

# UNO STRANO CASO DI REMISSIONE DOPO TANTI ANNI DI TERAPIA INSULINICA

S. TERMINE, U. PAGLIANI, A. ZAPPAVIGNA, V. MISELLI

Unità Operativa Complessa di Diabetologia, Malattie Metaboliche e Nutrizione Clinica, Presidio Ospedaliero di Scandiano dell'Azienda USL di Reggio Emilia

## Storia clinica

Paziente di sesso femminile, età 54 anni, affetta da diabete mellito esordito all'età di 29 anni classificato come tipo MODY.

Dopo una prima fase, della durata di circa due anni, in cui la paziente è stata trattata con ipoglicemizzanti orali, è stata trasferita a terapia insulinica.

Il controllo glicometabolico, a eccezione che per brevi periodi di discreto compenso, è sempre stato insufficiente con valori medi di HbA<sub>1c</sub> intorno al 10%. Questo apparente fallimento terapeutico trova la sua spiegazione nelle enormi difficoltà di gestione della paziente che, non solo ha mostrato nel corso degli anni scarsa compliance alimentare e scarsa affidabilità nell'autocontrollo domiciliare della glicemia, ma spesso presentava episodi caratterizzati da sintomatologia indistinguibile da una possibile crisi ipoglicemica (malessere generalizzato, sensazioni di freddo, lipotimie) pur in presenza di accertata normoglicemia o modesta iperglicemia. Tali episodi sono stati attribuiti a cause psicoemotive, crisi di panico e si è ricercata la causa nei rapporti intrafamiliari.

I numerosi tentativi di intraprendere schemi di terapia intensiva o semi-intensiva sono stati abbandonati per il verificarsi di episodi ipoglicemici in alcuni casi pauci- o asintomatici per la coesistenza di neuropatia autonoma. Quasi mai la paziente è riuscita a documentare la relazione tra sintomi e valori glicemici compatibili con ipoglicemia.

Nel corso degli anni la malattia diabetica ha sviluppato complicanze oculari (retinopatia diabetica proliferante, laser-trattata), articolari (cheiroartropatia) e neurologiche (neuropatia somatica e autonoma).

In anamnesi si segnala unicamente calcolosi renali destra in rene ptosico.

Dai numerosi accessi alle strutture per l'emergenza-urgenza si evince una ricorrente diagnosi di "diabete

mellito insulino-trattato con complicanze micro- e macrovascolari".

Al controllo diabetologico ambulatoriale del novembre 2001 la paziente presentava glicemia a digiuno = 212 mg/dL, HbA<sub>1c</sub> = 11,8% e lo schema insulinico in corso (invariato da diversi mesi) era il seguente: 5 U analogo rapido al mattino, 10 U insulina rapida a pranzo, 10 U analogo rapido a cena e 14 U lenta isophano bedtime. Nel gennaio 2002 la paziente è stata ricoverata nel reparto di cardiologia di un ospedale pubblico in seguito alla comparsa di dolori anginosi a riposo e sottoposta a intervento di angioplastica sul ramo coronarico discendente anteriore; durante il ricovero, per il verificarsi di alcuni episodi di ipoglicemia, è stata lievemente ridotta la posologia insulinica. È stata inoltre prescritta terapia antipertensiva con  $\beta$ -bloccante e nitroderivato.

Dal mese di febbraio al mese di settembre 2002 la paziente è stata ricoverata altre tre volte nel reparto di cardiologia per la persistenza di dolori anginosi, dovuti alla presenza di una lieve rima di dissezione nella sede della pregressa PTCA. Nel corso di tali ricoveri, per il riscontro di ipoglicemie, si è resa necessaria una progressiva riduzione della terapia insulinica.

È stata inoltre incrementata la terapia con  $\beta$ -bloccante in relazione al problema cardiologico, pur in presenza di bassi livelli pressori.

