

Caso clinico

A cura di Sebastiano Squatrito

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

Una diabetica gravida che presenta vomito irrefrenabile

Sebastiano Squatrito

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

Viene alla nostra osservazione una paziente diabetica tipo 1 di 29 anni perché nel mese di giugno del 2013, alla 19^a settimana gestazionale (1^a gravidanza non programmata adeguatamente), si reca al P.S. ostetrico del nostro presidio ospedaliero per la comparsa di astenia, nausea, rialzo febbrile, cefalea, lombalgia e iperemesi. La paziente riferisce che durante il primo trimestre di gravidanza non aveva manifestato iperemesi né altri sintomi.

Al P.S. è stata praticata terapia idratante e, dopo un controllo dell'emogasanalisi risultata nella norma e dell'ecografia fetale che documentava un regolare sviluppo del feto, la paziente è stata dimessa con diagnosi di "iperemesi gravidica".

Persistendo però la sintomatologia, la paziente si reca presso il nostro reparto dove viene ricoverata per le cure e gli accertamenti del caso.

La paziente è seguita dal nostro Centro dal 1997, epoca in cui è stato diagnosticato il diabete, senza che abbia mai raggiunto un compenso soddisfacente. All'inizio del 2013 ha eseguito il controllo delle complicanze croniche (risultate negative) e ha effettuato lo screening per le possibili patologie autoimmuni associate al diabete che ha documentato una cortisolemia di 10 µg/dL e anticorpi anti-TGA (anticorpi antitransglutaminasi) negativi. La paziente presenta inoltre un ipotiroidismo da tiroidite cronica autoimmune in terapia con L-T₄ dal 1997 e

una necrobiosi lipoidea diagnosticata nel 1998 tramite biopsia cutanea.

Nonostante fosse stata informata sulla necessità di programmare una eventuale gravidanza con un compenso glicemico adeguato, la paziente ha iniziato una gravidanza a marzo del 2013 con un valore di emoglobina glicata (HbA_{1c}) di 9,9% al momento del concepimento.

1° Quesito

Quali devono essere gli obiettivi di compenso glicemico nel programmare una gravidanza in una donna diabetica?

La programmazione e il monitoraggio della gravidanza in una donna con diabete pre-gestazionale mirano alla:

- prevenzione delle complicanze materne
 - complicanze metaboliche acute (chetoacidosi, ipoglicemie)
 - complicanze ipertensive
 - complicanze ostetriche
- prevenzione delle complicanze fetali
 - abortività precoce e malformazioni
 - morbilità e mortalità neonatale.

Gli Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito raccomandano che:

- tutte le donne con diabete in età fertile devono essere informate dell'esigenza di ottenere un buon controllo

metabolico nella fase precedente il concepimento, del rischio di una gravidanza non programmata e della necessità di pianificare il concepimento utilizzando metodi contraccettivi efficaci;

- è opportuno che ogni donna con diabete che intenda intraprendere una gravidanza sia sottoposta a screening e ad eventuale trattamento delle complicanze della malattia (retinopatia, nefropatia, neuropatia, malattia cardiovascolare);
- nella fase precedente il concepimento deve essere ricercata l'ottimizzazione del controllo glicemico. L'obiettivo terapeutico è definito da valori di HbA_{1c} normali o il più possibile vicini alla norma, consentendo al massimo uno scostamento pari all'1% dal limite superiore della norma (<7,0%).

La nostra paziente a marzo del 2013, alla quinta settimana di gravidanza, per l'impossibilità di ottenere un compenso glicemico adeguato, è stata passata da una terapia multiniettiva *basal-bolus* alla terapia con microinfusore (CSII).

Ricovero di giugno 2013

Al momento del ricovero la paziente si presentava disidratata e sofferente, lamentando vomito incoercibile e nausea. Per questo motivo viene iniziata terapia infusoria con soluzione elettrolitica e con fisiologica e viene somministrata metoclopramide, con miglioramento della sintomatologia.

