

Caso clinico

A cura di Sebastiano Squatrito

Dipartimento di Biomedicina Clinica e Molecolare, Università degli Studi di Catania

Una diabetica anemica

Sebastiano Squatrito

Dipartimento di Biomedicina Clinica e Molecolare, Università degli Studi di Catania

Donna di 41 anni, seguita per diabete mellito tipo 1 (DMT1), che presenta alvo tendenzialmente diarroico con episodi di *flushing* dopo i pasti.

Anamnesi familiare

Positiva per tireopatie (la madre riferisce una tiroidite) e diabete mellito (la nonna, uno zio paterno affetto da DMT1 dall'età di 6 anni e uno zio materno con diabete tipo 2).

Anamnesi patologica remota

Tiroidite cronica autoimmune dall'età di 18 anni in terapia con L-tiroxina.

Diabete mellito

All'età di 19 anni riscontro di iperglicemia (250 mg/dL), non trattata per oltre un anno per rifiuto della paziente, nonostante persistente poliuria, nicturia e dimagrimento. Successivamente ha praticato terapia insulinica (4 somministrazioni/die). Risulta negativo lo screening per le complicanze croniche e per le patologie autoimmunitarie associate al diabete (celiachia, iposurrenalismo). Due gravidanze a termine, una non programmata e una programmata.

La paziente ha lamentato nel corso degli anni frequenti disturbi gastrointestinali e per questo motivo è stata sottoposta a *breath test* che ha dato esito negativo.

In occasione dei controlli diabetologici ha mostrato una progressiva diminuzione del numero di globuli rossi e una riduzione dei livelli di emoglobina. Per questa ragione è stata sottoposta a consulenza ematologica, con diagnosi di anemia megaloblastica da deficit di B₁₂ (bassi valori di vitamina B₁₂, macrocitosi, positività per gli anticorpi anti-cellule parietali gastriche, APCA, anti-fattore intrinseco, ANA). Il quadro clinico di questa anemia è caratterizzato da:

- manifestazioni gastroenteriche: glossite-ipo/atrofia della lingua, aftosi, cheilite angolare, diarrea, malassorbimento
- manifestazioni neurologiche: neuropatia demielinizante di vario grado (per lo più agli arti inferiori) fino ad andatura pareto-spastica, Babinski e Romberg positivi
- sintomi e segni di anemia: astenia, palpitazioni, pallore della cute e delle mucose.

1° Quesito

Cosa bisogna fare in caso di diagnosi di anemia perniciosa?

L'anemia perniciosa si può considerare come la conseguenza finale di una gastrite autoimmune. Circa il 10-15% dei soggetti positivi per gli APCA e oltre il 25% di pazienti con gastrite autoimmune presentano anemia perniciosa. Due sono i meccanismi responsabili del malassorbimento della vitamina B₁₂ in questi pazienti:

1. la perdita progressiva delle cellule parietali gastriche che porta alla scarsa produzione di fattore intrinseco con conseguente ridotto assorbimento della vitamina B₁₂
2. la presenza di autoanticorpi contro il fattore intrinseco che bloccano la formazione del complesso vitamina B₁₂/fattore intrinseco.

Per queste considerazioni l'*American Society for Gastrointestinal Endoscopy* raccomanda una valutazione endoscopica gastrica in caso di diagnosi di anemia pernicioso.

La nostra paziente viene sottoposta a gastroscopia che evidenzia: gastrite cronica superficiale, congestiva, HP (*Helicobacter pylori*) negativa, con focali immagini di dilatazione ghiandolare micro cistica; assenza di atipie; mucosa duodenale con villi normoconformati.

Diagnosi: gastrite atrofica autoimmune. L'assenza di *Helicobacter* fa rientrare questa condizione nella gastrite atrofica tipo A (10% delle forme di gastrite cronica).

