

a cura di Francesco Dotta¹, Anna Solini²

¹U.O.C. Diabetologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Università degli Studi di Siena; ²Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Pisa

Un caso di diabete di tipo 1 associato a Stiff-person syndrome (SPS) e a tiroidite cronica autoimmune

Laura Nigi, Valentina Belardini, Giulia Busonero, Caterina Formichi, Silvia Memmo, Francesco Dotta

U.O.C. Diabetologia e U.O.C. Endocrinologia, Università degli Studi di Siena

È giunta alla nostra osservazione una donna di 41 anni per un inquadramento diagnostico-terapeutico in merito al riscontro di una glicemia a digiuno di 263 mg/dl, in occasione di esami ematochimici di routine. La paziente è affetta da circa 5 anni da ipertensione arteriosa (in terapia con valsartan ed idroclorotiazide) e tre anni fa veniva posta diagnosi di Stiff-person syndrome (SPS), in seguito ad accertamenti eseguiti presso lo specialista neurologo, per la comparsa di rigidità muscolare progressiva a livello del tronco e delle anche, associata a spasmi muscolari dolorosi. Un anno fa circa, veniva infine diagnosticata una tiroidite cronica autoimmune, in attuale eutiroidismo.

Gli esami ematochimici eseguiti in occasione della visita confermarono la presenza di iperglicemia (278 mg/dl), associata ad un valore di emoglobina glicata di 9,8% e alla presenza di chetoni urinari. La paziente riferiva inoltre poliuria e polidipsia, in assenza di altri sintomi. Veniva effettuato il dosaggio degli anticorpi anti decarbossilasi dell'acido glutammico (GADA) e anti tirosino fosfatasi IA-2 (IA-2A), risultati entrambi positivi (19 UI/ml e 35 U/ml, rispettivamente).

Cos'è la Stiff-person syndrome?

CLINICA E PATOGENESI

La "Stiff-person syndrome" (SPS, sindrome della persona rigida) è una rara malattia neurologica a patogenesi autoimmune, caratterizzata essenzialmente da rigidità fluttuante a livello del tronco e degli arti, spasmi muscolari dolorosi e sviluppo di disturbi psichiatrici. L'incidenza è di 1:1.000.000, con maggior frequenza intorno alla

quinta decade di vita; colpisce entrambi i sessi, con un rapporto femmine/maschi di 2:1, senza differenze tra le varie etnie. La sintomatologia si sviluppa nel corso di mesi o anni. La rigidità, dovuta alla contemporanea contrazione di muscoli agonisti e antagonisti, riguarda soprattutto i muscoli prossimali, paraspinali e addominali, per poi estendersi ai muscoli prossimali degli arti e può comportare la comparsa d'iperlordosi. Rigidità e spasmi dolorosi determinano nel tempo impossibilità a camminare e a svolgere le normali attività quotidiane in circa il 65% dei pazienti. È infine molto frequente il riscontro di ansia, fobie e depressione (che talvolta rendono difficile la diagnosi), e la presenza di un'eccessiva risposta allo stress con comparsa di spasmi prolungati e dolorosi in caso di rumori improvvisi o spaventi. Tale quadro clinico, legato ad una possibile alterazione dei meccanismi neuronali di controllo e di inibizione, ha fin da subito fatto supporre un possibile ruolo patogenetico del sistema GABAergico. In effetti, nei pazienti affetti da SPS è stata documentata una riduzione dei livelli di GABA sia nel liquido cerebrospinale che nell'encefalo e ci sono prove evidenti di meccanismi autoimmunitari contro molecole della sinapsi GABAergica, che possono alterare la funzione del neurotrasmettitore. La sintomatologia della SPS sembrerebbe rappresentare il risultato di una deficienza immuno-mediata di acido gamma-amino-butyrico (GABA). Il target antigenico più comune è rappresentato dall'enzima GAD65 (acido glutammico