Dal mese di ottobre al mese di dicembre del medesimo anno, la paziente è stata ricoverata altre 5 volte per lo più nel reparto di cardiologia per l'insorgenza di sintomatologia clinica caratterizzata da astenia, capogiri, vertigini, difficoltà al mantenimento della stazione eretta, sensazione di freddo e sudorazione; data la negatività dei vari accertamenti (esami biochimici, dosaggi elettrolitici, ECG, ecocardiogramma, doppler TSA, visita ORL, TAC cerebrale) è sempre stata dimessa con diagnosi di ipotensione arteriosa ortostatica su base iatrogena. Nel corso di tali ricoveri, per il verificarsi di diversi episodi ipoglicemici, è stata gradualmente ridotta la terapia insulinica fino ad arrivare a dosaggi

molto ridotti rispetto alla terapia precedentemente assunta dalla paziente (analogo rapido lispro 2 U a colazione, pranzo e cena).

Al controllo diabetologico ambulatoriale del dicembre 2002 la paziente presentava glicemia a digiuno = 91 mg/dL, HbA<sub>1c</sub> = 6,3% e, visto il susseguirsi di crisi ipoglicemiche recidivanti, nonostante la progressiva riduzione della terapia insulinica, associate a sindrome vertiginosa e crisi sincopali, è stato programmato ricovero in ambito specialistico diabetologico per gli accertamenti del caso.

## Esame obiettivo

All'ingresso in reparto la paziente presentava astenia generalizzata, difficoltà al mantenimento della stazione eretta, pallore cutaneo, cute sudata e fredda.

Pressione arteriosa 95/60 in clinostatismo e 85/55 in ortostatismo; FC 75 b/min, polsi periferici iposfigmici. Nulla di rilevante a cuore, torace e addome.

L'esame neurologico mostrava chiari segni di polineuropatia sensitivomotora e autonomia (diagnosi confermata dai test strumentali).

## Esami di laboratorio e strumentali

Gli esami ematochimici evidenziavano valori glicemici nella norma (105 mg/dL), lieve anemia normocitica normocromica (GR 3,64 mil/mmc, Hb 10,4 g/dL) e modesto aumento della VES (26 mm); nella norma sodio e potassio. Ripetuti controlli sulla glicemia capillare hanno mostrato valori glicemici normali o moderatamente aumentati nel corso del ricovero in assenza di terapia insulinica.

Gli esami ormonali mostravano: ridotti livelli di cortisolemia ore 8 (25 ng/mL, vn 40-225 ng/dL) associati a ridotti livelli di cortisolemia nelle urine delle 24 h (8 ng/mL, vn 20-90). ACTH nei limiti inferiori della norma (13 pg/mL, vn 2-60 pg/mL), TSH ridotto (0,07 micU/mL) in presenza di valori di FT3 e FT4 ai limiti inferiori di norma (13 pg/mL, vn 2-60 pg/mL), ridotti livelli di gonadotropine, estrogeni e progesterone (LH < 0,1 mU/mL, FSH 0,8 mU/mL, progesterone 0,4 ng/mL, estradiolo < 10 pg/mL), GH 0,1 ng/mL e IGF-I 65 ng/mL. Ai limiti superiori della norma i livelli di prolattina (66 ng/mL).

Il livelli di C-peptide misurati dopo stimolo con glucagone mostravano una discreta produzione endogena di insulina (tempo 0': 1,8 ng/mL, tempo 4' min 3,7 ng/mL). Dosaggio di insulina: 4 micU/mL. Anti-GAD e anti-IA2 negativi.

IgA antitransglutaminasi: 2 Unit/mL (vn 0-10).

È stato eseguito inoltre esame colturale delle urine risultato positivo per *Escherichia coli*.

L'esame elettrocardiografico mostrava alterazioni aspecifiche ST-T; nella norma l'indice pressorio braccio-gamba (indice di Windsor 1,1 a destra e 1,0 a sinistra). Si confermava strumentalmente, mediante studio neurofisiologico, la presenza di polineuropatia distale sensitivomotora.

Visita oculistica: retinopatia diabetica estesamente laser-trattata bilateralmente con a sinistra briglia vitreoretinica nei settori inferiori.

Visto il riscontro di deficit di produzione degli ormoni adenoipofisari, è stata eseguita risonanza magnetica nucleare della regione ipofisi-ipotalamica, che ha mostrato la presenza di una lesione endosellare, con sviluppo soprasellare e parasellare sinistro.

## Diagnosi

Panipopituitarismo da macroadenoma ipofisario non secernente.

