultati dei questionari "AddiQoL-30" e "CORTI-COVID"

Si sono riscontrate moderate correlazioni negative statisticamente significative tra il punteggio AddiQoL-30 totale ed il punteggio totale CORTICOVID ($p=0,000$, $P=-0,533$), il punteggio di preoccupazione generale ($p=0,045$, $P=-0,318$), il punteggio di preoccupazione per la salute ($p=0,001$, $P=-0,521$), il punteggio di preoccupazione per il lavoro ($p=0,035$, $P=-0,334$), il punteggio di preoccupazione per l'economia ($p=0,004$, $P=-0,441$), il punteggio di preoccupazione sociale ($p=0,019$, $P=-0,369$).

Non si sono riscontrate correlazioni statisticamente significative tra il punteggio della macroarea fatigue dell'AddiQoL-30 ed il punteggio di preoccupazione generale del "CORTICOVID" ($p=0,078$). Si sono riscontrate moderate correlazioni negative statisticamente significative tra il punteggio della macroarea fatigue dell'AddiQoL-30 ed il punteggio di preoccupazione per la salute ($0,001$, $P=-0,497$), il punteggio di preoccupazione per il lavoro ($p=0,050$, $P=-0,312$), il punteggio di preoccupazione per l'economia ($p=0,013$, $P=-0,389$), il punteggio di preoccupazione sociale ($p=0,014$, $P=-0,385$).

Non si sono riscontrate correlazioni statisticamente significative tra il punteggio della macroarea sintomi dell'AddiQoL-30 ed il punteggio di preoccupazione generale del "CORTICOVID" ($p=0,070$). Si è riscontrato un trend di correlazione negativa debole-moderata tra il punteggio relativo alla macroarea sintomi di addiQoL 30 e il punteggio di preoccupazione sociale ($P=-0,309$) al limite della significatività statistica ($P=0,052$). Si sono riscontrate moderate correlazioni negative statisticamente significative tra il punteggio della macroarea sintomi dell'AddiQoL-30 ed il punteggio di preoccupazione per la salute ($0,001$, $P=-0,501$), il punteggio di preoccupazione per il lavoro ($p=0,007$, $P=-0,421$), il punteggio di preoccupazione per l'economia ($p=0,007$, $P=-0,422$).

Non si sono riscontrate correlazioni statisticamente significative tra il punteggio della macroarea emotività dell'AddiQoL-30 ed il punteggio di preoccupazione generale del "CORTICOVID" ($p=0,102$), il punteggio di preoccupazione per il lavoro ($p=0,353$), il punteggio di preoccupazione sociale ($p=0,152$). Si sono riscontrate moderate correlazioni negative statisticamente significative tra il punteggio della macroarea emotività dell'AddiQoL-30 ed il punteggio di preoccupazione per la salute ($0,009$, $P=-0,408$), il punteggio di preoccupazione per l'economia ($p=0,045$, $P=-0,319$).

Si sono riscontrate moderate correlazioni negative statisticamente significative tra il punteggio della macroarea miscellanea dell'AddiQoL-30 ed il punteggio di

preoccupazione generale del "CORTICOVID" ($p=0,042$, $P=-0,322$), il punteggio di preoccupazione per la salute ($0,004$, $P=-0,448$), il punteggio di preoccupazione per l'economia ($p=0,002$, $P=-0,481$), il punteggio di preoccupazione sociale ($p=0,009$, $P=-0,409$). Si è riscontrato un trend di correlazione debole-moderata negativa tra il punteggio relativo alla macroarea miscellanea dell'AddiQoL-30 e il punteggio di preoccupazione per il lavoro ($P= -0,305$) al limite della significatività statistica ($P=0,056$).

Differenze in base alla frase rappresentativa scelta

Non si sono riscontrate differenze statisticamente significative nella scelta delle frasi rappresentative dello stato attuale tra pazienti con diverso punteggio AddiQoL-30 totale ($p=0,408$), nella macroarea fatigue ($p=0,410$), nella macroarea sintomi ($p=0,459$), nella macroarea emotività ($p=0,222$), nella macroarea miscellanea ($p=0,666$).

Differenze in base alle comorbidità

Considerando le varie comorbidità:

- si è riscontrata una differenza statisticamente significativa tra i pazienti con o senza DM nel punteggio relativo alla macroarea emotività ($p=0,041$), in particolare il punteggio medio è risultato essere di 27 ± 7 per chi aveva il DM e $35 \pm 7\%$ per chi non lo aveva. Si è riscontrata una differenza quasi statisticamente significativa tra i pazienti con o senza DM nel punteggio AddiQoL-30 totale ($p=0,061$) e nella macroarea fatigue ($p=0,051$), in particolare il punteggio medio AddiQoL-30 totale è risultato essere di 107 ± 41 per i pazienti con DM e 134 ± 25 per chi non lo aveva, il punteggio medio della macroarea fatigue è risultato essere di 25 ± 16 per i pazienti con DM e 35 ± 9 per chi non lo aveva. Non si è riscontrata una differenza statisticamente significativa tra i pazienti con o senza DM nel punteggio nella

macroarea sintomi ($p=0,133$), nella macroarea miscellanea ($p=0,363$). Le differenze significative sono mostrate nel grafico 14.

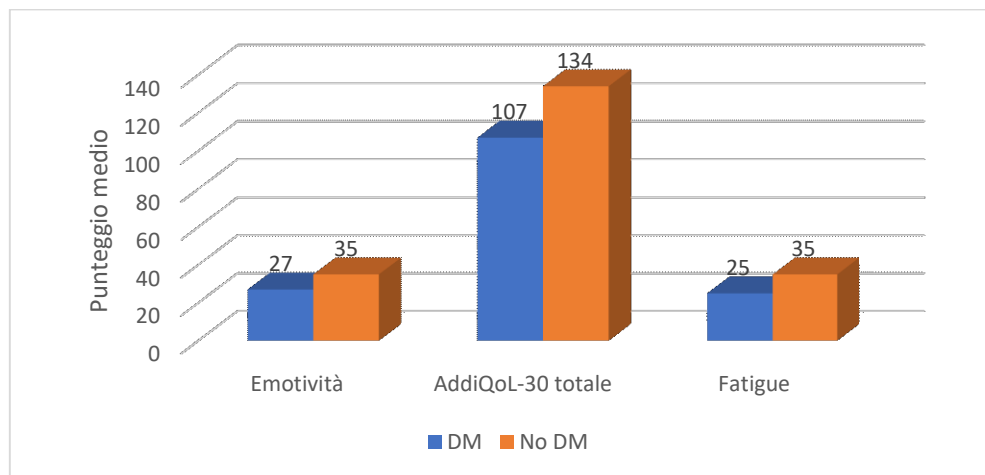


Grafico 14: punteggi medi dei pazienti con o senza DM nelle macroaree con differenze significative.

- Non si è riscontrata una differenza statisticamente significativa tra i pazienti con o senza ipertensione nel punteggio AddiQoL-30 totale ($p=0,919$), nella macroarea fatigue ($p=0,726$), nella macroarea sintomi ($p=0,685$), nella macroarea emotività ($p=0,803$), nella macroarea miscellanea ($p=0,883$).
- Per il paziente con storia di IMA si è riscontrato un punteggio AddiQoL-30 totale di 77, nella macroarea fatigue 11, nella macroarea sintomi 26, nella macroarea emotività 28, nella macroarea miscellanea 12.
- si è riscontrata una differenza statisticamente significativa tra i pazienti con o senza BPCO nel punteggio riferito alla macroarea fatigue ($p=0,006$), in particolare il punteggio medio della macroarea fatigue è risultato essere di 21 ± 13 per i pazienti con BPCO e 35 ± 9 per chi non lo aveva (Grafico 15).

Non si è riscontrata una differenza statisticamente significativa tra i pazienti con o senza BPCO nel punteggio AddiQoL-30 totale ($p=0,090$), nella macroarea sintomi ($p=0,117$), nella macroarea emotività ($p=0,807$), nella macroarea miscellanea ($p=0,310$).

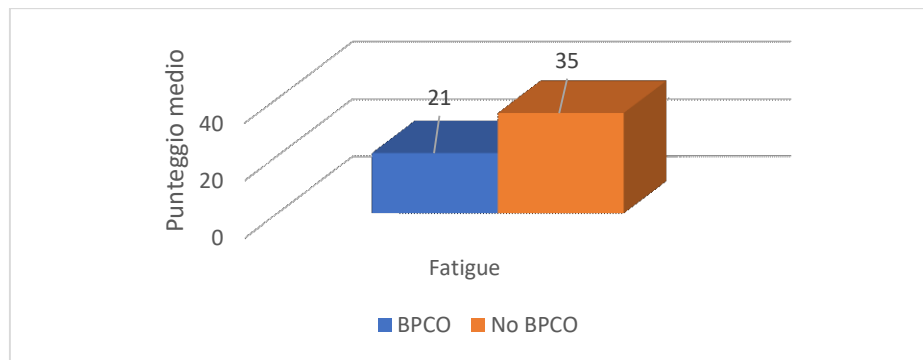


Grafico 15: punteggi medi dei pazienti con o senza BPCO nella macroarea Fatigue.

- non si è riscontrata una differenza statisticamente significativa tra i pazienti con o senza storia di neoplasia nel punteggio AddiQoL-30 totale ($p=0,276$), nella macroarea fatigue ($p=0,113$), nella macroarea sintomi ($p=0,604$), nella macroarea emotività ($p=0,389$), nella macroarea miscellanea ($p=0,314$).
- non si è riscontrata una differenza statisticamente significativa tra i pazienti con o senza patologie autoimmuni nel punteggio AddiQoL-30 totale ($p=0,964$), nella macroarea fatigue ($p=0,863$), nella macroarea sintomi ($p=0,351$), nella macroarea emotività ($p=0,660$), nella macroarea miscellanea ($p=0,805$).

Confronto dei risultati ottenuti con quelli dello studio di validazione europeo (Oksnes et al 2012) in Italia

Si è attuato un confronto tra i risultati del questionario “AddiQoL-30” ottenuti in questo studio e quelli ottenuti nello studio di validazione europeo di Oksnes et al. (2012, JCEM)⁵⁰ in Italia, considerando la mediana del punteggio AddiQoL-30 totale e distinguendo tra genere maschile e femminile.

Per i pazienti maschi si è riscontrato un punteggio medio AddiQoL-30 totale di 130 ± 28 , con mediana 121,5. Quest’ultima è significativamente superiore a quella riscontrata nello

studio di Oksnes per la popolazione italiana di genere maschile, corrispondente a 50 ($p=0,000$) (Grafico 16).

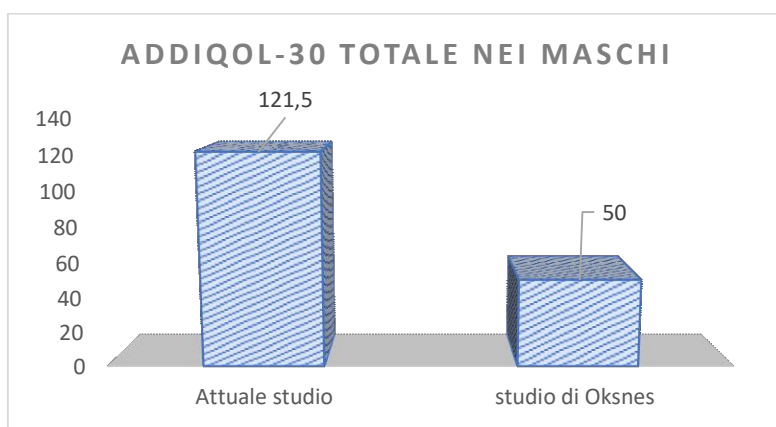


Grafico 16: punteggi AddiQoL-30 totale dei maschi in questo studio e quelli ottenuti nello studio di Oksnes.

Per le pazienti femmine si è riscontrato un punteggio medio AddiQoL-30 totale di 131 ± 27 , con mediana 131,5. Quest'ultima è significativamente superiore a quella riscontrata nello studio di Oksnes per la popolazione italiana di genere femminile, corrispondente a 40 ($p=0,000$) (Grafico 17).

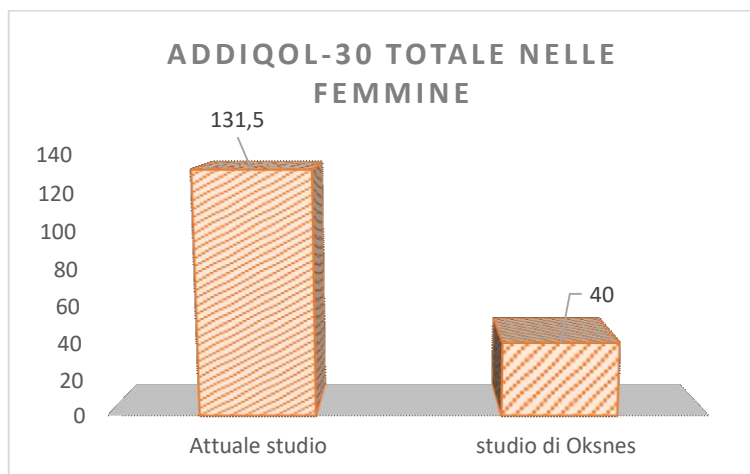


Grafico 17: punteggi AddiQoL-30 totale delle femmine in questo studio e quelli ottenuti nello studio di Oksnes.

