

Una bambina con frequenti disturbi respiratori...

Sebastiano Squatrito[°], Maria Luisa Arpi^{*}

[°] Dipartimento di Medicina Interna e Medicina Specialistica e Divisione Clinicizzata di Endocrinologia, Ospedale Garibaldi, Università degli Studi di Catania - ^{*} Divisione Clinicizzata di Endocrinologia, Ospedale Garibaldi, Università degli Studi di Catania

Paziente di sesso femminile di 8 anni (e 10/12) di età, viene alla nostra osservazione per riscontro di iperglicemia durante ricovero ospedaliero per episodio di broncopolmonite.

Anamnesi familiare

Genitori non consanguinei.

Madre di 46 anni, obesa e diabetica dall'età di 24 anni in terapia insulinica dalla diagnosi; padre di 50 anni obeso, iperteso e con 2 pregressi infarti del miocardio (IMA) (il primo a 42 anni).

Una sorella di 18 anni affetta da obesità grave, IGT e iperinsulinemia marcata; 2 sorelle decedute alla nascita per cause imprecisate.

Familiarità positiva per diabete mellito (nonna materna e due zii materni con esordio in giovane età e in terapia insulinica, nonno materno e paterno in terapia con ipoglicemizzanti orali).

Anamnesi remota

Nata pretermine (8 mesi e 1/2) con taglio cesareo; peso alla nascita kg 3,450. Allattamento artificiale. Ritardata emissione del meconio.

- Prolasso rettale all'età di 2 mesi.
- Episodi ricorrenti di flogosi delle vie respiratorie dai primi anni di vita
- Da alcuni anni sinusite cronica con riscontro nel corso di visita otorinolaringoiatrica di "poliposi nasale" per cui è stato indicato intervento chirurgico.

Anamnesi prossima

Nel marzo 2004, in seguito a episodio di broncopolmonite, la bambina viene ricoverata presso un reparto di Pediatria e trattata con terapia antibiotica e cortisonica per via orale: al 2° giorno di trattamento, riscontro di iperglicemia (159 mg/dl), glicosuria (+ 4), chetonuria assente, per cui viene sospesa la terapia cortisonica e avviato monitoraggio glicemico giornaliero con controllo di emoglobina glicosilata (HbA_{1c}).

Il profilo glicemico mostrava valori compresi tra 239 e 366 mg/dl con HbA_{1c} pari a 10,7% (v.n. < 6); è stata quindi avviata terapia insulinica s.c. (5 sommin/die), con rapido miglioramento del compenso glicemico, per cui via via è stata ridotta sia la posologia sia il numero delle somministrazioni di insulina. In dimissione: insulina regolare a colazione, pranzo e cena (0,5 U/kg peso).

1° Quesito

Quale ipotesi diagnostica si potrebbe formulare in questa paziente?

1. Diabete mellito tipo 1
2. Diabete monogenico MODY
3. Diabete tipo 2 con esordio in età pediatrica
4. Diabete secondario

1. Il diabete mellito tipo 1 è la forma più comune di diabete con esordio in età pediatrica, rispetto ad altre forme. È caratterizzato da distruzione β-cellulare secondaria a un processo autoimmune, che conduce in genere a deficit insulinico assoluto (evidenziabile da livelli plasmatici bassi o indosabili di C-peptide).

Su una predisposizione genetica (sistema HLA, con linkage ai geni DQA e B, influenzato dai geni DRB) una causa scatenante, principalmente di natura virale, innescava il processo autoimmune di distruzione della massa β-cellulare; in questa fase nell'85-90% dei casi sono evidenziabili i marker immunologici (ICA, IAA, anti-GAD, IA2). Quando circa l'80% della massa pancreatica è ormai distrutta, la patologia diabetica insorge acutamente con i sintomi caratteristici dell'iperglicemia (poliuria, polidipsia, polifagia) e del deficit insulinico (calo ponderale, chetonemia, tachipnea e alito acetone-mico per chetonemia fino al coma chetoacidotico).

2. Il diabete mellito dell'adulto con insorgenza in età giovanile (MODY) è associato a difetti monogenetici

nella funzione β -cellulare per mutazioni genetiche identificate su 3 loci genetici su differenti cromosomi. Sono caratterizzate da alterata secrezione insulinica con minimo o nessun difetto nell'azione insulinica. Queste forme di diabete frequentemente sono caratterizzate da esordio dell'iperglicemia in giovane età (generalmente prima dei 25 anni); sono trasmesse con carattere autosomico dominante, per cui è patognomonico di queste forme il riscontro di diabete in giovane età in 3 generazioni consecutive.

