

Una celiachia in età avanzata

Sebastiano Squatrito

Dipartimento di Medicina Interna e Medicina Specialistica e Divisione Clinicizzata di Endocrinologia, Ospedale Garibaldi, Università degli Studi di Catania

Viene alla nostra osservazione una paziente di 56 anni alla quale il medico curante ha riscontrato una glicemia a digiuno pari a 119 mg/dL e prescritto terapia dietetica che la paziente ha eseguito in maniera irregolare.

Anamnesi fisiologica

Menarca a 12 anni, cicli mestruali regolari, menopausa a 50 anni. Non fuma e non beve alcolici.

Anamnesi familiare

- Padre affetto da diabete mellito tipo 2 insorto in età adulta, trattato con ipoglicemizzanti orali, deceduto all'età di 83 anni per IMA;
- Madre di 83 anni ipertesa, pregresso IMA all'età di 78 anni;
- Un fratello deceduto a 12 anni per leucemia linfatica acuta.

Nega familiarità per dislipidemia, tireopatie ed altre patologie endocrino-metaboliche.

Anamnesi patologica remota

All'età di 51 anni, in seguito alla comparsa di lesioni cutanee (verosimilmente ponfi) diffuse al volto, al tronco e alle gambe, consulta un dermatologo che prescrive una serie di valutazioni allergologiche e la ricerca di diversi anticorpi autoimmuni: ANA (Anticorpi Anti Nucleo), AMA (Anticorpi Anti Mitocondrio), ASMA (Anticorpi Anti Muscolo Liscio), ENA (Antigeni Nucleari Estraibili), tTGA (Anticorpi Anti Trans-glutaminasi Tissutale), con riscontro di positività per tTGA-IgA (62,3 U/mL, v.n. <15) e tTGA-IgG (74,8 U/mL, v.n. >15).

A seguito di questi dati, viene eseguita una esofago-gastro-duodenoscopia (EGDS) con prelievo bioptico in corrispondenza della II porzione duodenale che mette in evidenza un'atrofia parziale dei villi, un'iperplasia

delle cripte con incremento focale di infiltrati linfocitari intraepiteliali e un moderato aumento degli infiltrati nella lamina propria.

Alla luce di questi risultati, viene posta diagnosi di celiachia e prescritta dieta priva di glutine.

1° Quesito

Quali sono i sintomi tipici della celiachia nell'adulto?

Non esistono sintomi tipici della celiachia. La maggior parte delle persone affette ha problemi generici, come una diarrea intermittente, dolori addominali o può anche non manifestare alcun problema gastroenterinale. I sintomi della celiachia possono simulare quelli di altre malattie, come colon irritabile, ulcere gastriche, anemia, patologie della pelle o disturbi nervosi. Nella forma dell'adulto la malattia può manifestarsi, senza alcun precedente anamnestico, tra il terzo ed il sesto decennio di vita, con massima incidenza nel quarto (età media della diagnosi 36 anni). La maggior parte dei casi dell'adulto si manifesta in forma paucisintomatica dal punto di vista gastroenterologico (celiachia silente) o con sintomatologia unicamente o prevalentemente extraintestinale (celiachia atipica). Negli anni passati il 90% dei pazienti veniva diagnosticato in base alla presenza di diarrea e calo ponderale (oggi poco più della metà dei pazienti diagnosticati si presenta con questi sintomi). Sono frequenti il meteorismo e i dolori addominali, spesso transitori e periodici, attribuiti genericamente a colon irritabile. Edemi, crampi muscolari, deficit idroelettrolitici e vitaminici si riscontrano sempre più raramente. Maggiore attenzione dovrebbe essere posta, invece, ad anemia e osteoporosi (dovuta al malassorbimento del calcio); entrambe possono essere l'unica espressione

clinica della sottostante enteropatia, pur in presenza di un alvo regolare e di uno stato nutrizionale normale. Oggi il 5% delle anemie croniche ferro-carenziali può nascondere una malattia celiaca che va quindi sospettata in assenza di polimenorrea o emorragia cronica digestiva. Altre possibili spie di malattia possono essere la menopausa precoce e la poliabortività (per malassorbimento di nutrienti come l'acido folico). Ulteriori segnali da non sottovalutare sono le alterazioni criptogenetiche delle transaminasi (il 10% è dovuto a celiachia), la stomatite aftosa ricorrente e varie alterazioni dermatologiche, quali fragilità degli annessi, alopecia, iperpigmentazione e dermatite erpetiforme, una dermopatia bollosa legata alla deposizione di immunocomplessi che risponde alla dieta priva di glutine.