QUESTIONARIO “SF-36”

I seguenti risultati si riferiscono ai punteggi riscontrati nei vari ambiti tematici del questionario “SF-36”:

- funzionalità fisica: punteggio medio di $78 \pm 26\%$, con moda 100% (valore riportato da 11 pazienti, 27,5%).
- limitazione dei ruoli dovuta a problemi di salute fisica: punteggio medio di $35 \pm 40\%$ con moda 0% (valore riportato da 20 pazienti, 50%).
- limitazione dei ruoli dovuta a problemi emotivi: punteggio medio di $37,5 \pm 41\%$ con moda 0% (valore riportato da 19 pazienti, 47,5%).
- energia/fatigue: punteggio medio di $57 \pm 24\%$ con moda 50/90% (valore riportato da 5 pazienti, 12,5%).
- benessere emotivo: punteggio medio di $65 \pm 20\%$ con moda 60/84/88% (valore riportato da 4 pazienti, 10%).
- funzionalità sociale: punteggio medio di $66,5 \pm 25\%$ con moda 50/100% (valore riportato da 10 pazienti, 25%).
- dolore fisico: punteggio medio di $71 \pm 28\%$ con moda 100% (valore riportato da 13 pazienti, 32,5%).
- percezione della salute generale: punteggio medio di $61 \pm 29\%$ con moda 45% (valore riportato da 7 pazienti, 17,5%).
- parametro derivato “health change”: punteggio medio $62 \pm 25\%$ con moda 50% (valore riportato da 23 pazienti, 57,5%).

Per la paziente risultata positivo al SARS-CoV-2 si sono ottenuti i seguenti punteggi:

100% per il dominio funzionalità fisica, 0% per la limitazione dei ruoli dovuta a problemi di salute fisica, 0% per la limitazione dei ruoli dovuta a problemi emotivi, 70% per il dominio energia/fatigue, 64% per il benessere emotivo, 100% per il dominio funzionalità

sociale, 100% per il dolore fisico, 90% per la percezione della salute generale, 100% per il parametro derivato “health change”. I risultati della paziente sono anche rappresentati visivamente nel Grafico 18.

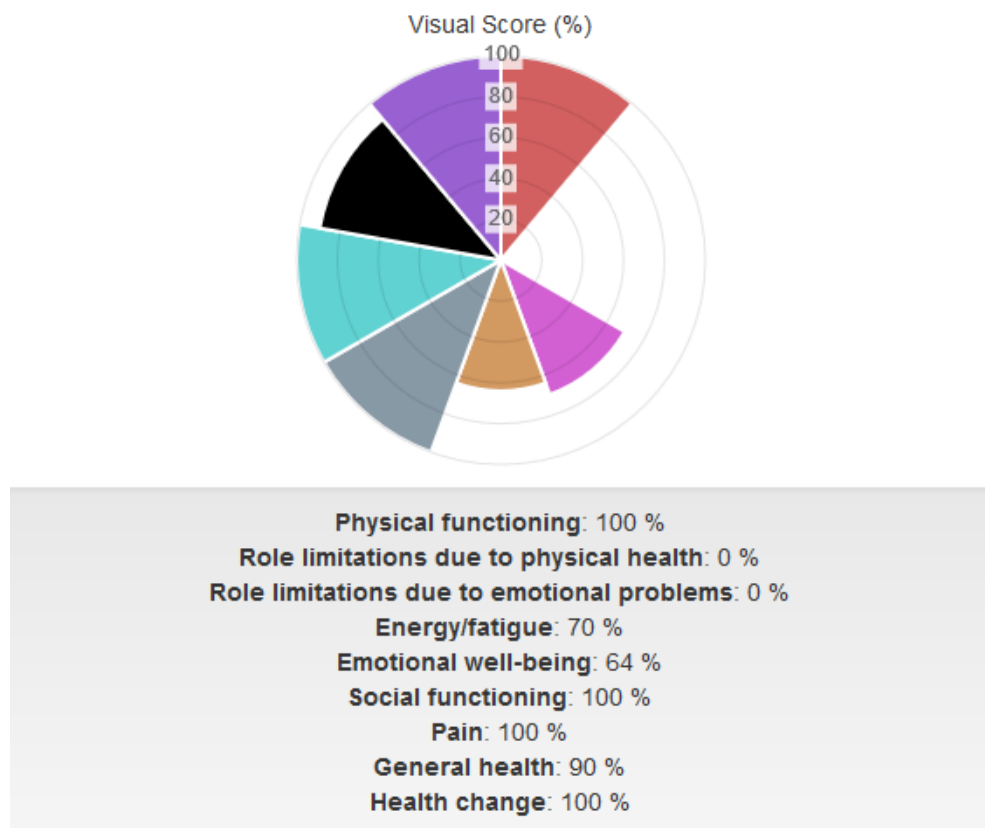


Grafico 18: risultati del questionario “SF-36” della paziente positiva al SARS-CoV-2. Le varie macroaree elencate sono disposte, seguendo l’ordine, in senso orario.

Differenze di genere

Considerando la distinzione in genere maschile e femminile:

- funzionalità fisica: punteggio medio di $76 \pm 27\%$ per i maschi, punteggio medio di $78 \pm 26\%$ per le femmine, ma non sono differenze statisticamente significative ($p=0,886$).
- limitazione dei ruoli dovuta a problemi di salute fisica: punteggio medio di $37,5 \pm 39\%$ per i maschi, punteggio medio di $34 \pm 41\%$ per le femmine, ma non sono differenze statisticamente significative ($p=0,703$).

- limitazione dei ruoli dovuta a problemi emotivi: punteggio medio di $40 \pm 40\%$ per i maschi, punteggio medio di $36 \pm 42\%$ per le femmine, ma non sono differenze statisticamente significative ($p=0,750$).
- energia/fatigue: punteggio medio di $61 \pm 27\%$ per i maschi, punteggio medio di $55 \pm 23\%$ per le femmine, ma non sono differenze statisticamente significative ($p=0,486$).
- benessere emotivo: punteggio medio di $69 \pm 24\%$ per i maschi, punteggio medio di $63,5 \pm 18\%$ per le femmine, ma non sono differenze statisticamente significative ($p=0,480$).
- funzionalità sociale: punteggio medio di $64 \pm 25\%$ per i maschi, punteggio medio di $78 \pm 25\%$ per le femmine, ma non sono differenze statisticamente significative ($p=0,840$).
- dolore fisico: punteggio medio di $74 \pm 30\%$ per i maschi, punteggio medio di $69 \pm 27\%$ per le femmine, ma non sono differenze statisticamente significative ($p=0,443$).
- percezione della salute generale: punteggio medio di $71 \pm 21\%$ per i maschi, punteggio medio di $55 \pm 28\%$ per le femmine, ma non sono differenze statisticamente significative ($p=0,080$).
- parametro derivato "health change": punteggio medio $62,5 \pm 21\%$ per i maschi, punteggio medio di $61,5 \pm 27\%$ per le femmine, ma non sono differenze statisticamente significative ($p=1,000$).

Differenze e correlazioni in base alla dose giornaliera

Considerando le diverse dosi giornaliere di steroide assunte dai pazienti: non si sono riscontrate differenze statisticamente significative tra pazienti con diverse dosi giornaliere nel punteggio relativo alla funzionalità fisica ($p=0,407$), limitazione dei ruoli dovuta a

problemi di salute fisica ($p=0,160$), energia/fatigue ($p=0,511$), benessere emotivo ($p=0,548$), funzionalità sociale ($p=0,129$), dolore fisico ($p=0,379$), percezione della salute generale ($p=0,544$), parametro derivato “health change” ($p=0,106$), mentre si sono riscontrate differenze significative relativamente alla limitazione dei ruoli dovuta a problemi emotivi ($p=0,032$): la maggior parte (75%) di coloro che avevano ottenuto 0% come punteggio di limitazione per cause emotive assumeva una dose di 20mg/die (in equivalenti di HC) di glucocorticoidi, solo il 25% di coloro che avevano un punteggio di 0% assumevano una dose superiore o inferiore ai 20mg/die, comunque bisogna considerare che il dosaggio di 20mg/die era anche il più frequente nel campione di pazienti analizzato.

Non si sono riscontrate correlazioni statisticamente significative tra le diverse dosi giornaliere ed il punteggio relativo alla funzionalità fisica ($p=0,367$), limitazione dei ruoli dovuta a problemi di salute fisica ($p=0,193$), limitazione dei ruoli dovuta a problemi emotivi ($p=0,811$), energia/fatigue ($p=0,927$), benessere emotivo ($p=0,578$), funzionalità sociale ($p=0,205$), dolore fisico ($p=0,642$), percezione della salute generale ($p=0,765$), parametro derivato “health change” ($p=0,666$).

Differenze e correlazioni in base all'età

Considerando le diverse età dei pazienti: non si sono riscontrate differenze statisticamente significative tra pazienti con diverse età nel punteggio relativo alla funzionalità fisica ($p=0,383$), limitazione dei ruoli dovuta a problemi di salute fisica ($p=0,336$), energia/fatigue ($p=0,641$), benessere emotivo ($p=0,737$), funzionalità sociale ($p=0,288$), dolore fisico ($p=0,599$), percezione della salute generale ($p=0,638$), parametro derivato “health change” ($p=0,270$), mentre si sono riscontrate differenze significative relativamente alla limitazione dei ruoli dovuta a problemi emotivi ($p=0,020$), in quanto nei pazienti più giovani dei 50 anni c'era una prevalenza del punteggio 0%.

Si sono riscontrate moderate correlazioni negative statisticamente significative tra l'età ed il punteggio relativo alla funzionalità fisica ($p=0,007$, $P= -0,422$), al dolore fisico ($p=0,041$, $P= -0,325$). Per il parametro derivato "health change" c'è un trend inverso con significatività quasi raggiunta ($p=0,053$, $P= -0,308$).

Non si sono riscontrate correlazioni statisticamente significative tra l'età ed il punteggio relativo alla limitazione dei ruoli dovuta a problemi di salute fisica ($p=0,094$), limitazione dei ruoli dovuta a problemi emotivi ($p=0,063$ ma raggiunge quasi la significatività, con correlazione debole positiva $P=0,297$), energia/fatigue ($p=0,644$), benessere emotivo ($p=0,546$), funzionalità sociale ($p=0,185$), percezione della salute generale ($p=0,163$).

Correlazioni tra i diversi domini del questionario

Si sono riscontrate moderate correlazioni negative statisticamente significative tra il punteggio relativo alla funzionalità fisica e quello relativo alla limitazione dei ruoli dovuta a problemi di salute fisica ($p=0,000$, $P= -0,620$) e alla limitazione dei ruoli dovuta a problemi emotivi ($p=0,010$, $P= -0,404$). Si sono riscontrate moderate correlazioni positive statisticamente significative tra il punteggio relativo alla funzionalità fisica e quello relativo all'energia/fatigue ($p=0,000$, $P=0,674$), al benessere emotivo ($p=0,000$, $P=0,534$), alla funzionalità sociale ($p=0,020$, $P=0,368$), alla percezione della salute generale ($p=0,000$, $P=0,639$) e al parametro derivato "health change" ($p=0,010$, $P=0,404$). Si sono riscontrate forti correlazioni positive tra il punteggio relativo alla funzionalità fisica e quello relativo al dolore ($p=0,000$, $P=0,794$).

Si sono riscontrate moderate correlazioni positive statisticamente significative tra il punteggio relativo alla limitazione dei ruoli dovuta a problemi di salute fisica e quello relativo alla limitazione dei ruoli dovuta a problemi emotivi ($p=0,000$, $P=0,682$). Si sono riscontrate moderate correlazioni negative statisticamente significative tra il punteggio relativo alla limitazione dei ruoli dovuta a problemi di salute fisica e quello relativo

all'energia/fatigue ($p=0,000$, $P= -0,581$), al benessere emotivo ($p=0,004$, $P= -0,441$), alla funzionalità sociale ($p=0,000$, $P= -0,554$), al dolore ($p=0,000$, $P= -0,631$), alla percezione della salute generale ($p=0,000$, $P= -0,549$) e al parametro derivato "health change" ($p=0,002$, $P= -0,465$).

Si sono riscontrate moderate correlazioni negative statisticamente significative tra il punteggio relativo alla limitazione dei ruoli dovuta a problemi emotivi e quello relativo all'energia/fatigue ($p=0,000$, $P= -0,551$), al benessere emotivo ($p=0,001$, $P= -0,498$), alla funzionalità sociale ($p=0,000$, $P= -0,613$), al dolore ($p=0,001$, $P= -0,524$), alla percezione della salute generale ($p=0,001$, $P= -0,492$) e al parametro derivato "health change" ($p=0,019$, $P= -0,369$).

Si sono riscontrate forti correlazioni positive statisticamente significative tra il punteggio relativo all'energia/fatigue e quello relativo al benessere emotivo ($p=0,000$, $P=0,810$) e al dolore ($p=0,000$, $P=0,758$). Si sono riscontrate moderate correlazioni positive statisticamente significative tra il punteggio relativo all'energia/fatigue e quello relativo alla funzionalità sociale ($p=0,000$, $P=0,570$), alla percezione della salute generale ($p=0,000$, $P=0,670$) e al parametro derivato "health change" ($p=0,011$, $P=0,397$).

