

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO  
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

---

SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE IN ENDOCRINOLOGIA  
E MALATTIE DEL RICAMBIO

Direttore: Prof. G.D. BOMPIANI

# LE SINDROMI POLIENDOCRINE AUTOIMMUNI

Tesi di Specializzazione del  
Dott. *VINCENZO PIAZZA*

Relatore  
Ch.mo Prof. *ALDO GALLUZZO*

---

ANNO ACCADEMICO 1993-1994

# LE SINDROMI POLIENDOCRINE AUTOIMMUNI

# INDICE

LE SINDROMI POLIENDOCRINE AUTOIMMUNI: INQUADRAMENTO NOSOGRAFICO .....	1
DIABETE AUTOIMMUNE E A.P.S. ....	17
RARE SINDROMI E A.P.S. ....	33
ASPETTI ETIOPATOGENETICI DELLE A.P.S. ....	50
TERAPIA DELLE A.P.S. ....	56
RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI .....	61

# LE SINDROMI POLIENDOCRINE AUTOIMMUNI

Sono poliendocrinopatie clinicamente, geneticamente ed immunologicamente eterogenee, che si caratterizzano per l'interessamento autoimmunitario, sincrono o metacrono, di due o più ghiandole endocrine, e che, generalmente, fatta eccezione per la tiroide, si manifestano con un quadro di ipofunzione ghiandolare plurima, con compromissione delle capacità ormono-sintetiche che si correlano con l'entità delle lesioni a carico delle singole ghiandole coinvolte.

Caratteristica frequente è la loro associazione con altri disordini autoimmunitari organo-specifici di distretti non endocrini.

Neufeld e Blizzard, nel 1980, tenuto conto delle caratteristiche cliniche polimorfe e multisistemiche delle A.P.S., sulla base della frequenza delle associazioni tra le singole patologie endocrine che le compongono, hanno proposto la classificazione riportata in tabella I (5-6).

In essa vengono individuati quattro gruppi o tipi di A.P.S. anche se, dalla maggior parte degli autori, viene riconosciuta vera dignità di categorie cliniche solo alle A.P.S. di 1° e 2° gruppo o tipo.

**Tab. I - Classificazione di Neufeld e Blizzard (1980).  
Malattia autoimmune polighiandolare**

---

<i>Gruppo I</i>	Candidiasi, ipoparatiroidismo, sindrome di Addison (presenza di almeno 2 condizioni)
<i>Gruppo II</i>	Addison + tireopatia autoimmune e/o diabete insulino-dipendente
<i>Gruppo III</i>	A) Tireopatia autoimmune + diabete insulino-dipendente B) Tireopatia autoimmune + anemia perniciosa C) Tireopatia autoimmune + vitiligine e/o alopecia e/o altre malattie autoimmuni organospecifiche
<i>Gruppo IV</i>	Due o più malattie autoimmuni organospecifiche non comprese nelle categorie precedenti

---

### **A.P.S. 1° Tipo**

L'A.P.S. 1° Tipo predilige l'età infanto-adolescenziale con un picco di insorgenza intorno ai 12 anni (Fig. 1) e con una leggera prevalenza nel sesso femminile (M:F = 1:1,4).

È spesso presente nei collaterali (fratelli) ma non negli ascendenti né nei discendenti di una stessa famiglia.