La gastrite atrofica autoimmune (tipo A) è caratterizzata da:

- interessamento diffuso di corpo e fondo dello stomaco
- infiltrazione di cellule mononucleate nella sottomucosa, con estensione all'interno della lamina propria tra le ghiandole gastriche
- cambiamenti degenerativi e perdita delle cellule parietali che contengono la pompa protonica e che producono il fattore intrinseco e delle cellule principali che contengono gli enzimi digestivi
- le alterazioni della mucosa determinano una progressiva riduzione della secrezione acida gastrica, sino alla acloridria
- sostituzione di tali cellule con cellule contenenti muco (metaplasia intestinale).

L'eziologia di questa forma riconosce una disfunzione del sistema autoimmunitario e l'associazione con aplo-tipi di istocompatibilità specifici (HLA-B8 e HLA-DR3).

La gastrite cronica atrofica si accompagna a:

- presenza di autoanticorpi anti-cellule parietali (60–85%) e anti-fattore intrinseco (30–50%)
- anemia megaloblastica da deficit di vitamina B₁₂
- acloridria
- anemia sideropenica
- ipergastrinemia
- predisposizione alla formazione di carcinoidi gastrici.

La nostra paziente presenta quindi:

1. tiroidite cronica autoimmune
2. diabete mellito insulino-dipendente
3. gastrite atrofica autoimmune associata ad anemia pernicioso.

2° Quesito

L'associazione di queste patologie è da considerare casuale o no?

La gastrite autoimmune e l'anemia pernicioso rappresentano delle patologie immunitarie molto frequenti nella popolazione generale, con una prevalenza rispettivamente di 2 e 0,15–1%. Nei pazienti con tireopatia autoimmune o con DMT1 la prevalenza è 3–5 volte più elevata (5–10% gastrite, 2–4% anemia). Questa maggiore frequenza è verosimilmente correlata al fatto che nel DMT1 l'autoimmunità non è limitata alla β-cellula, ma si manifesta anche verso altri organi.

La gastrite autoimmune è anche parte delle sindromi autoimmuni polighiandolari:

- PGA tipo I
 - Ipoparatiroidismo (82%), morbo di Addison (67%), diabete mellito (52%)
 - Candidosi mucocutanea (90%), alopecia (32%), malfassorbimento da enteropatia autoimmune (22%), ipogonadismo (15–60%), tireopatia (15%), anemia pernicioso (13%), vitiligine (9%).

La candidosi cronica mucocutanea è solitamente la prima manifestazione. Si tratta di una PGA a trasmissione autosomica recessiva, a insorgenza precoce, associata a mutazioni del gene AIRE (*autoimmune regulator gene*).

- PGA tipo II
 - Morbo di Addison (100%), tireopatie (69%)
 - Ipogonadismo (5%), vitiligine (5%), *miastenia gravis* (1–5%), anemia pernicioso (1%).

La tireopatia può esprimersi come morbo di Basedow o come tiroidite cronica linfocitaria di Hashimoto.

- PGA tipo III
 - Tireopatie (100%), diabete mellito (8%)
 - Alopecia (2%), anemia pernicioso (2%), gastrite atrofica (15%), vitiligine (7%).

Si caratterizza per l'associazione tra una malattia autoimmune tiroidea e altre malattie autoimmuni organo-specifiche, escluso il morbo di Addison.

- PGA tipo IV
 - Tireopatia autoimmune associata ad altra malattia endocrina non descritta nelle precedenti PGA.

La nostra paziente rientra nella PGA di tipo III.

3° Quesito

Alla luce di queste considerazioni cosa bisogna fare nella nostra paziente?

La gastrite atrofica autoimmune è caratterizzata da ipo

o acloridria, elevati livelli di gastrina e bassi livelli di pepsinogeno I. L'ipergastrinemia cronica favorisce l'iperplasia delle cellule ECL (*enterochromaffin-like*) che può progredire verso la displasia e lo sviluppo di tumori carcinoidi gastrici (10% circa dei casi) (Figura 1).

