

# DIABETE INSULINO-RESISTENTE ASSOCIATO AD ANEMIA DI FANCONI

A. BRESCIANINI, E. FANTI, D. LO CIGNO, M. TOMELINI, M. MASSAIA\*, M. ZANNI\*, R. QUADRI, M. PORTA

Dipartimenti di Medicina Interna ed <sup>1</sup>Ematologia, Università degli Studi di Torino

## Riassunto

Un paziente di 30 anni affetto da anemia di Fanconi ha sviluppato una forma di diabete mellito che necessita di terapia insulinica per il difficile controllo glicemico. Gli esami sierologici hanno escluso l'eziologia autoimmune. È stato possibile raggiungere un soddisfacente controllo metabolico mediante terapia insulinica quadriniettiva per la durata del ricovero, purtroppo conclusosi con l'exitus per complicanze infettive legate allo stato di immunodeficienza secondario alla malattia di base.

## Storia clinica

Un uomo di 30 anni affetto da anemia di Fanconi (1) era giunto al pronto soccorso dell'Ospedale di Moncalieri, in provincia di Torino, per febbre ricorrente ed epistassi. Da qui, in seguito a riscontro di pancitopenia, era stato trasferito per le cure del caso presso il Reparto Universitario di Ematologia dell'Ospedale San Giovanni Battista di Torino. Il paziente è infine arrivato alla nostra osservazione in seguito a richiesta di consulenza diabetologica da parte dei colleghi ematologi.

Vista la molto scarsa collaborazione della madre, unica familiare in vita, la raccolta dell'anamnesi è risultata assai difficoltosa. Si segnala il decesso in età imprecisata di due sorelle, anch'esse affette da anemia di Fanconi. Nel paziente ricoverato la diagnosi di anemia di Fanconi era stata posta all'età di 6 anni. A 1 anno il paziente era stato sottoposto a intervento chirurgico per piede torto congenito destro e, successivamente, era risultato affetto anche da criptorchidismo, deficit di IgA e diabete mellito insorto in epoca imprecisata.

Negli anni, anche a causa della situazione familiare, il paziente aveva sempre limitato i contatti con l'ambiente sanitario con assenza di continuità nei controlli.

Gli ultimi esami ematochimici, eseguiti nove anni prima, dimostravano WBC: 3,190 10<sup>9</sup>/L, HB 15,6 g/dl, PLTS 105 10<sup>9</sup>/L. Fino al momento del ricovero non era mai stata instaurata alcuna terapia ipoglicemizzante e non erano disponibili dati relativi al compenso metabolico.

## Esame obiettivo

Al momento del ricovero in Ematologia, il paziente si presentava in discrete condizioni generali e appariva orientato nel tempo e nello spazio, seppur rallentato nell'eloquio e con qualche deficit mnesico. Il paziente era eutermico e la PAO era 150/90 mmHg. Il cavo orale era disseminato di lesioni ulcerate e vegetanti. All'esame obiettivo polmonare si apprezzava respiro aspro diffuso con ronchi basali bilaterali. Al piede destro era presente una lesione ulcerata a livello della cicatrice ipertrofica e ipercheratosica del pregresso intervento per piede torto. L'esame del fondo dell'occhio non evidenziava emorragie retiniche né segni di retinopatia diabetica.

## Esami di laboratorio e strumentali

Gli esami di laboratorio mostrano WBC 5,9 10<sup>9</sup>/L, RBC 2,52 10<sup>12</sup>/L, Hb 8,4 g/dL, PLTS 23 10<sup>9</sup>/L, INR 1,16, fibrinogeno 688 mg/dL, antitrombina III 77%, proteine totali 5,4 g/dl, albuminemia 3,1 g/dl, glicemia 462 mg/dl, sodio 137 mmol/L, potassio 5,0 mmol/L. Nella norma la funzionalità epatica e renale. Lattacidemia 1,9 e 2,3 mmol/L (vn 0,5-2,2), pH 7,46. Nonostante le numerose puntate febbrili al di sopra dei 38 °C le emocolture sono sempre risultate negative.

Il tampone eseguito a livello delle lesioni gengivali e l'esame dell'escreato risultavano positivi per *Candida albicans*; il tampone rettale dimostrava inoltre un'infezio-

ne da *Torulopsis glabrata*. Erano invece negative le ricerche di Citomegalovirus, *Aspergillus* e *Pseudomonas aeruginosa*.