decarbossilasi) che media la tappa limitante nella sintesi del GABA, ed alti livelli di anticorpi anti-GAD65 si osservano in circa l'80% dei pazienti con SPS. Tale enzima è selettivamente espresso nei neuroni GABAergici, nelle β -cellule pancreatiche e nel tessuto testicolare ed ovarico. Il possibile ruolo patogenetico degli anticorpi anti-GAD65 è stato dimostrato in studi *in vitro* nei quali IgG anti-GAD65, ottenute da pazienti con SPS, inibivano l'attività di GAD e limitavano la sintesi di GABA. Studi *in vivo* hanno inoltre mostrato come l'infusione intratecale di IgG anti-GAD, ottenute da pazienti con SPS, in ratti anestetizzati, aumentava l'eccitabilità neuronale. Un altro autoanticorpo, diretto contro la proteina associata al recettore del GABA (Ab anti-GABARAP), si riscontra nel 50% circa dei pazienti con SPS ed anche questo sembrerebbe svolgere un ruolo patogenetico, alterando la stabilità del recettore per il GABA a livello neuronale. Infine altri due autoanticorpi, i quali si osservano soprattutto nella variante paraneoplastica della SPS e connessi con la trasmissione GABAergica sono rappresentati dall'anticorpo anti-anfisina (5% dei pazienti con SPS) e dall'anticorpo anti-gefirina (descritto in un solo caso). Oltre al sistema GABAergico, anche il sistema neuroinibitorio della glicina può essere implicato nella patogenesi della SPS, ed in effetti anticorpi anti-recettore della glicina 1-alfa si osservano nel 15-20% dei pazienti. Tale sistema neuromodulatorio sembra essere implicato soprattutto nello sviluppo dell'ipereccitabilità muscolare caratteristica della SPS.

CRITERI DIAGNOSTICI

La diagnosi di SPS si basa principalmente sull'osservazione clinica e sull'esclusione di altre possibili cause. La conferma avviene tramite il riscontro di anticorpi anti-GAD (spesso ad alto titolo) nel siero e nel liquido cerebrospinale e dalle caratteristiche anomalie elettromiografiche (presenza di potenziale dell'unità motoria anche a riposo, che può essere ridotto dalla somministrazione di benzodiazepine). In aggiunta è possibile osservare un'esaltazione dei riflessi tendinei profondi, talvolta con comparsa di cloni muscolari. *Nella nostra paziente la diagnosi di Stiff-person syndrome è stata posta in base al quadro clinico, al riscontro all'elettromiografia di un'attivazione di potenziali continui a carico delle unità motorie dei muscoli agonisti e antagonisti e di livelli elevati di GADA sia a livello sierico che del liquido cerebro-spinale. L'e-*

same neurologico risultava sostanzialmente nella norma ad eccezione della presenza di rigidità muscolare e una RMN, eseguita a livello dell'encefalo e del midollo spinale, non mostrava reperti patologici.

TERAPIA

Non esistono ad oggi linee guida in merito alla terapia di questa rara malattia ed in letteratura non sono presenti ampi studi controllati. I farmaci utilizzati storicamente in prima linea sono i GABA agonisti, in particolare il diazepam, ma anche altre benzodiazepine, le quali incrementano l'attività GABAergica. Il razionale per il loro impiego si basa sulla patogenesi della malattia, in cui i ridotti livelli di GABA sono responsabili del quadro sintomatologico. Tuttavia la risposta alla terapia non è omogenea nella popolazione affetta, sia per quanto riguarda il dosaggio del farmaco utilizzato, che la durata dell'efficacia; essa risulta inoltre gravata da effetti collaterali che ne riducono la tollerabilità e quindi l'utilizzo nella pratica clinica. Infatti, agendo tramite un'ipereccitabilità dei centri soprasegmentali, questi farmaci possono provocare in un primo momento la comparsa di nausea, discinesia, psicosi e depressione e, successivamente, dipendenza e tolleranza, con uno scarso controllo del dolore. Per tali motivi spesso viene associato un altro GABA agonista, il baclofene, in contemporanea alla riduzione della posologia della benzodiazepina. Esistono inoltre terapie alternative quali gli immunomodulatori che stanno diventando sempre più la terapia di prima scelta e che comprendono la somministrazione di corticosteroidi come il prednisone, immunoglobuline G ad alte dosi endovena ed in casi selezionati regolare plasmaferesi, con miglioramento della sintomatologia, secondaria alla riduzione del titolo anticorpale dei GADA a livello sierico. Tuttavia anche le suddette terapie non sono scevre da effetti collaterali. In fase di sperimentazione vi è infine il rituximab, un anticorpo monoclonale che ha come bersaglio la proteina CD20 espressa sulla superficie dei linfociti B, con riduzione del numero di tali cellule e della produzione di anti-GAD65, con una maggiore efficacia tramite somministrazione intratecale.