3. Il diabete tipo 2 è dovuto a un difetto della secrezione insulinica (che può progressivamente peggiorare nel tempo) che si instaura su una condizione preesistente di insulino-resistenza. È noto che, negli USA, l'incidenza del diabete tipo 2 nei bambini e negli adolescenti è in aumento, in particolare nelle minoranze etniche. L'aumento di questa patologia sembra essere in relazione alla maggiore incidenza di obesità in età pediatrica. La distinzione tra diabete tipo 1 e tipo 2 nei bambini può essere difficile poiché gli autoantigeni e la chetosi possono essere presenti in soggetti con chiari segni di diabete tipo 2 (obesità, *acanthosis nigricans*). I criteri (1) per la diagnosi di diabete tipo 2 in età pediatrica sono: sovrappeso/obesità, segni di insulino-resistenza (ipertensione arteriosa, *acanthosis nigricans*, dislipidemia, PCOS), familiarità per diabete tipo 2 in parenti di I e II grado.

4. Il diabete secondario in età pediatrica è di riscontro poco frequente: le malattie del pancreas esocrino, come la fibrosi cistica, sono tra le cause responsabili del diabete. Questa patologia viene trasmessa come carattere autosomico recessivo, per cui gli affetti sono omozigoti per 2 alleli mutati al locus FC: il gene alterato codifica una proteina CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) essenziale nel trasporto ionico che regola il passaggio di acqua e cloro in alcune secrezioni dell'organismo, per esempio il sudore, la bile, le secrezioni respiratorie (che sono più ricche di sale e più dense). In Italia l'incidenza di affetti è pari a 1/2.700 nati vivi, e nello stato di portatore di 1/26: la patologia interessa prevalentemente il sistema digestivo e respiratorio sin dall'infanzia, con secrezioni mucose abnormemente vischiose, infezioni respiratorie ricorrenti, insufficienza pancreatica.

Il diabete mellito si associa molto frequentemente alla fibrosi cistica, nel 15-20% dei casi.

La causa principale è il deficit insulinico (specie della I fase della secrezione) associato a gradi variabili di insulino-resistenza (per aumentata secrezione di TNF- α ,

alterazione del trasportatore di glucosio GLUT4 nel muscolo scheletrico) che possono essere peggiorate da terapia steroidea, da infezioni polmonari ricorrenti (2). Una accurata diagnosi differenziale tra le varie forme di diabete fornisce la possibilità di effettuare un corretto intervento terapeutico, il controllo delle patologie associate e lo screening periodico delle complicanze della patologia.

2° Quesito

Quali sono le indagini più appropriate per effettuare una diagnosi differenziale in questa paziente?

1. Misurare C-peptide di base e dopo stimolo con glucagone
2. Dosare ICA, anti-GAD, IA2, IAA
3. Test genetico per le mutazioni conosciute del MODY
4. Test del sudore

L'esame più appropriato per effettuare una diagnosi differenziale sulla patogenesi del diabete con esordio in età pediatrica è senza dubbio il dosaggio degli autoanticorpi. Nell'85-90% delle neodiagnosi di diabete autoimmune, infatti, almeno 1-2 anticorpi sono positivi; mentre la negatività non esclude totalmente la natura autoimmune, la positività generalmente esclude altre forme di diabete. Pertanto, nel sospetto di forme non autoimmuni di diabete come il MODY, è necessario prima escludere la positività degli autoanticorpi e solo successivamente eseguire, se possibile, l'indagine genetica (accessibile solo presso pochi Centri superspecialistici; negativa per le mutazioni in atto sconosciute).

Il dosaggio del C-peptide di base e dopo stimolo con glucagone, oltre all'invasività dell'esame in età pediatrica, è poco utile per l'inquadramento diagnostico del diabete; piuttosto potrebbe fornire un indirizzo terapeutico, sulla base della riserva insulinica pancreatica. A questo proposito, potrebbe essere utile solo il dato di base: il riscontro di livelli $\leq 0,7$ ng/ml in genere è indice di insulino-dipendenza.

Il test del sudore (che misura la concentrazione di cloro), nel sospetto di diabete nell'ambito di fibrosi cistica, è indicato nel caso pervenuto alla nostra osservazione per gli episodi ricorrenti di broncopatia fin dai primi mesi di vita.