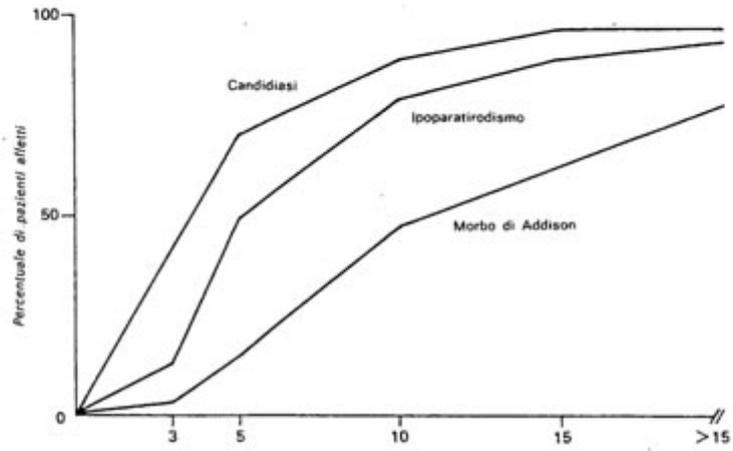
Per essa si presuppone una trasmissione di tipo autosomico recessivo e non è stata mai evidenziata una associazione con il sistema HLA (4).

Detta sindrome è centrata dall'ipoparatiroidismo idiopatico, presente nell'82% dei casi, e che costituisce l'endocrinopatia principale, a cui si possono associare il morbo di Addison idiopatico nel 73-78% dei casi e/o la candidiasi mucocutanea nel 67% (4-6).

Di solito l'ordine cronologico di comparsa dei tre disordini fondamentali che la costituiscono è il seguente: candidiasi muco-cutanea, ipoparatiroidismo e/o M. di Addison (Fig. 1) (2-3-4).

Quando l'A.P.S. 1° Tipo si manifesta in maniera completa, ossia con la triade classica costituita da candidiasi muco-cutanea, ipoparatiroidismo e m. di Addison, si configura la sindrome originariamente descritta da Blizzard (6).

All'A.P.S. 1° Tipo possono associarsi l'alopecia nel 26-24% dei casi, l'anemia perniciosa nel 13-15%, la vitiligine nell'8-9%, l'IDDM nel 2-4%, le AITD nel 10-11%, l'insufficienza gonadica nel 12-17% ed anche altre patologie autoimmuni di più raro riscontro come l'epatite cronica attiva, l'ipofisite autoimmune, la sindrome di Sjögren (7) e l'anemia emolitica autoimmune (85).



**Fig. 1** - Tipica sequenza dell'esordio durante l'infanzia della candidiasi mucocutanea cronica, dell'ipoparatiroidismo autoimmune e del morbo di Addison. I pazienti con ipoparatiroidismo possono non evidenziare un morbo di Addison, ma la frequente presenza di anticorpi antisurrene suggerisce che la diatesi poliendocrina è presente (dati da: Neufeld e coll., *Medicine* 60: 355, 1981).

### **A.P.S. 2° Tipo**

L'A.P.S. 2° Tipo è presente in più generazioni di una stessa famiglia, ascendenti e discendenti, mostra una associazione con il sistema HLA:B8, DR3, ed interessa l'età adulta, con insorgenza tra i venti ed i sessanta anni e con un picco intorno ai trenta (4).

Per essa si ritiene oggi che si erediti la suscettibilità a sviluppare la malattia autoimmune piuttosto che la specifica malattia, anche se, in alcune famiglie, sembra ereditarsi come tratto autosomico dominante ad alta penetranza (4).

Predilige nettamente il sesso femminile con rapporto F/M di 3/1.

Si caratterizza per la presenza pressoché costante del m. di Addison autoimmune che si manifesta nel 100% dei casi, a cui possono associarsi una tireopatia autoimmune (tiroidite cronica linfocitaria nel 70-80% o m. di Basedow nel 70%) configurando la sindrome originariamente descritta da Schmidt, e/o il diabete mellito insulino dipendente nel 52% circa dei casi.

Allorché l'A.P.S. 2° Tipo si manifesta in maniera completa, ossia con tutti i tre disordini autoimmuni contemporaneamente presenti (m. di Addison autoimmune con IDDM e AITD), si configura la classica sindrome descritta per la prima volta da Carpenter.

Ad essa possono anche associarsi l'insufficienza gonadica nel 34% dei casi, la vitiligine nel 4-5%, l'anemia perniciosa in meno dell'1% ed anche la malattia celiaca e la miastenia grave.