La nostra paziente è attualmente in terapia con clonazepam e baclofene con un buon controllo del quadro sintomatologico. Nella prima fase della malattia è stata inoltre trattata con terapia corticosteroidica.

STIFF-PERSON SYNDROME E DIABETE DI TIPO 1

La Stiff-person syndrome si associa nel 35% dei casi al diabete di tipo I (DM1) e l'enzima glutammico decarbossilasi (GAD) rappresenta uno dei target antigenici fondamentali in entrambe queste patologie autoimmuni. La molecola di GAD esiste in due differenti isoforme da 65 kDa (585 aminoacidi) e 67 kDa (594 aminoacidi), codificate da due geni distinti. Le sequenze aminoacidiche del GAD65 e del GAD67 hanno ampie omologie soprattutto nella regione mediana e nella regione carbossi-terminale della proteina, mentre differiscono in maniera sostanziale nella regione amino-terminale. Differenze nei residui amino-terminali della proteina sono responsabili anche di una diversa localizzazione cellulare delle due isoforme; GAD65 è infatti espressa nelle β -cellule pancreatiche e nelle vescicole sinaptiche neuronali, mentre GAD67 nel citoplasma delle cellule neuronali. Le due isoforme enzimatiche differiscono inoltre nell'interazione con il cofattore piridossal-5'-fosfato (PLP): GAD67 è costantemente saturato con PLP, mentre GAD65 è presente in maggior proporzione come apo-enzima inattivo. È stato suggerito che GAD67 regoli i livelli basali di GABA (la sua assenza è infatti incompatibile con la vita in modelli animali) mentre GAD65 sembra svolgere un'azione regolatoria dei livelli di GABA in situazioni di improvviso aumento delle richieste (in modelli animali GAD65-knockout, si assiste alla sopravvivenza fino all'età adulta sebbene possano presentarsi crisi epilettiche e convulsive, indotte perlopiù da stress). Gli anticorpi anti-GAD65 sono stati identificati sia in soggetti affetti da SPS (i quali presentano tuttavia anche anticorpi specifici verso l'isoforma GAD67) sia in pazienti con DM1. Come sappiamo, tali anticorpi rappresentano un marker importante del processo autoimmunitario che caratterizza questa forma di diabete e risultano presenti in circa il 70-80% dei pazienti neodiagnosticati. Dopo l'individuazione di GAD65 come target antigenico comune, sono stati condotti numerosi studi per capire come un processo autoimmune diretto contro la stessa proteina potesse determinare lo sviluppo di due patologie diverse, anche se spesso associate. Sono state identificate infatti delle differenze del profilo anticorpale nell'ambito delle due malattie. Innanzitutto i pazienti con SPS hanno solitamente un titolo anticorpale sierico di GADA notevolmente più elevato rispetto ai pazienti con DM1 (nei quali peraltro non sono presenti anticorpi a li-

