

SINDROMI AUTOIMMUNI POLIENDOCRINE (APS): QUANDO SOSPETTARLE CLINICAMENTE?

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

La storia naturale delle patologie autoimmuni (endocrine e non) si sviluppa attraverso 3 stadi progressivi:

1. fase potenziale: auto-anticorpi e infiltrazione linfo-plasmacellulare minima/multifocale, con normale funzione dell'organo bersaglio;
2. fase subclinica: auto-anticorpi e infiltrazione linfo-plasmacellulare significativa, con minima alterazione funzionale dell'organo bersaglio;
3. fase clinica: tutte le manifestazioni precedenti più i sintomi specifici.

Inquadramento diagnostico

Poiché le APS possono derivare dalla varia combinazione delle suddette forme, comprese quelle potenziali e subcliniche, il riscontro di tali patologie risulta sempre più frequente con la necessità di **coniugare un efficace inquadramento clinico con l'appropriatezza diagnostica**.

Anche se una patologia autoimmune può associarsi teoricamente a qualsiasi altra, è **necessario evitare ricerche indiscriminate**, attraverso:

1. in primo luogo la valutazione della probabilità statistica di un'associazione;
2. successivamente, la ricerca delle patologie eventualmente associate, utilizzando alcuni elementi clinici essenziali, fra cui:
 - anamnesi familiare;
 - età di comparsa della prima patologia autoimmune;
 - sintomi/segni clinici specifici: valutazione del ciclo mestruale, menopausa precoce, abortività o sterilità, alterazioni dell'alvo, disturbi digestivi, iposecrezione lacrimale, anemia, ipotensione, alterazioni del peso, *vitiligo* o iperpigmentazione, alopecia, artralgie, ecc;
 - alterazioni biochimiche specifiche.

Classificazione

Viene descritta nelle tabelle 1 e 2 e risulta in continuo aggiornamento.

Tabella 1 Composizione clinica APS-1/2/4	
APS-1/APECED (<i>autoimmune-poly-endocrine-candidiasis-ectodermal-dystrophy</i>)	Manifestazioni maggiori: <ul style="list-style-type: none"> • candidosi mucocutanea cronica • ipoparatiroidismo cronico • malattia di Addison Criteri di certezza: <ul style="list-style-type: none"> • 2 patologie maggiori • 1 patologia maggiore se un fratello è affetto da APS-1 • mutazione gene <i>AIRE</i> in omozigosi o eterozigosi combinata
APS-2 o sindrome di Schmidt/Carpenter	Malattia di Addison (100%) + tireopatia autoimmune e/o diabete mellito tipo 1: <ul style="list-style-type: none"> • tiroidite cronica: 73.4% di Graves: 10.8% tiroidite cronica + DM1: 7.7% DM1: 6.2% di Graves + DM1: 1.9%
APS-4	Ogni associazione di malattie autoimmuni non compresa tra le altre



Tabella 2
Composizione clinica APS-3

Tireopatia autoimmune (mixedema, morbo di Graves, oftalmopatia) + almeno uno dei seguenti			
3A	3B	3C	3D
DM1	Gastrite cronica atrofica	Vitiligine	LES/LED
Menopausa precoce	Anemia perniciosa	Alopecia	Artrite reumatoide
Adeno-ipofisite	Celiachia	Orticaria autoimmune	Sclerodermia
Neuro-ipofisite cronica	Malattie infiammatorie croniche intestinali	Miastenia <i>gravis</i>	Connettivite mista
Ipparatiroidismo	Cirrosi biliare primitiva	Dermatomiosite	Artrite sieronegativa
	Epatite autoimmune	S. dell'uomo rigido	M. di Sjogren
	Colangite sclerosante	Sclerosi multipla	S. da anticorpi anti-fosfolipidi
		Anemia, trombocitopenia e leucopenia autoimmune	Vasculiti

Di seguito saranno brevemente descritte le peculiarità di alcune possibili associazioni di comune riscontro o di particolare rilevanza clinica nella pratica endocrinologica.

Diabete mellito tipo 1 (DM1) e celiachia (MC)

La **prevalenza** della MC nei pazienti con DM1 è circa **20 volte maggiore rispetto alla popolazione generale** (1-16%). Nel paziente diabetico la diagnosi di MC è spesso formulata in fase silente o potenziale, ma può anche essere causa di ritardo di crescita, alterazioni puberali, perdita di peso, osteopenia, osteoporosi, anemia o disturbi neurologici. La dieta libera può essere causa di un aumento della frequenza di ipoglicemie, forse per malassorbimento. L'introduzione della dieta aglutinata può determinare un miglior controllo glicometabolico, ma anche un potenziale aumento ponderale per consumo di alimenti a elevato indice glicemico e basso apporto di fibre, proteine e micronutrienti.