Più raro, ma anche possibile, è il riscontro di altri disordini autoimmuni associati come l'alopecia, l'ipoparatiroidismo, l'ipofisite autoimmune, l'ipogonadismo, il morbo di Parkinson autoimmune (50-51-4-7), la trombocitopenia autoimmune (83) e le connettiviti sistemiche (5-79).

Spesso la prima manifestazione dell'A.P.S. 2° Tipo è l'IDDM, ma questo rilievo è probabilmente solo apparente, in quanto la maggior parte delle casistiche è raccolta presso centri diabetologici; infatti molti casi possono appalesarsi clinicamente con crisi addisoniane o tireotossiche (5).

### **A.P.S. 3° Tipo**

Le tireopatie autoimmuni costituiscono le A.P.S. di 3° Tipo.

Le tireopatie, le endocrinopatie autoimmuni più frequenti, sono rappresentate con tutto lo spettro di possibile funzionalità tiroidea ed eterogeneità degli autoanticorpi: m. di Basedow, mixedema primitivo, tiroidite linfocitaria ed esoftalmopatia autoimmune.

Alla tireopatia autoimmune può associarsi l'IDDM, configurandosi il sottogruppo 3A, oppure l'anemia perniciosa e la gastrite atrofica, configurandosi il sottogruppo 3B.

Infine nel sottogruppo 3C la tireopatia autoimmune può associarsi con la vitiligine e/o l'alopecia o con altri disordini autoimmuni organo-specifici di distretti endocrini e non.

Alle A.P.S. 3° Tipo possono associarsi, raramente, la sindrome celiaca ed anche la sarcoidosi (un caso in letteratura) (86).

#### **A.P.S. 4° Tipo**

Questo gruppo lascia ampia possibilità di inquadramento nosografico nell'ambito delle poliendocrinopatie autoimmuni a tutte quelle sindromi che, per le loro peculiari caratteristiche clinico-immunologiche, non rientrano nelle categorie precedenti.

Storicamente, già prima che affiorasse il concetto di «autoimmunità», si era osservato come, nel corso di alcune atrofie cosiddette «idiopatiche» degli organi endocrini periferici, più di una ghiandola venisse interessata durante il corso della vita di alcuni pazienti; istologicamente spiccavano i segni di una progressiva distruzione epiteliale, spesso accompagnata da un tipico infiltrato linfoide, seguita da una riparazione fibrosa.

Nel 1908, Claude e Gourgerot intuirono che in queste sindromi ciascun organo veniva coinvolto separatamente e introdussero il concetto innovatore di «atrofia endocrina polighiandolare» (5).

Poco tempo dopo furono segnalati numerosi casi di insufficienza poliendocrina, oggi riconosciuti ad etiologia autoimmune, ma allora interpretati per la gran parte come sindrome di Sheehan o necrosi ischemica dell'ipofisi anteriore conseguente a shock emorragico post-partum.

Nel 1926, Schmidt descrisse una malattia bighiandolare in due pazienti con morbo di Addison non tubercolare e tiroidite linfocitaria (5).

Nel 1956, allorché per la prima volta fu dimostrata da Roitt e Doniach l'origine autoimmune della tiroidite di Hashimoto, il concetto iniziò ad essere esteso ad altre atrofie «idiopatiche» endocrine (5).

Nel 1964, Carpenter rivalutò la sindrome di Schmidt, avendo riscontrato la coesistenza di diabete mellito in 10 su 15 pazienti con morbo di Addison e tiroidite linfocitaria; pertanto inserì nella definizione della sindrome il m. di Addison associato ad una di queste endocrinopatie (2).

Da allora ad oggi si sono succeduti numerosi studi su popolazioni e da punti di vista diversi sulla frequenza delle associazioni tra le varie patologie endocrine autoimmuni, e tra esse ed altri disordini autoimmuni organo-specifici di distretti non endocrini.