Il riscontro di una gastropatia autoimmune è abbastanza frequente e il beneficio di una diagnosi tempestiva e di un trattamento precoce (supplementazione di ferro o vitamina B₁₂ e rimozione di lesioni gastriche pre-maligne) sono tali da giustificare uno screening in tutti i pazienti diabetici tipo 1. Tale screening va effettuato attraverso la ricerca degli anticorpi anti-cellule parietali alla diagnosi e annualmente per i

primi 3 anni, quindi dopo 5 anni e successivamente ogni 5 anni o se si manifestano indicazioni cliniche (Figura 2).

In caso di diagnosi di gastrite atrofica autoimmune bisogna seguire un protocollo di monitoraggio:

- annualmente dosaggio di gastrina, sideremia, vitamina B₁₂, emocromo e cromogranina
- gastroscopia (EGDS) + biopsia gastrica
 - almeno 1 volta nei pazienti con PCA più anemia o gastrina elevata
 - ogni 5 anni nel paziente con displasia mucosa moderata o iperplasia delle cellule ECL (specie in presenza di alti livelli di gastrina).

Figura 1 **Gastrite atrofica e carcinoidi gastrici**

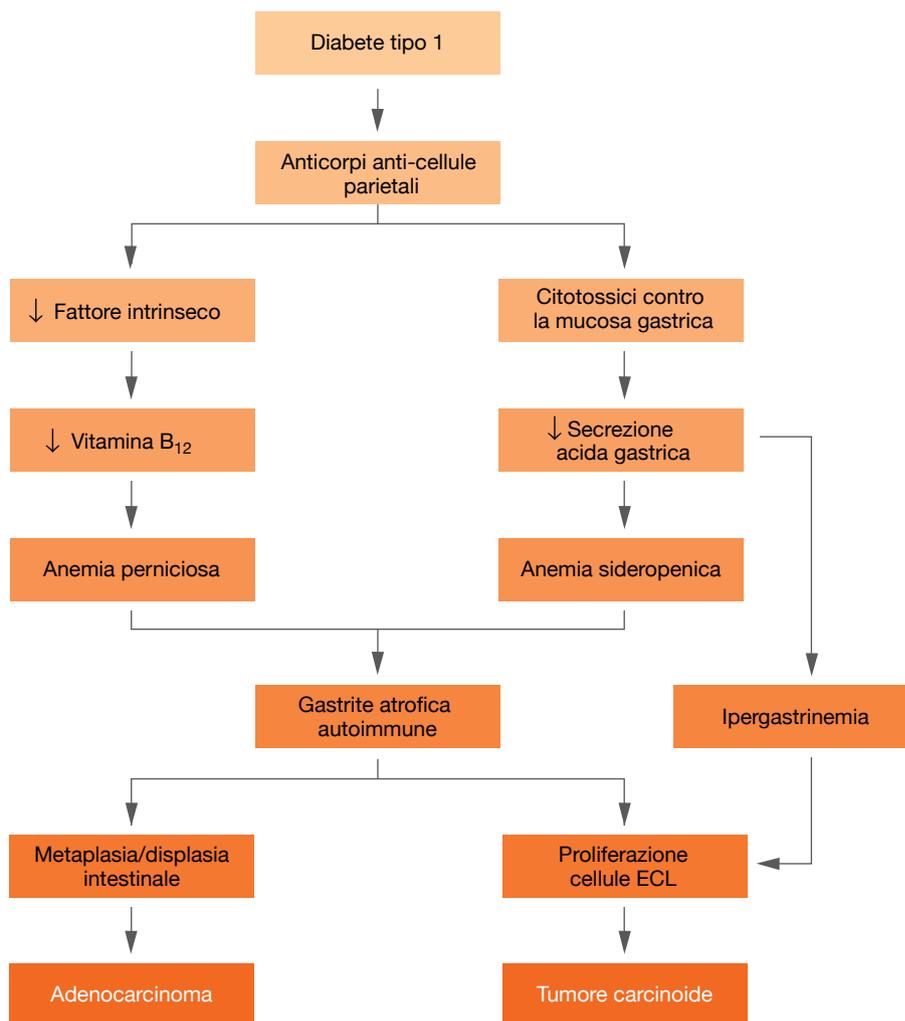
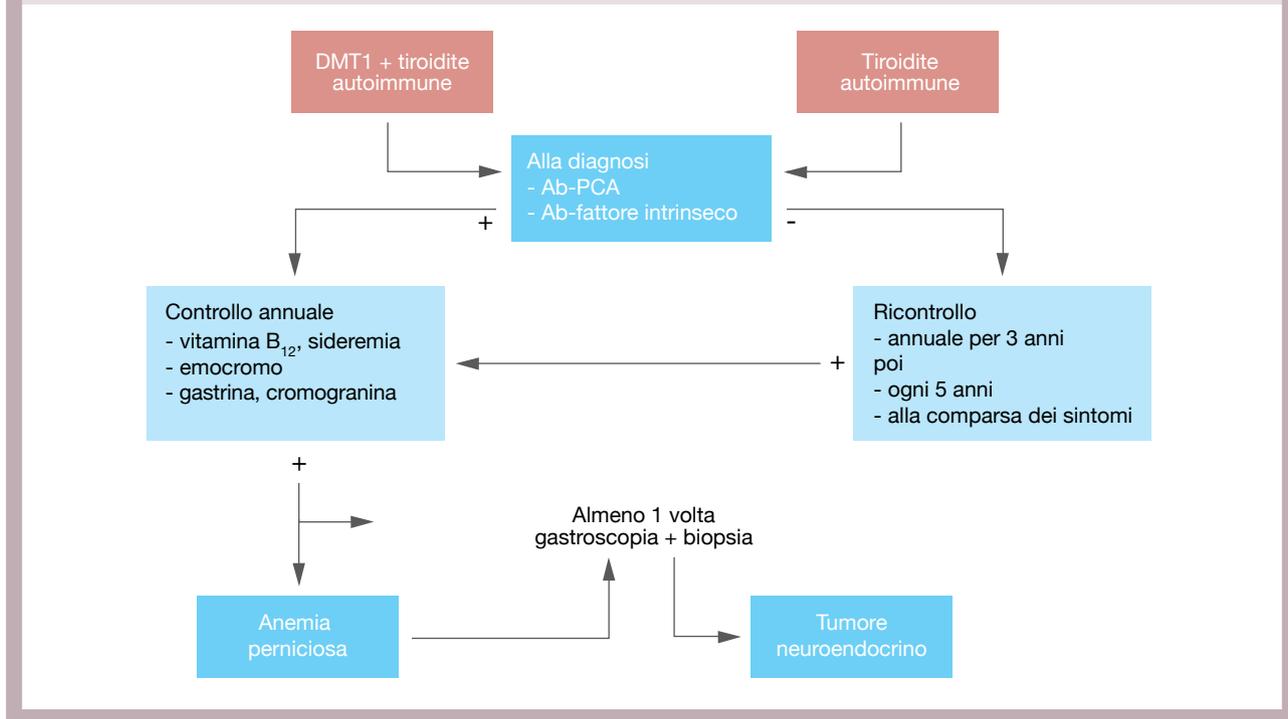


Figura 2 Screening gastrite autoimmune



4° Quesito

Qual è il ruolo della gastrina nello sviluppo di queste lesioni?

La gastrina è sintetizzata prevalentemente dalle cellule G della mucosa antrale e del duodeno e agisce stimolando la secrezione gastrica di acido cloridrico e di pepsinogeno attraverso un'azione diretta sulle cellule parietali e principali e un'azione mediata dall'istamina, rilasciata dopo lo stimolo delle cellule ECL. La gastrina esercita anche un ruolo trofico sulle cellule della mucosa gastrica, intestinale e sul pancreas e questo ha permesso di ipotizzare il coinvolgimento di questo ormone nella carcinogenesi di questi organi.

L'ipergastrinemia cronica associata a gastrite cronica atrofica di tipo A è spesso associata allo sviluppo di carcinoidi gastrici derivati dalla trasformazione neoplastica delle cellule ECL.

