

# il Diabete

Vol. 35, N. 3, ottobre 2023



## – RASSEGNE

L'eterogeneità del diabete autoimmune

Epidemiologia e fattori di rischio del diabete di tipo 1

Il diabete monogenico. Una condizione clinica frequentemente trascurata

## – EDITORIALI

Ulcere ischemiche del piede diabetico: terapia cellulare autologa come possibile trattamento adiuvante

## – AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA

Efficacia della terapia cellulare in pazienti con ischemia critica ed ulcere del piede diabetico: risultati di uno studio prospettico osservazionale

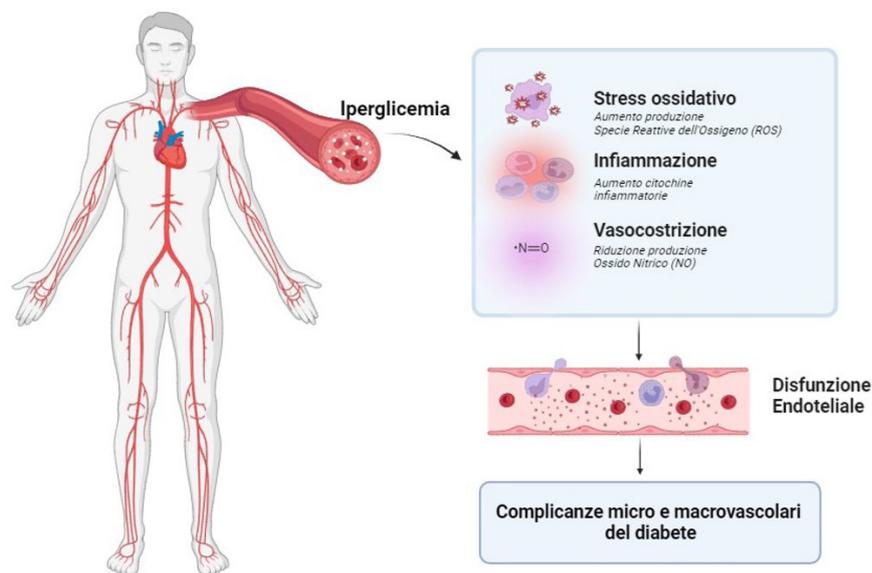
## – JOURNAL CLUB

## – MEDICINA TRASLAZIONALE

Il ruolo dei progenitori delle cellule endoteliali nel diabete mellito

## – AGGIORNAMENTO CLINICO

Diabete mellito dopo trattamento con ocrelizumab per sclerosi multipla primariamente progressiva



# il Diabete

Organo ufficiale della  
Società Italiana di Diabetologia

## Direttore Scientifico

Sebastiano Squatrito (Catania)

## Co-direttori

Massimiliano Cavallo (Terni, YoSID)

Carla Greco (Modena, YoSID)

Giuseppe Defeudis (Roma)

Gloria Formoso (Chieti)

Lucia Frittitta (Catania)

Simona Frontoni (Roma)

Marta Letizia Hribal (Catanzaro)

## Comitato di Redazione

Benedetta Bonora (Padova)

Fabio Broglio (Torino)

Stefano Ciardullo (Milano)

Francesca Cinti (Roma-Cattolica)

Giuseppe Daniele (Pisa)

Angela Dardano (Pisa)

Ilaria Dicembrini (Firenze)

Antonio Di Pino (Catania)

Francesca Fiory (Napoli)

Luigi Laviola (Bari)

Anna Leonardini (Bari)

Roberta Lupoli (Napoli-Federico II)

Ernesto Maddaloni (Roma-Sapienza)

Daria Maggi (Roma-Campus)

Alessandro Mantovani (Verona)

Lorella Marselli (Pisa)

Matteo Monami (Firenze)

Mario Luca Morieri (Padova)

Antonio Nicolucci (Pescara)

Emanuela Orsi (Milano)

Pia Clara Pafundi (Napoli-Vanvitelli)

Lorenzo Piemonti (Milano)

Francesca Porcellati (Perugia)

Ivana Rabbone (Torino)

Elena Succurro (Catanzaro)

Dario Tuccinardi (Roma-Campus)

## CONSIGLIO DIRETTIVO SID

### Presidente

Angelo Avogaro (Padova)

### Presidente Eletto

Raffaella Buzzetti (Roma)

### Tesoriere

Marta Letizia Hribal (Catanzaro)

### Segretario

Saula Vigili de Kreutzenberg (Padova)

### Consiglieri

Gloria Formoso (Chieti)

Mariangela Ghiani (Cagliari)

Luigi Laviola (Bari)

Giuseppe Lepore (Bergamo)

Maria Ida Maiorino (Napoli)

Raffaele Napoli (Napoli)