Nel paziente con DM1, in particolare se bambino o adolescente, va **sempre effettuato lo screening per MC** alla diagnosi e poi annualmente, almeno per i primi 4 anni e ogni 2 anni per i successivi 6 anni. Sono previsti 2 passaggi, il dosaggio di IgA anti-transglutaminasi (IgA anti-tTg) e, se positivo, la conferma mediante IgA anti-endomisio (EMA):

- in caso di alto titolo di IgA anti-tTg, è indicata subito la biopsia duodenale;
- in caso di basso titolo di IgA anti-tTg ed EMA, è indicato ulteriore dosaggio dopo 3-6 mesi;
- in caso di persistenza di positività anticorpale, anche a basso titolo, è necessaria la biopsia duodenale.

DM1 e gastrite cronica atrofica (GCA)

La prevalenza di anticorpi anti-cellule parietali gastriche è del 3-30% degli adulti e del 5-7.5% nei bambini e adolescenti con DM1. Possibili fattori di rischio per questa associazione sono età più avanzata, sesso femminile e maggiore durata di DM1. È stato descritto un possibile ruolo dell'infezione da *Helicobacter Pylori*.

Negli adolescenti/adulti prevale la gastrite atrofica, mentre nei bambini/adolescenti la forma ipertrofica. Anche se spesso il quadro clinico è asintomatico, possono essere presenti anemia sideropenica da ridotto assorbimento del ferro per riduzione dell'acidità gastrica o anemia perniciosa da alterato assorbimento intestinale di vitamina B12 per deficit di fattore intrinseco.

Vi è consenso sull'indicazione a **screening anticorpale già alla diagnosi di DM1 in presenza di segni specifici** e in pazienti con patologia autoimmune multipla o familiarità per APS. Non è condivisa l'indicazione a **screening anticorpale periodico** in pazienti asintomatici.

In caso di positività anticorpale, è indicato il controllo annuale di emocromo, ferritina, vitamina B12 e gastrinemia, al quale associare EGDS con biopsie multiple se coesiste ipergastrinemia.

DM1 e m. di Addison (AD)

La prevalenza di AD è bassa nei pazienti affetti da DM1 (0.8-1.9%), ma risulta di grande importanza per le ripercussioni cliniche di tale associazione. Al contrario, la prevalenza di DM1 è significativa (10-18%) negli adulti con AD, mentre è rara tale associazione in età pediatrica.

Circa il 70% dei pazienti con DM1 e positività degli anticorpi anti-corteccia surrenalica presenta anche tireopatia autoimmune (ATD).

Nel paziente diabetico gli elementi di sospetto per AD sono prevalentemente clinici, in particolare maggior frequenza di ipoglicemie, astenia, nausea, calo ponderale, ipotensione arteriosa, iperpigmentazione cutanea e mucosa e aumentata sensibilità all'insulina dovuta a livelli di cortisolo ridotti o assenti. Sono rare le crisi addisoniane. Il tempo medio di comparsa del quadro clinico di insufficienza surrenalica è di circa 2-5 anni dal riscontro della positività anticorpale.

Nei pazienti affetti da DM1 non è indicato di routine lo screening per AD, che bisogna eseguire solo in caso di quadro clinico suggestivo o di familiarità di primo grado (ogni 5 anni).

DM1 e ATD

Il 13.4% dei pazienti con DM1 presenta distiroidismo. La prevalenza di tiroidite autoimmune e/o anticorpi anti-tiroide può raggiungere il 48% rispetto al 3-10% della popolazione generale, con maggiore frequenza nel sesso femminile (31.4% di donne affette da DM1). In bambini e adolescenti con DM1 la tiroidite di Hashimoto è la più comune patologia autoimmune.

L'ATD risulta spesso asintomatica; quando è presente distiroidismo, l'80% dei pazienti mostra ipofunzione e il rimanente 20% iperfunzione.

La tireotossicosi aumenta il rischio di chetoacidosi (DKA), per aumentata produzione epatica di glucosio, aumentato assorbimento intestinale dei glucidi, ridotta emivita dell'insulina, aumento dell'insulino-resistenza. I sintomi della tireotossicosi possono essere mascherati dallo scompenso glicometabolico. **È sempre necessario indagare la funzione tiroidea in pazienti diabetici con DKA senza cause evidenti.**

Al contrario, l'**ipotiroidismo aumenta il rischio di ipoglicemia**, per riduzione della produzione epatica di glucosio e dell'espressione dei trasportatori di glucosio sodio-dipendenti dell'orletto a spazzola intestinale, con possibile riduzione dell'assorbimento glucidico. In tale condizione può quindi essere necessario un adeguamento della terapia insulinica.

