

Bologna, 15 maggio 2010



ASSOCIAZIONE MEDICI  
ENDOCRINOLOGI  
PER LA QUALITÀ CLINICA



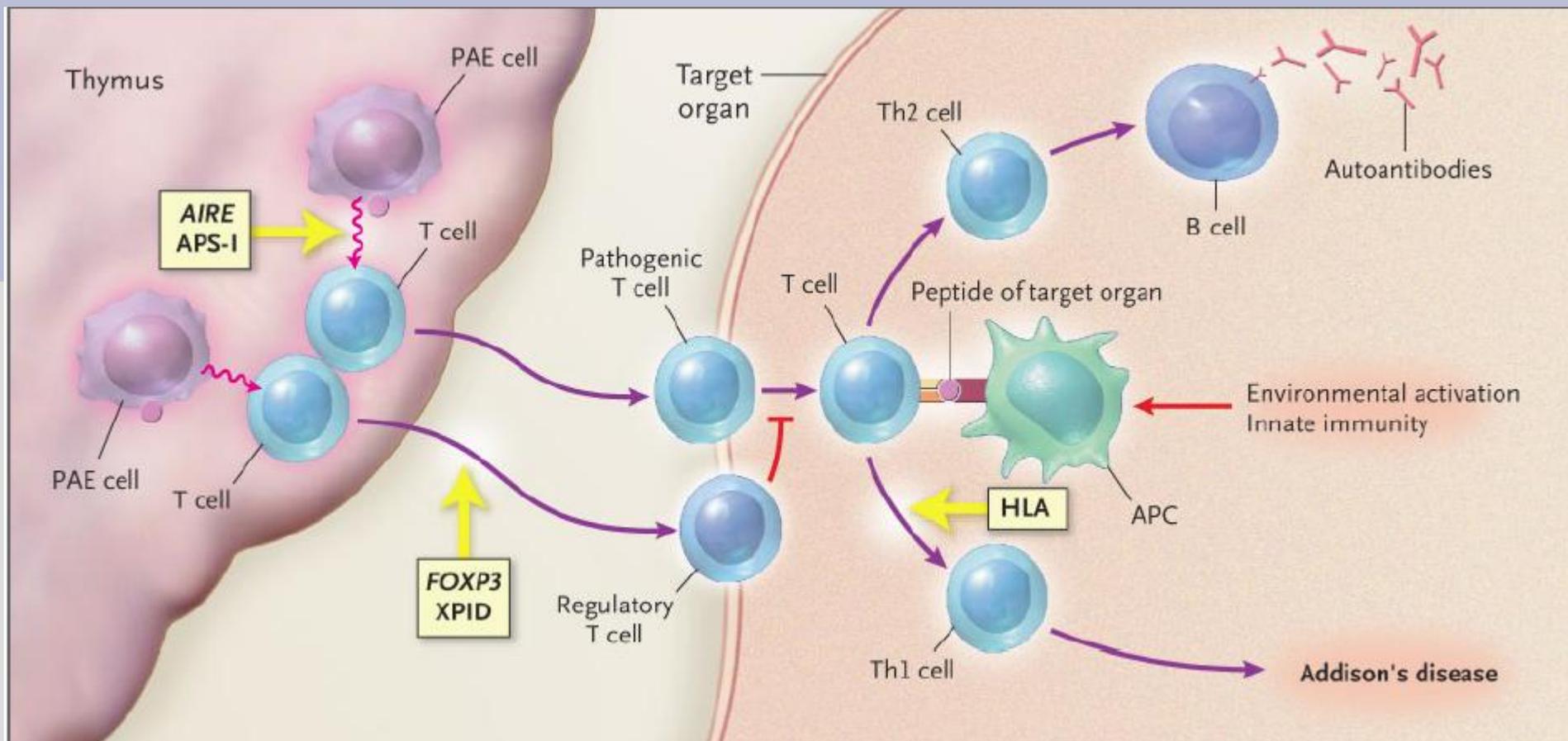
**1° CONVEGNO AME  
EMILIA-ROMAGNA**

# Diabete mellito tipo 1 nell'adolescente e nel giovane adulto: tempi e modalità dello screening per tiroidite autoimmune e altre patologie autoimmuni

Dr.ssa Maria Cristina Cimicchi  
Responsabile Ambulatori Diabetologici  
DCP Distretto di Parma  
AUSL Parma

# Sindromi poliendocrine autoimmuni (APS)

- Insufficienza funzionale di una o più ghiandole endocrine, associata a patologia autoimmune non endocrina
- Disordini monogenici
  - trasmissione autosomica recessiva, mutazione del gene AIRE (APS tipo I)
- Disordini genetici complessi
  - trasmissione poligenica (APS tipo II)
- Patologie variabili comuni o rare
  - Autoimmunità tiroidea e celiachia
  - Addison e miastenia gravis



Esiste un “antigene” condiviso in tessuti diversi?