Si sono riscontrate moderate correlazioni positive statisticamente significative tra il punteggio relativo al benessere emotivo e quello relativo alla funzionalità sociale ($p=0,000$, $P=0,557$), al dolore ($p=0,000$, $P=0,659$), alla percezione della salute generale ($p=0,000$, $P=0,596$). Non si sono riscontrate correlazioni statisticamente significative tra il punteggio relativo al benessere emotivo e quello relativo al parametro derivato "health change" ($p=0,156$).

Si sono riscontrate moderate correlazioni positive statisticamente significative tra il punteggio relativo alla funzionalità sociale e quello relativo al dolore ($p=0,010$, $P=0,401$), alla percezione della salute generale ($p=0,003$, $P=0,462$) e al parametro derivato "health change" ($p=0,028$, $P=0,348$).

Si sono riscontrate moderate correlazioni positive statisticamente significative tra il punteggio relativo al dolore e quello relativo alla percezione della salute generale ($p=0,000$, $P=0,623$) e al parametro derivato “health change” ($p=0,014$, $P=0,387$).

Si è riscontrato un trend di correlazione debole-moderata tra il punteggio relativo alla percezione della salute generale e al parametro derivato “health change” ($P=0,309$), che raggiungeva quasi la significatività statistica ($p=0,052$).

Differenze in base alle comorbidità

Considerando le varie comorbidità:

- si è riscontrata una differenza (Grafico 20) statisticamente significativa tra i pazienti con o senza DM nel punteggio relativo all'energia/fatigue ($p=0,028$), in particolare il punteggio medio è risultato essere di $32,5\pm 39\%$ per chi aveva il DM e $60\pm 21\%$ per chi non lo aveva. Si è riscontrata una differenza (Grafico 20) statisticamente significativa tra i pazienti con o senza DM nel punteggio relativo alla funzionalità fisica ($p=0,017$), in particolare il punteggio medio è risultato essere di $39\pm 34\%$ per chi aveva il DM e $82\pm 21\%$ per chi non lo aveva.

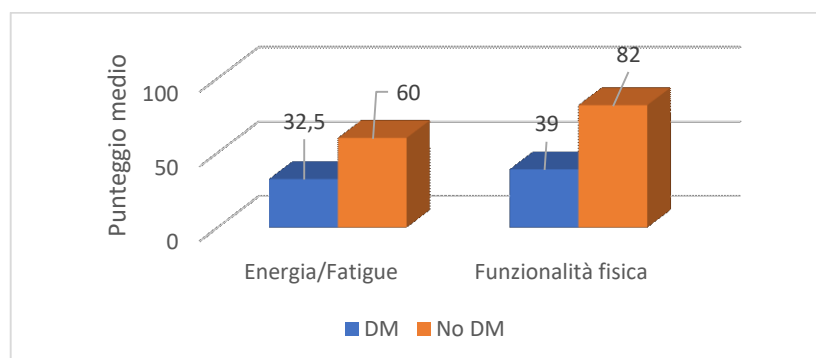


Grafico 20: punteggi medi dei pazienti con o senza DM nelle macroaree con differenze significative.

Non si è riscontrata una differenza statisticamente significativa tra i pazienti con o senza DM nel punteggio relativo al benessere emotivo ($p=0,164$), limitazione dei ruoli dovuta a problemi di salute fisica ($p=0,099$), limitazione dei ruoli dovuta a problemi emotivi ($p=0,268$), funzionalità sociale ($p=0,395$), dolore fisico ($p=0,107$),

percezione della salute generale ($p=0,483$), parametro derivato “health change” ($p=0,165$).

- si è riscontrata una differenza (Grafico 21) statisticamente significativa tra i pazienti con o senza ipertensione nel punteggio relativo al parametro derivato “health change” ($p=0,046$), in particolare il punteggio medio è risultato essere di $42 \pm 20\%$ per chi aveva l’ipertensione e $65 \pm 24\%$ per chi non la aveva. Non si è riscontrata una differenza statisticamente significativa tra i pazienti con o senza ipertensione nel punteggio relativo all’energia/fatigue ($p=0,918$), benessere emotivo ($p=0,737$), funzionalità fisica ($p=0,577$), limitazione dei ruoli dovuta a problemi di salute fisica ($p=0,775$), limitazione dei ruoli dovuta a problemi emotivi ($p=0,686$), funzionalità sociale ($p=0,908$), dolore fisico ($p=0,787$), percezione della salute generale ($p=0,970$).

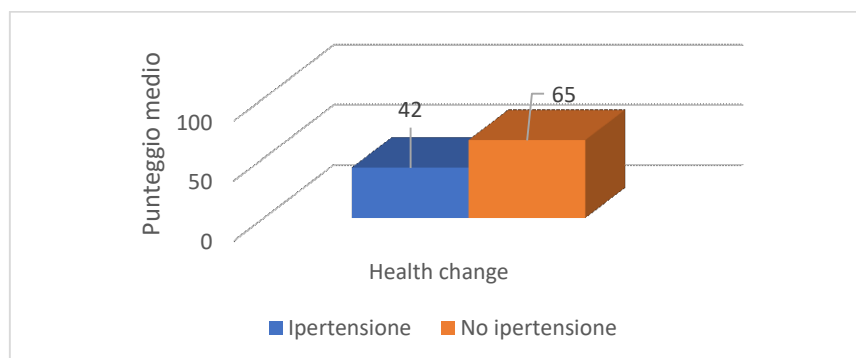


Grafico 21: punteggi medi dei pazienti con o senza ipertensione nelle macroaree con differenze significative.

- non si è riscontrata una differenza statisticamente significativa tra i pazienti con o senza BPCO nel punteggio relativo all’energia/fatigue ($p=0,163$), benessere emotivo ($p=0,283$), funzionalità fisica ($p=0,086$), limitazione dei ruoli dovuta a problemi di salute fisica ($p=0,244$), limitazione dei ruoli dovuta a problemi emotivi ($p=0,470$), funzionalità sociale ($p=0,312$), dolore fisico ($p=0,290$), percezione della salute generale ($p=0,113$), parametro derivato “health change” ($p=0,069$).

- non si è riscontrata una differenza statisticamente significativa tra i pazienti con o senza storia di neoplasia nel punteggio relativo all'energia/fatigue ($p=0,445$), benessere emotivo ($p=0,142$), funzionalità fisica ($p=0,095$), limitazione dei ruoli dovuta a problemi di salute fisica ($p=0,166$), limitazione dei ruoli dovuta a problemi emotivi ($p=0,183$), funzionalità sociale ($p=0,413$), dolore fisico ($p=0,092$), percezione della salute generale ($p=0,069$), parametro derivato "health change" ($p=0,826$).
- non si è riscontrata una differenza statisticamente significativa tra i pazienti con o senza patologie autoimmuni nel punteggio relativo all'energia/fatigue ($p=0,542$), benessere emotivo ($p=0,579$), funzionalità fisica ($p=0,249$), limitazione dei ruoli dovuta a problemi di salute fisica ($p=0,352$), limitazione dei ruoli dovuta a problemi emotivi ($p=0,386$), funzionalità sociale ($p=0,241$), dolore fisico ($p=0,956$), percezione della salute generale ($p=0,328$), parametro derivato "health change" ($p=0,486$).

Correlazioni tra i risultati del questionario "SF-36" e "CORTICOVID"

Correlazioni tra i risultati dei vari ambiti tematici del questionario "SF-36" e le risposte del questionario "CORTICOVID" inerenti la preoccupazione del paziente:

- Si sono riscontrate moderate correlazioni negative statisticamente significative tra il punteggio relativo alla funzionalità fisica ed il punteggio totale CORTICOVID ($p=0,005$, Rho di Spearman= $-0,436$), il punteggio di preoccupazione per la salute ($p=0,013$, Rho di Spearman= $-0,388$), il punteggio di preoccupazione per l'economia ($p=0,020$, Rho di Spearman= $-0,368$).

Non si sono riscontrate correlazioni statisticamente significative tra il punteggio relativo alla funzionalità fisica ed il punteggio di preoccupazione generale

($p=0,117$), il punteggio di preoccupazione per il lavoro ($p=0,224$), il punteggio di preoccupazione sociale ($p=0,090$).

- Non si sono riscontrate correlazioni statisticamente significative tra il punteggio relativo alla limitazione dei ruoli dovuta a problemi di salute fisica ed il punteggio totale CORTICOVID ($p=0,153$), il punteggio di preoccupazione generale ($p=0,135$), il punteggio di preoccupazione per la salute ($p=0,110$), il punteggio di preoccupazione per il lavoro ($p=0,636$), il punteggio di preoccupazione per l'economia ($p=0,404$), il punteggio di preoccupazione sociale ($p=0,460$).
- Si sono riscontrate moderate correlazioni positive statisticamente significative tra il punteggio relativo alla limitazione dei ruoli dovuta a problemi emotivi ed il punteggio di preoccupazione per l'economia ($p=0,042$, Rho di Spearman= 0,323). Si è riscontrato un debole trend tra il punteggio relativo alla limitazione dei ruoli dovuta a problemi emotivi ed il punteggio totale CORTICOVID ($p=0,074$, Rho di Spearman= 0,286).

Non si sono riscontrate correlazioni statisticamente significative tra il punteggio relativo alla limitazione dei ruoli dovuta a problemi emotivi ed il punteggio di preoccupazione generale ($p=0,133$), il punteggio di preoccupazione per la salute ($p=0,097$), il punteggio di preoccupazione per il lavoro ($p=0,959$), il punteggio di preoccupazione sociale ($p=0,173$).

- Si sono riscontrate moderate correlazioni negative statisticamente significative tra il punteggio relativo all'energia/fatigue ed il punteggio totale CORTICOVID ($p=0,009$, Rho di Spearman= -0,408), il punteggio di preoccupazione per la salute ($p=0,012$, Rho di Spearman= -0,395).

Non si sono riscontrate correlazioni statisticamente significative tra il punteggio relativo all'energia/fatigue ed il punteggio di preoccupazione generale ($p=0,113$), il punteggio di preoccupazione per il lavoro ($p=0,120$), il punteggio di

preoccupazione per l'economia ($p=0,079$), il punteggio di preoccupazione sociale ($p=0,184$).

- Si sono riscontrate moderate correlazioni negative statisticamente significative tra il punteggio relativo al benessere emotivo ed il punteggio totale CORTICOVID ($p=0,001$, Rho di Spearman= $-0,494$), il punteggio di preoccupazione generale ($p=0,027$, Rho di Spearman= $-0,349$), il punteggio di preoccupazione per la salute ($p=0,000$, Rho di Spearman= $-0,534$), il punteggio di preoccupazione per l'economia ($p=0,021$, Rho di Spearman= $-0,365$), il punteggio di preoccupazione sociale ($p=0,045$, Rho di Spearman= $-0,318$).

Non si sono riscontrate correlazioni statisticamente significative tra il punteggio relativo al benessere emotivo ed il punteggio di preoccupazione per il lavoro ($p=0,265$).

- Si sono riscontrate moderate correlazioni negative statisticamente significative tra il punteggio relativo alla funzionalità sociale ed il punteggio totale CORTICOVID ($p=0,026$, Rho di Spearman= $-0,351$), il punteggio di preoccupazione per la salute ($p=0,013$, Rho di Spearman= $-0,388$), il punteggio di preoccupazione sociale ($p=0,025$, Rho di Spearman= $-0,354$).

Non si sono riscontrate correlazioni statisticamente significative tra il punteggio relativo alla funzionalità sociale ed il punteggio di preoccupazione generale ($p=0,076$), il punteggio di preoccupazione per il lavoro ($p=0,696$), il punteggio di preoccupazione per l'economia ($p=0,199$).

- Si sono riscontrate moderate correlazioni negative statisticamente significative tra il punteggio relativo al dolore ed il punteggio totale CORTICOVID ($p=0,002$, Rho di Spearman= $-0,474$), il punteggio di preoccupazione generale ($p=0,028$, Rho di Spearman= $-0,348$), il punteggio di preoccupazione per la salute ($p=0,001$, Rho di

Spearman= -0,512), il punteggio di preoccupazione per l'economia ($p=0,033$, Rho di Spearman= -0,338).

Non si sono riscontrate correlazioni statisticamente significative tra il punteggio relativo al dolore ed il punteggio di preoccupazione per il lavoro ($p=0,217$), il punteggio di preoccupazione sociale ($p=0,099$).

- Si sono riscontrate moderate correlazioni negative statisticamente significative tra il punteggio relativo alla percezione della salute generale ed il punteggio totale CORTICOVID ($p=0,000$, Rho di Spearman= -0,549), il punteggio di preoccupazione generale ($p=0,001$, Rho di Spearman= -0,515), il punteggio di preoccupazione per la salute ($p=0,000$, Rho di Spearman= -0,576), il punteggio di preoccupazione per l'economia ($p=0,001$, Rho di Spearman= -0,498),

Non si sono riscontrate correlazioni statisticamente significative tra il punteggio relativo alla percezione della salute generale ed il punteggio di preoccupazione per il lavoro ($p=0,359$), il punteggio di preoccupazione sociale ($p=0,056$, ma raggiunge quasi la significatività con correlazione negativa Rho di Spearman= -0,305).