Andrea Natali (Pisa)

Lorenzo Piemonti (Milano)

Salvatore Piro (Catania)

Sabrina Prudente (Roma)

Elena Succurro (Catanzaro)

## UFFICIO DI PRESIDENZA SID 2022-2024

Angelo Avogaro (Padova)

Agostino Consoli (Chieti)

Raffaella Buzzetti (Roma)

## Responsabili di Redazione

Andrea Tumminia (Catania)

Agostino Milluzzo (Catania)

Rosario Le Moli (Catania)

## Sommario

**Ricordando Simona**

*di Anna Solini*

– **RASSEGNE** A CURA DI LUCIA FRITTITTA E SEBASTIANO SQUATRITO

153 **L'eterogeneità del diabete autoimmune**

*Ernesto Maddaloni, Raffaella Buzzetti*

162 **Epidemiologia e fattori di rischio del diabete di tipo 1**

*Niccolò Pellegrini, Giulia Leanza e Paolo Pozzilli*

173 **Il diabete monogenico. Una condizione clinica frequentemente trascurata**

*Antonella Marucci, Rosa Di Paola, Claudia Menzaghi e Vincenzo Trischitta*

184 – **EDITORIALI** A CURA DI SIMONA FRONTONI

**Ulcere ischemiche del piede diabetico: terapia cellulare autologa come possibile trattamento adiuvante**

*Matteo Monami*

191 – **AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA** A CURA DI MARTA LETIZIA HRIBAL

**Efficacia della terapia cellulare in pazienti con ischemia critica ed ulcere del piede diabetico: risultati di uno studio prospettico osservazionale**

193 – **JOURNAL CLUB** A CURA DI MARTA LETIZIA HRIBAL

196 – **MEDICINA TRASLAZIONALE: APPLICAZIONI CLINICHE DELLA RICERCA DI BASE**

A CURA DI CARLA GRECO E MASSIMILIANO CAVALLO

**Il ruolo dei progenitori delle cellule endoteliali nel diabete mellito**

*Miriam Longo, Antonietta Maio, Graziella Botta, Paola Caruso, Katherine Esposito*

213 – **AGGIORNAMENTO CLINICO** A CURA DI GIUSEPPE DEFEUDIS

**Diabete mellito dopo trattamento con ocrelizumab per sclerosi multipla primariamente progressiva**

*Marco Grasso, Vera Frison, Nino Cristiano Chillelli, Alessio Filippi, Giorgia Costantini, Cristina Vilotti, Natalino Simioni*

GOLDEN CIRCLE



# il Diabete

---

Vol. 35, N. 3, ottobre 2023

**Direzione Scientifica**

Sebastiano Squatrito, Catania

**Direttore Responsabile**

Stefano Melloni

Associato all'Unione Stampa Periodica Italiana



Copyright © 2023 SID

Società Italiana di Diabetologia

CC BY 4.0 License

ISBN online 979-12-5477-326-0

ISSN online 1720-8335

DOI 10.30682/ildia2303

Nessuna parte può essere duplicata o riprodotta senza l'autorizzazione scritta dell'Editore.

**Fondazione Bologna University Press**

Via Saragozza 10, 40123 Bologna

tel. (+39) 051 232 882; fax (+39) 051 221 019

e-mail: [info@buponline.com](mailto:info@buponline.com)

[www.buponline.com](http://www.buponline.com)

*Periodico riconosciuto "di elevato valore culturale" dal Ministero per i Beni e le Attività Culturali*

Autorizzazione Tribunale di Milano

n. 706 del 2/11/1988

*Avvertenza ai lettori*

L'Editore declina ogni responsabilità derivante da errori od omissioni in merito a dosaggio e impiego di prodotti eventualmente citati negli articoli, e invita il lettore a controllarne personalmente l'esattezza, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

a cura di Giuseppe Defeudis

Policlinico Universitario Campus Bio-Medico di Roma

## Diabete mellito dopo trattamento con ocrelizumab per sclerosi multipla primariamente progressiva ♦ Diabetes mellitus after ocrelizumab treatment for primary progressive multiple sclerosis

Marco Grasso<sup>1,2</sup>, Vera Frison<sup>1,2</sup>, Nino Cristiano Chilelli<sup>1,2</sup>, Alessio Filippi<sup>1,2</sup>, Giorgia Costantini<sup>1,2</sup>, Cristina Vilotti<sup>3</sup>, Natalino Simioni<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOSD Diabetologia, Ospedale Cittadella;

<sup>2</sup>UOC Medicina Generale, Ospedale Cittadella;

<sup>3</sup>UOC Neurologia, Ospedale Cittadella

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2303g>

### ABSTRACT

**Objectives:** immune reconstitution therapies, which include antibody-based cell-depleting therapies targeting CD20+ (ocrelizumab, ofatumumab) or CD52+ (alemtuzumab) leukocytes, are approved for the treatment of multiple sclerosis. Autoimmune thyroid disease is the most common adverse effect of treatment with alemtuzumab, but some cases of autoimmune diabetes have been reported. To date, diabetes mellitus has not been reported after CD20-targeting monoclonal antibodies therapy.