## Terapia

In attesa dell'intervento chirurgico veniva confermata la sospensione della terapia insulinica e ipotensiva e intrapresa terapia sostitutiva cortisonica.

In data 29/04/03 la paziente è stata sottoposta a intervento chirurgico di asportazione di neoplasia ipofisaria per via transfenoidale presso la divisione di Neurochirurgia. Diagnosi istologica: adenoma ipofisario non secernente.

## Postoperatorio

La risonanza magnetica ipotalamo-ipofisaria post-intervento, mostrava piccolo residuo in corrispondenza del seno cavernoso a sinistra, contornante il sifone carotideo e lieve deviazione del peduncolo ipofisario a destra.

La paziente ha intrapreso terapia sostitutiva levotiroxina e cortisonica. La parziale ripresa della funzione ipofisaria ha permesso una sensibile riduzione della terapia steroidea al dosaggio di 1/4 cp di cortone acetato al dì.

In seguito alla ripresa della funzionalità ipofisaria, è stata gradualmente reintrodotta la terapia insulinica, prima a tre, poi a quattro iniezioni giornaliere, fino a raggiungere valori giornalieri comparabili con quelli precedentemente assunti dalla paziente (40 U al dì).

### Discussione

Abbiamo descritto il caso clinico di una paziente da lungo tempo affetta da diabete mellito insulino-trattato, complicato da polineuropatia che, nell'arco di alcuni mesi, ha richiesto una graduale riduzione della terapia insulinica fino alla sua sospensione. Nel contempo la paziente ha sofferto di ipotensione arteriosa associata a sindrome vertiginosa e crisi sincopali che hanno motivato i numerosi ricoveri sopradescritti. Non vi era correlazione tra la sintomatologia della paziente e il riscontro di ipoglicemie, in quanto la sintomatologia, in svariate occasioni, è stata riscontrata pur in presenza di accertata normoglicemia o di modesta iperglicemia. Arrivare a una corretta diagnosi è stato piuttosto complesso e ciò è da imputare a una serie di elementi confondenti che non è semplice descrivere.

Dal momento che i vari accertamenti eseguiti avevano permesso di escludere la causa cardiaca, vascolare e metabolica delle lipotimie, l'attenzione si focalizzava sulla possibile causa iatrogena; la paziente, infatti, aveva da poco intrapreso una terapia antipertensiva con  $\beta$ -bloccanti e nitroderivati. La paziente inoltre era affetta da una neuropatia autonoma di grado marcato che indubbiamente poteva avere indotto un certo grado di compromissione della risposta all'ortostatismo del sistema vasomotorio.

A confondere ulteriormente il quadro, si aggiungevano alcune frequenti variazioni del tono dell'umore, riscontrate nella paziente, che avevano fatto sorgere il dubbio di una sindrome depressiva: la distinzione fra astenia dovuta a disfunzione organica e una sensazione di fatica derivata dalla depressione non è sempre facile.

Il progressivo decadimento delle condizioni generali della paziente, associato ad astenia marcata e a grave ipotensione arteriosa, nonostante la sospensione della terapia ipotensiva, ci hanno infine indotti a sospettare una possibile causa ormonale (insufficienza surrenalica).

Gli esami ormonali confermavano il sospetto clinico, rilevando la presenza di bassi livelli di cortisolo plasmatici e urinario. I livelli ai limiti inferiori di ACTH rivelavano la causa ipofisaria del deficit di cortisolo. La funzionalità ipofisaria, d'altra parte, era quasi interamente compromessa: erano infatti presenti ridotti livelli di TSH, gonadotropine e GH (solo il dosaggio di PRL è risultato nella norma). A confondere ancora di più il quadro si deve registrare una TAC cerebrale definita negativa eseguita su richiesta del medico curante pochi mesi prima della nostra osservazione.