Esiste parere concorde che l'endocrinopatia autoimmune polighiandolare non è una sindrome uniforme né un'associazione casuale di numerose patologie singole, e che, inoltre, non sempre al riscontro di un movimento autoanticorpale nei confronti di più ghiandole endocrine (autoimmunità polighiandolare) si associa la corrispondente sindrome clinica.

Nel 1967 Blizzard e coll. (2-3), hanno studiato l'incidenza degli autoanticorpi anti-surrene, dosati tramite immunofluorescenza, nei pazienti con morbo di Addison idiopatico, in rapporto al sesso, all'età di esordio e alla presenza di altre malattie autoimmuni (Tab. II) ed hanno evidenziato la maggiore incidenza nei casi di morbo di Addison associato ad altre patologie autoimmuni (71%) rispetto ai casi con m. di Addison isolato (31%).

L'associazione di un'altra malattia autoimmune era 2,5-2,7 volte più frequenti nei pazienti anticorpo-positivi rispetto a quelli anticorpo-negativi.

Inoltre, la frequenza del riscontro di tali autoanticorpi, è molto inferiore nei pazienti con morbo di Addison isolato, di sesso maschile e nei quali l'iposurrenalismo si è manifestato prima dei venti anni.

Nel 1968 Spinner e coll. e nel 1975 Irvine e Barnes (2-3-4) hanno studiato la distribuzione in base al sesso, dell'età di insorgenza il primo e di diagnosi il secondo, di tre

**Tab. II - Incidenza degli anticorpi antisurrene nei pazienti con morbo di Addison idiopatico in rapporto al sesso, all'età d'esordio e alla presenza di altre malattie**

	<i>Sesso</i>		<i>Età di inizio</i>		<i>Totale</i>
	<i>Femm.</i>	<i>Masch.</i>	<i>&lt; 20</i>	<i>&gt; 20</i>	
Morbo di Addison isolato	14/27 (52%)	7/40 (18%)	4/26 (15%)	16/36 (44%)	21/67 (31%)
Morbo di Addison associato ad altre malattie	23/30 (77%)	13/21 (62%)	15/21 (71%)	20/28 (71%)	36/51 (71%)
					57/118 (48%)

(Modificato da: Blizzard e coll., Clin. Exp. Immunol. 2: 19, 1967)

sottogruppi clinici di addisoniani studiati negli Stati Uniti e in Gran Bretagna: Addison isolato, con ipoparatiroidismo e con sindrome di Schmidt.

Come si può notare nella figura 2 appare chiaramente l'eterogeneità clinica del m. di Addison e che i casi di m. di Addison associato ad ipoparatiroidismo presentano un'età di inizio più precoce rispetto a quelli associati a sindrome di Schmidt e a quelli senza altre endocrinopatie associate (isolati).

I soggetti con m. di Addison ad inizio in età adulta sono prevalentemente di sesso femminile e frequentemente possiedono anticorpi anti-tiroide in circolo, pertanto ricordano il gruppo con sindrome di Schmidt completa.

In tutti e tre i gruppi si può notare una tendenza dei maschi ad avere un esordio più precoce.

La differenza fra le due casistiche considerate, di percentuale di pazienti con

malattia ad esordio infantile, è probabilmente attribuibile all'orientamento pediatrico di uno dei due gruppi.

Numerosi altri sono stati gli studi, i cui risultati complessivi sono riassunti in Tabella III, che hanno indagato sulla frequenza di altre malattie autoimmuni in corso di m. di Addison idiopatico (12-13-14-15-16).

