

Caso clinico

Terapia insulinica sottocutanea continua (CSII) nel diabete di tipo 1 associato a poliendocrinopatia autoimmune (APS-1)

M.G. Ignaccolo, M.C. Bertello,
P. Matarazzo, I. Rabbone

Dipartimento di Scienze Pediatriche e dell'Adolescenza,
Università di Torino, Ospedale Infantile Regina Margherita

Corrispondenza: dott.ssa Ivana Rabbone,
Dipartimento di Scienze Pediatriche e dell'Adolescenza,
Università di Torino, piazza Polonia 94, 10126 Torino
e-mail: ivana.rabbone@unito.it

G It Diabetol Metab 2009;29:33-36

Pervenuto in Redazione il 12-02-2009

Accettato per la pubblicazione il 17-02-2009

Parole chiave: diabete di tipo 1, ipoparatiroidismo,
morbo di Addison, infusione sottocutanea continua
di insulina

Key words: type 1 diabetes, hypoparathyroidism,
Addison's disease, continuous subcutaneous
insulin infusion

Storia clinica

È giunto alla nostra osservazione un ragazzo di 13 anni, già seguito presso il reparto di Endocrinologia del nostro ospedale per ipoparatiroidismo autoimmune e insufficienza surrenalica dall'età di 9 anni, che riferiva la presenza negli ultimi giorni di poliuria, polidipsia, nausea, vomito e perdita di peso. L'esordio della patologia autoimmune era stato caratterizzato da crisi tetanica, con crampi diffusi alle mani, spasmi carpo-podali e segno di Chvostek positivo. Gli esami di laboratorio, che avevano evidenziato ipocalcemia, ipercalcemia, iperfosforemia, ipofosfaturia e ridotti livelli di paratormone (PTH) avevano fatto porre diagnosi di ipoparatiroidismo. Successivamente per la comparsa di iponatremia e polidipsia era stata anche indagata la sua funzione surrenalica che aveva evidenziato ridotti livelli di cortisolo (h 08, h 22), cortisolemia, aldosterone ed elevati livelli di ormone adrenocorticotropo (ACTH) e renina, indicativi di morbo di Addison. L'associazione di queste due patologie aveva orientato verso una sindrome poliendocrina autoimmune (*autoimmune polyendocrine syndrome*, APS) e in particolare, data l'insorgenza in età pediatrica, del tipo APS-1 (Tab. 1). Il ragazzo non

Tabella 1 Classificazione delle sindromi polighiandolari autoimmuni (APS).

Tipo 1	Candidiasi cronica, ipoparatiroidismo cronico. Morbo di Addison (<i>almeno 2</i>). Diabete mellito di tipo 1 e ipotiroidismo in meno del 10% dei casi
Tipo 2	Morbo di Addison, tiroidite autoimmune e/o diabete mellito di tipo 1
Tipo 3	Tiroidite autoimmune associata con altre malattie autoimmuni (escluso morbo di Addison e/o ipoparatiroidismo)
Tipo 4	Combinazione di malattie autoimmuni organo-specifiche non incluse nelle classificazioni precedenti

aveva mai presentato una iperpigmentazione cutanea né infezioni da candida. Il paziente era in terapia sostitutiva con calcio e calcitriolo, fludrocortisone, cortisone acetato e sali minerali.

Esame obiettivo

All'ingresso presso il nostro pronto soccorso il paziente si presentava in condizioni mediocri, cute molto secca e ipoelastica, colorito roseo-pallido, mucose aride, alito fortemente acetone, occhi alonati, tendenza al sopore. La pressione arteriosa era pari a 100/60, assenti i segni di Trousseau e Chvostek. Peso = 52 kg; statura = 163 cm; stadio puberale IV-V.

Esami di laboratorio

Gli esami eseguiti all'ingresso evidenziavano:

- glicemia 564 mg/dl, Na^+ 127 mEq/L (corretto*134 mEq/L), K^+ 5,6 mEq/L (corretto** 4,46 mEq/L), Ca^{2+} 6,29 mEq/L, P^+ 5 mg/dl;
- EGA: pH 7,21, BE -18 mEq/L, HCO_3^- 11,7 mEq/L;
- glicosuria e chetonuria ++++
- HbA_{1c} = 13% (v.n. 4-5,3).

Altri esami:

- autoimmunità tiroidea negativa con ormoni tiroidei nella norma;
- EMA e IgA transglutaminasi negative con IgA nella norma;
- ANA, ANA IF, AMA, ASMA, LKM IF negativi;
- Ab IA2, GAD negativi;
- Ab antisurrene: corticale (> 3 positivo); midollare (< 3 negativo);
- Ab antigonadi positivi;
- ricerca mutazione genetico-molecolare per AIRE (gene localizzato sul cromosoma 21q2) positiva (trasmissione autosomica recessiva).