- Si sono riscontrate moderate correlazioni negative statisticamente significative tra il punteggio relativo al parametro derivato "health change" ed il punteggio totale CORTICOVID ($p=0,001$, Rho di Spearman= -0,513), il punteggio di preoccupazione generale ($p=0,003$, Rho di Spearman= -0,457), il punteggio di preoccupazione per la salute ($p=0,005$, Rho di Spearman= -0,438), il punteggio di preoccupazione per il lavoro ($p=0,045$, Rho di Spearman= -0,319), il punteggio di preoccupazione sociale ($p=0,031$, Rho di Spearman= -0,341).

Non si sono riscontrate correlazioni statisticamente significative tra il punteggio relativo al parametro derivato "health change" ed il punteggio di preoccupazione per l'economia ($p=0,192$).

Correlazioni tra i risultati del questionario “SF-36” e “AddiQoL-30”

Correlazioni tra i risultati dei vari ambiti tematici del questionario “AddiQoL-30” e del questionario “SF-36”:

- Si sono riscontrate forti correlazioni positive statisticamente significative tra il punteggio AddiQoL-30 totale e quello “SF-36” relativo alla funzionalità fisica ($p=0,000$, Rho di Spearman= 0,774), all’energia/fatigue ($p=0,000$, Rho di Spearman= 0,842), al benessere emotivo ($p=0,000$, Rho di Spearman= 0,828), al dolore ($p=0,000$, Rho di Spearman= 0,708), alla percezione della salute generale ($p=0,000$, Rho di Spearman= 0,725). Si sono riscontrate moderate correlazioni positive statisticamente significative tra il punteggio AddiQoL-30 totale e quello “SF-36” relativo alla funzionalità sociale ($p=0,000$, Rho di Spearman= 0,628) e al parametro derivato “health change” ($p=0,007$, Rho di Spearman= 0,418). Si sono riscontrate moderate correlazioni negative statisticamente significative tra il punteggio AddiQoL-30 totale e quello “SF-36” relativo alla limitazione dei ruoli dovuta a problemi di salute fisica ($p=0,000$, Rho di Spearman= -0,612) e alla limitazione dei ruoli dovuta a problemi emotivi ($p=0,000$, Rho di Spearman= -0,526).
- Si sono riscontrate forti correlazioni positive statisticamente significative tra il punteggio della macroarea fatigue (AddiQoL-30) e quello “SF-36” relativo alla funzionalità fisica ($p=0,000$, Rho di Spearman= 0,805), all’energia/fatigue ($p=0,000$, Rho di Spearman= 0,838), al benessere emotivo ($p=0,000$, Rho di Spearman= 0,800), al dolore ($p=0,000$, Rho di Spearman= 0,726), alla percezione della salute generale ($p=0,000$, Rho di Spearman= 0,715). Si sono riscontrate moderate correlazioni positive statisticamente significative tra il punteggio della macroarea fatigue (AddiQoL-30) e quello “SF-36” relativo alla funzionalità sociale ($p=0,000$, Rho di Spearman= 0,588), e al parametro derivato “health change”

($p=0,014$, Rho di Spearman= 0,386). Si sono riscontrate moderate correlazioni negative statisticamente significative tra il punteggio della macroarea fatigue e quello "SF-36" relativo alla limitazione dei ruoli dovuta a problemi di salute fisica ($p=0,000$, Rho di Spearman= -0,553), alla limitazione dei ruoli dovuta a problemi emotivi ($p=0,002$, Rho di Spearman= -0,484).

- Si sono riscontrate forti correlazioni positive statisticamente significative tra il punteggio della macroarea sintomi (AddiQoL-30) e quello "SF-36" relativo all'energia/fatigue ($p=0,000$, Rho di Spearman= 0,747), al benessere emotivo ($p=0,000$, Rho di Spearman= 0,706). Si sono riscontrate moderate correlazioni positive statisticamente significative tra il punteggio della macroarea sintomi (AddiQoL-30) e quello "SF-36" relativo alla funzionalità fisica ($p=0,000$, Rho di Spearman= 0,672), alla funzionalità sociale ($p=0,002$, Rho di Spearman= 0,481), al dolore ($p=0,000$, Rho di Spearman= 0,674), alla percezione della salute generale ($p=0,000$, Rho di Spearman= 0,651), al parametro derivato "health change" ($p=0,008$, Rho di Spearman= 0,411). Si sono riscontrate moderate correlazioni negative statisticamente significative tra il punteggio della macroarea sintomi e quello "SF-36" relativo alla limitazione dei ruoli dovuta a problemi di salute fisica ($p=0,000$, Rho di Spearman= -0,653), alla limitazione dei ruoli dovuta a problemi emotivi ($p=0,001$, Rho di Spearman= -0,519).
- Si sono riscontrate forti correlazioni positive statisticamente significative tra il punteggio della macroarea emotività (AddiQoL-30) e quello "SF-36" relativo all'energia/fatigue ($p=0,000$, Rho di Spearman= 0,744), al benessere emotivo ($p=0,000$, Rho di Spearman= 0,826). Si sono riscontrate moderate correlazioni positive statisticamente significative tra il punteggio della macroarea emotività (AddiQoL-30) e quello "SF-36" relativo alla funzionalità fisica ($p=0,000$, Rho di Spearman= 0,692), alla funzionalità sociale ($p=0,000$, Rho di Spearman= 0,588),

al dolore ($p=0,000$, Rho di Spearman= 0,635), alla percezione della salute generale ($p=0,000$, Rho di Spearman= 0,688), Si sono riscontrate moderate correlazioni negative statisticamente significative tra il punteggio della macroarea emotività e quello "SF-36" relativo alla limitazione dei ruoli dovuta a problemi di salute fisica ($p=0,001$, Rho di Spearman= -0,517), alla limitazione dei ruoli dovuta a problemi emotivi ($p=0,000$, Rho di Spearman= -0,555). Non si sono riscontrate correlazioni significative con il parametro derivato "health change".

- Si sono riscontrate forti correlazioni positive statisticamente significative tra il punteggio della macroarea miscellanea (AddiQoL-30) e quello "SF-36" relativo all'energia/fatigue ($p=0,000$, Rho di Spearman= 0,721). Si sono riscontrate moderate correlazioni positive statisticamente significative tra il punteggio della macroarea miscellanea (AddiQoL-30) e quello "SF-36" relativo alla funzionalità fisica ($p=0,000$, Rho di Spearman= 0,675), al benessere emotivo ($p=0,000$, Rho di Spearman= 0,620), alla funzionalità sociale ($p=0,000$, Rho di Spearman= 0,577), al dolore ($p=0,000$, Rho di Spearman= 0,566), alla percezione della salute generale ($p=0,000$, Rho di Spearman= 0,620), al parametro derivato "health change" ($p=0,000$, Rho di Spearman= 0,486). Si sono riscontrate moderate correlazioni negative statisticamente significative tra il punteggio della macroarea miscellanea e quello "SF-36" relativo alla limitazione dei ruoli dovuta a problemi di salute fisica ($p=0,001$, Rho di Spearman= -0,521), alla limitazione dei ruoli dovuta a problemi emotivi ($p=0,007$, Rho di Spearman= -0,423).

Confronto tra i risultati sf 36 ottenuti e quelli di Lovas 2010 JCEM

Si è attuato un confronto tra i risultati del questionario “sf 36” ottenuti in questo studio e quelli ottenuti nello studio di Lovas (2010, JCEM)⁴⁹, attuato sempre su pazienti con malattia di addison:

- funzionalità fisica: si è riscontrata una mediana dei punteggi di 90%, quella riscontrata nello studio di Lovas era di 82%, ma non sono differenze statisticamente significative ($p=0,925$).
- limitazione dei ruoli dovuta a problemi di salute fisica: si è riscontrata una mediana dei punteggi di 12,5%, questo risultato è significativamente differente da quello riscontrato nello studio di Lovas, che era di 56% ($p=0,001$): i pazienti in questo studio hanno mostrato dei risultati migliori rispetto ai pazienti del 2010.
- limitazione dei ruoli dovuta a problemi emotivi: si è riscontrata una mediana dei punteggi di 33%, questo risultato è significativamente differente da quello riscontrato nello studio di Lovas, che era di 56% ($p=0,001$): i pazienti partecipanti a questo studio hanno mostrato dei risultati migliori rispetto ai pazienti del 2010.
- energia/fatigue: si è riscontrata una mediana dei punteggi di 57,5%, significativamente differente da quello riscontrato nello studio di Lovas, che era di 49,5% ($p=0,047$): vi è una differenza di 8%, con risultati migliori per i pazienti partecipanti a questo studio rispetto ai pazienti del 2010 (Grafico 22).

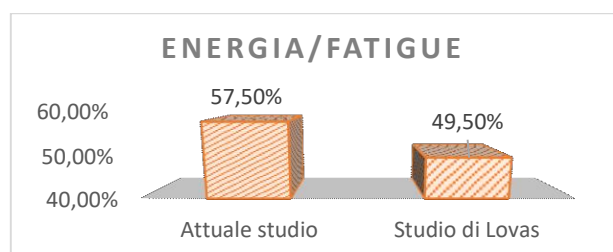


Grafico 22: differenze nel punteggio relativo alla macroarea energia/fatigue tra l'attuale studio e lo studio di Lovas.

- benessere emotivo: si è riscontrata una mediana dei punteggi di 64%, questo risultato è significativamente differente da quello riscontrato nello studio di Lovas, che era di 72,5% ($p=0,032$): vi è una differenza di -8,5%, con risultati peggiori per i pazienti partecipanti a questo studio rispetto ai pazienti del 2010 (Grafico 23).

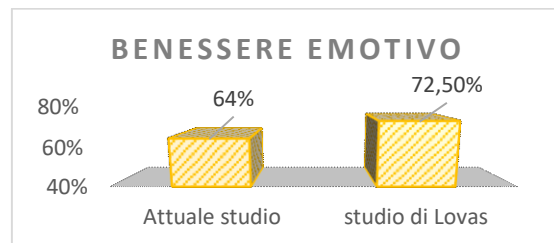


Grafico 23: differenze nel punteggio relativo alla macroarea benessere emotivo tra l'attuale studio e lo studio di Lovas.

- funzionalità sociale: si è riscontrata una mediana dei punteggi di 62,5%, questo risultato è significativamente differente da quello riscontrato nello studio di Lovas, che era di 77,5% ($p=0,004$): vi è una differenza di -15%, con risultati peggiori per i pazienti partecipanti a questo studio rispetto ai pazienti del 2010 (Grafico 24).

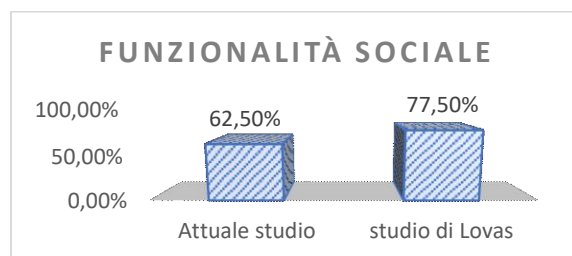


Grafico 24: differenze nel punteggio relativo alla macroarea funzionalità sociale tra l'attuale studio e lo studio di Lovas

- dolore fisico: si è riscontrata una mediana dei punteggi di 74%, quello riscontrato nello studio di Lovas era di 77,5%, ma non sono differenze statisticamente significative ($p=0,281$).
- percezione della salute generale: si è riscontrata una mediana dei punteggi di 55%, quello riscontrato nello studio di Lovas era di 57,5%, ma non sono differenze statisticamente significative ($p=0,353$).

Si è attuato un confronto tra i risultati del questionario “sf 36” ottenuti per i pazienti partecipanti allo studio e quelli ottenuti per i controlli sani nello studio di Lovas (2010, JCEM):

- funzionalità fisica: Non si sono riscontrate differenze statisticamente significative tra i pazienti partecipanti allo studio ed i controlli sani dello studio di Lovas (2010, JCEM) (con mediana di 87,5%) ($p=0,132$).
- limitazione dei ruoli dovuta a problemi di salute fisica: come precedentemente detto la mediana dei punteggi dei pazienti era di 12,5%, questo risultato è significativamente differente da quello riscontrato per i controlli sani nello studio di Lovas (2010, JCEM), che era di 82,5% ($p=0,000$): i pazienti in questo studio hanno mostrato dei risultati migliori rispetto ai controlli sani del 2010.
- limitazione dei ruoli dovuta a problemi emotivi: come precedentemente detto la mediana dei punteggi dei pazienti era di 33%, questo risultato è significativamente differente da quello riscontrato per i controlli sani nello studio di Lovas (2010, JCEM), che era di 84% ($p=0,000$): i pazienti partecipanti a questo studio hanno mostrato dei risultati peggiori rispetto ai controlli sani del 2010.
- energia/fatigue: Non si sono riscontrate differenze statisticamente significative tra i pazienti partecipanti allo studio ed i controlli sani dello studio di Lovas (2010, JCEM) (con mediana di 59%) ($p=0,674$).
- benessere emotivo: come precedentemente detto la mediana dei punteggi dei pazienti era di 64%, questo risultato è significativamente differente da quello riscontrato per i controlli sani nello studio di Lovas (2010, JCEM), che era di 75,5% ($p=0,003$): vi è una differenza di -11,5%, con risultati peggiori per i pazienti partecipanti a questo studio rispetto ai controlli sani del 2010.
- funzionalità sociale: come precedentemente detto la mediana dei punteggi dei pazienti era di 62,5%, questo risultato è significativamente differente da quello

riscontrato per i controlli sani nello studio di Lovas (2010, JCEM), che era di 84,5% ($p=0,004$): vi è una differenza di -22%, con risultati peggiori per i pazienti partecipanti a questo studio rispetto ai controlli sani del 2010.

