

Caso clinico

Diabete mellito tipo 1 e sindrome polighiandolare autoimmune

Storia clinica

Una ragazza di 16 anni giungeva alla nostra osservazione nell'agosto del 2000 con diagnosi di diabete tipo 1 all'esordio. L'anamnesi familiare era risultata negativa per diabete e per altre patologie di rilievo; non significativa la patologia remota.

L'anamnesi patologica prossima evidenziava una fastidiosa epigastralgia comparsa nel gennaio 2000; per tale motivo si era sottoposta a EGDS con biopsia diagnostica per "duodenite cronica aspecifica di grado lieve, xantoma gastrico".

Nel giugno 2000 per la persistenza da qualche mese di febbre, nausea e vomito veniva ricoverata presso il reparto chirurgico di un altro ospedale dove veniva posta diagnosi di "addome acuto destro" e sottoposta, in laparoscopia, ad asportazione di cisti tubarica sinistra e appendicectomia.

Dopo circa un mese, nel luglio 2000, per il perdurare della nausea, dei dolori addominali e per un progressivo calo ponderale (circa 6 kg), la paziente veniva nuovamente ricoverata nello stesso reparto chirurgico dove venivano eseguiti gli esami biochimici che evidenziavano: iperglicemia (360 mg%), glicosuria 4+, chetonuria di 3+.

La paziente veniva trasferita nel reparto medico dello stesso nosocomio e, posta diagnosi di diabete tipo 1 (HbA_{1c} 12,3%), iniziava la terapia insulinica con 3 iniezioni/die: regolare (5 U) a colazione e a pranzo e premiscelata 30/70 (10 U) a cena (0,27 U/kg). Veniva pertanto dimessa con la diagnosi di "colica addominale, esordio di diabete mellito tipo 1".

Dopo circa due settimane, durante le quali si era ottenuta una normalizzazione della glicemia (glicemia preprandiale tra 60 e 117; postprandiale tra 95 e 135, glicosuria e chetonuria assenti) veniva ricoverata presso la nostra divisione di medicina per astenia intensa, nausea, dolori addominali e per la presenza di numerose ipoglicemie nonostante il basso fabbisogno insulinico.

E. Zarra, B. Agosti, U. Valentini

Unità Operativa di Diabetologia, AO Spedali Civili di Brescia, Brescia

Corrispondenza: dott.ssa Emanuela Zarra, Unità Operativa di Diabetologia, Azienda Spedali Civili, piazzale Spedale Civili 1, 20123 Brescia
e-mail: e.zarra@libero.it

G It Diabetol Metab 2007;27:240-243

*Pervenuto in Redazione il 26-09-2007
Accettato per la pubblicazione il 16-10-2007*

Parole chiave: diabete tipo 1, ipotiroidismo, ipocorticismo

Key words: type 1 diabetes, hypothyroidism, hypocorticism

Esame obiettivo

All'EO: normopeso (peso 74 kg, altezza 175 cm, BMI 24,2); pressione arteriosa di 90/50 mmHg; addome modicamente dolente in fossa iliaca destra senza segni di peritonismo; nessuna rigidità nucale, non edemi malleolari, i riflessi OT nella norma; all'EO cardiologico toni ritmici; colorito "ardesia/bronzino" della cute e delle gengive.

Ipotesi diagnostica

La sintomatologia clinica, le frequenti ipoglicemie, il colorito della cute, ponevano il sospetto di insufficienza surrenalica in diabete tipo 1.

Esami di laboratorio e strumentali

Gli esami eseguiti all'ingresso sono così risultati:

- profilo glicemico: digiuno al mattino, 75 mg/dl; due ore dopo la prima colazione, 160 mg/dl, prima di pranzo, 65 mg/dl, dopo due ore, 170 mg/dl; prima di cena, 65 mg/dl, due ore dopo, 130 mg/dl; alle 24:00, 70 mg/dl, alle 3:00 di notte, 45 mg/dl. Chetonuria assente;
- gli altri esami: creatinemia 0,9 mg/dl; Na⁺ 132 mEq/L; K⁺ 4,6 mEq/L; HbA_{1c} 5,8%; ritmo del cortisolo (ore 8-20) e a 30' dopo ACTH < 1 mg/dl; cortisolemia 24 h 221 mg/24 h; ACTH 497 pg/ml (v.n. 9-52 pg/ml); PTH 39 pg/ml; aldosterone urinario < 1 mg/L; FT3 3 pg/ml; FT4 7,4 pg/ml; TSH 9,5 mU/L (v.n. 0,4-5 mU/L); anticorpi antiperoxidasi tiroidea 798 UI/ml; anticorpi cellule parietali gastriche positivi.