**Case Report:** a 41-year-old man with primary progressive multiple sclerosis was diagnosed with diabetes mellitus six months following the first ocrelizumab infusion. He experienced polyuria and polydipsia, but not other symptoms as visual loss or weight loss. We started a basal-bolus insulin therapy, with progressive and relatively rapid improvement of glycemic control. To note, C-peptide resulted indicative of a preserved beta-cell activity and autoantibodies were negative. To present date, the patient reached an excellent control with metformin. **Conclusions:** this is the first case of diabetes mellitus reported after ocrelizumab administration. The timing of onset and course are similar to alemtuzumab-induced autoimmune diseases, usually interpreted as an “immune reconstitution syndrome”; however, ocrelizumab cell count depletion appears inferior in duration and cell population affected. This case suggests the need for screening and follow-up of glycemic status in patients treated with ocrelizumab.

*As a novel therapeutic antibody, further investigation is required to elucidate the correlation between hyperglycemia and ocrelizumab.*

### KEYWORDS

Ocrelizumab, diabetes mellitus, multiple sclerosis, immune reconstitution therapy.

### INTRODUZIONE

La Sclerosi Multipla (SM) è una malattia infiammatoria cronica, neurodegenerativa demielinizzante del sistema nervoso centrale, dovuta a una disregolazione della risposta immunitaria adattativa (1).

Lo sviluppo delle terapie di immunoricostituzione ne ha profondamente cambiato la storia clinica. Il meccanismo d'azione delle terapie di ricostituzione immunitaria prevede l'eliminazione del repertorio immunitario patogenico del paziente attraverso un'immunosoppressione intensa e di breve durata con deplezione dei linfociti, e successivamente la ricostituzione di un nuovo sistema immunitario, al fine di ristabilirne una corretta tolleranza (1).

Queste includono, tra gli altri, farmaci a base di anticorpi monoclonali diretti contro leucociti che esprimono

sulla loro superficie CD20+ (ocrelizumab, ofatumumab) o CD52+ (alemtuzumab). Dopo il trattamento con alemtuzumab, circa il 34-41% dei pazienti sviluppa una sindrome da ricostituzione immunitaria, con comparsa di disordini autoimmuni. La ghiandola endocrina maggiormente interessata è la tiroide, e la manifestazione autoimmune più frequente è il Morbo di Basedow (2-3).

Ocrelizumab è un anticorpo umanizzato di seconda generazione diretto contro l'antigene CD20, approvato per il trattamento dei pazienti adulti affetti da SM primariamente progressiva (1-4). La somministrazione avviene per via endovenosa, alla posologia di 600 mg, ogni 24 settimane.

Le più comuni reazioni avverse dovute alla somministrazione di ocrelizumab sono reazioni correlate all'infusione, motivo per cui i pazienti vengono premedicati con metilprednisolone e antistaminico. Altri eventi riportati più di frequente sono le infezioni delle vie aeree superiori e delle vie urinarie, più raramente infezioni opportunistiche e leucoencefalopatia multifocale progressiva (4). A oggi, il diabete mellito non è stato riportato tra gli effetti collaterali dei pazienti trattati con anticorpi monoclonali diretti contro CD20.

In questo articolo descriviamo un caso di diabete mellito scompensato, diagnosticato dopo la somministrazione di ocrelizumab, con rapido miglioramento.

## CASO CLINICO

Un uomo di 41 anni, di origine albanese, ha ricevuto diagnosi di sclerosi multipla primariamente progressiva nel 2019, esordita con paraparesi ingravescente.

**Decorso clinico.** Dal punto di vista anamnestico, la madre era affetta da tiroidite di Hashimoto e non vi era storia familiare di diabete mellito o patologie cardio-cerebrovascolari. Non fumatore, assunzione solo occasionale di alcolici, in trattamento con lamivudina per epatite B cronica e baclofene per la gestione dei sintomi neurologici.

In seguito al riscontro radiologico di malattia attiva alla risonanza magnetica e alla progressione della sintomatologia neurologica, nel luglio 2021 è stato avviato il trattamento con ocrelizumab.