- dolore fisico: Non si sono riscontrate differenze statisticamente significative tra i pazienti partecipanti allo studio ed i controlli sani dello studio di Lovas (2010, JCEM) (con mediana di 77%) ($p=0,534$).
- percezione della salute generale: come precedentemente detto la mediana dei punteggi dei pazienti era di 55%, questo risultato è significativamente differente da quello riscontrato per i controlli sani nello studio di Lovas (2010, JCEM), che era di 74% ($p=0,003$): vi è una differenza di -19%, con risultati peggiori per i pazienti partecipanti a questo studio rispetto ai controlli sani del 2010.

Differenze in base alla frase rappresentativa scelta

Non si sono riscontrate differenze statisticamente significative nella scelta delle frasi rappresentative dello stato attuale tra pazienti con diverso punteggio relativo alla funzionalità fisica ($p=0,623$), alla limitazione dei ruoli dovuta a problemi emotivi ($p=0,224$), al dolore fisico ($p=0,837$), alla percezione della salute generale ($p=0,535$), all'energia/fatigue (0,566), al benessere emotivo ($p=0,728$) al parametro derivato "health change" (0,457). Si sono riscontrate differenze statisticamente significative nella scelta delle frasi rappresentative dello stato attuale tra pazienti con diverso punteggio relativo alla limitazione dei ruoli dovuta a problemi di salute fisica ($p=0,024$): i pazienti che hanno scelto la frase "Teniamo duro" hanno ottenuto un punteggio medio di $27,5 \pm 32\%$, i pazienti che hanno scelto la frase "Andrà tutto bene" hanno ottenuto un punteggio medio di $20 \pm 27,4\%$, i pazienti che hanno scelto la frase "Io resto a casa" hanno ottenuto un punteggio medio di $66,7 \pm 27,3\%$, i pazienti che hanno scelto la frase "Distanti ma uniti" hanno ottenuto un punteggio medio di $20,8 \pm 33,2\%$, i pazienti che hanno scelto la frase

“L’Italia non si ferma” hanno ottenuto un punteggio medio di $14,2 \pm 37,8\%$. Si sono riscontrate differenze statisticamente significative nella scelta delle frasi rappresentative dello stato attuale tra pazienti con diverso punteggio relativo alla funzionalità sociale ($p=0,017$): i pazienti che hanno scelto la frase “Teniamo duro” hanno ottenuto un punteggio medio di $56,3 \pm 20,6\%$, I pazienti che hanno scelto la frase “Andrà tutto bene” hanno ottenuto un punteggio medio di $90 \pm 13,7\%$, I pazienti che hanno scelto la frase “Io resto a casa” hanno ottenuto un punteggio medio di $53 \pm 23\%$, I pazienti che hanno scelto la frase “Distanti ma uniti” hanno ottenuto un punteggio medio di $72,9 \pm 21,5\%$, I pazienti che hanno scelto la frase “L’Italia non si ferma” hanno ottenuto un punteggio medio di $82 \pm 26,9\%$.

DISCUSSIONE

L'attuale stato di pandemia da SARS-CoV-2 costituisce una nuova situazione potenzialmente sfavorevole per i pazienti con IS, in quanto questi sono soggetti con un particolare rischio nei confronti degli eventi infettivi, e, più in generale, di tutti gli eventi stressanti, a causa dell'inadeguata risposta corticosurrenalica agli stessi.

In questo nuovo contesto ed in mancanza di dati relativi al possibile impatto della pandemia sui pazienti con IS, il presente studio ha avuto la finalità di indagare lo stato di salute fisica e psichica di questa categoria di pazienti, cui andrebbe rivolta una speciale attenzione. In particolare si è voluto valutare, nei pazienti con IS primitiva, l'impatto emotivo della pandemia e del periodo di isolamento sociale ad essa conseguente, l'andamento dell'eventuale infezione da SARS-CoV, l'occorrenza di crisi surrenaliche (associate all'evento infettivo e/o allo stress psicofisico connesso alla pandemia), la percezione soggettiva della qualità della vita e dello stato di salute durante questo particolare momento, che si discosta ampiamente dalla quotidianità.

I pazienti hanno partecipato in larghissimo numero, dimostrandosi disponibili ad un rapporto "a distanza" facilitato dalla tecnologia, un nuovo modo di "essere vicini" e mantenere il contatto con il paziente, in un momento di isolamento come quello vissuto. La maggior parte dei pazienti seguiti dal nostro centro, quindi, ha aderito con entusiasmo. Dei 10 pazienti deceduti, la causa del decesso non è COVID-19 correlata. Questo si può sicuramente affermare per 9 pazienti perché morti prima del periodo della pandemia. Interessante, invece, il caso di una paziente con IS secondaria deceduta ad Aprile 2020 con polmonite. Si è trattata di una paziente "grigia" perché è risultata negativa al Sars-Cov2 alla RT-PCR di due differenti tamponi faringo/nasali, ma bisogna considerare che quest'ultimo test non presenta un'alta sensibilità, quindi, non possiamo escludere che si sia trattato di un falso negativo.

I risultati di questo studio confermano una prevalenza del genere femminile nelle IS primitive e l'associazione con le patologie autoimmuni (50% dei casi). In una minoranza di casi i pazienti in esame presentavano comorbidità come il diabete (10% dei pazienti) e l'ipertensione (15% dei pazienti), che sono notoriamente associate ad un aumentato rischio cardiovascolare. Queste sono possibili complicanze della terapia steroidea, se sovradosata (ma sono anche patologie frequenti nella popolazione generale); difatti, è stato dimostrato che i pazienti con IS presentano, nel lungo termine, un maggior rischio di alterazioni metaboliche e cardiovascolari rispetto alla popolazione generale. Il fatto che nel campione di pazienti candidati allo studio ci sia una bassa frequenza delle comorbidità sopracitate può essere interpretato come risultato di un'adeguata aderenza e personalizzazione della terapia sostitutiva.

Nella maggior parte dei casi (circa 74% dei casi) i pazienti assumono idrocortisone, sia nella forma a rilascio immediato (23%) che a rilascio modificato (55%). In particolare, il maggior uso di idrocortisone a rilascio modificato, può avvalorare le esistenti evidenze a riguardo dell'utilità di questo tipo di formulazione nell'assicurare un ripristino del fisiologico ritmo circadiano del cortisolo.

E' da evidenziare che lo stress emotivo ha indotto solo pochissimi pazienti ad aumentare la dose di steroide. In particolare, solo 5 pazienti su 40 (12,5%) sono dovuti ricorrere ad una "stress dose", con un aumento medio di circa il 40%, mantenuto, nella maggior parte dei casi (66,7%), per meno di una settimana, anche se in 2 pazienti questa necessità si è mantenuta, rispettivamente, per un mese ed oltre un mese. Per questi ultimi si è venuta, quindi, sicuramente a creare una condizione di eccesso di glucocorticoidi.

Va segnalato che tutti i pazienti che hanno avuto bisogno di una "stress dose" sono donne: questa differenza di genere raggiungeva quasi la significatività statistica e potrebbe far ipotizzare una maggiore tendenza all'ansia o attenzione alla propria salute o minor capacità di adattamento allo stress psicofisico da parte delle pazienti con IS

primitiva di sesso femminile. Questo dato si può considerare concorde con i dati esistenti che riconosco nel sesso femminile un fattore impattante negativamente sulla qualità di vita dei pazienti con IS, rispetto al genere maschile⁴⁶.

Con il questionario “CORTI-COVID”, da noi ideato appositamente per la valutazione dei pazienti con IS nel contesto della pandemia, si è indagato il grado di preoccupazione in varie macroaree (generale, salute, lavoro, economia, sociale), espresso con un punteggio da 1 a 5, dove 5 rappresenta la massima preoccupazione. Il punteggio “CORTI-COVID” totale, è dato dalla somma dei risultati dei vari ambiti. La maggior parte dei pazienti mostra un punteggio alto in diversi ambiti: il punteggio medio è stato di 4 in quasi tutti gli ambiti tematici, e, quella che ha riscontrato un grado 5 come risposta più frequente è stata la preoccupazione per la propria salute. Questi risultati evidenziano come sia importante l'impatto psicologico di questo particolare momento sui pazienti con IS primitiva, senza apparenti differenze di genere. L'assenza di una significativa differenza nel grado di preoccupazione tra pazienti maschi e femmine, d'altra parte, contrasta con il fatto che l'aumento di dose, fatto solo da donne, sia dovuto ad un maggiore stato d'ansia, come precedentemente supposto. Il grado di preoccupazione globale (desumibile dal punteggio totale CORTICOVID) è risultato essere assimilabile, oltre che tra uomini e donne, anche tra le diverse età; infatti non si sono riscontrate differenze e correlazioni statisticamente significative tra le diverse età dei pazienti ed il punteggio totale CORTICOVID e le singole macroaree. Solamente per la preoccupazione per il lavoro si è riconosciuto un trend: i pazienti di età più avanzata mostravano tendenzialmente una minore preoccupazione.

Anche distinguendo i pazienti in base a coloro che hanno avuto la necessità o meno della “stress dose”, non si sono riscontrate differenze significative nelle risposte alle domande sulla preoccupazione totale ($p=0,555$), generale ($p=0,143$), per la salute ($p=0,385$), per il

lavoro ($p=0,279$), per l'economia ($p=0,936$), sociale ($p=0,476$). Quest'ultimo dato sembra allontanare l'ipotesi che l'aumento di dose sia stato guidato da uno stato di maggiore preoccupazione.

La presenza di diabete e/o ipertensione e/o altra endocrinopatia non sembra aumentare il senso di insicurezza legato alla malattia surrenalica ma, come si vedrà successivamente dai risultati del questionario "Addiqol", peggiora l'emotività.

Indagando il legame tra il punteggio globale CORTICOVID ed i punteggi nelle singole macroaree di preoccupazione, si è riscontrata una correlazione significativa con forte associazione diretta tra score totale CORTICOVID e preoccupazione generale ($p=0,000$, $P=0,751$), preoccupazione per la salute ($p=0,000$, $P=0,881$), preoccupazione per l'economia ($p=0,000$, $P=0,799$), preoccupazione sociale ($p=0,000$, $P=0,779$). Si è riscontrata una correlazione significativa con moderata associazione diretta tra il punteggio totale CORTICOVID e la domanda sulla preoccupazione per il lavoro ($p=0,000$, $P=0,546$). E' da sottolineare, però, che la preoccupazione per lo stato di salute pesa maggiormente sul punteggio totale CORTICOVID, ciò evidenzia il fatto che la principale fonte di preoccupazione, nel contesto di pandemia, sia la coscienza da parte del paziente di avere una patologia che lo pone in una condizione di fragilità e di potenziale serio rischio per la propria salute.

Nessun paziente ha avuto crisi surrenaliche. Questo probabilmente è stato facilitato dall'aumento della dose di steroidi in alcuni di loro, dimostrando come sia fondamentale la corretta educazione del paziente nella gestione della propria terapia e degli eventuali aumenti, per prevenire gli eventi acuti. Inoltre, si può riconoscere anche come fattore favorente la riduzione del rischio di crisi surrenaliche l'adozione di misure di isolamento/distanziamento sociale che ha ridotto la possibilità di contagio.

Solo una paziente su 40 (2,5%) ha contratto il SARS-CoV-2: si tratta di una donna di 48 anni. L'infezione è avvenuta per contatti lavorativi con una persona infetta poi deceduta per distress respiratorio. Clinicamente si è presentata con dispnea, dolore toracico, febbre (39,8°C), astenia importante, vomito e diarrea. La paziente, al presentarsi dei sintomi, ha aumentato la dose di terapia sostitutiva (da protocollo: raddoppiamento della dose per 3 giorni e poi ritorno alla dose standard) e controllato la temperatura e dolore con nimesulide. E' guarita poi spontaneamente. Non sono disponibili ulteriori esempi di pazienti con IS primitiva e positivi al SARS-CoV-2, comunque, da questo caso in esame, si può sicuramente confermare l'importanza dell'adeguamento della posologia con una "stress dose" anche nell'ambito dell'infezione da SARS-CoV-2.

Seppure la mancanza di dati su studi di popolazione non consentano un confronto preciso, non sembra che il paziente con IS primitiva abbia un rischio specifico di contrarre il SARS-CoV-2. Questo conferma che il trattamento sostitutivo steroideo, necessario in questi pazienti per la loro sopravvivenza, se personalizzato alle loro esigenze, non espone il paziente a maggiori rischi infettivi: l'utilità della terapia con corticosteroidi nei soggetti senza IS con infezione da SARS-CoV-2 è dibattuta poiché si riconosce, da una parte, un eventuale rischio di ridotta clearance del virus, e, dall'altra, il possibile effetto benefico di riduzione della tempesta citochinica, che è alla base dell'ARDS; molto diverso è il caso dei pazienti con insufficienza surrenalica, che non presentano il fisiologico rialzo dei glucocorticoidi in risposta all'infezione e dipendono in modo assoluto dalla terapia con glucocorticoidi esogeni, sia in situazioni basali, che in presenza di situazioni di stress, come le infezioni.