Dopo circa un anno dalla diagnosi di gastrite atrofica e anemia perniciosa la nostra paziente manifesta un peggioramento della sintomatologia diarroica. Per questo motivo esegue:

- dosaggio della gastrina: 2793 pg/L (v.n. 13-115)
- dosaggio della cromogranina A: 36 UI/L (v.n. 2-18)
- EGDS + biopsia della mucosa gastrica: proliferazione

neuroendocrina ben differenziata, di basso grado, in gastrite cronica subatrofica del corpo-fondo di 4 mm. Successivamente viene ricoverata in day hospital: peso: kg 66,8, altezza: cm 156, *body mass index* (BMI): 27,4 kg/m², P.A.: 125/75 mmHg.

Sintomatologia: alvo alterno, tendenzialmente diarroico (feci di consistenza poco formata), *flushing* dopo i pasti.

- Gastrina: 1148 pg/mL (v.n.13-115), cromogranina: 57 e 119 UI/L (v.n. 2-18).
- Catecolamine urinarie, PTH, LH, FSH, PRL nella norma.
- Ab-TGA, EMA, AGA, anticorpi antisurrene negativi.
- Elettroliti, emocromo, assetto lipidico, funzione renale ed epatica, es. delle urine, microalbuminuria nella norma.
- Calcio, fosforo, vitamina B₁₂, acido folico nella norma.
- Glicemia 126 mg/dL, HbA_{1c} 6,2%.
- Ormoni tiroidei e TSH nella norma.
- Test all'ACTH nella norma.

Esami strumentali

Ecografia addome: fegato di dimensioni e morfologia nella norma, a ecostruttura iperreflettente come da steatosi; colecisti distesa, con modica quota di sedimento biliare. Non ecograficamente apprezzabili lesioni nodulari solide sospette in atto.

Ecografia endoscopica: carcinoide singolo sul corpo dello stomaco di 3 x 6 mm.

Gastrosopia (EGDS): la mucosa appare diffusamente e moderatamente iperemica a livello del corpo-antra, mentre a livello del fondo si presenta lievemente atrofica. Nel corpo si reperta una lesione rilevata di circa 6 mm con un'area erosa in superficie.

L'esame istologico su prelievi di fondo, corpo e antro documenta: gastrite atrofico-metaplasica del corpo, attiva, con iperplasia delle cellule ECL del corpo e del fondo. Campioni di mucosa gastrica antrale con minima flogosi linfomonocitaria compatibile con gastrite atrofica di tipo autoimmune. Negativa la ricerca di *Helicobacter*.

Octreoscan: non osservabili aree di iperfissazione riferibili a presenza di recettori per la somatostatina.

TAC addome con mezzo di contrasto: assenza di lesioni a carico di fegato, milza, pancreas, surreni e reni bilateralmente; alcuni linfonodi di 4 mm alla radice della mesenterica. La lesione rilevata è stata rimossa endoscopicamente in regime di day hospital.

Esame istologico

Campione polipoide con iperplasia delle foveole, flogosi linfomonocitaria della lamina propria, iperplasia delle cellule ECL. Alla istochimica positività alla cromogranina. Quadro compatibile con tumore gastrico neuroendocrino di tipo 1.

Il tumore gastrico neuroendocrino di tipo 1 rappresenta il 70-80% dei tumori gastrici neuroendocrini (g-NEN, *gastric neuroendocrine neoplasm*); di solito è di piccole dimensioni (<1-2 cm), ben differenziato istologicamente (Grado 1) e a lenta crescita. Si associa quasi sempre alla gastrite cronica atrofica, a alti livelli di gastrina e pH gastrico elevato. Metastatizza nel 2-5% dei casi, pur se la prognosi è buona e la mortalità dovuta al tumore è rara. Questo tumore viene definito anche "carcinoide" (linee guida WHO 2010) e si accompagna spesso a sintomi non specifici (*flushing*, diarrea, astenia, dolori addominali, dispepsia) legati alla ipersecrezione di gastrina.

5° Quesito

Quale deve essere l'approccio terapeutico in questa paziente?