Nel gennaio 2022, in occasione degli esami di controllo precedenti la seconda somministrazione di ocrelizumab, l'esame delle urine ha evidenziato glicosuria (>1000 mg/dl) e proteinuria, in assenza di chetonuria. Seguiva un prelievo per HbA<sub>1c</sub>, che evidenziava un diabete mellito

francamente scompensato. È stata pertanto richiesta una consulenza diabetologica presso la nostra Unità. Alla nostra osservazione il paziente presentava pressione arteriosa e frequenza cardiaca nella norma (135/80 mmHg, 70 bpm), con un BMI di 24,6 kg/m<sup>2</sup>. L'esame obiettivo risultava negativo per elementi di rilievo. Riferiva poliuria e polidipsia nelle settimane precedenti, ma negava altri sintomi come calo ponderale e riduzione del visus.

Sono stati pertanto richiesti ulteriori esami per valutarne lo status endocrino-metabolico e autoimmune, riassunti schematicamente in Tabella 1. L'autoimmunità è risultata negativa, con C-peptide conservato (2.7 ng/ml). Indagando gli esiti di analisi precedenti, si riscontravano due valori suggestivi di alterata glicemia a digiuno, il primo nel 2009 e il secondo nel 2019; non vi erano però riscontri glicemici alterati più recenti.

In considerazione dello scompenso glicemico è stato raccomandato uno stretto monitoraggio con glicemia capillare (4-5 stick/giorno) e avvio di terapia insulinica con schema basal-bolus: nello specifico glargine U-100 26 UI, glulisina 10 UI prima di colazione, 12 UI a pranzo e 10 UI a cena. È stato educato alla gestione di un algoritmo per la titolazione dell'insulina rapida secondo lo schema GestIO (5). Nelle settimane successive il paziente è stato seguito in telemedicina: con cadenza settimanale/bisettimanale inviava il diario glicemico e, in base ai valori riscontrati, venivano suggerite le modifiche da apportare fino alla successiva rivalutazione.

Il miglioramento del compenso glicemico è stato progressivo e relativamente rapido. I valori glicemici si mostravano mediamente più elevati al risveglio, con riduzione durante la giornata. Da un importante fabbisogno insulinico di 58 UI totali della prima osservazione (0.75 U/Kg), è stato regolarmente ridotto: 43 UI (0.56 UI/kg) dopo 2 settimane, 36 UI (0.47 UI/kg) dopo un mese, 24 UI (0.31 UI/kg) alla sesta settimana.

Successivamente glulisina è stata interrotta, glargine U-100 ridotta a 12 UI ed è stata introdotta terapia con metformina, alla posologia di 500 mg due volte al giorno. Quattro mesi dopo la prima visita, si sospendeva anche la somministrazione di glargine.

All'ultima visita diabetologica del giugno 2022 il paziente aveva mantenuto un eccellente compenso glicemico (HbA<sub>1c</sub> 5,9%) con metformina 500 mg due volte al giorno. Nell'anno successivo, alle successive rivalutazioni neurologiche pre-infusione, si confermava l'ottimo compenso.

## DISCUSSIONE

Il presente caso clinico presenta alcuni aspetti peculiari. Il paziente affetto da patologia autoimmune è stato ricoverato per un franco scompenso glicemico dopo sei mesi dalla prima somministrazione di ocrelizumab, con

sintomi tipici, in assenza di chetonemia o chetonuria. Ha richiesto il trattamento con un fabbisogno insulinico non indifferente; successivamente, è diventato asintomatico e il diabete è stato adeguatamente controllato con metformina.

Il paziente riportava familiarità per autoimmunità, con la tiroidite cronica linfocitaria della madre. Vi erano stati precedenti riscontri di glicemia alterata a digiuno tredici e due anni prima, che non era stata ulteriormente indagata. Gli esami bioumorali hanno mostrato una funzione beta-cellulare conservata, senza evidenza di malattia endocrina autoimmune: risultati negativi infatti autoanticorpi anti-GAD, anti-IA2, anti-insulina pancreatica, anti-recettore del TSH (TRAb), anti-tireoglobulina, anti-tireoperossidasi, anti-surrene, APCA, anti-transglutaminasi.

L'esordio e il decorso della malattia diabetica in questo paziente ricalcano in maniera importante le modalità riportate in un altro caso clinico, in cui la patologia endocrinologica che si presentava dopo sei mesi dalla prima somministrazione di ocrelizumab era il morbo di Basedow (6). In quell'occasione, però, l'autoimmunità tiroidea era risultata positiva per TRAb, e l'ipertiroidismo si è risolto spontaneamente senza necessità di terapia con farmaci antitiroidei. Come per il nostro paziente, le successive somministrazioni del farmaco non hanno determinato riesacerbazione della malattia.