Il campione di pazienti partecipanti allo studio presenta un'eterogeneità nelle professioni, mestieri e stati sociali: attività commerciali (17,5%), casalinghi (5%), disoccupati (2,5%), impiegati (12,5%), liberi professionisti (12,5%), operai (20%), in pensione (22,5%), ristorazione (2,5%), studenti (2,5%), trasporti (2,5%). Nel 60% dei casi l'attività lavorativa

si è modificata durante la pandemia e nel 60% di questi casi ciò ha coinciso con la messa in cassa integrazione. Ragionevolmente, mentre non si sono riscontrate significative differenze tra chi ha modificato o meno la propria situazione lavorativa ed i vari punteggi di preoccupazione in 4 macroaree del questionario "CORTI-COVID", si è osservata una differenza significativa, nel grado di preoccupazione per il lavoro ($p=0,022$); infatti solo una minoranza (8%) dei pazienti che hanno subito un cambiamento lavorativo ha indicato come punteggio 1 (minima preoccupazione), mentre il 50% di chi non l'ha modificato ha indicato il punteggio 1.

E' stato chiesto ai pazienti di scegliere quale frase rappresentasse meglio il loro stato emotivo attuale. La frase maggiormente scelta è stata "Io resto a casa" (30%), questo potrebbe essere indice di una presa d'atto dello stato di necessità e della responsabilità del singolo per il bene comune, ma, anche della presenza di uno stato di apprensione nei confronti del rischio di contagio. Altra frase frequentemente scelta è stata "Teniamo duro" (25%) e questo può essere interpretato come espressione di resilienza e buona capacità di adattamento alle difficoltà da parte del paziente, pur consapevole della propria patologia. Meno spazio hanno avuto, invece, frasi ottimistiche come "Andrà tutto bene" (12,5%), "distanti ma uniti" (15%) e "L'Italia non si ferma" (17,5%). Paradossalmente, la paziente che ha contratto il Covid manifesta più ottimismo: la frase scelta è stata "Andrà tutto bene", inoltre ha indicato come punteggio di preoccupazione generale 3, per la salute 1, per il lavoro 3, per l'economia 2, sociale 3, e, quindi presentava un punteggio CORTI-COVID totale di 12.

Non si sono evidenziate differenze statisticamente significative nella scelta della frase tra i pazienti con diversi gradi di preoccupazione CORTI-COVID totale ($p=0,711$), generale ($p=0,334$), per la salute ($p=0,932$), per il lavoro ($p=0,923$). Si sono, invece, evidenziate differenze statisticamente significative nella scelta della frase tra i pazienti con diversi gradi di preoccupazione per l'economia ($p=0,027$) e sociale ($p=0,032$): i pazienti con

punteggi di preoccupazione maggiore per l'economia hanno mostrato una maggiore preferenza per le frasi "Io resto a casa" e "Teniamo duro"; i pazienti con punteggi di preoccupazione sociale maggiore hanno mostrato una maggiore preferenza per la frase "Io resto a casa", "Teniamo duro" e "Distanti ma uniti".

Considerando la distinzione in genere maschile e femminile si è osservata una differenza statisticamente significativa nella scelta delle frasi ($p=0,023$): per i maschi la frase "L'Italia non si ferma" è stata la più frequente (36%), mentre le femmine hanno mostrato una predilezione per le frasi "Teniamo duro" (31%) e "Io resto a casa" (35%).

Vi sono anche state differenze statisticamente significative tra chi ha modificato il lavoro e chi no nella scelta delle frasi ($p=0,024$): coloro che hanno modificato il lavoro ha mostrato una preferenza per la frase "Io resto a casa" (33%) e "L'Italia non si ferma" (25%), coloro che non hanno modificato il lavoro ha mostrato una preferenza per la frase "Teniamo duro" (44%); quindi si può pensare che coloro che si sentono meno fragili siano quelli con la posizione lavorativa imm modificata, piuttosto che quelli che hanno dovuto subire cambiamenti. Non si sono osservate differenze significative nella frase scelta tra pazienti di diverse età ($p=0,304$) e tra chi prendeva dosaggi di steroide differenti ($p=0,994$).

Valutando la qualità di vita (QoL) con il questionario specifico per i pazienti con insufficienza surrenalica "AddiQoL-30" è risultato un punteggio AddiQoL-30 totale medio di 131 ± 27 . Considerando che il range del punteggio AddiQoL-30 totale va da un minimo di 30 ad un massimo di 180, e, che maggiore è il punteggio, migliore è la QoL, si può affermare che, mediamente, la popolazione di pazienti con IS primitiva presa in esame presenta, attualmente, una discreta/buona qualità di vita. Anche nel caso della paziente con storia di positività per SARS-CoV-2 si è riscontrata una percezione della QoL molto buona: ha ottenuto un punteggio AddiQoL-30 totale di 166, quello relativo alla macroarea

fatigue di 44, alla macroarea sintomi di 51, alla macroarea emotività di 44, alla macroarea miscellanea di 27.

Questi dati possono essere interpretati come frutto di un'adeguata impostazione della terapia sostitutiva, con una personalizzazione della stessa nella posologia e formulazione, adattandosi il più possibile alle esigenze del singolo paziente.

Non si sono evidenziate differenze di genere nei risultati del questionario "AddiQoL-30": in questo caso il sesso femminile non costituisce un fattore di rischio per una peggiore qualità di vita.

Non si sono evidenziate differenze di età nei risultati del questionario "AddiQoL-30"; ciò vuole dire che anche i pazienti di maggiore età presentano mediamente una buona qualità di vita, come i pazienti più giovani.

A riguardo della correlazione tra la dose giornaliera di steroide e la qualità di vita in letteratura vi sono dati contrastanti; in questo studio non si sono evidenziate differenze nei risultati del questionario "AddiQoL-30" tra i pazienti con diversa dose giornaliera.

Si è voluto valutare se la presenza di altre patologie, oltre l'insufficienza surrenalica, nei pazienti partecipanti allo studio influenzasse i risultati del questionario "AddiQoL-30": si è visto che nei pazienti diabetici e con BPCO vi erano peggiori risultati, rispetto ai pazienti senza queste comorbidità: in particolare i pazienti con diabete hanno riscontrato, rispetto ai non diabetici, punteggi peggiori nelle macroaree relative all'emotività, alla fatigue e nel punteggio totale; i pazienti con BPCO hanno riscontrato, rispetto ai non affetti, punteggi peggiori nella macroarea relativa alla fatigue. Invece, il fatto di essere o meno iperteso non ha influenzato i dati del questionario.

Da questi risultati si può desumere che, mentre è possibile per i pazienti con IS primitiva raggiungere, indipendentemente dal sesso, una buona qualità di vita anche nelle età più avanzate ed anche quando necessitano di maggiori dosi di steroidi, ciò è perlomeno parzialmente ostacolato se questi presentano comorbidità, in primis il diabete.

Confrontando i risultati del questionario “AddiQoL-30” e quelli del questionario “CORTICOVID”, ideato appositamente per questo studio, si sono riscontrate moderate correlazioni negative statisticamente significative tra il punteggio AddiQoL-30 totale ed il punteggio totale CORTICOVID ($p=0,000$, $P=-0,533$), il punteggio di preoccupazione generale ($p=0,045$, $P=-0,318$), il punteggio di preoccupazione per la salute ($0,001$, $P=-0,521$), il punteggio di preoccupazione per il lavoro ($p=0,035$, $P=-0,334$), il punteggio di preoccupazione per l'economia ($p=0,004$, $P=-0,441$), il punteggio di preoccupazione sociale ($p=0,019$, $P=-0,369$); ovvero all'aumentare del punteggio AddiQoL-30 totale (indice di una migliore percezione della QoL) si osserva una concomitante riduzione dei vari punteggi “CORTICOVID” (indice di ridotta preoccupazione), e viceversa. Si sono riscontrate moderate correlazioni negative statisticamente significative anche tra alcuni punteggi delle singole macroaree dell'AddiQoL-30, oltre al punteggio totale, e vari punteggi “CORTICOVID”:

- tra il punteggio della macroarea fatigue dell'AddiQoL-30 ed il punteggio CORTICOVID di preoccupazione per la salute ($0,001$, $P=-0,497$), il punteggio di preoccupazione per il lavoro ($p=0,050$, $P=-0,312$), il punteggio di preoccupazione per l'economia ($p=0,013$, $P=-0,389$) ed il punteggio di preoccupazione sociale ($p=0,014$, $P=-0,385$).
- tra il punteggio della macroarea sintomi dell'AddiQoL-30 ed il punteggio di preoccupazione per la salute ($0,001$, $P=-0,501$), il punteggio di preoccupazione per il lavoro ($p=0,007$, $P=-0,421$), il punteggio di preoccupazione per l'economia ($p=0,007$, $P=-0,422$).
- tra il punteggio della macroarea emotività dell'AddiQoL-30 ed il punteggio di preoccupazione per la salute ($0,009$, $P=-0,408$), il punteggio di preoccupazione per l'economia ($p=0,045$, $P=-0,319$).

- tra il punteggio della macroarea miscellanea dell'AddiQoL-30 ed il punteggio di preoccupazione generale del "CORTICOVID" ($p=0,042$, $P=-0,322$), il punteggio di preoccupazione per la salute ($0,004$, $P=-0,448$), il punteggio di preoccupazione per l'economia ($p=0,002$, $P=-0,481$), il punteggio di preoccupazione sociale ($p=0,009$, $P=-0,409$).

Il fatto che il questionario "CORTICOVID" presenti correlazioni con un questionario ben validato nella letteratura internazionale costituisce un elemento a favore del suo utilizzo nella valutazione dello stato emotivo dei nostri pazienti e rafforza il significato del nostro studio.

Confrontando i risultati del questionario "AddiQoL-30" ottenuti in questo studio e quelli ottenuti nello studio di validazione europeo di Oksnes et al. In Italia⁵⁰ si è osservato che sia gli uomini che le donne partecipanti a questo studio presentano una qualità di vita percepita significativamente migliore rispetto ai pazienti valutati nel 2012: In questo studio gli uomini presentano una mediana del punteggio AddiQoL-30 totale di 121,5 e le donne di 131,5, nello studio di Oksnes, invece, presentavano rispettivamente mediane di 50 e 40. E' di particolare rilievo il fatto che attualmente i punteggi siano nettamente migliori rispetto a quelli riportati nella letteratura di riferimento. Questo probabilmente riflette un'evoluzione nell'approccio terapeutico, con una migliore personalizzazione della terapia sostitutiva. Nella precedente letteratura si è dimostrato che i regimi di somministrazione che rispecchiano maggiormente l'andamento circadiano fisiologico del cortisolo correlano con una migliore qualità di vita.⁴⁶ Si ricorda che nella maggioranza dei casi i pazienti partecipanti assumevano idrocortisone a rilascio modificato (55%): questo tipo di formulazione potrebbe essere, ad esempio, un fattore favorente il miglioramento della qualità di vita osservato; infatti, in letteratura è stato dimostrato l'ottenimento di una migliore curva delle concentrazioni di cortisolo ed una migliore qualità di vita e parametri

metabolici.⁴² Comunque non sono stati attuati confronti specifici dei risultati “AddiQoL-30” tra i pazienti con diverse formulazioni poiché questo argomento rimane al di fuori delle finalità di questo studio.

I pazienti sono stati valutati anche tramite il questionario “SF-36”, che, a differenza del precedente, non è specifico per i pazienti con IS.

I punteggi (espressi in percentuale) più alti, e quindi migliori (a meno che non ci si riferisca alle macroaree di limitazione dei ruoli per problemi fisici o emotivi, i cui punteggi sono invertiti), si sono riscontrati nelle macroaree relative alla funzionalità fisica (punteggio medio di $78 \pm 26\%$, con moda 100%) e dolore fisico (punteggio medio di $71 \pm 28\%$); i punteggi peggiori si sono riscontrati nella macroarea relativa all’ energia/fatigue (punteggio medio di $57 \pm 24\%$). Quindi i pazienti in esame, in linea generale, avvertono poco dolore e mantengono una sufficiente capacità fisica; d’altra parte una buona quota di essi si sente affaticato, confermando che la mancanza di energia sia una caratteristica spesso presente nei pazienti con IS.

Per la paziente risultata positiva al SARS-CoV-2 si sono ottenuti punteggi ottimali ed i più bassi sono stati quelli relativi al benessere emotivo (64%) e all’energia/fatigue (70%).

Valutando e confrontando tra loro le risposte alle domande delle singole macroaree si è visto che vi sono correlazioni tra le risposte della macroarea funzionalità fisica e quelle delle altre macroaree: limitazione dei ruoli dovuta a problemi di salute fisica ($p=0,000$, $P=-0,620$), limitazione dei ruoli dovuta a problemi emotivi ($p=0,010$, $P=-0,404$), energia/fatigue ($p=0,000$, $P=0,674$), benessere emotivo ($p=0,000$, $P=0,534$), funzionalità sociale ($p=0,020$, $P=0,368$), dolore ($p=0,000$, $P=0,794$), alla percezione della salute generale ($p=0,000$, $P=0,639$) e al parametro derivato “health change” ($p=0,010$, $P=0,404$). Quindi una compromissione fisica si associa anche ad un’alterazione nell’emotività e nelle capacità sociali.