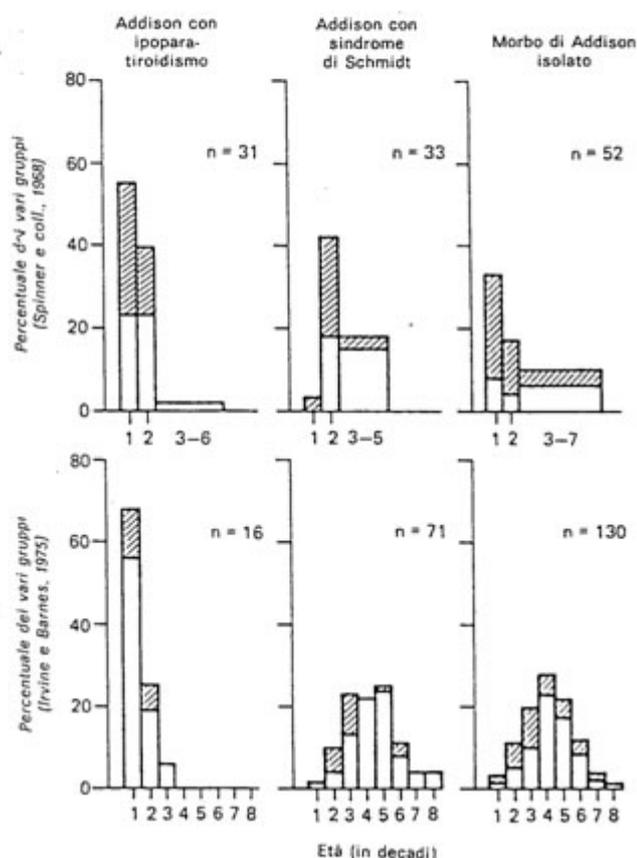


Fig. 2 - Eterogeneità clinica del morbo di Addison. Distribuzione dell'età all'esordio (sopra) e di diagnosi (sotto) del morbo di Addison isolato, con ipoparatiroidismo o con sindrome di Schmidt. Le aree in bianco rappresentano il sesso femminile, quelle con trattini rappresentano il sesso maschile. Notare che l'età è rappresentata in decenni.

**Tab. III - Frequenza di altre malattie in corso di morbo di Addison idiopatico**

Rif. bibl.	Numero di pazienti	Diabete	Ipertiroidismo	Mixedema da tiroidite di Hashimoto	Anemia perniciosa	Ipogonadismo	Ipoparatiroidismo	Una o più
12	23	3 (13)	1 (4)	4 (17)	1 (4)	7 (30)	0	9 (40)
13	46	4 (10)	5 (10)	4 (10)	1 (3)	2 (5)	0	18 (45)
14	18	1 (6)	1 (6)	2 (12)	0	3 (18)	3 (18)	8 (44)
15	71	13 (18)	7 (10)	4 (5)	2 (2)	8 (11)	0	28 (39)
16	261	21 (8)	19 (7)	23 (9)	12 (5)	47 (18)	16 (6)	101 (39)
Totale	419	42 (10)	33 (8)	37 (9)	16 (4)	67 (16)	19 (5)	164 (39)

Nota: Tra i 114 pazienti con morbo di Addison di origine tubercolare compresi in cinque diverse casistiche, 9 (8%) presentavano associate una o più patologie di altro tipo.

Fonte: Modificato da Irvine e Barnes.

La Tab. III mostra l'alta frequenza con cui si manifesta una seconda malattia autoimmune nei pazienti con Addison idiopatico, paragonata alla frequenza assai minore di patologie associate alla forma di origine tubercolare.

Dalla somma delle cinque casistiche riportate in Tab. III, emerge come il 39% dei 419 pazienti affetti da morbo di Addison idiopatico presentasse una malattia autoimmune organo-specifica, paragonata al solo 8% dei pazienti con m. di Addison di origine tubercolare.

Le forme morbose associate al m. di Addison idiopatico sono quasi sempre diabete e malattie tiroidee (16).

Inoltre, su 90 pazienti con morbo di Addison tubercolare, nessuno presentava anticorpi antisurrene, mentre la prevalenza di questi ultimi nella forma idiopatica oscillava tra il 40% e il 74%.