Le ipotesi che è possibile formulare sono due, di senso opposto: un preesistente diabete, insorto casualmente prima o durante terapia con ocrelizumab e mitigato dal trattamento stesso; oppure, un diabete indotto dal farmaco. Indagando la prima ipotesi, è noto che l'incidenza di diabete mellito di tipo 1 (DMT1) è aumentata nei pazienti affetti da SM (7) mentre meno chiara risulta l'associazione con il diabete mellito di tipo 2 (DMT2) (8-9).

Non disponiamo di misurazioni della glicemia immediatamente precedenti la somministrazione di ocrelizumab, pertanto non è del tutto inverosimile che il paziente potesse già aver sviluppato il diabete, resosi manifesto dopo l'infusione del farmaco, tanto più considerando l'alterata glicemia a digiuno.

Un altro anticorpo monoclonale anti-CD20, rituximab, è stato oggetto di interesse per il trattamento di varie forme di diabete mellito. Un trial di fase II aveva evidenziato una preservazione a breve termine della funzione beta cellulare nei pazienti affetti da DM1 in trattamento con il

farmaco rispetto al placebo, ma senza modificare in maniera rilevante la storia della malattia (10).

Alcuni case report hanno descritto l'efficacia del trattamento con rituximab in forme severe e refrattarie della sindrome di Hirata, ottenendo risoluzione delle ipoglicemie (11-15). Infine, sempre nell'ambito di case report, rituximab ha migliorato il controllo glicemico in una forma rara di diabete, l'insulinoresistenza di tipo B, condizione caratterizzata dalla presenza di autoanticorpi circolanti diretti contro il recettore dell'insulina (16-17).

In soggetti non affetti da diabete mellito, i dati appaiono contrastanti: rituximab non si associa ad alterazioni della glicemia in pazienti affetti da artrite reumatoide (18), correlandosi in alcuni studi a un rischio inferiore di sviluppare diabete rispetto ad altri immunosoppressori come azatioprina e MMF (19); al contempo, però, l'iperglicemia viene descritta come una reazione avversa nei pazienti affetti da tumore (20)

In merito a ocrelizumab, vi è un unico case report (21) che ha mostrato un importante miglioramento del controllo glicemico con netta riduzione della posologia di insulina pochi mesi dopo l'infusione in una paziente affetta da SM, con diagnosi di DM1 ventun anni prima. In quell'occasione, però, si trattava della prima somministrazione del farmaco; nel nostro caso, della seconda.

Pertanto, si potrebbe ipotizzare che il nostro paziente fosse già affetto da diabete mellito, magari una forma rara, resosi manifesto dopo la prima somministrazione di ocrelizumab, e successivamente trattato dalla seconda infusione.

In considerazione della seconda ipotesi, cioè diabete indotto, favorito o slatentizzato dal trattamento con ocrelizumab, il meccanismo d'azione alla base potrebbe essere la sindrome da immunoricostruzione.

Come anticipato nell'introduzione, tale sindrome si presenta soprattutto dopo la somministrazione di alemtuzumab, un anticorpo monoclonale diretto contro CD52, una molecola di superficie espressa ad alti livelli in linfociti T e B e meno rappresentata in cellule dell'immunità innata, ma non presente sulle cellule staminali emopoietiche (HSCs). Dopo la deplezione linfocitaria, le HSC iniziano un lento ripopolamento, inizialmente ad opera di linfociti B, laddove linfociti CD4+ e CD8+ impiegano anche anni prima di raggiungere i livelli pre-trattamento. Il ripopolamento avviene a opera di linfociti

B naive, con prolungata deplezione dei linfociti B della memoria (22).

Non è perfettamente compreso come i cambiamenti del repertorio linfocitario possano correlarsi con la comparsa di malattie autoimmuni dopo questa breve e intensa immunosoppressione, ma l'ipotesi più probabile è che sia connesso al recupero sproporzionatamente rapido di cellule B rispetto alle cellule T, che potrebbe condurre un'espansione disregolata delle cellule B autoreattive. Il picco di incidenza di disordini autoimmunitari post alemtuzumab si ha dopo due-tre anni e, come nel nostro caso, in un terzo dei casi si ha un miglioramento progressivo. A oggi, però, queste condizioni non sono state riportate in pazienti trattati con anticorpi monoclonali anti CD20 (22).

In letteratura sono riportati alcuni casi clinici di comparsa del DM1 dopo somministrazione di alemtuzumab (23-24). Nel primo caso, una paziente con riscontro di positività anticorpale per gli anti-GAD prima dell'inizio della terapia ha sviluppato DM1 dopo trenta mesi dalla prima somministrazione del farmaco (23). Nel secondo report (24), due pazienti hanno sviluppato DM1 rispettivamente dopo ventisei e ventidue mesi dall'inizio della terapia con alemtuzumab. Nei tre casi l'esordio è stato descritto sempre come acuto, accompagnato o preceduto dallo sviluppo di tiroidite. Non è riportata la posologia di insulina e se permaneva la necessità di trattamento sostitutivo; inoltre, non è mai indicato il dosaggio del C-peptide.