vello del liquido cerebrospinale). Inoltre, gli autoanticorpi anti-GAD65 presenti nei pazienti con SPS sono in grado di legare anche forme denaturate della proteina, riconoscendo quindi epitopi lineari nella molecola di GAD, localizzati nella regione amino-terminale; gli autoanticorpi presenti nei pazienti con DM1, invece, non sono in grado di legare forme denaturate della proteina, e sono quindi specifici per epitopi conformazionali. Tutto ciò comporta una diversa capacità nel ridurre l'attività enzimatica di GAD (con conseguente alterazione della sintesi di GABA) da parte degli autoanticorpi, che è una caratteristica esclusiva della SPS, in quanto nel DM1 gli anti-GAD non svolgono un ruolo patogenetico, ma soltanto diagnostico e predittivo nei soggetti a rischio di sviluppare la malattia. A tal proposito, alcuni autori hanno dimostrato che dopo l'infusione sperimentale di anti-GAD65 umani nel ratto, a livello cerebellare, nel caso in cui gli anticorpi provenissero da soggetti con SPS venivano trasmesse alcune caratteristiche cliniche tipiche della malattia cosa che non succedeva nel caso in cui gli anticorpi provenissero da pazienti con DM1.

Infine, studi riguardanti la distribuzione delle diverse classi di IgG rivolte verso l'enzima GAD hanno evidenziato come le IgG1 rappresentino la classe preponderante sia nella SPS che nel DM1 alla diagnosi, tuttavia nella SPS i pazienti presentano una più ampia gamma di classi IgG e i pazienti DM1 mostrano solitamente livelli più elevati di IgG₃.

CONCLUSIONI

La Stiff-person syndrome, dunque, risulta spesso associata al diabete di tipo 1 ma anche ad altre malattie autoimmuni, come ad esempio la tiroidite cronica (come nel caso della nostra paziente), il morbo di Graves, la vitiligine, l'anemia perniziosa. Pertanto, potrebbe essere utile, nel caso venga posta diagnosi di SPS, eseguire uno screening autoanticorpale nei confronti degli autoantigeni più frequentemente coinvolti nei processi autoimmunitari. *Nella nostra paziente è stata posta diagnosi di diabete di tipo 1 ed è stata impostata una terapia insulinica multi-iniettiva secondo uno schema basal-bolus. Inoltre, a completamento, è stato effettuato il dosaggio degli anticorpi anti cellule parietali gastriche, anti-surrene, anti-gliadina, anti-endomisio ed anti-transglutaminasi risultati tutti negativi.*

LETTURE CONSIGLIATE

1. Dalakas MC. Progress and stiff challenges in understanding the role of GAD-antibodies in Stiff-person syndrome. *Experimental Neurology* 247: 303-307, 2013.
2. Daw K et al. Glutamic acid decarboxylase autoantibodies in Stiff-man syndrome and insulin-dependent diabetes mellitus exhibit similarities and differences in epitope recognition. *Journal of Immunology* 156: 818-825, 1996.
3. Raju R et al. Analysis of GAD65 autoantibodies in Stiff-person syndrome patients. *Journal of Immunology* 175: 7755-7762, 2005.
4. Ali F et al. Stiff-person syndrome (SPS) and anti-GAD-related CNS degenerations: Protean additions to the autoimmune central neuropathies. *Journal of autoimmunity* 37(2): 79-87, 2011.
5. Alexopoulos H, Dalakas M. Immunology of Stiff-person syndrome and other GAD-associated neurological disorders. *Expert Review of Clinical Immunology* 9(11): 1043-1053, 2013.
6. Chèramy M et al. Characteristics of in-vitro phenotypes of glutamic acid decarboxylase 65 autoantibodies in high-titre individuals. *Clinical and Experimental Immunology* 171: 247-254, 2012.
7. Ciccotto G, Blaya M, Kelly RE. Stiff Person Syndrome. *Neurologic Clinics* 31: 319-328, 2013.
8. Kiriakos CR, Franco KN. Stiff-Man Syndrome: a case report and review of the literature. *Psychosomatics* 43(3): 243-244, 2002.