La biopsia osteomidollare evidenziava un quadro di displasia emopoietica (2, 3) del tipo citopenia refrattaria con displasia multilineare. La tipizzazione leucocitaria dimostrava la presenza di una popolazione cellulare blastica (5-6% delle cellule totali) esprimente l'antigene CD34 e gli antigeni della linea mieloide CD13, CD33, CD117, MPO.

Tra gli esami strumentali, l'elettrocardiogramma dimostrava tachicardia sinusale, mentre l'ecocardiogramma escludeva la presenza di vegetazioni endocarditiche. La tomografia computerizzata ad alta risoluzione del torace rilevava aree nodulari a livello dei lobi polmonari inferiori di destra e sinistra di possibile natura flogistica. Per l'aggravarsi del dolore al piede destro era stata eseguita una radiografia della caviglia che mostrava un quadro compatibile con artrite acuta, la cui eziologia settica non era escludibile.

## Terapia

Nei giorni successivi al ricovero, il compenso metabolico rimaneva insoddisfacente, con valori di glicemia a digiuno sempre superiori a 300 mg/dl. Non è stato possibile quantificare la severità dello scompenso in quanto la discrasia ematica avrebbe ridotto il significato dell'emoglobina glicosilata e nel nostro ospedale non è disponibile il dosaggio della fruttosamina. Il paziente è stato posto in terapia insulinica quadriiniettiva sottocute con 10+15+10 unità di insulina rapida ai pasti e 16 unità di insulina intermedia all'ora di coricarsi, osservandosi un progressivo miglioramento e stabilizzazione dei profili glicemici.

Per i problemi infettivi legati all'immunodeficienza era stata instaurata terapia antibiotica a largo spettro e antimicotica con numerosi cambiamenti dei farmaci e aggiustamenti dei dosaggi a causa della scarsa risposta del paziente. Si è reso inoltre necessario il posizionamento di un catetere venoso centrale. Al successivo controllo TC eseguito a dieci giorni di distanza dal primo si osservava completa regressione dei processi flogistici endotoracici.

Durante la degenza sono state trasfuse 18 sacche di piastrine, 11 unità di emazie concentrate e 1 sacca di plasma fresco, senza tuttavia ottenere un apprezzabile e duraturo miglioramento del quadro ematologico.

Le condizioni cliniche sono tuttavia progressivamente aggravate, fino al sopraggiungere di edema polmonare non trattabile, che ha portato all'exitus del paziente.

## Diagnosi differenziale

Il paziente è giunto alla nostra osservazione con una forma di diabete mai trattata in precedenza, ma caratterizzata da scarsissimo compenso metabolico, che ha richiesto terapia insulinica intensiva. Allo scopo di meglio classificare l'eziologia del disturbo metabolico, sono stati dosati gli anticorpi Anti-GAD, Anti-IA2, IAA e ICA, la cui ricerca ha dato esito negativo. L'insulinemia è risultata aumentata a 27,4  $\mu$ U/ml (valori normali fino a 15) (il dosaggio era stato eseguito dopo alcuni giorni dall'inizio della terapia insulinica), come pure il C-peptide a digiuno, risultato 3,3 ng/ml (valori normali 0,5-3,2 ng/ml). Le condizioni del paziente non hanno permesso di eseguire un test da stimolo con glucagone. Tale complesso di risultati permette di escludere un diabete di tipo 1, sia immuno-mediato (tipo 1a) sia idiopatico (tipo 1b) (4). Gli elevati livelli di insulinemia e C-peptide orientano invece verso una forma caratterizzata da insulino-resistenza, descritta nel 72% dei pazienti iscritti nel Registro Internazionale dell'anemia di Fanconi (5). Si trattava però di un diabete tipo 2 oppure di una delle forme classificate dall'Expert Committee (4) come "altro tipo di diabete"?