Rituximab e ocrelizumab, invece, agiscono interagendo con CD20, molecola espressa soprattutto da linfociti B e dal 5% di linfociti T, inducendo la riduzione della conta linfocitaria; il numero di linfociti CD4+ e CD8 rimane sostanzialmente invariato (22). La successiva ripopolazione avviene a opera di linfociti B con fenotipo differente rispetto a quello pre-trattamento, principalmente da cellule immature, con minor produzione di citochine proinfiammatorie (TNF, IL-6 e GM-CSF) e aumentata di IL-10 (22). In alcuni modelli sperimentali, però, le cellule mieloidi dopo il trattamento con anti-CD20 presentano uno stato di aumentata attivazione con pattern proinfiammatorio; pertanto, una deplezione indiscriminata e non selettiva dei linfociti B potrebbe determinare la perdita della loro funzione regolatrice sulle APC mieloidi (25-28). Secondo tale aspetto, l'ipotesi di immunoricostruzione

potrebbe rimanere plausibile, ma con un meccanismo patofisiologico differente.

Non è ancora chiaro se questi aspetti possono essere sicuramente associati a patologia autoimmune dopo ocrelizumab, ma sembrerebbero in parte spiegare l'esacerbazione di altre malattie in pazienti in trattamento con rituximab, come rettocolite ulcerosa e pemfigoide bolloso (29-32).

Confrontando le due ipotesi, per quanto entrambe plausibili, appare più verosimile l'ipotesi di un diabete mellito indotto o slatentizzato da ocrelizumab, piuttosto che risolto dallo stesso. Le circostanze, l'esordio e il decorso della malattia nel nostro paziente, caratterizzata da esordio tardivo rispetto alla somministrazione del farmaco, con transitorio scompenso e successivo miglioramento spontaneo sono simili a quelle da tiroiditi indotte da alemtuzumab e al caso clinico sopra riportato di Basedow dopo ocrelizumab (2, 6).

Sicuramente, rimangono alcuni dubbi legati a certi aspetti: gli autoanticorpi sono sempre rimasti negativi, la sintomatologia e lo scompenso glicemico non si sono ripresentati dopo ulteriori somministrazioni, non era noto il quadro metabolico immediatamente precedente la prima infusione (seppur alcuni riscontri di alterata glicemia a digiuno).

Da quanto in nostra conoscenza, questo rappresenta il primo caso di diabete mellito riscontrato dopo l'inizio del trattamento con ocrelizumab. Come limitazione del nostro report, non sono stati dosati gli autoanticorpi anti Zn-T8, non disponibili presso il nostro laboratorio.

In generale, questo caso suggerisce la necessità di screening per alterazioni glicemiche prima di ogni somministrazione di ocrelizumab, di modo da identificare i soggetti a rischio di diabete mellito o con malattia manifesta, per prevenire un eventuale scompenso glicemico.

Una volta identificati, tali pazienti andrebbero monitorati con stretto follow-up per valutare il fabbisogno insulinico, di modo da evitare l'ipoglicemia dovuta al rapido miglioramento.

Ovviamente, trattandosi di un farmaco di recente introduzione sono richiesti ulteriori studi e monitoraggi per verificare e confermare l'associazione con il diabete mellito e, eventualmente, individuarne fattori di rischio e meccanismi causali.

Tabella 1 ◆ Esami bioumorali

ESAMI	02/2009	08/2011	06/2019	01/2021	01/2022	02/2022	05/2022	07/2022	02/2023	08/2023
GB (x 10 <sup>9</sup> /l)	10,1	18.6	7.5	10,0	7.10	14,20		8.8	5.9	8.2
Hb (g/dl)	14,3	13.1	12.9	14,6	15.0	14,4		14.1	13.8	14.3
N (x 10 <sup>9</sup> /l)	5,7	15.3	4.30	6,08	4.25	11,9		5.49	3.01	5.07
L (x 10 <sup>9</sup> /l)	3,61	2.25	2.17	3,0	1.94	1,12		2.36	2.00	2.23
PLT (x 10 <sup>9</sup> /l)	280	210	291	308	273	284		308	269	251
Glu (mg/dl)	102	79	110			442	103		120	131
HbA1c (%)						10,1	5,9	5.5	5.6	5.7
HbA1c (mmol/mol)						87	40	37	38	39
C-peptide (ng/ml)						2,7				
Glicosuria (mg/dl)	0		0	0	>1000	250				
Proteinuria (mg/dl)	0		0	0	15	15				
Chetonuria (mg/dl)	0		0	0	0	0				
TSH (uUI/ml)			1.20			0,76		1,16		1.86
TRAb (U/l)						0			1.92	
Anti TPO (negativi se <60 U/ml)						45				
Anti TG (negativi se <4,5 U/ml)						<1,3				
Anti-surrene							Assenti			
Anti GAD 65 (U/ml)						<5				
Anti IA2 (U/ml)						0				
Anti insula (U/ml)						0				
Anti TTG (negativi se <7 U/ml)						<0.6				
APCA							Assenti			
AST (U/l)	44	24	26	33	47	25	32		34	30
ALT (U/l)	68	28	33	45	77	42	28		36	32
GGT (U/l)	77	66	49	69	88	61			30	28
Colesterolo tot (mg/dl)	201	159	193			251	167			
HDL (mg/dl)	45						47			
Trigliceridi (mg/dl)	143	57	186			121	63			
Creatinina (mg/dl)	0,86	0.99	0.68	0,83	0.78	0.73	0,83		0.84	0.76
eGFR (ml/min)	120	104	120	110	112	115	109		108	112
Fattore Reumatoide (U/ml)			<10			<10				
PCR (mg/dl)			0.30			0.75				