2° Quesito

Nel caso si sospetti una celiachia, quali altri esami si devono praticare?

Le analisi del sangue permettono di individuare se vi sono gli anticorpi antigliadina (AGA) – segno che l'individuo ha un sistema immunitario programmato per attaccare il glutine – e gli anticorpi antiendomio (EMA), indice che il sistema immunitario è già attivato per danneggiare la stessa mucosa intestinale (in quanto l'endomio è un costituente dei tessuti).

Nella fase florida della malattia questi anticorpi sono presenti nell'organismo in grandi quantità mentre, dopo l'avvio della dieta senza glutine, tendono a normalizzarsi nell'arco di alcuni mesi. La positività di questi test rende molto probabile la presenza di celiachia; tuttavia una diagnosi definitiva è possibile solo effettuando una biopsia intestinale che permette di rilevare lo stato di atrofia dei villi intestinali.

Un anno dopo, all'età di 52 anni, esegue un controllo morfofunzionale della tiroide:

- Ecografia tiroidea: pattern ecografico suggestivo per tiroidite cronica
- Dosaggio degli ormoni tiroidei: FT₃ = 1,7 pg/mL (v.n. 1,8-4,7), FT₄ = 0,8 ng/dL (v.n. 0,7-1,7), TSH = 6,8 μU/mL (v.n. 0,2-5,0), Anticorpi Anti Microsomi (AAM) = 1928 UI/mL (v.n. <10), Anticorpi Anti-tireoglobulina (AAT) = 225 UI/mL (v.n. <29).

Alla luce di questi risultati, la paziente inizia terapia con L-Tiroxina (75 μg/die).

3° Quesito

Esiste una correlazione tra celiachia e tireopatia?

È stato dimostrato che nei pazienti con celiachia le tireopatie autoimmuni nella forma clinica sono presenti con aumentata frequenza (ipotiroidismo tra 0 e 5,8%, ipertiroidismo tra 0,1 e 5,2%). Se nei pazienti con celiachia si prendono in considerazione le tireopatie autoimmuni sia cliniche sia subcliniche, il 14-48% dei pazienti ne risulta affetto. Nei pazienti con tireopatia autoimmune la celiachia, nelle sue forme cliniche o silenti e latenti, è presente fino al 5% dei casi.

1° Controllo

Al momento della prima osservazione la paziente presenta: peso 64,5 Kg, altezza 164 cm, BMI 24, circonferenza vita 82 cm, P.A. 120/80 mmHg.

Esami di laboratorio

TSH 2.86 μU/mL, (in terapia con L-Tiroxina 75 μg/die)
 AGA ed Anticorpi anti-endomio: negativi
 Anticorpi Anti Microsomi (AAM): 2000 UI/mL (v.n. <10)
 Anticorpi Anti-tireoglobulina (AAT): 250 UI/mL (v.n. <29)

Ecografia tiroidea

Parenchima diffusamente e notevolmente disomogeneo, come da tiroidite cronica autoimmune. La paziente fornisce anche alcune curve glicemiche eseguite in corso di terapia dietetica.

Glicemie medie (mg/dL) (in corso di terapia dietetica)

Prima di colazione	113
Dopo colazione	143
Prima di pranzo	113
Dopo pranzo	80
Prima di cena	91
Dopo cena	125

Sulla base di questi risultati, viene riconfermata la terapia dietetica e programmato un nuovo controllo a distanza di 4 mesi.

4° Quesito

Alla luce dei dati anamnestici e dei rilievi di laboratorio, l'intervento attuato può considerarsi corretto?

La nostra paziente presenta due patologie (celiachia e tiroidite) che riconoscono una patogenesi autoimmuni-

taria. I pazienti ai quali vengono diagnosticati disordini multipli autoimmunitari presentano un rischio molto elevato (30–50 volte rispetto alla popolazione generale) che possano manifestarsi altre patologie autoimmunitarie e, anche se non tutti i pazienti presentano disordini endocrini multipli, queste condizioni vengono classificate come “Sindromi Poliendocrine Autoimmuni” (PAS). Alcune delle patologie che caratterizzano queste sindromi sono comuni (celiachia, tiroiditi autoimmuni), altre sono più rare (morbo di Addison, miastenia grave). Alcune di queste condizioni sono asintomatiche (celiachia), altre sono sintomatiche ma vengono diagnosticate dopo diversi anni di malattia (Addison, anemia perniziosa) e altre ancora si manifestano in maniera eclatante al momento della diagnosi. Tra queste va considerato il diabete che, quando associato ad altre patologie autoimmunitarie, va inquadrato come diabete immunomediato o diabete tipo 1 o insulino-dipendente. È opportuno, quindi, che in questa paziente venga valutata la riserva funzionale β -cellulare (la perdita della prima fase di secrezione dell'insulina durante test da carico endovena di glucosio di solito precede la comparsa del diabete manifesto) per decidere quale trattamento effettuare. Occorre anche procedere allo screening per una diagnosi precoce delle altre possibili patologie associate.