Fenotipo HLA DR 3,4,52,53; DQ 2,7; Ab anti-GAD+.

L'ecografia dell'addome superiore e della pelvi erano nella norma, in particolare non si evidenziava versamento nel Douglas; all'ECG ritmo sinusale.

Diagnosi

Il quadro clinico e gli esami di laboratorio confermavano il sospetto diagnostico di sindrome polighiandolare autoimmune tipo II: morbo di Addison, diabete mellito tipo 1, tiroidite cronica autoimmune con ipotiroidismo.

Terapia

Definita la diagnosi, la paziente ha iniziato terapia sostitutiva con: L-tiroxina 50 mg/die, cortone acetato 37,5 mg/die, fluorinef 1/2 c/die. Veniva inoltre modificata la terapia insulinica al fine di ridurre il rischio di ipoglicemie, sostituendo l'insulina regolare con analogo rapido (lyspro) a colazione (4 unità), pranzo (6 unità), cena (5 unità) e NPH (7 unità) alle ore 22 (0,3 U/kg); la dieta di 2200 cal, comprendeva spun-

tino alle ore 10 del mattino, alle 17 del pomeriggio e alle 22 prima di coricarsi.

Evoluzione clinica

All'ingresso in reparto il quadro clinico era caratterizzato da astenia intensa, dolori addominali, frequenti ipoglicemie, nonostante la riduzione delle unità di insulina, a orientare la diagnosi verso l'ipossurrenalismo associato a diabete di tipo 1; in un secondo tempo si è posta diagnosi di ipotiroidismo. La terapia sostitutiva steroidea e con L-tiroxina, ha risolto nel volgere di pochi giorni la sintomatologia soggettiva e normalizzati, dopo pochi giorni, gli elettroliti; la pressione arteriosa risultava essere di 95/70 mmHg; le ipoglicemie sono scomparse ed è leggermente aumentato il fabbisogno insulinico; il colore della cute si è schiarito. A distanza di un mese il TSH (1,9 v.n. 0,5-5,0 mU/ml) e l'ACTH (45 v.n. 9-52 pg/ml, ore 8; < 10 pg/ml nelle ore 24) si sono normalizzati.

Discussione

Con il termine sindromi polighiandolari autoimmuni (*polyglandular autoimmune syndromes*, PGA) si indica quella condizione risultante dall'associazione in uno stesso individuo di almeno due malattie endocrine e non a patogenesi autoimmune. Diversi studi hanno valutato la frequenza del diabete mellito tipo 1 (T1D) nei sottotipi di PGA (0-12% nella PGA I, 30-52% nella PGA II, 1-11% nella PGA III, variabile nella PGA IV)¹. Il deficit endocrino può essere causato da un'infezione, un infarto o un tumore che comportino la distruzione di tutta una ghiandola endocrina o di una gran parte di essa. Tuttavia, l'attività di una ghiandola endocrina risulta il più delle volte depressa come risultato di una reazione autoimmune che determina infiammazione, infiltrazione linfocitaria e distruzione parziale o completa della ghiandola. Una malattia autoimmune che colpisce una ghiandola è frequentemente associata alla compromissione di altre ghiandole, dando luogo a un'insufficienza endocrina multipla²⁻⁵. Sono stati descritti due quadri principali di tale insufficienza (Tab. 1). Nel tipo I l'esordio si verifica di solito nell'infanzia o prima dei 35 anni. L'ipoparatiroidismo è il più frequentemente riscontrato (79%), seguito dall'insufficienza corticosurrenalica (72%). L'insufficienza gonadica si verifica dopo la pubertà nel 60% delle donne e in circa il 15% degli uomini. È comune la presenza di candidosi mucocutanea cronica. Raramente è presente diabete mellito. Questo quadro può essere associato ai fenotipi HLA A3 e A28 o a un locus situato sul cromosoma 21. La trasmissione ereditaria solitamente segue una modalità autosomica recessiva.

Nel tipo II l'insufficienza ghiandolare si verifica generalmente negli adulti, con un picco di incidenza a 30 anni di età. Essa interessa sempre la corteccia surrenale e frequentemente la tiroide (sindrome di Schmidt) e le insule pancreatiche, provocando diabete mellito insulino-dipendente. Sono frequentemente presenti anticorpi contro le ghiandole bersaglio, spe-

Tabella 1 Caratteristiche delle sindromi da deficit polighiandolare di tipo I e II.