Durante i successivi controlli ambulatoriali, in occasione di un ulteriore episodio di bronchite, la paziente ha effettuato i seguenti esami:

- esami di routine risultati nella norma
- dosaggio ICA, anti-GAD, IA2, IAA risultati negativi
- n° 3 test del sudore debolmente positivi
- TC torace: diffuso ispessimento reticolo nodulare dell'interstizio con aspetto a vetro smerigliato, quadro più marcato nel segmento posteriore del lobo polmonare superiore di sinistra e in parte al lobo medio ove assume aspetto di alveoli pieni che conflueno tra di loro determinano una sfumata area di addensamento parenchimale
- esame dell'escreato: positività per *Pseudomonas aeruginosa*
- esame chimico-fisico delle feci: positivo (++) grassi
- test di Mantoux: negativo
- ecografia addome: fegato lievemente debordante a ecostruttura iperecogena, nella norma per il resto.

3° Quesito

Alla luce di questi risultati quale ipotesi diagnostica vi sembra più probabile?

1. Diabete mellito tipo 1 con broncopatia
2. Broncopatia in diabete mellito tipo 2/MODY
3. Broncopatia da fibrosi cistica associata a diabete mellito

La negatività della prova di Mantoux, esclude la natura tubercolare della broncopatia ricorrente.

Molti dati sono a favore dell'ipotesi diagnostica della fibrosi cistica, perchè si associano frequentemente a questa patologia:

- la ritardata emissione del meconio dopo la nascita (riscontrabile nel 15-20%), il prolasso rettale (nel 20%) all'età di 2 mesi, sono frequentemente associati alla fibrosi cistica
- il dato anamnestico di episodi ricorrenti di flogosi delle vie respiratorie e di broncopatia ricorrente fin dai primi anni di vita (presente nel 50% dei casi)
- la diagnosi di sinusite cronica e riscontro durante visita ORL di poliposi nasale, determinate dalle ricorrenti infezioni delle vie respiratorie superiori
- il riscontro di *Pseudomonas aeruginosa* all'esame dell'escreato, germe patogeno più frequentemente isolato nel tratto respiratorio, con il progredire della fibrosi cistica (*Staphylococcus aureus*, negli stadi più precoci)
- il riscontro di grassi all'esame chimico-fisico delle feci evidenzia un'insufficienza pancreatica (positiva nell'85-90% degli affetti).

Infine, la positività, seppur debole a ripetuti test del

sudore, rende molto probabile la diagnosi di fibrosi cistica e quindi la natura secondaria del diabete.

Alla luce dei risultati compatibili con fibrosi cistica, per confermare il sospetto diagnostico è stato effettuato:

- esame molecolare che ha evidenziato la mutazione del gene responsabile: allele A, mutazione N 1303 K; allele B, mutazione N 1303 K.

La paziente dunque è risultata affetta da fibrosi cistica in stato di omozigosi per una delle mutazioni conosciute (fino ad oggi un migliaio), classificate in VI classi sulla base del meccanismo che determina la patologia. Questa mutazione, più diffusa nell'Italia Centro-Meridionale, appartiene alla II classe di difetti, e porta alla formazione della proteina CFTR alterata, per cui viene prematuramente degradata (3).

4° Quesito

Oltre alla terapia specifica per la fibrosi cistica, qual è la terapia più appropriata per il diabete?

1. Dieta alimentare
2. Ipoglicemizzanti orali
3. Terapia insulinica

Non c'è indicazione specifica per la terapia di scelta nel diabete secondario a fibrosi cistica. Linee guida sul trattamento sono state indicate da varie Consensus (4, 5).

Nella patogenesi della fibrosi cistica viene riconosciuta una duplice patogenesi del diabete: a) deficit insulinico, per diminuzione della I fase di secrezione; b) insulino-resistenza, per aumentata produzione di TNF- α , alterazione del trasportatore di glucosio GLUT4 nel muscolo scheletrico, peggiorata da infezioni ricorrenti ed eventuale terapia cortisonica.

La terapia può essere necessaria per un breve periodo, in caso di iperglicemia, in occasione degli episodi di flogosi polmonare o necessità di terapia cortisonica.

Se è presente iperglicemia cronica, dopo aver effettuato la diagnosi di diabete, sono indicati i seguenti interventi: alimentazione controllata e terapia farmacologica.

La dieta alimentare è di difficile gestione: da una parte è necessario fornire un maggiore apporto di calorie (dal 30 al 50% in più dei fabbisogni dietetici giornalieri raccomandati), grassi e vitamine (per evitare il malassorbimento dovuto alla malattia) e, dall'altra, evitare aumento ponderale eccessivo, iperglicemia, dislipidemia e conseguente scompenso glicometabolico.

La paziente presentava all'esordio del diabete:

- h 124,1 cm, peso 22 kg, BMI 14,3 (tra 10° e 25° percentile, normale)

- dieta ipercalorica 2.200 cal/die (in associazione ad enzimi pancreatici, complesso plurivitaminico).