2° Controllo

La paziente, come prescritto, ritorna a distanza di 4 mesi. Il peso è 57,5 Kg, il BMI 21,4, la circonferenza vita 82 cm, la P.A. 120/70 mmHg.

Glicemie medie (mg/dL) (in corso di terapia dietetica)

Prima di colazione	206
Dopo colazione	234
Prima di pranzo	157
Dopo pranzo	228
Prima di cena	213
Dopo cena	220
HbA _{1c}	9,6%

Viene eseguito un test al glucagone che evidenzia:

- C-peptide basale 0,5 ng/mL
- dopo 6' dalla somministrazione di 1 mg di glucagone <0,5 ng/mL

Il test indica un deficit completo della funzione residua β -cellulare.

- ICA (*Islet Cell Antibodies*) e anti GAD (*Glutamic Acid Decarboxylase*): positivi

Alla paziente viene prescritta terapia insulinica (analogo rapido a colazione, pranzo e cena ed analogo basale bed-time).

5° Quesito

In quale forma di Sindrome Poliendocrina Autoimmune si può inquadrare la paziente?

Esistono 3 principali forme di Sindrome Poliendocrina Autoimmune (Tabella 1).

Tipo 1 o S. di Whitaker o APECED (Autoimmune Polyendocrinopathy Candidiasis-Ectodermal): è una forma rara con una aumentata prevalenza in certe popolazioni (in Italia è più frequente tra gli abitanti della Sardegna). Di solito insorge durante l'infanzia e si manifesta con frequenti infezioni da Candida, ma spesso è diagnosticata più avanti negli anni quando compaiono l'ipocalcemia dovuta all'ipoparatiroidismo o il morbo di Addison. È causata dalla mutazione a carico di un gene immuno-soppressore (AIRE: *Autoimmune Regulator*). La mutazione di tale gene si accompagna a diverse patologie autoimmunitarie.

Tipo 2 o S. di Schmidt: è molto più frequente del tipo 1 e più varia nelle sue manifestazioni. La patologia è geneticamente complessa e si può manifestare in genitori, fratelli e figli che presentano diverse patologie autoimmunitarie. Quando una patologia rara come il morbo di Addison compare spontaneamente, si ha una elevata probabilità che altre patologie dello stesso gruppo si svilupperanno. Per patologie autoimmunitarie più frequenti, come l'ipotiroidismo, se isolato, lo sviluppo di altre patologie endocrine è più raro. In presenza di diabete tipo 1 o celiachia la possibilità di altre patologie autoimmunitarie è elevata e spesso queste ulteriori patologie si manifestano andando avanti negli anni.

Tipo 3: è la forma più frequente e fa riferimento alla presenza di una patologia tiroidea autoimmunitaria associata a un'altra patologia autoimmunitaria che non sia il diabete o il morbo di Addison.

Tornando alla nostra paziente, sulla base delle patologie già manifeste, si può pensare ad una Sindrome Poliendocrina tipo 2.

I pazienti con questa forma e i loro familiari devono essere monitorati annualmente per lo sviluppo delle altre patologie. In particolare, la paziente è ad alto rischio per lo sviluppo del morbo di Addison, presente nelle stragrande maggioranza delle Sindromi tipo 2.

Tabella 1 **Principali forme di Sindrome Poliendocrina Autoimmune**

	Tipo 1	Tipo 2	Tipo 3
Principali endocrinopatie	Ipoparatiroidismo (82%) M. di Addison (67%) Diabete tipo 1 (52%)	M. di Addison (100%) Tireopatia (69%)	Tireopatia (100%) Diabete tipo 1 (8%)
Altre endocrinopatie associate	Ipogonadismo (14–70%) Tireopatia (15%) Diabete tipo 1 (14%)	Ipogonadismo (5%)	---
Immunopatie non endocrine associate	Candidosi (79–90%) Alopecia (32%) Epatite autoimmune (12%) Vitiligine (9%) Celiachia (rara)	Vitiligine (5%) Anemia perniziosa (1%) Miastenia Gravis (1–5%) Celiachia (2–3%)	Alopecia (2%) Anemia perniziosa (2%) Vitiligine (7%) Gastrite atrofica (15%)
Età di insorgenza	Infanzia/adolescenza	Età adulta	Variabile
Sesso F/M	1,4/1	1,8/1	

6° Quesito

Quali sono gli esami più idonei per fare lo screening per il morbo di Addison?

