



SINDROMI POLIENDOCRINE AUTOIMMUNI (SPA)

Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina

Codice di esenzione: RCG030**Definizione**

Con tale termine vengono definite varie sindromi cliniche caratterizzate da insufficienze funzionali a carico di una o più ghiandole endocrine, che possono essere associate anche a patologie autoimmuni non endocrine, riferibili all'azione di meccanismi effettori immunopatologici umorali e cellulari specifici per costituenti antigenici organo specifici.

Vengono classicamente divise in quattro tipi.

SINDROMI POLIENDOCRINE AUTOIMMUNI DI TIPO I

Conosciuta anche con il nome di **sindrome di Witahcker** o **APECED** (acronimo inglese di "Autoimmune Polyendocrinopathy-Candidiasis-Ectodermal Distrophy").

Si caratterizza per la presenza di micosi mucocutanea cronica, ipoparatiroidismo e Morbo di Addison. In genere tutte e tre le manifestazioni principali sono presenti anche se per la diagnosi clinica è sufficiente la presenza di due quadri clinici.

Prevalenza.

E' una malattia molto rara (anche perchè caratterizzata dalla presenza di due patologie entrambe rare) ad insorgenza precoce, sebbene possa manifestarsi in maniera sporadica anche in età adulta. Esistono popolazioni con una incidenza relativamente alta della malattia. In Sardegna la sua prevalenza è di 1 caso ogni 14400 abitanti mentre nella popolazione Finlandese e tra gli Ebrei iraniani la prevalenza è di 1 caso ogni 25000 e 1 caso ogni 9000 abitanti rispettivamente.

Eziopatogenesi.

E' una malattia monogenica con trasmissione di tipo autosomico recessivo. La causa della malattia è la presenza di mutazioni a carico del gene AIRE (AutoImmune REgulator) localizzato sul cromosoma 21q22.3 che si è dimostrato regolare l'attività di multipli geni implicati nella regolazione immunitaria.

Manifestazione clinica.

Le tre manifestazioni cliniche più frequenti della SPA di tipo I sono la candidosi mucocutanea cronica, l'ipoparatiroidismo e l'insufficienza surrenalica che tendono a manifestarsi in tempi successivi secondo l'ordine riportato. Altre manifestazioni cliniche meno comuni comprendono il diabete mellito tipo 1, l'ipogonadismo ipergonadotropo, l'anemia perniciosa, l'epatite cronica attiva, la cheratocongiuntivite, la tiroidite autoimmune, la nefrite interstiziale, l'atrofia splenica, la vitiligo, l'alopecia, un quadro di diarrea intrattabile, che può essere l'unica manifestazione clinica nei bambini più piccoli.

La Candidosi mucocutanea è in genere la prima manifestazione clinica della malattia. Il suo picco di incidenza è nei primi tre anni di vita ma la malattia può esordire anche solo nell'età adulta. Nella maggior parte dei casi l'infezione è limitata al 5% della superficie corporea e nei casi più favorevoli determina soltanto una cheilosi angolare intermittente; vi possono essere però anche

forme più severe con micosi muco-cutanea iperplastica cronica, a volte a carattere sistemico (evenienza rara), o la comparsa di candidosi esofagea con evoluzione verso la stenosi e la disfagia. Possibili sono anche le localizzazioni polmonari da candida. A volte può essere presente atrofia splenica che può incrementare lo stato di deficit immunitario.

L'ipoparatiroidismo ha un picco di incidenza tra i 2 e gli 11 anni e compare solitamente dopo la candidosi cronica mucocutanea e prima dell'Addison. All'inizio può essere alterata soltanto la riserva funzionale delle paratiroidi e l'ipocalcemia manifestarsi soltanto durante periodi di stress. Nel 20% dei casi sono stati descritti anticorpi antiparatiroidi.

Il morbo di Addison rappresenta la manifestazione più tardiva riscontrabile nella SPA di tipo I mentre è la più frequente nella SPA di tipo II. Nei pazienti con M. di Addison possono essere riscontrati in circolo anticorpi anti corteccia surrenalica, anticorpi anti 17-idrossilasi e anticorpi anti 21-idrossilasi.