Ipotesi diagnostica e diagnosi differenziale

La sintomatologia clinica e gli esami di laboratorio erano chiaramente suggestivi di chetoacidosi diabetica all'esordio di diabete mellito di tipo 1 (T1DM) e permettevano di escludere una iniziale ipotesi diagnostica di crisi Addisoniana.

Peraltro l'esordio del T1DM confermava la diagnosi di APS-1, poi verificata dalla presenza di una mutazione a carico del gene AIRE.

* Na^+ corretto (mEq/L) = $\text{Na}^+ + [1,6 \times (\text{glicemia} - 100)/100]$

** K^+ corretto (mEq/L) = $\text{K}^+ - 6 (7,40 - \text{pH misurato})$

Trattamento ed evoluzione clinica

Il ragazzo è stato inizialmente trattato con infusione ev di soluzione fisiologica (NaCl 0,9%) alla velocità di 8 ml/kg/h successivamente sostituita con soluzione gluco-salina (glucosio 5%, sodio 23 mEq/L, potassio 20 mEq/L, magnesio 3 mEq/L, cloruro 20 mEq/L, fosfati 3 mEq/L, acetato come HCO_3^- 23 mEq/L, mOsm/L 369) a velocità progressivamente ridotte. Dopo le prime 2 ore di infusione con soluzione fisiologica è stato contemporaneamente iniziato trattamento insulinico ev con pompa siringa alla velocità di 0,025 UI/kg/h. Il trattamento della chetoacidosi si è protratto per 24 ore, avendo cura di risolvere la chetoacidosi e di evitare ipoglicemie (l'insulina è stata sempre infusa cercando di mantenere livelli di glicemia mai inferiori a 150-200 mg/dl), visto l'alterato e inadeguato sistema di controregolazione del paziente. Il ragazzo non ha mai presentato ipokaliemia, né iposodiemia; contemporaneamente è stata impostata infusione di idrocortisone (50 mg), triplicando la dose abituale, per far fronte allo stress correlato alla chetoacidosi, associata a infusione di calcio (6 ml/kg/24 ore) per l'ipoparatiroidismo.

Dopo 24 ore le condizioni cliniche generali del paziente e i parametri metabolici sono migliorati; dopo 36 ore è stato effettuato il passaggio a terapia insulinica sottocutanea con penne: analogo di insulina rapida (aspart) ai pasti (colazione, pranzo e cena) e analogo lento (glargine) dopo cena.

Cinque mesi dopo l'esordio di T1DM in terapia insulinica multiniettiva (MDI) il compenso metabolico del ragazzo era ancora mediocre (HbA_{1c} 10%) e il monitoraggio glicemico domiciliare evidenziava valori sia preprandiali sia postprandiali elevati (200-300 mg/dl). Si decideva pertanto di iniziare terapia insulinica con infusione sottocutanea continua (CSII) per migliorare il compenso metabolico e ridurre il rischio di ipoglicemia che la patologia di base del paziente comportava. Il ragazzo possedeva i requisiti e le indicazioni necessarie per iniziare tale terapia secondo le Raccomandazioni italiane all'utilizzo del microinfusore in età pediatrica¹.

Al momento del passaggio a CSII veniva impostato un fabbisogno insulinico giornaliero lievemente ridotto rispetto al precedente (da 0,87 a 0,75 U/kg/die); l'insulinizzazione basale veniva frazionata in 7 fasce orarie giornaliere e i boli venivano somministrati ai pasti sulla base del calcolo dei carboidrati. Dopo un anno di terapia con CSII si sono ottenuti buon incremento staturale-ponderale (BMI 22,1 vs 19,9 kg/m²), fabbisogno insulinico giornaliero ridotto (0,71 U/kg/die vs 0,87), rapporto basale/boli 40/60, nessun episodio di ipoglicemia grave, 4-5 ipoglicemie lievi/mese, valore di HbA_{1c} significativamente ridotto (8,1% vs 10%). L'insulinizzazione basale evidenziava un peculiare andamento notturno caratterizzato da un elevato fabbisogno nella prima parte della notte (24:03) e da un fabbisogno molto ridotto associato a valori glicemici bassi nelle prime ore del mattino (03:07). La determinazione ripetuta notturna di ormone della crescita (GH) evidenziava un andamento della secrezione dell'ormone speculare al fabbisogno di insulina (Fig. 1).