Esistono molecole o peptidi bersaglio quando il sistema immunitario perde la capacità di riconoscere e tollerare il “self”?

Il polimorfismo genetico influenza specifiche malattie?

Il primo step è la perdita di tolleranza immunologica ad un peptide in una molecola specifica nell’organo bersaglio.

La probabilità di autoaggressione da parte di cellule T è determinata

- nel timo (sito della tolleranza centrale)
- in periferia (sito della tolleranza periferica)

è fortemente influenzata da specifici alleli HLA.

# Sindromi poliendocrine autoimmuni, la storia

- Diabete tipo 1 e Addison, *Ogle 1866*
- Diabete tipo 1 e Anemia perniciosa, *Parkinson 1910*
- Addison e Tiroidite linfocitaria, *Schmidt 1926*
- Addison, Diabete tipo 1 e Graves, *Rowntree e Snell 1931*
- Addison, Diabete tipo 1 e Tiroidite di Hashimoto, *Gowen 1932*
- Definizione e classificazione delle sindromi, *Neufeld, Maclaren e Blizzard 1980*

# Sindromi poliendocrine autoimmuni

---

APS type 1	Chronic candidiasis, chronic hypoparathyroidism, autoimmune AD ( <i>at least two present</i> )
APS type 2	Autoimmune AD + autoimmune thyroid diseases and/or type 1 diabetes mellitus ( <i>AD must always be present</i> )
APS type 3	Thyroid autoimmune diseases + other autoimmune diseases ( <i>excluding autoimmune AD, hypoparathyroidism, chronic candidiasis</i> )
APS type 4	Two or more organ-specific autoimmune diseases ( <i>which do not fall into type 1, 2, or 3</i> )

---

APS 2 = Diabete tipo 1 + altra patologia autoimmune  
nella maggioranza dei casi il diabete precede le altre patologie

Prevalenza 1/ 20.000 e rapporto uomo/donna 1/3.

# Diabete tipo 1

- Tipo 1A immuno-mediato e tipo 1B idiopatico, non autoimmune
- Malattia poligenica ad ereditarietà autosomica e multifattoriale
- Sistema HLA come principale fattore genetico correlato
- Aplotipo HLA-DQ8/DR4 o HLA-DQ2/DR3 nel 90 %
  - 40-50% è doppio eterozigote DR3-DR4.

# Diabete tipo 1

- Suscettibilità genetica associata ad evento ambientale
  - dieta, virus, agenti di natura non infettiva, interferenze ormonali.
- Distruzione progressiva, selettiva ed irreversibile delle  $\beta$ -cellule (insulite).
- Antigeni implicati sono: GAD65, IA-2, ICA ed Ab anti insulina.

# Diabete tipo 1 e.....

## Autoimmunità non limitata alla $\beta$ cellula

- 15 - 30% tireopatia autoimmune
- 5 - 10% gastrite autoimmune e/o anemia perniziosa
- 4 - 9% celiachia
- 0.5% malattia di Addison
- 2 - 10% vitiligo

# Type 1 diabetes and autoimmune polyglandular syndrome: a clinical review

A. Van den Driessche, V. Eenkhoorn, L. Van Gaal, C. De Block\*

**Table 1.** Prevalence of organ-specified autoantibodies and autoimmune diseases

Disease or AB	General population	Type 1 diabetes mellitus	Coeliac disease	Addison's	Hypothyroidism
Type 1 diabetes mellitus anti-islet AB	2-3% 1-3%	xxx 85-90%		12-14%	4%
Coeliac transglutaminase AB	0.5% 0.5-1%	1-8% 8-12%	xxx 99%	5%	4%
Addison's 21-hydroxylase AB	0.005% 0-0.6%	0.5% 0.7-3%		xxx 83-90%	
Hypothyroidism aTPO	5-9% 2-10% in adults 1-4% in children	30% 15-30% in adults 5-22% in children	3-12% 18%	14-21% 23-40%	xxx 47-83%
Graves' TSH receptor AB	0.1-2% ?	6-10% ?		10-20%	
Pernicious anaemia/ autoimmune gastritis PCA	2% for AIG 0.15-1% for PCA 2.5 - 12%	5-10% for AIG 2-4% for PCA 15-25% in adults 10-15% in children		6%	2%

AB = antibody; AIG = autoimmune gastritis; PCA = parietal cell antibodies; T1DM = type 1 diabetes mellitus.