Al momento del ricovero la paziente pesava 82 kg con un'altezza di 154 cm. Il peso pre-gravidico era di 79 kg con un *body mass index* (BMI) di 33,3. Pressione arteriosa (PA) 110/60 mmHg e frequenza cardiaca 100 bpm. Esami ematochimici: glicemia 150 mg/dL, HbA_{1c} 7,7%, azotemia 0,8 mg/dL, creatinina 0,5 mg/dL, sodiemia 126 mEq/L, calcemia 9,5 mg/dL, fosforemia 3,3 mg/dL, magnesemia 1,38 mg/dL.

Esame delle urine: presenza di glicosuria e chetonuria. TSH 3,0 µU/mL, FT4 1,2 ng/dL, FT3 3,6 pg/mL.

2° Quesito

La presenza di obesità materna in corso di gravidanza può essere un fattore di rischio per la mamma e il bambino?

La paziente presentava un BMI pregravidico di 33,3 e viene quindi classificata come obesità di 1° grado (classificazione WHO). L'obesità è un fattore di rischio

indipendente per esito sfavorevole sia materno sia fetale della gravidanza e si accompagna a incremento del rischio di malformazioni congenite (alterazioni del tubo neurale, anomalie cardiache, schisi orofacciale) e di complicanze ostetriche (parto cesareo, mancata progressione del feto, emorragia, infezioni). Aumenta anche in maniera significativa il rischio di sviluppo di obesità infantile nei primi anni di vita (rischio relativo di quasi 3 volte). Per questo motivo la SIO (Società Italiana dell'Obesità) ha emanato alcune linee guida per il trattamento della gravida obesa:

- informare tutte le donne in età fertile con BMI ≥ 30 sui rischi connessi a una gravidanza e sulla utilità di perdere peso prima di intraprenderla;
- suggerire l'assunzione di acido folico (5 mg al giorno) almeno un mese prima del concepimento e per tutto il primo trimestre di gravidanza per ridurre il rischio di malformazioni del tubo neurale;
- far assumere durante tutta la gravidanza e l'allattamento la vitamina D perché le donne obese sono a maggior rischio di deficit di tale vitamina;
- è opportuno valutare più frequentemente proteinuria, funzionalità renale ed epatica nel secondo trimestre di gravidanza essendo le donne obese a rischio di sviluppare una preeclampsia ed eclampsia;
- monitorare strettamente la crescita e il benessere fetale.

3° Quesito

Alla luce della sintomatologia riferita e dei dati di laboratorio cosa fareste in questa paziente?

L'anamnesi positiva per malattie autoimmuni e il riscontro di iposodiemia fanno sospettare la possibilità che possa essersi manifestata una condizione di iposurrenalismo e quindi è opportuno ricontrollare la cortisolemia e fare una valutazione dell'ACTH plasmatico.

La paziente esegue un dosaggio del cortisolo plasmatico alle ore 08.00 che dà un valore di 1 µg/dL (che viene riconfermato a un secondo dosaggio), mentre l'ACTH risulta 177 pg/mL (v.n. 10–60). Viene quindi posta diagnosi di iposurrenalismo primitivo (morbo di Addison). Questa condizione nell'80% dei casi riconosce una causa autoimmune e si può presentare isolata o associata a tireopatia e/o diabete mellito tipo 1 (DMT1) a costituire la sindrome polighiandolare autoimmune tipo II. L'iposurrenalismo si riscontra nello 0,5–1,5% dei pazienti con DMT1.

I principali sintomi associati alla malattia sono: astenia (100% dei casi), anoressia (100%), nausea, vomito, dolore addominale (92%), ipotensione (90%).

L'insorgenza di morbo di Addison in gravidanza è molto rara e difficile da riconoscere perché spesso segni e sintomi come la nausea, l'astenia e l'ipotensione vengono confusi con manifestazioni tipiche della gravidanza fisiologica, ma se la patologia non viene riconosciuta e il trattamento viene ritardato possono manifestarsi eventi avversi materno-fetali anche gravi. A questo proposito bisogna sottolineare che in corso di una gravidanza fisiologica si osserva un progressivo aumento dei livelli di cortisolo plasmatico, delle proteine leganti i corticosteroidi (CBP) (secondario all'iperestrogenismo gravidico) e del cortisolo urinario libero, con valori al terzo trimestre significativamente superiori a quelli rilevati nelle donne non in gravidanza. Per questo motivo il riscontro in gravidanza di valori normali per la donna non gravida, potrebbe farci sottostimare la prevalenza di iposurrenalismo e perciò secondo alcuni autori i valori di *cut-off* per la diagnosi di iposurrenalismo in corso di gravidanza dovrebbero essere modificati.