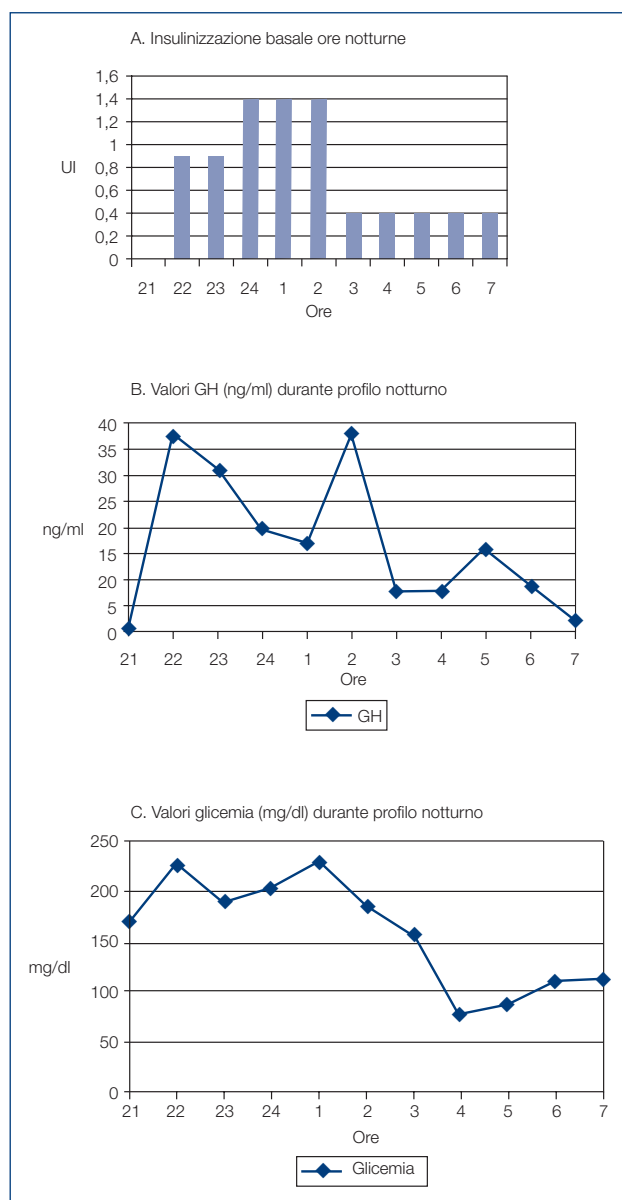


Figura 1 Insulinizzazione basale (A), livelli di GH (B) e di glicemia (C) durante profilo notturno.

Discussione

L'associazione di diabete di tipo 1 con altre patologie autoimmuni caratterizza la sindrome polighiandolare autoimmune. Sono state identificate almeno 4 forme di APS (Tab. 1): quella che più frequentemente esordisce in età pediatrica è la APS-1 che solo nel 2-4% si associa al T1DM². Questa sindrome può sottendere una mutazione di un gene collocato sul cromosoma 21q22 (AIRE) che codifica per un fattore di trascrizione coinvolto nella tolleranza immunologica³.

Nel caso del nostro paziente già affetto da ipocorticismismo e ipoparatiroidismo in terapia sostitutiva, i sintomi presenti, quando

è giunto alla nostra osservazione, potevano essere interpretati come una crisi addisoniana. Tuttavia la glicemia elevata, l'acidosi metabolica, la glicosuria e la chetonuria portavano alla diagnosi di chetoacidosi diabetica. Contemporaneamente al trattamento della chetoacidosi veniva attuata una terapia sostitutiva più adeguata per morbo di Addison, per far fronte allo stress dell'esordio acuto di T1DM: è noto infatti che l'ipoglicemia può essere fatale nel diabete di tipo 1 associato a ipocorticismismo, a causa dell'alterato sistema di controregolazione.

Il follow-up dei pazienti diabetici con ipocorticismismo è particolarmente difficile, con tendenza al compenso glicometabolico mediocre nel tentativo di evitare le ipoglicemie gravi.

Il cattivo compenso metabolico e l'ipoglicemia sono tra le principali indicazioni alla terapia con microinfusore¹. Il follow-up terapeutico del ragazzo ha consentito di dimostrare l'effi-

Flow-chart diagnostico-terapeutica

Ragazzo di 13 anni ricoverato per vomito, astenia e soptore

Anamnesi

Ipoparatiroidismo autoimmune e morbo di Addison dall'età di 9 anni, in terapia sostitutiva con calcio, calcitriolo, fludrocortisone, cortisone acetato e sali minerali. Negli ultimi giorni sintomi di poliuria, polidipsia, nausea, vomito e perdita di peso

Esame obiettivo

Peso = 52 kg; statura = 163 cm; stadio puberale IV-V
Condizioni mediocri, cute secca e ipoelastica, colorito roseo-pallido, mucose aride, alito acetonemico, occhi alonati, tendenza al soptore, Trousseau e Chvostek negativi
PAOS = 100/60 mmHg