In molti pazienti con morbo di Addison idiopatico, ma non in quelli con la forma tubercolare, si ha evidenza in vitro di immunità cellulo-mediata verso antigeni surrenalici (17).

Quanto finora detto significa che il m. di Addison idiopatico fa parte di una sindrome endocrina di tipo autoimmunitario e che le alterazioni immunologiche riscontrate in vitro in questa forma non sono semplicemente il risultato della distruzione tissutale.

Inoltre, sempre sull'associazione tra m. di Addison e malattie autoimmuni organo-specifiche, sono state analizzate due ampie casistiche presso il Middlesex Hospital di Londra e ad Edimburgo (5).

Le due serie di dati sono confrontabili nella tabella IV, nella quale si può vedere come il 40% dei pazienti manifestasse almeno un altro tipo di malattia endocrina.

Le condizioni associate dimostrano frequenze sovrapponibili nelle due casistiche e, le sole differenze osservabili, vanno riferite al diverso orientamento di ricerca dei due centri: prevalente interesse per l'insufficienza ovarica ad Edimburgo e per il diabete autoimmune a Londra.

**Tab. IV - Malattie autoimmuni «organospecifiche» associate in pazienti con surrenalite (morbo di Addison)**

Disordini associati	Casistica del Middlesex Hospital		Casistica di Edimburgo **	
	N.	%	N.	%
Insufficienza ovarica primitiva	25	8	51	18
Tireopatie:	56	19	46	16
Tireotossicosi	20	7	21	7
Mixedema	33	11	20	7
Tiroidite di Hashimoto	3	1	5	2
Diabete insulinoindipendente (tipo IB, variante AI)	45	15	27	9
Insufficienza paratiroidea idiopatica (sindrome CE)	12	4	16	5,5
Anemia perniziosa	7	2	12	4
Anticorpi contro le cellule secernenti prolattina (ipofisite subclinica?)	12	4	n.e.***	n.e.***
Numero di pazienti risultati positivi per i vari anticorpi	118*	40	106*	37
Numero totale di pazienti studiati	294	—	289	—

\* L'apparente discrepanza numerica riflette la coesistenza di più endocrinopatie in uno stesso paziente.

\*\* Irvine W. S., *Autoimmunity in endocrine disease*, in Besser G. M. ed., *Advanced Medicine*, 1977, Pitman, New York, p. 115.

\*\*\* Non esaminati.

Interessante è stato anche lo studio effettuato da Irvine e Barnes (16) nel 1975, sull'associazione tra m. di Addison ed insufficienza ovarica, ed i cui risultati sono riportati in Figura 3.

In donne con m. di Addison «idiopatico» si nota infatti una notevole incidenza di insufficienza ovarica.

Nella vasta casistica raccolta da Irvine e Barnes, il 24% delle donne con una storia mestruale nota era amenorroica, mentre un altro 6% era oligomenorroica.