Caratteristica	Tipo I	Tipo II
Età all'esordio	Infanzia (picco a 12 anni)	Età adulta (picco a 30 anni)
Tipi HLA	A28, A3	Principalmente B8, DW3, DR3, DR4; altri se ne osservano in malattie specifiche
Rapporto maschi/femmine	1,4/1,0	1,8/1,0
Manifestazioni cliniche		
Morbo di Addison	67%	100%
Malattie tiroidee*	10-11%	69%
Anemia perniciosa	13-15%	< 1%
Diabete mellito	2-4%	52%
Insufficienza gonadica	45%	3,5%
Ipoparatiroidismo	82%	Non osservato
Vitiligine	4%	5-50%
Candidosi mucocutanea cronica	73-78%	Non osservata
Epatite cronica attiva	11-13%	Non osservata
Alopecia	26-32%	Non osservata
Malassorbimento	22-24%	Non osservato
Morbo celiaco e miastenia gravis	Non osservati	Incidenza incerta

*Solitamente tiroidite linfocitaria cronica, ma anche morbo di Graves.

cialmente contro gli enzimi del citocromo P-450 della corteccia surrenale. Tuttavia, il loro ruolo nella patogenesi del danno ghiandolare è poco chiaro. Alcuni pazienti hanno anticorpi stimolanti la tiroide e si presentano inizialmente con segni e sintomi di ipertiroidismo. La distruzione ghiandolare è principalmente un risultato dell'autoimmunità cellulo-mediata, conseguenza di una depressione della funzione delle cellule T suppressor oppure di qualche altro tipo di danno mediato dalle cellule T. Inoltre, è comune la riduzione dell'immunità sistemica mediata dalle cellule T, rivelata da una scarsa risposta ai test cutanei con antigeni standard, come la candidina (dalla *Candida*), la tricofitina (dal *Trichophyton*) e la tubercolina. Una riduzione della reattività si dimostra anche nel 30% circa dei parenti di primo grado con funzione endocrina normale. È stato suggerito che gli specifici tipi HLA caratteristici del tipo II siano associati con una suscettibilità ad alcuni virus che inducono la reazione distruttiva.

Un gruppo ulteriore, il tipo III, si presenta negli adulti e non interessa la corteccia surrenale, ma comprende almeno due delle seguenti condizioni: deficit funzionale tiroideo, diabete tipo 1, anemia perniciosa, vitiligine e alopecia. Poiché la caratteristica distintiva del quadro di tipo III è l'assenza di insufficienza corticosurrenalica, esso potrebbe essere semplicemente un "cestino per i rifiuti" di una malattia combinata che viene convertita in tipo II se si sviluppa insufficienza del corticosurrene. La presentazione clinica dei pazienti con sindromi da deficit polighiandolare è la somma dei quadri clinici dei singoli deficit. Non esiste una sequenza specifica per la comparso delle singole distruzioni ghiandolari. La determinazione dei livelli di anticorpi circolanti diretti contro le ghiandole endocri-

ne o i loro componenti non sembra essere utile, poiché tali anticorpi possono persistere per anni senza che il paziente sviluppi un'insufficienza endocrina. Tuttavia, il rilievo della presenza di anticorpi è di aiuto in alcune situazioni, come per la distinzione di un iposurrenalismo su base autoimmune da un iposurrenalismo tubercolare e per la determinazione della causa di un ipotiroidismo. La presenza di deficit endocrini multipli può essere indicativa di un'insufficienza ipotalamo-ipofisaria. In quasi tutti i casi, i livelli elevati delle tropine ipofisarie dimostreranno la natura periferica del difetto; tuttavia, sono stati riportati anche rari casi di insufficienza ipotalamo-ipofisaria come parte della sindrome di tipo II.

Riguardo al caso della nostra paziente, al momento del primo ricovero in reparto chirurgico presentava sintomi suggestivi di addome acuto, situazione che all'inizio è stata fuorviante in quanto veniva interpretato come sintomo di una patologia intraddominale a cui è stata data indicazione per un intervento chirurgico.

Successivamente la persistenza di tali sintomi e il risultato degli esami (iperglicemia, chetonuria, HbA_{1c}, dolore addominale, calo ponderale) ha fatto rilasciare diagnosi di diabete mellito tipo 1.

In realtà, la situazione era molto più complessa: l'astenia intensa, il colorito della cute, le frequenti ipoglicemie, nonostante il basso fabbisogno insulinico, suggerivano la compresenza di altri deficit endocrini.