La storia clinica del paziente, in particolare la scarsissima medicalizzazione, sembrerebbero escludere una forma di diabete secondaria a endocrinopatie o farmaci. Rimane verosimile l'ipotesi che si sia trattato di un caso associato a sindrome genetica. All'interno della classificazione eziologica del diabete mellito pubblicata nel 2003 (4), tuttavia, l'anemia di Fanconi non è annoverata tra le sindromi genetiche associate a diabete mellito mentre in letteratura la suddetta associazione è stata più volte segnalata (6, 7). In letteratura, le caratteristiche cliniche del diabete associato all'anemia di Fanconi sono eterogenee, con alcune forme descritte come insulino-dipendenti (1), ma più spesso, come sopra menzionato, caratterizzate da insulino-resistenza (5), che appariva essere presente anche nel paziente da noi descritto.

## Discussione

L'anemia di Fanconi è una patologia autosomica recessiva con insorgenza generalmente tra i 5 e i 10 anni di età, caratterizzata da anemia aplastica e frequentemente associata a diverse anomalie congenite tra cui bassa statura, aplasia radiale e iperpigmentazione cutanea (5). Spesso nei pazienti che non presentano anomalie fenotipiche, non si giunge alla diagnosi fino alla comparsa dei disordini ematologici. Tipicamente i pazienti affetti da anemia di Fanconi presentano insta-

bilità cromosomica e ipersensibilità al crosslinking con agenti come la mitomicina C (MMC) e il diepossibutano (8) e aumentato rischio di neoplasie, in particolare leucemia mieloide (9, 10). Sono altresì presenti varie alterazioni endocrine, tra cui il diabete (5). La maggior parte dei pazienti decede prima dei 20-30 anni di età (11, 12). La patologia è geneticamente eterogenea. Sono state identificate mutazioni a carico di diversi geni, ma rimane ancora sconosciuta la specifica funzione delle proteine codificate dagli stessi: nel 65% dei pazienti inseriti nel registro internazionale dell'anemia di Fanconi la mutazione riguarda il gene FANCA, nel 15% il gene FANCC e nel 10% FANCG (5).

Nel caso giunto alla nostra osservazione è probabile che lo scompenso glicometabolico, benché trascurato, sia rimasto abbastanza lieve e scarsamente sintomatico fino al ricovero, come suggerito anche dall'assenza di retinopatia. È verosimile che il compenso fosse peggiorato recentemente a causa delle infezioni, parallelamente alla progressione della malattia di base.

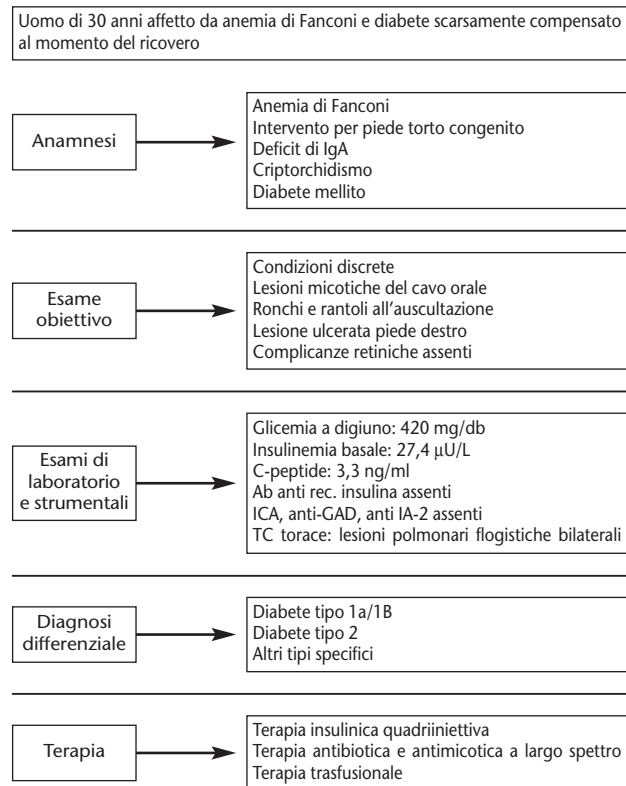
Da sottolineare il problema legato alla impossibilità di valutare il compenso metabolico nel medio termine, in quanto la presenza di un importante disordine emopoietico avrebbe reso inattendibile il dosaggio dell'emoglobina glicosilata, che notoriamente si basa sul fisiologico turnover della crasi ematica. Non è stato neppure possibile prendere in considerazione la fruttosamina, i cui valori comunque sarebbero stati probabilmente poco attendibili, in quanto anche il turnover proteico era alterato. Infatti, la patologia di base e la presenza di uno screezio leucemico sottendevano una disproteidemia, documentata dalla lieve ipoproteidemia. Non ci è stato possibile, pertanto, disporre di un indicatore affidabile del compenso di questo paziente.