Alla diagnosi di DM1 è indicato lo *screening* anticorpale e con TSH *reflex*, da ripetere ogni 1-2 anni se negativo, o prima in caso di ipoglicemie ripetute, ritardo di crescita o alterazione del compenso glicometabolico non altrimenti giustificabile.

Nei pazienti con DM1 e oftalmopatia basedowiana (GO), è maggiore la prevalenza della neuropatia ottica distiroidea e peggiore la prognosi per la vulnerabilità del nervo ottico alla pressione endo-orbitaria. La terapia steroidea della GO può causare scompenso glicometabolico, se non adeguatamente bilanciata dalla terapia ipoglicemizante in atto.

Nella tireotossicosi i farmaci anti-tiroidei non sembrano modificare il compenso glicemico. Invece va ricordata la possibile ridotta sensibilità all'ipoglicemia in corso di terapia β -bloccante.

In pazienti diabetici con dislipidemia l'eventuale introduzione di terapia con statine è indicata solo dopo il dosaggio del TSH e la correzione dell'eventuale ipotiroidismo, per prevenire il rischio di miopatia.

ATD e DM1

Il DM1 si manifesta nel 3-8% dei pazienti affetti da ATD e nell'1-5% degli affetti da morbo di Graves. Nei pazienti con ATD senza DM1 manifesto è stata dimostrata la positività dei marcatori di diabete autoimmune: Ab anti-insule pancreatiche (ICA) 1.3-19%, anti-gluttammato decarbossilasi (GAD) 5.1-11%, anti-IA2 tirosin-fosfatasi (IA2) 0.9-4%, anti-insulina (IAA) 3.8-3.9%. Nei pazienti con ATD e positività per gli anticorpi anti-pancreas, il rischio di sviluppare DM1 aumenta con livelli più alti di ICA e storia familiare di DM1 ed è direttamente correlato al numero di marcatori autoimmuni pancreatici positivi.

AD e APS

Considerando le possibili combinazioni di forme cliniche, subcliniche e potenziali, **i pazienti con AD presentano una APS in circa l'88% dei casi**. Nella tabella 1 sono descritte le percentuali con cui si manifestano le componenti di APS-2.

La forma più frequente (circa 65.6% dei casi) risulta APS-2, con un'età media di esordio intorno a 34.6 anni. In presenza di una forma potenziale, l'incidenza di progressione a forme subcliniche/cliniche di APS è stata calcolata in 8%/anno per ATD, 2%/anno per DM1 e GCA, 30%/anno per MC e 2%/anno per insufficienza ovarica precoce (POF).

Nei pazienti affetti da APS-1, la comparsa di AD può essere sospettata, oltre che per il quadro clinico classico, anche in caso di ipercalcemia lieve-moderata improvvisa in un paziente affetto da ipoparatiroidismo cronico (IC) o di ipoglicemia in età pediatrica. L'ipocalcemia (da IC) e l'ipocortisolismo sono, inoltre, possibili cause di disfunzione miocardica associata a cardiomiopatia dilatativa, entrando nella diagnosi differenziale delle forme refrattarie di scompenso cardiaco congestizio in età pediatrica.

Data la frequenza di APS nell'AD, oltre alla sorveglianza clinica per le suddette patologie sono indicati:

- *screening* annuale di TSH, Ab anti-TPO, glicemia, HbA1c, emocromo e vitamina B12;
- in caso di diarrea frequente o episodica, dosaggio di Ab anti-tTg e IgA totali;
- nelle donne in età riproduttiva fornire informazioni sul possibile sviluppo di POF, soprattutto in caso di positività di autoimmunità specifica (Ab anti-cellule steroideo-produttrici e anti-enzimi steroideogenetici).

Bibliografia

1. Guastamacchia E, et al. Associazione Medici Endocrinologi & Associazione Medici Diabetologi. Tireopatie e diabete, raccomandazioni per la pratica clinica. [2014](#).
2. Betterle C, Presotto F. Autoimmune Polyendocrine Syndromes (APS) or Multiple Autoimmune Syndromes (MAS). In: c, vol 9. Elsevier, Amsterdam 2008: 135-48.
3. Fallahi P, et al. The association of other autoimmune diseases in patients with autoimmune thyroiditis: review of the literature and report of a large series of patients. *Autoimmun Rev* [2016, 15: 1125-8](#).
4. Betterle C, et al. Addison's disease: a survey on 633 patients in Padova. *Eur J Endocrinol* [2013, 169: 773-84](#).
5. Checchi S, et al. L-thyroxine requirement in patients with autoimmune hypothyroidism and parietal cell antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* [2008, 93: 465-9](#).
6. Roy A, et al. Prevalence of celiac disease in patients with autoimmune thyroid disease: a meta-analysis. *Thyroid* [2016, 26: 880-90](#).
7. Autori vari. Sindromi polighiandolari autoimmuni. [Endowiki](#).