4° Quesito

Quale è il trattamento più corretto per il morbo di Addison in gravidanza?

La terapia del morbo di Addison è finalizzata a ripristinare gli ormoni mancanti normalmente prodotti dalla corteccia surrenalica (mineralcorticoidi e glucocorticoidi).

Terapia sostitutiva con mineralcorticoidi

Nella pratica clinica il fludrocortisone è utilizzato per la terapia sostitutiva dei mineralcorticoidi. Se l'introito e la perdita di elettroliti sono in equilibrio il fabbisogno giornaliero di fludrocortisone varia da 0,05 a 0,20 mg. La compressa di fludrocortisone viene assunta al mattino e durante i mesi estivi e nei climi caldi può essere necessario incrementare la dose giornaliera per compensare l'aumentata perdita di sali e acqua.

Terapia sostitutiva con glucocorticoidi

I glucocorticoidi hanno numerosi effetti fisiologici intervenendo sulla regolazione del metabolismo energetico e del metabolismo osseo, sulla modulazione delle risposte immunitarie e hanno anche effetti neuropsichici. La terapia sostitutiva convenzionale dei glucocorticoidi si basa sull'uso dell'idrocortisone (cortisolo), alla

dose di 20 mg + 10 mg/die o del cortisone acetato alla dose di 25 mg + 12,5 mg/die. La posologia della terapia sostitutiva convenzionale supera ampiamente la quantità di cortisolo prodotta normalmente dalla corteccia surrenalica ed essa non è in grado di riprodurre il normale bioritmo giornaliero del cortisolo. Per questo oggi si suggerisce di somministrare 10 mg di idrocortisone al risveglio, 5 mg al pranzo e 5 mg nel tardo pomeriggio o, in alternativa, 12,5 mg + 6,25 mg + 6,25 mg rispettivamente di cortisone acetato.

I criteri per valutare l'efficacia della terapia ormonale sostitutiva con glucocorticoidi restano ancora poco definiti e difficili da applicare ai singoli pazienti. Fondamentalmente, per porre diagnosi di carenza (astenia, dolori muscolari, dolore addominale) o di eccesso di cortisolo (incremento ponderale, debolezza muscolare, sintomi psichiatrici) bisogna basarsi sui segni clinici.

In linea generale, in corso di gravidanza la terapia del morbo di Addison va fatta con gli stessi farmaci che vengono utilizzati nelle donne non gravide, senza sostanziali modifiche della posologia per quel che riguarda i glucocorticoidi. Spesso però, considerato che attualmente sono generalmente consigliate dosi sostitutive minori di glucocorticoidi, il rischio di un sottodosaggio è particolarmente alto in corso di gravidanza e richiede una particolare attenzione, anche perché i sintomi di insufficienza surrenalica, quali la nausea e il vomito possono essere facilmente confusi con quelli dovuti alla gravidanza, rendendo difficile la corretta valutazione dell'adeguatezza della terapia sostitutiva. Le dosi di mineralcorticoidi (fludrocortisone) spesso devono essere aumentate, adeguandole sulla base della pressione arteriosa, dell'eventuale presenza di edema e del dosaggio degli elettroliti.

È anche importante che la donna e il partner siano educati alla modifica delle dosi dei glucocorticoidi in caso di malattie intercorrenti.

Durante il travaglio e il parto è necessario però passare alla terapia endovenosa continua con idrocortisone.

Tornando alla nostra paziente, fatta la diagnosi viene iniziata terapia con cortisone acetato (20 mg + 6,0 mg + 6,0 mg) e fludrocortisone (0,1 mg al mattino). Viene ottimizzata la terapia insulinica e aumentato il dosaggio di L-T₄ sulla base dei valori di TSH.

Migliorata la sintomatologia e le condizioni cliniche, la paziente viene dimessa e rinviata ai controlli ambulatoriali. Al momento della dimissione la paziente presentava sodiemia di 132 mEq/L e potassiemia di 4,2 mEq/L.