Non sono emerse differenze di genere nei punteggi “SF-36”, similmente ai risultati del questionario “AddiQoL-30”.

Tra pazienti di diversa età o con differenti dosi di steroide non si sono osservate differenze nei punteggi della maggior parte macroaree “SF-36” a parte quella relativa alla limitazione dei ruoli dovuta a problemi emotivi: la maggior parte di coloro che avevano ottenuto i risultati migliori assumeva una dose di 20mg/die di idrocortisone o dosi equivalenti di HC; inoltre i giovani avevano un’alta frequenza di buoni risultati. Il risultato riguardante la posologia va considerato con cautela in quanto bisogna anche considerare che il dosaggio di 20mg/die era anche il più frequente nel campione di pazienti analizzato. Si è visto anche che all’aumentare dell’età vi è un peggioramento del punteggio relativo alla funzionalità fisica ($p=0,007$, $P= -0,422$) e al dolore fisico ($p=0,041$, $P= -0,325$), probabilmente non tanto a causa dell’insufficienza surrenalica ma del sommarsi di tutta una serie di comorbidità peculiari delle età avanzate. Da notare come i punteggi del questionario “AddiQoL-30”, specificatamente rivolto alle problematiche presenti nei pazienti con IS, e CORTI-COVID, specificatamente rivolto al contesto di pandemia, non varino significativamente tra le diverse età, indice che le tematiche da essi affrontati non dipendono da queste, mentre nel questionario “SF-36”, non specifico di patologia, si riscontrino alcune differenze tra i più giovani ed i più anziani.

Per quanto riguarda la scelta delle frasi rappresentative dello stato attuale: i pazienti che avevano scelto la frase “lo resto a casa” avevano in media il punteggio peggiore ($66,7 \pm 27,3\%$) nella macroarea “SF-36” “limitazione dei ruoli dovuta a problemi di salute fisica”, mentre i pazienti che avevano scelto la frase “L’Italia non si ferma” avevano in media il punteggio migliore ($14,2 \pm 37,8$), sempre nella stessa macroarea, rispetto a quelli che avevano scelto altre frasi. Da ciò si nota come la scelta di rimanere a casa possa essere dettata dalla consapevolezza di fragilità e di una salute fisica più cagionevole e delicata.

Inoltre i pazienti che avevano scelto la frase “Io resto a casa” avevano in media il punteggio peggiore ($53 \pm 23\%$), rispetto a quelli che avevano scelto altre frasi, anche nella macroarea “SF-36” “funzionalità sociale”, indice della compromissione dei rapporti interpersonali a causa dell’isolamento. Coloro che avevano scelto la frase “Andrà tutto bene” avevano in media il punteggio migliore ($90 \pm 13,7\%$), sempre nella stessa macroarea. In generale, quindi, chi aveva scelto frasi più ottimistiche aveva anche punteggi migliori in alcune macroaree “SF-36”.

Si è valutato se la presenza di altre patologie, oltre l’insufficienza surrenalica, nei pazienti partecipanti allo studio influenzasse i risultati del questionario “SF-36” e ancora una volta, si è visto che la presenza di diabete contribuisce a peggiorare alcuni punteggi anche nel questionario “SF-36”, oltre che “AddiQoI”: in particolare i pazienti con diabete hanno riscontrato, rispetto ai non diabetici, punteggi peggiori nelle macroaree relative all’energia/fatigue e alla funzionalità fisica.

Non sembra, invece, esserci un ruolo peggiorativo da parte di altre comorbidità come le patologie autoimmuni.

Confrontando i risultati del questionario “SF-36” ottenuti in questo studio e quelli ottenuti nello studio di Lovas (2010, JCEM)⁴⁹, attuato sempre su pazienti con malattia di Addison, ma anche su controlli sani si è visto che:

- I punteggi relativi alla macroarea “limitazione dei ruoli dovuta a problemi di salute fisica”, “limitazione dei ruoli dovuta a problemi emotivi”, “energia/fatigue” erano significativamente migliori nei pazienti partecipanti a questo studio rispetto ai pazienti del 2010.
- I punteggi relativi alla macroarea “benessere emotivo” e “funzionalità sociale” erano significativamente peggiori nei pazienti partecipanti a questo studio rispetto ai pazienti del 2010.

Questi dati confermano ulteriormente la presenza di un miglioramento delle condizioni del paziente con IS rispetto al passato, similmente a quanto precedentemente detto nel confronto dei risultati “AddiQol” con lo studio di Oksnes et al.; infatti si è osservato un miglioramento nella salute fisica generale e nella sensazione di energia (la cui mancanza è caratteristica nei pazienti con IS). D'altra parte i pazienti di questo studio presentano un peggioramento del benessere emotivo e funzionalità sociale; questo aspetto può essere ricondotto alla situazione di pandemia ed isolamento sociale di questo periodo. Considerando il confronto con i controlli sani i punteggi relativi alla macroarea “limitazione dei ruoli dovuta a problemi emotivi”, “benessere emotivo”, “funzionalità sociale” “percezione della salute generale” erano significativamente peggiori nei pazienti partecipanti a questo studio rispetto ai pazienti del 2010. Anche questi dati confermano la presenza di ripercussioni emotive sui pazienti con IS primitiva a causa, verosimilmente, della attuale particolare situazione. Si nota che i pazienti con IS si sentono meno in salute rispetto ai controlli e ciò indica che essi sono consapevoli di presentare una fragilità ed una patologia con ripercussioni importanti se non adeguatamente gestita.

Sono state riscontrate, correlazioni significative tra i risultati di varie macroaree “SF-36” e quelle sia del questionario “AddiQoL” che “CORTICOVID”. Il fatto che il questionario “CORTICOVID” presenti correlazioni anche con il questionario “SF-36” conferma la sua attendibilità e come i risultati emersi dallo studio siano robusti.

CONCLUSIONI

Il questionario “CORTICOVID” si è dimostrato essere uno strumento attendibile, in integrazione ai questionari “AddiQol” e “SF-36”, nella valutazione dello stato emotivo del paziente con IS primitiva nel contesto dell’attuale pandemia. Si è visto, tramite l’utilizzo di questi questionari, come sia importante l’impatto psicologico di questo particolare momento sui pazienti con IS primitiva. Al contempo nessun paziente ha avuto crisi surrenaliche, e l’unica paziente positiva al SARS-CoV-2 non ha avuto ripercussioni gravi: ciò è stato, probabilmente, evitato dall’aumento della dose di steroidi e, quindi, grazie ad una corretta educazione del paziente per la gestione della terapia.

Inoltre dai risultati del nostro studio si può concludere che è possibile per i pazienti con IS primitiva raggiungere una buona qualità di vita, anche in situazioni particolarmente stressanti e lontane dalla quotidianità come quella che stiamo vivendo, tramite una adeguata impostazione della terapia sostitutiva; e, ciò è possibile sia per i pazienti giovani che anziani, ed indipendentemente dal sesso.

BIBLIOGRAFIA

1. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet (London, England)*. 2003;361(9372):1881-1893. doi:10.1016/S0140-6736(03)13492-7.
2. Oliver Chabre, Bernard Goichot et al. Epidemiology of primary and secondary adrenal insufficiency: Prevalence and incidence, acute adrenal insufficiency, long-term morbidity and mortality. *Annales Endocrinologie* 2017 (paris).
3. Anthony J.SwerdlowDMCraig D.HigginsMSc et al. Mortality in patients with congenital adrenal hyperplasia: A cohort study.1998. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(98\)70060-5](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(98)70060-5)
4. 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.
5. Charmandari, E., Nicolaides, N. C., & Chrousos, G. P. (2014). *Adrenal insufficiency. The Lancet*, 383(9935), 2152–2167. doi:10.1016/s0140-6736(13)61684-0
6. Bratland E, Skinningsrud B, Undlien DE, Mozes E, Husebye ES. T cell responses to steroid cytochrome P450 21-hydroxylase in patients with autoimmune primary adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 5117–24.
7. Erichsen MM, Løvås 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.
8. Mitchell AL, Pearce SH. Autoimmune Addison disease: pathophysiology and genetic complexity. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8: 306–16.
9. Betterle, C., Garelli, S., Presotto, F., & Furmaniak, J. (n.d.). From Appearance of Adrenal Autoantibodies to Clinical Symptoms of Addison's Disease: Natural History. *Frontiers of Hormone Research*, 133–145.

10. Aaltonen, J., Björnses, P., Perheentupa, J. *et al.* An autoimmune disease, APECED, caused by mutations in a novel gene featuring two PHD-type zinc-finger domains. *Nat Genet* **17**, 399–403 (1997). <https://doi.org/10.1038/ng1297-399>
11. Upadhyay J, Sudhindra P, Abraham G, Trivedi N. Tuberculosis of the adrenal gland: a case report and review of the literature of infections of the adrenal gland. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:876037. doi:10.1155/2014/876037.
12. Laway BA, Khan I, Shah BA, Choh NA, Bhat MA, Shah ZA. Pattern of adrenal morphology and function in pulmonary tuberculosis: response to treatment with antitubercular therapy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;79(3):321-325. doi:10.1111/cen.12170.
13. Bricaire F, Marche C, Zoubi D, Regnier B, Saimot A. Adrenocortical lesions and AIDS. *Lancet.* 1988;331(8590):881. doi:10.1016/S0140-6736(88)91624-8.
14. 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.
15. Kemp, S., Berger, J., & Aubourg, P. (2012). *X-linked adrenoleukodystrophy: Clinical, metabolic, genetic and pathophysiological aspects.* Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease, 1822(9), 1465–1474.
16. 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
17. Presotto F, Fornasini F, Betterle C, Federspil G, Rossato M. Acute adrenal failure as the heralding symptom of primary antiphospholipid syndrome: report of a case and review of the literature. *Eur J Endocrinol.* 2005;153(4):507-514. doi:10.1530/eje.1.02002.
18. Ramon I, Mathian A, Bachelot A, *et al.* Primary Adrenal Insufficiency Due to Bilateral Adrenal Hemorrhage-Adrenal Infarction in the Antiphospholipid Syndrome: Long-

- Term Outcome of 16 Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(8):3179-3189. doi:10.1210/jc.2012-4300.
19. 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.
 20. 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.* *Endocrine Reviews*, 23(3), 327–364
 21. Carosi G, Malchiodi E, Ferrante E, et al.: Hypothalamic-Pituitary Axis in Non-Functioning Pituitary Adenomas: Focus on the Prevalence of Isolated Central Hypoadrenalism. *Neuroendocrinology* 2015; 102:267-273. doi: 10.1159/000430815
 22. Faje AT, Sullivan R, Lawrence D, et al. Ipilimumab-induced hypophysitis: a detailed longitudinal analysis in a large cohort of patients with metastatic melanoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(11):4078-4085. doi:10.1210/jc.2014-2306.
 23. Krude H, Biebermann H, Luck W, Horn R, Brabant G, Gruters A. Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. *Nat Genet.* 1998;19(2):155-157. <http://dx.doi.org/10.1038/509>.
 24. Tanriverdi F, Kelestimur F. Pituitary dysfunction following traumatic brain injury: clinical perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015;11:1835-1843. doi:10.2147/NDT.S65814
 25. Irina Bancos, Stefanie Hahner, Jeremy Tomlinson, Wiebke Arlt. 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)
 26. Oelkers W. Adrenal Insufficiency. *N Engl J Med.* 1996;335(16):1206-1212. doi:10.1056/NEJM199610173351607.