Successivamente progressivo incremento ponderale (circa 13 kg) con conseguente peggioramento del compenso glicemico.

Al controllo dopo 11 mesi:

- h 133 cm, peso 36,5 kg, BMI 20,6 (85°percentile, sovrappeso)
- HbA1c 8,8%.

Pertanto, la dieta è stata ridotta a 1800 cal/die, ed è stata consigliata regolare attività fisica giornaliera. Al successivo controllo dopo 3 mesi, riduzione ponderale di 4 kg e miglioramento del compenso glicemico:

- h 134 cm, peso 33 kg, BMI 18,4 (75° percentile, normale)
- HbA1c 7,5%.

Gli ipoglicemizzanti orali secretagoghi possono essere utilizzati nel diabete con fibrosi cistica: in età pediatrica, però, non sono consigliati perché poco studiati.

Per cui la terapia insulinica è quella di scelta, specie in età pediatrica.

La paziente inizialmente presentava una riserva insulinica pancreatica discreta (C-peptide base 1,1 - 6° min 3,0 ng/ml) per cui ha praticato alimentazione controllata e basse dosi di insulina regolare a pranzo e cena.

Per il successivo incremento ponderale con scompenso glicometabolico e la riduzione della riserva insulinica pancreatica (C-peptide base 0,4 - 6° min 0,8 ng/ml), è stata aumentata la terapia insulinica a 4 sommin/die (analogo rapido ai 3 pasti + glargine a cena).

5° Quesito

Quali sono gli obiettivi di salute della paziente?

1. Ottimizzazione del compenso glicometabolico
2. Controllo complicanze croniche del diabete
3. Regolare attività fisica e regolare alimentazione
4. Valutazione crescita (staturò-ponderale) e sviluppo puberale
5. Valutazione complicanze della fibrosi cistica (fegato, polmoni...)

1. Il controllo metabolico deve essere ottimizzato principalmente per evitare l'insorgenza delle complicanze croniche del diabete, in considerazione anche dello stato puberale che può anticipare l'esordio delle complicanze. Inoltre, il buon compenso glicemico può essere determinante nei pazienti con fibrosi cistica, visto che la coesistenza del diabete peggiora la sopravvivenza (6):

infatti, la sopravvivenza a 40 anni in assenza di diabete mellito è circa del 65%, in presenza intorno al 25%. Gli obiettivi del compenso glicemico, considerata l'età della paziente secondo le indicazioni dell'ADA (5) sono:

- HbA1c < 7%
- glicemia pre-prandiale 90-130 mg/dl
- prima di coricarsi/durante la notte 90-150 mg/dl.

2. Le complicanze croniche del diabete da controllate nell'età infantile con screening annuale, sono principalmente quelle microangiopatiche (retinopatia, nefropatia). È inoltre raccomandato il controllo della dislipidemia e dell'ipertensione arteriosa, soprattutto nel caso di storia familiare positiva.

3. La presenza del diabete mellito nel paziente con fibrosi cistica, rende necessaria un'attenta gestione della dieta che, abitualmente è ipercalorica (30-50% in più del fabbisogno dietetico giornaliero raccomandato), iperlipidica e iperglicidica (per evitare la malnutrizione caratteristica della fibrosi cistica): l'aumento dell'esercizio fisico e una corretta alimentazione, finalizzati al controllo del peso, sono necessari per evitare l'eccesso ponderale controindicato nel diabete mellito, come nel caso della nostra paziente che oltre al sovrappeso presenta familiarità per obesità.

4. Lo sviluppo staturo-puberale deve essere monitorato per la coesistenza di 2 fattori che possono influire negativamente: la malnutrizione e lo scompenso glicometabolico. Infatti, è riportato (7) che pazienti con fibrosi cistica mostrano ritardo di crescita e della pubertà, correlati alla malnutrizione e alla progressiva compromissione polmonare.

La paziente ha presentato velocità di crescita, valutata ogni 3 mesi, curva di crescita e sviluppo puberale adeguati per la sua età.

5. Gli organi colpiti dalla fibrosi cistica, oltre al pancreas e al polmone, sono il fegato (3%) e l'intestino, con pancreatiti ricorrenti fino all'insufficienza pancreatica, occlusioni intestinali e insufficienza respiratoria, che rappresenta la causa principale di morte.

Il controllo delle complicanze della fibrosi cistica pertanto comprende la valutazione periodica di:

- funzionalità epatica e polmonare (per evidenziare ipossiemia e riduzione della capacità vitale)
- dopo 18 anni di età, screening con densitometria ossea per valutare il rischio di osteoporosi, per deficit di vitamina D
- valutazione del tratto gastroenterico.