**BIBLIOGRAFIA**

1. Lünemann JD, Ruck T, Muraro PA, Bar'Or A, Wiendl H. Immune reconstitution therapies: concepts for durable remission in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 16(1): 56-62, 2020.
2. Muller I, Moran C, Lecumberri B, Decallonne B, Robertson N, Jones J, et al. 2019 European Thyroid Association Guidelines on the Management of Thyroid Dysfunction following Immune Reconstitution Therapy. *Eur Thyroid J* 8(4): 173-185, 2019.
3. Kazakou P, Tzanetakos D, Vakrakou AG, Tzartos JS, Evangelopoulos ME, Anagnostouli M, et al. Thyroid autoimmunity following alemtuzumab treatment in multiple sclerosis patients: a prospective study. *Clin Exp Med* 2023 Jan 15. doi: 10.1007/s10238-022-00981-3.
4. Lamb YN. Ocrelizumab: A Review in Multiple Sclerosis. *Drugs* 82(3): 323-334, 2022.
5. Bruttomesso D, Barbato GM (a cura di). La terapia insulinica in ospedale - GestIO. 2014.
6. Duarte DiB, Silva AM Da, Freitas C, Cardoso H. Graves' disease with spontaneous resolution following ocrelizumab in primary progressive multiple sclerosis. *Endocr Regul* 55(3): 169-173, 2021.
7. Marrosu MG, Cocco E, Lai M, Spinicci G, Pischedda MP, Contu P. Patients with multiple sclerosis and risk of type 1 diabetes mellitus in Sardinia, Italy: a cohort study. *The Lancet* 359(9316): 1461-1465, 2002.
8. Wens I, Dalgas U, Stenager E, Eijnde BO. Risk factors related to cardiovascular diseases and the metabolic syndrome in multiple sclerosis - A systematic review. Vol. 19, *Multiple Sclerosis Journal*, 2013, pp. 1556-1564.
9. Wens I, Dalgas U, Deckx N, Cools N, Eijnde BO. Does multiple sclerosis affect glucose tolerance? *Multiple Sclerosis Journal* 20(9): 1273-1276, 2014.
10. Pescovitz MD, Greenbaum CJ, Bundy B, Becker DJ, Gitelman SE, Goland R, et al. B-lymphocyte depletion with rituximab and  $\beta$ -cell function: Two-year results. *Diabetes Care* 37(2): 453-459, 2014.
11. Boro H, Gupta U, Singh C, Malhotra R, Khadgawat R. Continuous glucose monitoring and Rituximab treatment in insulin autoimmune syndrome. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews* 15(6): 102294, 2021.
12. Saxon DR, McDermott MT, Michels AW. Novel management of insulin autoimmune syndrome with rituximab and continuous glucose monitoring. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 101(5): 1931-1934, 2016.
13. Church D, Hunter RW, Lyall M, Clarke C, Bastiaan Vliegthart AD, Dear JW, et al. Resolution of hypoglycemia and cardiovascular dysfunction after rituximab treatment of insulin autoimmune syndrome. Vol. 40, *Diabetes Care*. American Diabetes Association Inc.; 2017, p. e80-82.
14. Kroemer TM, Erler A, Tsourdi E, Gruber M, Tselmin S, Julius U, et al. Immunoabsorption followed by rituximab as a definitive treatment for insulin autoimmune syndrome (Hirata syndrome): A case report. Vol. 41, *Diabetes Care*. American Diabetes Association Inc.; 2018. p. e23-24.
15. Cappellani D, Macchia E, Falorni A, Marchetti P. Insulin autoimmune syndrome (Hirata disease): A comprehensive review fifty years after its first description. Vol. 13, *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*. Dove Medical Press Ltd; 2020, pp. 963-978.
16. Malek M, Chong AY, Lupsa BC, Lungu AO, Cochran EK, Soos MA, et al. Treatment of type B insulin resistance: A novel approach to reduce insulin receptor autoantibodies. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010; 95(8): 3641-3647.
17. Iseri K, Iyoda M, Shikida Y, Inokuchi T, Morikawa T, Hara N, et al. Rituximab for the treatment of type B insulin resistance syndrome: a case report and review of the literature. *Diabetic Medicine* 34(12): 1788-1791.
18. Lin C, Ji H, Cai X, Yang W, Lv F, Ji L. The association between the biological disease-modifying anti-rheumatic drugs and the incidence of diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res* 161: 105216, 2020.
19. Kridin K, Mruwat N, Ludwig RJ. Association of Rituximab with Risk of Long-term Cardiovascular and Metabolic Outcomes in Patients with Pemphigus. *JAMA Dermatol* 159(1): 56-61, 2023.
20. Silvestris N, Argentiero A, Beretta GD, Di Bartolo P, Montagnani M, Danesi R, et al. Management of metabolic adverse events of targeted therapies and immune checkpoint inhibitors in cancer patients: an Associazione Italiana Oncologia Medica (AIOM)/Associazione Medici Diabetologi (AMD)/Società Italiana Farmacologia (SIF) multidisciplinary consensus position paper. Vol. 154, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. Elsevier Ireland Ltd; 2020.