L'European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) nel 2010 ha pubblicato delle linee guida per il trattamento dei pazienti con neoplasie gastroduodenali:

- nei pazienti con carcinoidi gastrici tipo 1 bisogna

preferire un trattamento conservativo basato sul follow-up endoscopico e la resezione della lesione. Si raccomanda di rimuovere, ove possibile, tutte le cellule ECL. Tuttavia, non ci sono evidenze che l'evoluzione è meno favorevole in pazienti con tumori <1 cm se non vengono operati;

- in caso di polipi >1 cm è consigliata l'eco-endoscopia per valutare l'invasione della capsula e dei linfonodi prima della polipectomia per via endoscopica;
- la chirurgia dovrebbe essere limitata ai casi di invasione della sottomucosa e alle lesioni metastatiche e scarsamente differenziate;
- il trattamento con analoghi della somatostatina (SSA) o l'antrectomia per sopprimere l'ipergastrinemia e limitare la crescita delle cellule ECL sono ancora dibattuti;
- gli analoghi della somatostatina hanno dimostrato buone proprietà antiproliferative, ma il loro utilizzo in pazienti con carcinoidi di tipo 1 dovrebbe essere proposto in pazienti selezionati, con tumori multipli;
- una chirurgia più radicale è suggerita in caso di metastasi linfonodali.

6° Quesito

Come deve essere monitorata questa paziente?

Poiché i carcinoidi gastrici di tipo 1 sono spesso recidivanti occorre seguire un follow-up prolungato:

- follow-up endoscopico ogni 12 mesi per pazienti con recidive e ogni 24 mesi per quelli senza recidive;
- in caso di lesioni riscontrate durante il follow-up è indicata la resezione per via endoscopica, se possibile;
- a ogni controllo endoscopico una completa mappatura gastrica con biopsie multiple sulla mucosa gastrica normale, in aggiunta a quelle sui polipi, permette di definire meglio lo stato delle cellule ECL e il grado di atrofia gastrica;
- controlli clinici e monitoraggio di laboratorio dovrebbero essere effettuati in parallelo alle procedure endoscopiche, dosando anche sideremia e vitamina B₁₂ (eventuale terapia di supporto in caso di deficit);
- non è necessario misurare l'andamento dei livelli di gastrina e cromogranina A (CgA) durante il follow-up.

Per concludere

I pazienti con DMT1 con associata tiroidite autoimmune oppure quelli con sola tiroidite autoimmune sono maggiormente esposti allo sviluppo di gastrite autoim-

mune e anemia perniciosa e queste due ultime condizioni aumentano il rischio di comparsa di un carcinoma gastrico, che può manifestarsi anche tardivamente nel corso della patologia. Il possibile impatto negativo sulla salute di questi soggetti costituisce un razionale forte per lo screening, la sorveglianza periodica, la diagnosi precoce e il trattamento di queste forme.

Lettere consigliate

- Christophe EM, De Block I, De Leeuw H, Van Gaal Luc F. Autoimmune gastritis in type 1 diabetes: A clinically oriented review. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 363-371, 2008.
- Campana D, Nori F, Pezzilli R, et al. Gastric endocrine tumors type I: Treatment with long-acting somatostatin analogs. *Endocr Relat Cancer* 15: 337-342, 2008.
- Delle Fave G, Kwekkeboom DJ, Van Cutsem E, Rindi G, Kos-Kudla B, Knigge U, Sasano H, Tomassetti P, Salazar R, Ruzniewski P; Barcelona Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with gastroduodenal neoplasms. *Neuroendocrinology* 95: 74-87, 2012.
- Grozinsky-Glasberg S, Shimon I, Korbonits M, Grossman B. Somatostatin analogues in the control of neuroendocrine tumours: Efficacy and mechanisms. *Endocr Relat Cancer* 15: 701-720, 2008.
- Bosman FT, Carniero F, Hruban RH, Theise ND, eds. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. 4th ed. Lyon, France: IARC Press; 2010: 13-14.