# Tireopatie autoimmuni

## Hashimoto e Graves

- Il 30% dei pz con DMT1 sviluppa tireopatia autoimmune in follow up a lungo termine
- Prevalenza di ipotiroidismo subclinico 13 - 20 % vs 3 - 6% della popolazione non diabetica
  - Evoluzione all'ipotiroidismo dipende da sesso
  - > nelle donne, età, durata del diabete
- Prevalenza di ipertiroidismo subclinico 6 – 10% vs 0.1 – 2% della popolazione non diabetica

**Clin Exp Immunol. 2001;126:236-41**  
**Diabetes Care. 2002;25:1346-50**  
**Diabetes Care. 2003;26:1181-5**

# Tireopatie autoimmuni

## Hashimoto e Graves 2

- Ab anti TPO positivi nel 15 - 30 % degli adulti e nel 5 - 22% dei bambini con DMT1
  - 2 -10% e 1- 4% dei non diabetici
- Positività anticorpale (Ab anti TPO) è predittiva di ipotiroidismo
  - incidenza annuale del 4.3 %
- Livelli di TSH > 5  $\mu$ U/ml probabilità di ipotiroidismo pari a 0.5% anno

Diabetes Care. 2002;25:1346-50  
J Pediatr. 1981;98:350-4  
N Engl J Med. 52.2003;348:2646-55  
Clin Endocrinol. 1995;43:55-68

# Quando lo Screening per tireopatia nel DMT1?

- ADA :
  - TSH alla diagnosi e se sintomi, poi ogni 1 – 2 anni
- JCEM :
  - TSH, FT4, Ab anti TPO alla diagnosi e annualmente
  - Ab anti RTSH se iper subclinico
- Standard Italiani per la cura del DM:
  - TSH, FT4 e Ab antitiroide alla diagnosi e annualmente

# Celiachia

- Ipersensibilità alle prolamine che interessa almeno lo 0.5% della popolazione
- Lesioni dopo ingestione di glutine, regrediscono con dieta gluten free
  - Infiammazione, atrofia dei villi ed iperplasia delle cripte della mucosa del piccolo intestino.
- Sintomi sfumati
  - 90% celiachia subclinica
- o classici con malattia paucisintomatica o conclamata
- Complicanze anche severe:
  - deficit di crescita, anemia e/o osteoporosi da malassorbimento, linfoma o cancro intestinale.

**Endocrine Reviews 23(4):464–483, 2002  
N Engl J Med. 2007;357:1731-43.**

# Diagnosi di celiachia

- Anticorpi anti gliadina,
- Anticorpi anti endomisio,
- Anticorpi anti transglutaminasi
- **GOLD STANDARD** per diagnosi
  - Ig A anti transglutaminasi (Ig G se deficit di IgA)
  - BIOPSIA intestinale

TABLE 1. The sensitivity and specificity of serological tests in the diagnosis of celiac disease

	Sensitivity (%)		Specificity (%)	
	Median	Range	Median	Range
IgA gliadin antibodies	87	31–100	85	82–100
IgA antiendomysial antibodies	93	85–100	100	95–100
IgA antitissue transglutaminase antibodies	95	92–98	95	94–99

# Celiachia e diabete tipo 1

- Rischio 5 -10 volte > della popolazione generale
  - alla diagnosi DMT1 celiachia nel 4.5 % dei soggetti
  - può anticipare la diagnosi di DMT1
  - incidenza aumentata nei soggetti con diabete di lunga durata
- 3-6% forma sub clinica

**Sospettare celiachia se IPOGLICEMIE ricorrenti**

- Il 3.5% dei figli di genitori con diabete tipo 1 sviluppa celiachia

# Quando lo Screening nel DMT 1?

- **a TUTTI i soggetti con DMT 1**
- Diabetes Care
  - alla diagnosi e in caso di sintomi
- ADA
  - alla diagnosi e ogni anno per 8 anni
- Standard Italiani per la cura del DM
  - alla diagnosi e ogni anno per 5 anni poi ogni 3 anni
- ISPAD 2000
  - solo nei bambini con sintomi (affaticamento cronico, ritardo di crescita, dolori addominali e perdita di peso)