Diagnosi

Il criterio classico di diagnosi clinica è la presenza di almeno due delle tre manifestazioni della triade classica. Molto utile è inoltre la ricerca di anticorpi organo specifico e l'esecuzione del test genetico tenendo però presente che l'esame genetico su DNA non è sicuro al 100% sia in caso di positività che di negatività.

Terapia. La terapia resta per il momento sintomatica ed è mirata a trattare uno per uno i sintomi della malattia. Una delle componenti terapeutiche più importanti anche se da condurre con una certa cautela è quella immunodepressiva.

SINDROMI POLIENDOCRINE AUTOIMMUNI DI TIPO II.

Conosciuta anche con il nome di **sindrome di Schmidt**. Si caratterizza per la presenza di Morbo di Addison in associazione a tiroidite autoimmune e/o diabete mellito di tipo I. Colpisce soprattutto il sesso femminile (Rapporto M/F di 1/3) e la sua prima manifestazione compare generalmente in età adulta

Prevalenza.

La sua prevalenza è di 1,4-2 casi ogni 100000 abitanti.

Eziopatogenesi.

L'eziologia della SPA di tipo II è ancora sconosciuta. La presenza di una patologia autoimmune tra gli ascendenti e discendenti dei pazienti affetti da SPA di tipo II può essere riscontrata in circa il cinquanta per cento dei casi. A differenza della SPA di tipo I risulta associata a particolari alplotipi HLA, in particolare A1, B8, DR3 e DR4. Una associazione è stata anche riscontrata con polimorfismi del gene CTL-4.

Manifestazione clinica.

Il quadro clinico spesso esordisce con i segni e sintomi dell'insufficienza surrenalica che risulta sempre presente. Una tiroidite autoimmune si può associare nel 69-82 % dei casi e un diabete tipo I è presente nel 30-52 % dei casi. La SPA di tipo II può inoltre associarsi anche se in percentuale nettamente inferiore ad altre patologie autoimmuni quali la vitiligo (4,5-11%), gastrite cronica con anemia perniziosa (4,5-11%), Epatite cronica autoimmune (4%), alopecia (1-4 %).

Diagnosi

Si basa sul riscontro di una insufficienza funzionale delle ghiandole colpite e dalla presenza in circolo di anticorpi organo specifici. Dal momento che il 50% dei pazienti portatori di una insufficienza surrenalica autoimmune andranno incontro ad un sindrome poliendocrina di tipo II viene consigliato di ripetere in questi pazienti lo screening per patologia tiroidea e diabete ogni 5 anni.

Terapia

La terapia è essenzialmente sintomatica ed è mirata a correggere i deficit funzionali presenti nei singoli pazienti.

SINDROMI POLIENDOCRINE AUTOIMMUNI DI TIPO III.

Si caratterizza per la presenza di tiroidite autoimmune più altre manifestazioni autoimmuni in assenza di malattia di Addison. E' la più frequente tra le sindromi poliendocrine autoimmuni. E' nettamente più frequente nel sesso femminile e si manifesta in età adulta.

Eziopatogenesi.

Ha una patogenesi autoimmune come indirettamente evidenziato dalla presenza di autoanticorpi circolanti. Frequentemente si riscontra in più membri della stessa famiglia. Così come osservato nella SPA di tipo II risulta frequentemente associata a particolari alplotipi HLA.

Manifestazione clinica.

Il quadro clinico dipenderà dal tipo di ghiandola interessata. L'associazione più comune è tra tiroidite autoimmune e gastrite cronica con anemia perniziosa; in questo caso si parla anche di sindrome tireogastrica.

Terapia.

Prevalentemente sintomatica.

SINDROMI POLIENDOCRINE AUTOIMMUNI DI TIPO IV.

Si caratterizza per la presenza di associazioni cliniche non incluse nelle precedenti.

Redatto Comunicazione, Relazioni esterne aziendali, Ufficio stampa, URP
ASUGI su testi forniti dalla Struttura Semplice di Endocrinologia

Struttura Complessa Medicina Clinica

Direttore: Prof. Renzo Carretta

Struttura Semplice di ENDOCRINOLOGIA

Strada di Fiume 447 – 34 149 Trieste

Responsabile: prof. Bruno Fabris

Tel: 040 – 3994320; Fax: 040 – 912 881

Revisione 01 – maggio 2022