Se valutiamo con attenzione la tabella 2, i sintomi che la paziente presentava quando è giunta alla nostra osservazione sono comuni sia al diabete tipo 1 scompensato, in chetoacidosi, sia al morbo di Addison. Tuttavia, la glicemia risultava

Tabella 2 Incidenza percentuale di sintomi e segni nel morbo di Addison.

Debolezza	99
Iperpigmentazione cutanea	98
Perdita di peso	97
Anoressia, nausea, vomito	90
Ipotensione (< 110/70)	87
Iperpigmentazione mucose	82
Dolori addominali	34
“Fame di sale“	22
Diarrea	20

modicamente elevata (140 mg/dl), i chetoni assenti nelle urine, non vi era polipnea (14 atti respiratori/minuto), permettendo di escludere che la sintomatologia lamentata dalla paziente fosse dovuta a chetoacidosi. Le frequenti e gravi ipoglicemie, l'astenia intensa, il colore della cute, l'alterazione degli elettroliti hanno suggerito la diagnosi di iposurrenalismo.

La presenza di morbo di Addison e ipotiroidismo ha determinato una particolare sensibilità alle ipoglicemie. È stato così necessario non solo instaurare un'adeguata terapia sostitutiva per l'ipocorticismismo e l'ipotiroidismo, ma anche modificare la terapia del diabete: è stata sostituita l'insulina regolare con analogo rapido (lyspro), a breve emivita e introdotti spuntini frequenti.

Nel giro di poche settimane la sintomatologia lamentata al momento del ricovero si è quasi normalizzata.

Bibliografia

1. Prinzi A, Cambuli VM, Ghiani M, Cocco S, Strazzera A, Baroni MG et al. *GADA positività in pazienti sardi adulti affetti da sindrome polighiandolare autoimmune*. G It Diabetol Metab 2007; 27:116-7.
2. Majeroni BA, Patel P. *Autoimmune polyglandular syndrome, type II*. Am Fam Physician 2007;75(5):667-70.
3. Betterle C, Lazzarotto F, Presotto F. *Autoimmune polyglandular syndrome type 2: the tip of an iceberg?* Clin Exp Immunol 2004;137(2):225-33.
4. Trencle DL, Morley JE, Handwerger BS. *Polyglandular autoimmune syndromes*. Am J Med 1984;77(1):107-16.
5. Leshin M. *Polyglandular autoimmune syndromes*. Am J Med Sci 1985;290(2):77-88.

Flow-chart diagnostico-terapeutica

Ragazza di 16 anni, ricoverata per dolore addominale, vomito, astenia, ipoglicemie

Anamnesi

Vomito e dolori addominali in ipo- mesogastrio per i quali è stata sottoposta a intervento di appendicectomia e ciste tubarica sx; dopo circa 20 gg diagnosi di diabete tipo 1; a distanza di circa un mese ricovero per astenia intensa, frequenti episodi ipoglicemici, nausea, dolori addominali

Esame obiettivo all'ingresso nella nostra divisione

Buone condizioni generali. Colorito "bronzi-no" della cute e delle gengive; non polipnea; PA 90/50; dolenza addominale diffusa alla palpazione

Esami di laboratorio

Profilo glicemico: prima di colazione, 70 mg/dl, due ore dopo 160 mg/dl, prima di pranzo, 65 mg/dl, dopo due ore, 170 mg/dl, prima di cena, 65 mg/dl, due ore dopo, 130 mg/dl, alle 24:00, 70 mg/dl, alle 3:00 di notte, 45 mg/dl. Chetonuria assente
Gli altri esami evidenziavano: creatininemia 0,9 mg/dl; Na⁺ 132 mEq/L; K⁺ 4,6 mEq/L; HbA_{1c} 5,8%; ritmo del cortisolo (ore 8-20) e a 30' dopo ACTH < 1 mg/dl; cortisoloria 24 h 221 mg/24 h; ACTH 497 pg/ml; PTH 39 pg/ml; aldosterone urinario < 1 mg/L; FT3 3 pg/ml; FT4 7,4 pg/ml; TSH 9,5 mU/L; Ab antiperossidasi tiroidea 798; Ab cellule parietali gastriche positivi
Fenotipo HLA DR 3,4,52,53; DQ 2,7; Ab anti-GAD+

Diagnosi differenziale

Addome acuto
Diabete tipo 1 scompensato
Morbo di Addison-sindrome polighiandolare

Terapia

Terapia sostitutiva dei deficit endocrini
Educazione del paziente alla gestione delle patologie

Follow-up

Progressiva scomparsa della sintomatologia soggettiva e oggettiva
Normalizzazione degli esami ematochimici