Controlli ambulatoriali

Durante i successivi controlli la paziente ha buon compenso pressorio, elettroliti nella norma e benessere generale.

Alla 34^a settimana di gestazione (ottobre 2013) la paziente si presenta in ambulatorio con marcato edema diffuso, PA di 130/90 mmHg e proteinuria.

Per questo motivo viene ricoverata presso il reparto di Ginecologia del nostro ospedale.

Ricovero presso il reparto di Ostetricia e Ginecologia

All'ingresso vengono riscontrati i seguenti valori di laboratorio: glicemia 75 mg/dL, azotemia 16 mg/dL, creatinina 0,6 mg/dL, sodiemia 139 mEq/L, potassiemia 3,9 mEq/L, proteine totali 5,5 g/L, albumina 3 g/L. L'ecografia mette in evidenza un *polidramnios*.

Viene quindi programmato il parto cesareo alla 35^a settimana di gravidanza + 5 giorni.

Esito della gravidanza

Neonata di sesso femminile, peso 3,7 kg, lunghezza 52 cm, circonferenza cranica 34,5 cm.

Punteggio APGAR: 10.

Il punteggio APGAR è determinato da un insieme di test eseguiti al momento del parto, al 1° minuto e al 5° minuto, per valutare la vitalità del neonato. Se il punteggio è superiore a 7 vuol dire che il neonato non ha bisogno di cure particolari.

La neonata viene ricoverata in UTIN per prematurità,

non si osserva alcuna complicanza e viene dimessa in 4^a giornata.

Nessuna complicanza materna.

Raccomandazioni

- In una donna in gravidanza la diagnosi di iposurrenalismo deve essere presa in considerazione nel caso di nausea persistente, astenia, ipotensione, soprattutto se la paziente presenta altre patologie autoimmunitarie associate o ha una storia familiare di patologie autoimmuni.
 - Se il sospetto clinico di iposurrenalismo è elevato vanno valutati i livelli di cortisolo e ACTH prima di iniziare una terapia per la correzione dei sintomi.
 - In caso di crisi surrenalica vanno praticati subito idrocortisone e liquidi senza aspettare i risultati dei test diagnostici.
 - Le pazienti devono essere sempre addestrate all'uso dell'idrocortisone in caso di stress di varia natura.
 - A causa dell'incremento fisiologico del cortisolo libero durante la gravidanza le donne con iposurrenalismo dovrebbero aumentare la dose di idrocortisone del 20-40% tra il secondo e il terzo trimestre di gravidanza.
 - Il trattamento al momento del parto deve prevedere la somministrazione di idrocortisone per via parenterale a dose più elevata fin dall'inizio del travaglio o prima del parto cesareo programmato. Alla fine del parto la dose di idrocortisone deve essere riportata a quella precedente all'inizio della gravidanza.
- Nella Tabella 1 è riportato il protocollo di gestione dell'iposurrenalismo durante il parto.

Tabella 1 **Protocollo di gestione dell'iposurrenalismo durante il parto**

Procedura	Prima del parto	Dopo il parto
Parto cesareo	100 mg di idrocortisone i.m. prima dell'anestesia	100 mg di idrocortisone i.m. ogni 6 ore per 24-48 ore, poi il doppio della dose per os praticata dalla paziente per 24-48 ore, quindi tornare alla dose prima della gravidanza
Parto spontaneo	100 mg di idrocortisone i.m. all'inizio del travaglio	Il doppio della dose per os praticata dalla paziente per 24-48 ore, quindi tornare alla dose pre-gravidanza

i.m.: intramuscolo

Lettere consigliate

- Lebbe M, Arit W. What is the best diagnostic and therapeutic management strategy for Addison patient during pregnancy? *Clin End* 78: 497-502, 2013.
- Bjornsdottir S, Cnattingius S, Brandt L, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 95: 5249-5257, 2010.
- Ambrosi B, Barbetta L, Morriconi L. Diagnosis and management of Addison's disease during pregnancy. *J Endocrinol Invest* 26: 698-702, 2003.
- Suri D, Moran J, Hibbard JU, et al. Assessment of adrenal reserve in pregnancy: Defining the normal response to the adrenocorticotropin stimulation test. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 3866-3872, 2006.