La perdita della funzione corticosurrenalica si verifica lentamente via via che il paziente progredisce verso il morbo di Addison. Nella prima fase il genotipo HLA del paziente gioca un ruolo chiave nella predisposizione e nello sviluppo della sindrome autoimmune. Nella seconda fase intervengono degli eventi non ancora noti che sviluppano l'autoimmunità contro il surrene. Nella terza fase, presintomatica, il riscontro di anticorpi contro la 21-idrossilasi predice lo sviluppo della malattia. Nella quarta fase, infine, si manifesta la malattia. Un aumento dei livelli plasmatici della renina ed una riduzione dei livelli di aldosterone rappresentano le prime alterazioni metaboliche, seguite dalla riduzione dei livelli di cortisolo dopo stimolo con corticotropina e successivamente dalla riduzione dei livelli basali di cortisolo (<3 µg/dL).

La nostra paziente presentava: renina 3,2 pg/mL (v.n. 1,8–59,4 pg/mL), aldosterone 44 pg/mL (v.n. 38,1–313,1 pg/mL), Ab anti-21-idrossilasi negativi.

Anche se gli anticorpi contro la 21-idrossilasi risultano negativi, ogni anno vanno ripetuti il cortisolo dopo stimolo con ACTH e la reninemia.

Un programma di screening diagnostico completo delle Sindromi Poliendocrine Autoimmuni prevede:

Screening funzionale

- TSH, cortisolo basale, glicemia a digiuno, estradiolo, testosterone, LH, FSH
- Na, K, Ca, emocromo
- Test con 1 µg di ACTH

Screening sierologico: autoanticorpi

- GADA, IAA, ICA: diabete tipo 1
- TPO, Tg: tiroidite di Hashimoto
- Anticorpi contro il recettore del TSH: morbo di Basedow
- 21-idrossilasi: morbo di Addison
- AGA: celiachia
- Tiroxina idrossilasi: vitiligine
- Screening genetico
- Analisi molecolare del gene AIRE: PSA 1
- HLA DR3-DR4: PAS 2

3° Controllo

Peso 66 Kg, BMI 24,5, circonferenza vita 86 cm, P.A. 120/80 mmHg

HbA_{1c}: 7,2%

Glicemie medie (mg/dL)

Prima di colazione 257

Dopo colazione	224
Prima di pranzo	141
Dopo pranzo	193
Prima di cena	254
Dopo cena	249

TSH: 0,2 μ U/mL, FT₄: 29 pg/mL, FT₃: 4.5 ng/dL (in terapia con L-T₄ 100 μ g/die)

ECG, doppler tronchi sovraortici (TSA) e arti inferiori (AAII), *fundus* e microalbuminuria: nella norma.

Alla luce di questi dati, viene corretta la terapia insulinica e ridotta la dose di L-Tiroxina.

4° Controllo

Peso 66 Kg, BMI 24,5, circonferenza vita 86 cm, P.A. 120/80 mmHg

HbA_{1c}: 6,4%

Glicemie medie (mg/dL)

Prima di colazione	144
Dopo colazione	82
Prima di pranzo	91
Dopo pranzo	91
Prima di cena	85
Dopo cena	86

TSH: 0.73 μ U/mL (in terapia con L-T₄ 75 μ g/die)

Conclusioni

Le Sindromi Poliendocrine Autoimmuni includono disordini genetici complessi nei quali le diverse patologie che ne fanno parte sono molto variabili. Alcune di queste sono frequenti, mentre altre sono rare. Alcune sono di solito asintomatiche, altre diventano sintomatiche dopo diversi anni di malattia, altre ancora nel momento in cui si manifestano si presentano in maniera già avanzata. Nel caso quindi in un paziente si riscontrino patologie autoimmuni multiple, dobbiamo sempre sospettare una specifica sindrome genetica complessa a rischio elevato di comparsa di altre patologie che devono essere precocemente identificate e trattate.

Lettere consigliate

1. Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune Polyendocrine Syndromes. *N Engl J Med* 350: 2060-2079, 2004.
2. Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocr. Rev* 23: 579, 2002.