Esami di laboratorio e strumentali

Glicemia 564 mg/dl, Na⁺ 127 mEq/L, K⁺ 5,6 mEq/L, Ca²⁺ 6,29 mEq/L, P⁺ 5 mg/dl
EGA: pH 7,21, BE -18 mEq/L, HCO₃⁻ 11,7 mEq/L
Glicosuria e chetonuria ++++
HbA_{1c} = 13%
Ab IA₂, GAD negativi. Ab antisurrene: corticale positivo; midollare negativo
Ricerca mutazione genetico-molecolare per AIRE positiva

Diagnosi differenziale

Crisi addisoniana
Chetoacidosi diabetica all'esordio T1DM

Terapia

Correzione della chetoacidosi e inizio di terapia insulinica multiniettiva
Successivamente, per il compenso metabolico insoddisfacente (HbA_{1c} 10%) e per ridurre il rischio di ipoglicemia, inizio di terapia CSII

Follow-up

Dopo 1 anno di terapia con CSII: buon incremento staturale-ponderale, riduzione del fabbisogno insulinico giornaliero, nessun episodio di ipoglicemia grave, 4-5 ipoglicemie lievi/mese; valore di HbA_{1c} significativamente ridotto (8,1%)

cacia della CSII per quanto attiene al compenso metabolico in un paziente così complesso. La riduzione delle ipoglicemie lievi, e soprattutto l'assenza di episodi di ipoglicemie gravi e di chetoacidosi, inoltre, conferma la sicurezza della terapia con microinfusore.

L'insulinizzazione basale divisa in fasce orarie, come si è soliti programmare nella terapia con microinfusore, ha evidenziato nel paziente un fabbisogno insulinico peculiare in taluni momenti della giornata: le prime ore notturne necessitavano di elevati valori di infusione sottocutanea di insulina che si riduceva nella seconda parte della notte. Questo ritmo di secrezione insulinica notturna è descritto nei soggetti prepuberi; gli adolescenti presentano invece un aumentato fabbisogno di insulina nella seconda parte della notte⁴. La situazione di iperglicemia e/o di aumentata necessità di insulina nelle prime ore del mattino è descritta come *dawn phenomenon*, il cui meccanismo patogenetico è ancora poco chiaro; potrebbe essere conseguente a una diminuita sensibilità all'insulina mediata da GH, GH e catecolamine, GH e cortisolo^{5,6}. Il nostro paziente non sembrava pertanto presentare il *dawn phenomenon* tipicamente descritto negli adolescenti di pari età e/o sviluppo puberale e la sua secrezione notturna di GH evidenziava un andamento speculare al rialzo glicemico e al fabbisogno insulinico (Fig. 1). Questo particolare pattern di secrezione ormonale può essere attribuito all'ipocorticismismo che determina un'alterata controregolazione, nonché alla stessa terapia cortisonica sostitutiva assunta dal ragazzo prima di coricarsi. In conclusione, il rischio severo di ipoglicemia, associato

all'alterata controregolazione che condiziona una particolare insulinizzazione basale, costituiscono sulla base della nostra esperienza indicazioni all'utilizzo del microinfusore nella terapia del diabete associato a ipocorticismismo.

Bibliografia

1. Pinelli L, Salardi S, Rabbone I, Toni S, Bonfanti R, Cherubini V et al.; Gruppo di Studio sul Diabete della SIED. *Raccomandazioni italiane all'utilizzo del microinfusore in età pediatrica*. Acta Bio Medica 2008;79, quaderno 1.
2. Betterle C, Zanchetta R. *Update on autoimmune polyendocrine syndrome (APS)*. Acta Biomed Ateneo Parmense 2003;74:9-33.
3. Mathis D, Benoist C. *A decade of AIRE*. Nat Rev Immunol 2007;7:645-50.
4. Rabbone I, Bobbio A, Berger K, Trada M, Sacchetti C, Cerutti F. *Age-related differences in metabolic response to continuous subcutaneous insulin infusion in pre-pubertal and pubertal children with type 1 diabetes mellitus*. JEl 2007;30:477-83.
5. Boyle PJ, Avogaro A, Smith L, Shah SD, Cryer PE, Santiago JV. *Absence of the dawn phenomenon and abnormal lipolysis in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with chronic growth hormone deficiency*. Diabetologia 1992;35:372-9.
6. Trümper BG, Reschke K, Molling J. *Circadian variation of insulin requirement in insulin dependent diabetes mellitus the relationship between circadian change in insulin demand and diurnal patterns of growth hormone, cortisolo and glucagon during euglycemia*. Horm Metab Res 1995;27:141-7.