27. Burton, C., Cottrell, E., & Edwards, J. (2015). Addison's disease: identification and management in primary care. *British Journal of General Practice*, 65(638), 488–490.
28. G.M Pontieri, M.A. Russo, L. Frati et al. *Patologia Generale e Fisiopatologia generale* 5° edizione (2015)
29. Ashley B. Grossman. *The Diagnosis and Management of Central Hypoadrenalism*. Barts and the London School of Medicine, London EC1A 7BE, United Kingdom. (*J Clin Endocrinol Metab* 95: 4855–4863, 2010).
30. Agnieszka Pazderska and Simon HS Pearce. Adrenal insufficiency – recognition and management. *Clinical Medicine* 2017 Vol 17, No 3: 258–62
31. Phyllis W. Speiser, Ricardo Azziz et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, September 2010, 95(9):4133–4160
32. Rafał Podgórski, David Aebischer et al. Congenital adrenal hyperplasia: clinical symptoms and diagnostic methods. 2018 doi.org/10.18388/abp.2017_2343
33. Adina F. Turcu and Richard J. Auchus. Adrenal Steroidogenesis and Congenital Adrenal Hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2015 June ; 44(2): 275–296. doi:10.1016/j.ecl.2015.02.002
34. Bruno Allolio. EXTENSIVE EXPERTISE IN ENDOCRINOLOGY: Adrenal crisis <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0824> 2015
35. Nicole Reisch, Marina Willige, Denise Kohn et al. Frequency and causes of adrenal crises over lifetime in patients with 21-hydroxylase deficiency.. 2012. <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0161>
36. Rushworth, R. L., Torpy, D. J., & Falhammar, H. (2016). *Adrenal crises: perspectives and research directions*. *Endocrine*, 55(2), 336–345. <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0824>

37. Klose M, Lange M, Rasmussen AK, et al. Factors influencing the adrenocorticotropin test: role of contemporary cortisol assays, body composition, and oral contraceptive agents. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1326–33.
38. Tan T, Chang L, Woodward A, et al. Characterising adrenal function using directly measured plasma free cortisol in stable severe liver disease. *J Hepatol* 2010; 53: 841–48.
39. Stefan R. Bornstein (chair), Bruno Allolio, et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* press.endocrine.org/journal/jcem, 2016. doi: 10.1210/jc.2015-1710
40. Maria Fleseriu (chair), Ibrahim A. Hashim, et al. Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. 2016. *J Clin Endocrinol Metab* press.endocrine.org/journal/jcem doi: 10.1210/jc.2016-2118
41. Fadeev VV, Gitel EP, Mel'nichenko GA. The diurnal rhythm of adrenocorticotrophic hormone secretion in the assessment of the adequacy of replacement therapy in primary chronic adrenal failure. *Neurosci Behav Physiol*. 2001; 31:237–242.
42. Johannsson G, Nilsson AG, Bergthorsdottir R, et al (2012). *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*. 97(2), 473-481.
43. Marianne Øksnes, Sigridur Björnsdottir et al. Continuous Subcutaneous Hydrocortisone Infusion versus Oral Hydrocortisone Replacement for Treatment of Addison's Disease: A Randomized Clinical Trial. *J Clin Endocrinol Metab*, May 2014. doi: 10.1210/jc.2013-4253
44. Robert D. Murray, Bertil Ekman et al. Management of glucocorticoid replacement in adrenal insufficiency shows notable heterogeneity – data from the EU-AIR. *Clinical Endocrinology* (2017) 86, 340–346 doi:10.1111/cen.13267

45. 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.
46. G Mazziotti, A M Formenti et al. Risk of overtreatment in patients with adrenal insufficiency: current and emerging aspects. 2017 European Society of Endocrinology. <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0154>
47. R. Giordano, S. Marzotti et al. Metabolic and cardiovascular profile in patients with Addison's disease under conventional glucocorticoid replacement. *J. Endocrinol. Invest.* 32: 917-923, 2009 DOI: 10.3275/6437
48. Schulz J, Frey KR, Cooper MS, Zopf K, Ventz M, Diederich S & Quinkler M. Reduction in daily hydrocortisone dose improves bone health in primary adrenal insufficiency. *European Journal of Endocrinology* 2016 174 531–538. (doi:10.1530/EJE-15-1096)
49. Løvås K, Curran S, Oksnes M, Husebye ES, Huppert FA, Chatterjee VKK. Development of a disease-specific quality of life questionnaire in Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(2):545-551. doi:10.1210/jc.2009-1711
50. Øksnes M, Bensing S, Hulting A-L, et al. Quality of life in European patients with Addison's disease: validity of the disease-specific questionnaire AddiQoL. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(2):568-576. doi:10.1210/jc.2011-1901.
51. Meyer, G., Koch, M., Herrmann, E. et al. Longitudinal AddiQoL scores may identify higher risk for adrenal crises in Addison's disease. *Endocrine* 60, 355–361 (2018). <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1513-0>
52. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, et al. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19) StatPearls Publishing; 2020-.2020 Apr 6.
53. Chan JF, Kok KH, Zhu Z, Chu H, To KK, Yuan S, Yuen KY. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):221-236. [PMC

free article: PMC7067204] [PubMed: 31987001]

54. Yung-Fang Tu, Chian-Shiu Chien et al. A Review of SARS-CoV-2 and the Ongoing Clinical Trials Int. J. Mol. Sci. 2020, 21, 2657; doi:10.3390/ijms21072657
55. Chen, N.; Zhou, M.; Dong, X.; Qu, J.; Gong, F.; Han, Y.; Qiu, Y.; Wang, J.; Liu, Y.; Wei, Y.; et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. Lancet 2020, 395, 507–513
56. Huilan Tu , Sheng Tu , Shiqi Gao , Anwen Shao , Jifang Sheng , The epidemiological and clinical features of COVID-19 and lessons from this global infectious public health event, Journal of Infection (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.011>
57. Van Doremalen, N.; Bushmaker, T.; Morris, D.H.; Holbrook, M.G.; Gamble, A.; Williamson, B.N.; Tamin, A.; Harcourt, J.L.; Thornburg, N.J.; Gerber, S.I.; et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. New Engl. J. Med. 2020
58. Huang, C.; Wang, Y.; Li, X.; Ren, L.; Zhao, J.; Hu, Y.; Zhang, L.; Fan, G.; Xu, J.; Gu, X.; et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020, 395, 497–506.
59. Mao, L.; Wang, M.; Chen, S.; He, Q.; Chang, J.; Hong, C.; Zhou, Y.; Wang, D.; Miao, X.; Hu, Y.; et al. Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: A Retrospective Case Series Study. Ssrn Electron. J. 2020
60. Long, W.J. Brady, A. Koyfman, et al., Cardiovascular complications in COVID-19, American Journal of Emergency Medicine, <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.04.048>
61. Su Eun Park, MD, PhD. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome -coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19). 2020 <https://doi.org/10.3345/cep.2020.00493>

62. Guo, L.; Ren, L.; Yang, S.; Xiao, M.; Chang, D.; Yang, F.; Cruz, C.S.D.; Wang, Y.; Wu, C.; Xiao, Y.; et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin. Infect. Dis.* 2020.
63. Shang, L., et al., On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *Lancet*, 2020. 395(10225): p. 683-684.
64. Chaomin Wu, MD; Xiaoyan Chen et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994 Published online March 13, 2020.
65. C. Scaroni¹, M. Armigliato, S. Cannavò. Epidemia COVID-19 e somministrazione di steroidi: i pazienti trattati per Sars-Cov-2 sono a rischio di insufficienza surrenalica?
66. Isidori AM, Arnaldi G. Boscaro M, Falorni A, et al. COVID-19 infection and glucocorticoids: update from the Italian Society of Endocrinology Expert Opinion on steroid replacement in adrenal insufficiency. 2020. *Journal of Endocrinological Investigations* 2020, in press.
67. Bergthorsdottir R, Leonsson-Zachrisson M et al. Premature mortality in patients with Addison's disease: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006. DOI:10.1210/jc.2006-0076
68. Mark Sherlock, John Ayuk Mortality in Patients with Pituitary Disease. *Endocrine Reviews* 01 June 2010 <https://doi.org/10.1210/er.2009-0033>
69. Hahner S, Loeffler M et al. Impaired subjective health status in 256 patients with adrenal insufficiency on standard therapy based on cross-sectional analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007. DOI:10.1210/jc.2007-0685
70. Stewart PM, Biller BM et al. Exploring Inpatient Hospitalizations and Morbidity in Patients With Adrenal Insufficiency *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 DOI:10.1210/jc.2016-2221

71. Wang D, Hu B Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Feb 7. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
72. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. 2020;323(18):1775–1776. doi:10.1001/jama.2020.4683
73. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992

RINGRAZIAMENTI

Ringrazio il mio relatore, il Professore Giorgio Arnaldi, che mi ha avvicinato all'endocrinologia, materia che mi attrae a sé ormai da un po' di anni. Una sua frase, detta così spontaneamente, non per convincere noi studenti, ma per dirci semplicemente la sua verità, mi ha fatto sperare di poter pensare anche io, un giorno, la stessa cosa: "Imparate da questa esperienza. I pazienti ti sottraggono tempo e pazienza, ma la loro riconoscenza è una linfa vitale che ti fa dire che facciamo la migliore professione del mondo". Chiamando i pazienti per la realizzazione dello studio ho potuto sentire io stessa la loro gratitudine; qualcuno di loro mi ha detto: "dopo che ho iniziato questa terapia mi è cambiata la vita ". Ebbene sì, con le nostre azioni possiamo cambiare in positivo la vita degli altri, possiamo essere l'unica speranza, possiamo essere un punto di ripartenza; anche io mi impegnerò per poter essere il punto di partenza per qualcuno.

Ringrazio la Dott.ssa Marianna Martino, che con la sua disponibilità, la sua inesauribile pazienza, la sua gentilezza, la sua competenza, non solo è stata indispensabile per la realizzazione della tesi, ma mi è stata d'esempio per quello che io stessa vorrei essere come medico.

Grazie a Marco, con il quale ho condiviso, lavorando in parallelo, ogni singola fase della costruzione della tesi. E' stata una fortuna l'aver potuto svolgere questo compito insieme: la tesi è il risultato non solo del mio impegno, ma del nostro bel lavoro di squadra.

Ringrazio la mia famiglia: Papà che ci ha creduto e sperato più di tutti, che mi ha dimostrato come non si deve aver paura di affrontare le situazioni, come si deve aver fiducia in sé stessi, che mi ha sempre spronato a buttarmi perché era sicuro che ce l'avrei fatta. Da te vorrei aver preso la forza d'animo e la fiducia nelle soluzioni che ci propone la vita. Mamma, che mi abbraccia con ogni sua parola o gesto, che mi ha insegnato con il suo esempio ad amare il prossimo nel modo più vero, che mi ha insegnato l'importanza

dell'essere umile, l'importanza del saper ascoltare l'altro e sentirlo vicino. Come te, vorrei essere empatica e saper indagare nel profondo delle cose, con un occhio lucido, attento ad ogni dettaglio e mai superficiale. Yara, che mi è vicina da sempre, la mia "protrusione", la mia prima amica, il pezzo di me più simpatico e solare. Grazie a te non mi sono mai sentita sola e so che mai mi ci sentirò. Ringrazio coloro senza i quali le domeniche non sono domeniche fatte per bene: Nonna e zio Ale. Grazie a nonna per i suoi indispensabili "buona fortuna" prima di ogni esame, prerequisito essenziale al loro superamento (o, perlomeno alla mia tranquillità): potevo essere più o meno agitata, più o meno pronta, ma sentire l'incoraggiamento di nonna prima di partire era ciò che mi serviva per sentirmi più sicura.

Grazie ad Alaa, sui passi del quale ho affrontato il percorso universitario, come fosse un po' un passaggio di testimone, con annessa la macchina ed il cappello leopardato.

Ringrazio tutti gli altri miei parenti, partendo dalla famiglia di Forlì, fino ad arrivare ai parenti in Israele, entrambi non proprio vicini come chilometri, ma vicini con il cuore.

Ringrazio i parenti di Leo, che mi hanno accolto con calore e sono diventati la mia famiglia jesina ormai da diversi anni, grazie per avermi fatto sempre sentire a casa.

Grazie alle mie amiche storiche Ellen, Ele, Dili, che sono rimaste nonostante i periodi di mia assenza per il "letargo" delle sessioni d'esame, che mi vogliono bene per come sono, da sempre. Grazie a tutti i miei amici, sono grata per aver condiviso con voi momenti spensierati e felici. Ho considerato sempre le passeggiate in montagna fatte insieme come una bellissima ricompensa agli sforzi fatti per gli esami, e quest'anno mi sono mancate particolarmente.

Ringrazio tutti gli amici dell'università, che molto spesso in questi anni sono diventati la mia seconda famiglia. Senza ognuno di loro questo lungo percorso sarebbe stato meno colorato. E grazie a tutti i miei compagni di corso: a chi, anche se per soli pochi momenti, ha fatto parte delle mie giornate all'università; perché tutti insieme abbiamo creato un

ambiente che ricorderò sempre con affetto, un ambiente in cui finalmente mi sono sentita nel posto giusto al momento giusto.

Grazie al mio Leo. A te che non solo sei il mio ragazzo, ma anche il mio migliore amico, il mio confidente, la mia fonte di sicurezza, la mia certezza. Grazie per avermi spronato a cercare sempre oltre, per avermi supportato senza perdere mai la pazienza, per essere stato la mia solida base, per essermi stato sempre affianco con delicatezza. Non potevo immaginare degli anni migliori di quelli che ho passato al tuo fianco. La mia laurea è anche un po' tua; a te e alla mia famiglia dedico ogni mio risultato, ed ogni mio futuro impegno ed ogni mia futura soddisfazione.

Grazie a tutti voi perché mi avete accompagnato dolcemente mentre crescevo, "portata dalla corrente, lungo la danza fatta di curve, pause ed esitazioni che il fiume aveva imparato in secoli di viaggi, lui, il grande saggio, l'unico a sapere la strada più bella e dolce e mite per arrivare al mare senza farsi del male. Scesero giù, con quella lentezza decisa al millimetro dalla sapienza materna della natura, infilandosi a poco a poco in un mondo di odori di cose di colori che giorno dopo giorno svelava, lentissimamente, la presenza lontana, e poi sempre più vicina, dell'enorme grembo che li aspettava. Cambiava l'aria, cambiavano le aurore, e i cieli, e le forme delle case, e gli uccelli, e i rumori, e le facce della gente, sulla riva, e le parole della gente, sulle loro bocche. [...] quanto sarebbe bello se, per ogni mare che ci aspetta, ci fosse un fiume, per noi. E qualcuno - un padre, un amore, qualcuno - capace di prenderci per mano e di trovare quel fiume - immaginarlo, inventarlo - e sulla sua corrente posarci. [...] Questo, davvero, sarebbe meraviglioso. Sarebbe dolce, la vita, qualunque vita. E le cose non farebbero male, ma si avvicinerebbero portate dalla corrente, si potrebbe prima sfiorarle e poi toccarle e solo alla fine farsi toccare. "

Grazie a tutti per aver creato un fiume per me.