21. Duz OA, Bektas S, Askin AE, Birday E. An Unexpected Post-ocrelizumab Improvement in Glycaemic Control in a Patient with Multiple Sclerosis. *EMJ Diabetes*. 2022 Oct 24.
22. Sellner J, Rommer PS. Immunological consequences of “immune reconstitution therapy” in multiple sclerosis: A systematic review. Vol. 19, *Autoimmunity Reviews*. Elsevier B.V.; 2020.
23. Malmeström C, Lycke J, Andersson BA. First reported case of diabetes mellitus type 1 as a possible secondary autoimmune disease following alemtuzumab treatment in ms. *J Neurol* 261(1): 2016-2018, 2014.
24. Richter S, Wagner B, Celius EG. Two cases of diabetes mellitus type 1 after alemtuzumab treatment for multiple sclerosis: another probable secondary autoimmune disease. Vol. 266, *Journal of Neurology*. Dr. Dietrich Steinkopff Verlag GmbH and Co. KG; 2019, pp. 1270-1271.
25. Häusler D, Häusser-Kinzel S, Feldmann L, Torke S, Lepennetier G, Bernard CCA, et al. Functional characterization of reappearing B cells after anti-CD20 treatment of CNS autoimmune disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 115(39): 9773-9778, 2018.
26. Cencioni MT, Mattoscio M, Magliozzi R, Bar-Or A, Muraro PA. B cells in multiple sclerosis – from targeted depletion to immune reconstitution therapies. Vol. 17, *Nature Reviews Neurology*. Nature Research; 2021, pp. 399-414.
27. Weber MS, Prod'homme T, Patarroyo JC, Molnarfi N, Karnezis T, Lehmann-Horn K, et al. B-cell activation influences T-cell polarization and outcome of anti-CD20 B-cell depletion in central nervous system autoimmunity. *Ann Neurol* 68(3): 369-383, 2010.
28. Lehmann-Horn K, Schleich E, Hertenberg D, Hapfelmeier A, Kümpfel T, von Bubnoff N, et al. Anti-CD20 B-cell depletion enhances monocyte reactivity in neuroimmunological disorders. *J Neuroinflammation*. 2011 Oct 26; 8.
29. Batts AF, Jalalat SZ, Hunter-Ellul L, Wilkerson MG. Exacerbation of bullous pemphigoid after hand, foot, and mouth disease treated with rituximab. *JAAD Case Rep* 2(1): 7-9, 2016.
30. Shahmohammadi S, Sahraian MA, Shahmohammadi A, Doosti R, Zare-Mirzaie A, Naser Moghadasi A. A presentation of ulcerative colitis after rituximab therapy in a patient with multiple sclerosis and literature review. Vol. 22, *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. Elsevier B.V.; 2018, p. 22-26.
31. Goetz M, Atreya R, Ghalibafian M, Galle PR, Neurath MF. Exacerbation of ulcerative colitis after rituximab salvage therapy. *Inflamm Bowel Dis* 13(11): 1365-1368, 2007.
32. Fassi DE, Nielsen CH, Kjeldsen J, Clemmensen O, Hegehus L. Ulcerative colitis following B lymphocyte depletion with rituximab in a patient with Graves' disease. *Gut* 57(5): 714-715, 2008.