Considerata la frequenza dell'associazione fra diabete e anemia di Fanconi, sarebbe opportuno che anche quest'ultima venisse compresa alla voce 3H della corrente classificazione Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus nell'elenco delle "altre sindromi genetiche talvolta associate al diabete mellito" (4).

## Bibliografia

1. Kwee ML, van der Kleij JM, van Essen AJ, Begeer JH, Joenje H, Arwert F, Ten Kate LP: An atypical case of Fanconi anemia in elderly sibs. *American Journal of Medical Genetics* **68**, 362-366, 1997
2. Morrel D, Chase CL, Kupper LL, Swift M: Diabetes mellitus in ataxia-telangiectasia, Fanconi anemia, xeroderma pigmentosum, common variable immune deficiency, and severe combined immune deficiency families. *Diabetes* **35**, 143-147, 1986

## Flow-chart diagnostico-terapeutica



3. Swift M, Sholman L, Gilmour D: Diabetes mellitus and the gene for Fanconi's anemia. *Science* **178**, 308-310, 1972
4. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* **26** (suppl 1), 1-8, 2003
5. Michael P, Gertner JM, Huma Z, Popovic J, Lin K, Verlander PC, Batish SD, Giampietro PF, Davis JG, New MI, Auerbach AD: Evaluation of growth and hormonal status in patients referred to the International Fanconi Anemia Registry. *Pediatrics* **107**, No. 4 April, 2001
6. Bingham C, Ellard S, Nicholls AJ, Pennock CA, Allen J, James AJ, Satchell SC, Salzmann MB, Hattersley AT: The generalized aminoaciduria seen in patients with diabetes and is associated with glucosuria. *Diabetes* **50**, 2047-2052, 2001
7. Berry GT, Baker L, Kaplan FS, Witzleben CL: Diabetes-like renal glomerular disease in Fanconi-Bickel syndrome. *Pediatr Nephrol* **9**, 287-291, 1995
8. Majander A, Soumalainen A, Vettenranta K, Sariola H, Perkkio M, Holmberg C, Pihko H: Congenital hypoplastic anemia, diabetes, and severe renal tubular dysfunction associated with a mitochondrial DNA deletion. *Pediatr Res* **30**, 327-330, 1991
9. Rothschild CB, Freedman BI, Hodge R, Rao PN,

# GIDM

## Caso clinico

25, 141-144, 2005

- Pettenati MJ, Anderson RA, Akots G, Qadri A, Fajans SS et al: Fructose-1,6-bisphosphatase: genetic and physical mapping to human chromosome 9q22.3 and evaluation in non insulin dependent diabetes mellitus. *Genomics* **29**, 187-194, 1995
10. Yoo HW, Shin YL, Seo EJ, Kim GH: Identification of a novel mutation in the GLUT2 gene in a patient with Fanconi-Bickel syndrome presenting with neonatal diabetes mellitus and galactosemia. *Eur J Pediatr* **161**, 351-353, 2002; Epub Apr 16 2002
11. Holm J, Hemmingsen L, Nielsen NV: Low-molecular-mass proteinuria as a marker of proximal renal tubular dysfunction in normo- and microalbuminuric non insulin dependent diabetic subjects. *Clin Chem* **39**, 517-519, 1993
12. Superti-Furga A, Schoenle E, Tuchschnid P, Caduff R, Sabato V, DeMattia D, Gitzelmann R, Steinmann B: Pearson bone marrow-pancreas syndrome with insulin-dependent diabetes, progressive renal tubulopathy, organic aciduria and elevated fetal haemoglobin caused by deletion and duplication of mitochondrial DNA. *Eur J Pediatr* **152**, 44-50, 1993

---

*Corrispondenza a: Prof. Massimo Porta, Dipartimento di Medicina Interna, Università di Torino, Corso A.M. Dogliotti 14, 10126 Torino*

*Pervenuto in Redazione il 2/9/2005 - Accettato per la pubblicazione il 6/9/2005*