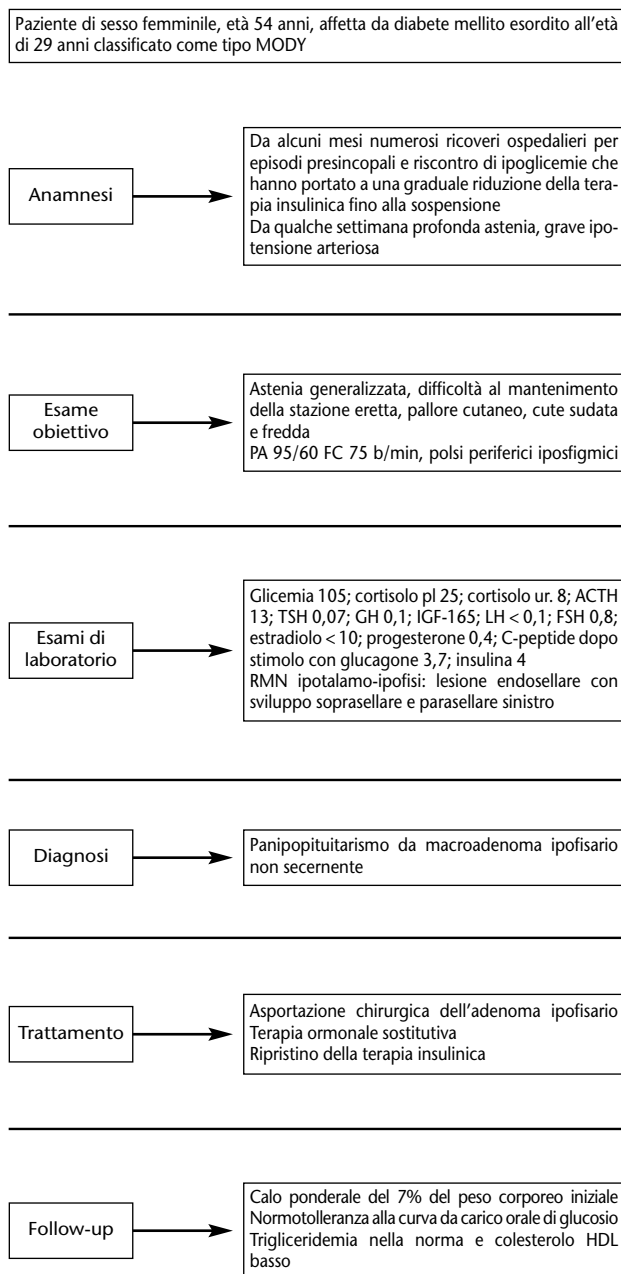
È stata pertanto eseguita una risonanza magnetica nucleare della regione ipotalamo-ipofisaria che ha per-

messo di individuare la presenza di un macroadenoma ipofisario.

Ecco quindi svelata la correlazione tra le ipoglicemie e le lipotimie, cioè il panipopituitarismo.

La ridotta produzione di ormoni controinsulari in presenza di una residua funzionalità beta-pancreatica (dimostrata dai valori di C-peptide dopo stimolo con

#### Flow-chart diagnostico-terapeutica



glucagone) era responsabile delle ipoglicemie, così come la carenza di cortisolo (nonché di GH e di TSH) giustifica l'astenia e gli episodi lipotimici. Come curioso dato collaterale bisogna descrivere la reazione della paziente che, a fronte di un ritrovato benessere dopo l'intervento chirurgico, si è sempre domandata come mai il suo diabete sembrava guarito.

## Bibliografia

1. Thomas JB et al: Addison's disease presenting in four adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* **5** (4), 207-211, 2004
2. Vingerhoeds AC: Irreversible coma following hypoglycemia in Sheehan syndrome with adrenocortical insufficiency. *Ned Tijdschr Geneesk* **147** (45), 2254, 2003
3. Maynger B: Isolated deficiency as rare cause of recurrent syncope and hypoglycemia. *Med Klin* **95** (12), 701-705, 2000
4. Al Jurayyan NA: Isolated adrenocorticotropin deficiency as a rare cause of hypoglycaemia in children. Further studies and report of an additional case. *Horm Res* **44** (5), 238-240, 1995
5. Schiroter W et al: Hypoglycemia with loss of consciousness during insulin therapy as an initial symptom of Addison's disease. Report of 2 cases. *Dtsch Med Wochenschr* **110** (21), 840-842, 1985

---

*Corrispondenza a: Dott.ssa Simona Termine, UO Diabetologia, Malattie Metaboliche, Ospedale di Scandiano, Via Martiri, 42019 Scandiano (RE)*

*Pervenuto in Redazione il 7/3/2005 - Accettato per la pubblicazione l'8/3/2005*