# Gastrite Autoimmune

- Associazione di gastrite atrofica e anemia, *Addison 1849*
  - Atrofia della mucosa del corpo e del fundus
  - Ab anti cellule parietali (PCA) nel 60 - 85%
  - Ab anti fattore intrinseco (AIF) nel 30 - 50% dei pazienti.
  - In fase avanzata anemia perniziosa per deficit di B12,  
**10 volte più comune nei DMT1**
  - Carcinoidi gastrici e adenocarcinoma nel 10% dei casi

# Gastrite Autoimmune e DMT1

- Prevalenza generale è rara
  - 2% gastrite e 0.15 - 1% anemia
- ed aumenta con l'età nella popolazione generale
  - 2.5% nella 3<sup>a</sup> decade e 12% nell'8<sup>a</sup>
- 3 – 5 volte maggiore nel DMT1
  - 5 - 10% gastrite e 2 - 4% anemia
- Ab anti PCA
  - nel 10 - 15% dei bambini e nel 15 - 25% degli adulti

**J Clin Endocrinol Metab. 1999;84:4062-7**

**J Clin Endocrinol Metab. 2008;93:363-71**

# Quando lo Screening nel DMT 1?

- Non esistono linee guida definite  
E' suggerito dosaggio di:
  - gastrina, sideremia, vitamina B12
  - Emocromo a intervalli annuali
  - Dosaggio Ab anti PCA alla diagnosi di DMT1 e annualmente per 3 anni quindi ogni 5 anni

soprattutto nel DMT1 con Ab anti GAD e anti TPO
- Gastrosopia se gastrinemia elevata ?

# MORBO di ADDISON

- Distruzione autoimmune della corticale surrenale o patologia ipotalamica e/o ipofisaria
- Prevalenza in Italia di 11.7 per 100,000
- Sintomatologia sfumata e insidiosa
  - affaticabilità, perdita di peso, anoressia, vertigini
  - Iperpotassiemia, iponatriemia, acidosi

**Nei DMT1 IPOGLICEMIA**

# MORBO di ADDISON 2

- DMT1 0.7 - 3% anticorpi anti corticale (Ab anti 21-idrossilasi)
  - 0 to 0.6% nei parenti di primo grado e nei controlli
- Ab più frequenti nelle donne e con ICA positivi
- frequentemente associato con altra endocrinopatia e/o con Tiroidite di Hashimoto (*sindrome di Schmidt*).
- Se Ab anti 21-idrossilasi nel 70% anche autoimmunità tiroidea

**Endocrine Rev. 2002;23(3):327-64**  
**N Eng J Med. 1997;337:202**  
**J Clin Endocrinol Metab.2005;90:128-34**

# Screening Addison e DMT1

- Ab anti 21-idrossilasi alla diagnosi e quindi ogni 2 anni
- Se positivi ACTH, cortisolo basale e PRA (posizione supina)
- Eventuale test di stimolo con corticotropina
- In assenza di sintomi cortisolo basale annualmente

**J Clin Endocrinol Metab.2005;90:128-34.**

# Vitiligo

- Aree circoscritte di depigmentazione determinate dalla perdita di melanociti
- Prevalenza nella popolazione generale circa 0.5%
- Nei soggetti con vitiligo maggior frequenza di tiroidite 30 %, gastrite autoimmune 15 %, e DMT1 10 %.

**N Engl J Med. 2007;356:1216-25**

**N Engl J Med. 2009;360:160-9**

# Take at Home

- Nel DMT1 rischio incrementale di
  - tiroidite autoimmune, celiachia, gastrite autoimmune, vitiligo e Addison.
  - Ab anti tiroide nel 15 - 30%, il 50% evolve a patologia tiroidea
  - gastrite autoimmune nel 5 - 10%
  - anemia perniziosa nel 2.6 - 4%.
  - celiachia nel 4%
  - sindrome di Addison nello 0.5%

**Educare pazienti e familiari a riconoscere segni e sintomi**

**(Addison e celiachia in primis)**

# Take at Home 2

- Alla diagnosi valutare
    - Ab anti TPO, PCA, Ab anti trans glutaminasi e se possibile anti 21-idrossilasi.
  - Valutare annualmente TSH
    - ogni 6 mesi se valori borderline.
  - Alla diagnosi dosare Ab anti transglutaminasi
    - quindi ogni anno per 3 anni, poi ogni 5 anni
    - o ogni volta che ci siano dubbi
- siero conversione tardiva**
- Annualmente emocromo, sideremia, vit B12
    - Se gastrina elevata e Ab positivi considerare l'opportunità di gastroscopia