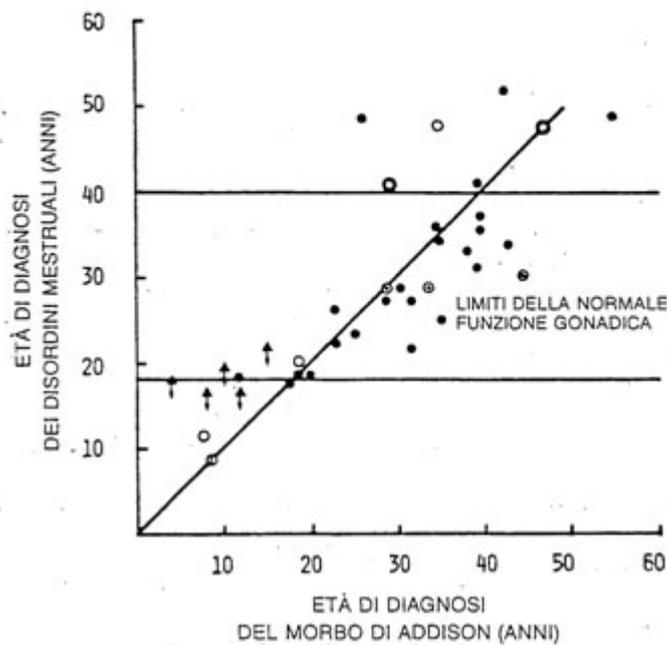


Fig. 3 - Correlazione tra l'età di diagnosi delle alterazioni mestruali e l'età di diagnosi del morbo di Addison in pazienti con anticorpi anti-cellule steroido-secrnenti ( ↑ = amenorrea primaria; • = amenorrea secondaria o menopausa normale; • = oligomenorrea; • = menorragia; ○ = flussi regolari; ⊙ = prepuberi).

(Da Irvine e Barnes)

L'alterazione della funzione ovarica non è correlata al difetto cortico-surrenale, dal momento che persiste dopo l'istituzione di una terapia sostitutiva e, inoltre, è poco frequente in corso di m. di Addison di origine tubercolare.

La figura 3 mostra la correlazione tra l'età di insorgenza della amenorrea e quella del m. di Addison idiopatico in un gruppo di queste pazienti: molte donne con insufficienza cortico-surrenale a esordio infantile, presentano amenorrea primaria; nelle donne con amenorrea secondaria l'età di diagnosi delle due patologie si è dimostrata strettamente correlata: l'insufficienza ovarica precedeva di solito di alcuni anni quella cortico-surrenalica.

In realtà la frequenza di amenorrea e di altre alterazioni mestruali è significativamente maggiore nelle donne con insufficienza corticosurrenale e anticorpi anti cellule steroideo-secermenti (Fig. 3).

In un piccolo gruppo di donne affette da morbo di Addison, insufficienza ovarica e anticorpo-positive, sottoposte a biopsia ovarica, è stata evidenziata una infiltrazione linfocitaria delle gonadi o, in alcuni casi, si sono addirittura osservate delle gonadi a striscia, «streak gonads» (5).

Gli anticorpi anti-cellule steroideo-secermenti (St-CA) sono rari in altre malattie autoimmuni e non sono stati riscontrati in donne con alterazioni mestruali senza insufficienza cortico-surrenale (2).

In realtà il m. di Addison si associa alla presenza di un tipo specifico di anticorpo diretto contro varie cellule steroideo-secermenti quali le cellule di Leydig, le cellule della teca interna, del corpo luteo e della corteccia surrenale (27-28).

Tali anticorpi si riscontrano nel 20% delle donne con m. di Addison e solo nel 4% degli uomini (16).

Recentemente è stato dimostrato che gli «St-CA», in pazienti con Addison idiopatico isolato o associato ad A.P.S. di 1° o 2° tipo, sono diretti verso enzimi chiave della via biosintetica degli steroidi: il citocromo P450 scc («side chain cleavage enzyme» o enzima di scissione della catena laterale del colesterolo e conversione in pregnenolone) a sede mitocondriale, ed il P450c21 e P450c17 a sede nel reticolo endoplasmatico liscio e catalizzanti la idrossilazione in posizione C21 e C17, tutti presenti nelle cellule steroidee della corteccia surrenalica, ma anche del testicolo (cellule di Leydig) e della teca interna del follicolo di Graaf (29).

Nei pazienti con A.P.S. 1° tipo, con m. di Addison, o con A.P.S. 2° tipo, è stata riscontrata una positività per almeno uno degli anticorpi anti-citocromo P450 con una percentuale rispettivamente dell'81% e del 78%.

Nelle A.P.S. 1° tipo senza m. di Addison, la percentuale di positività è stata inferiore (21%) e nell'Addison isolato del 25%.

Infine, i pazienti con A.P.S. 2° tipo hanno mostrato una ristretta specificità per gli anticorpi anti-citocromo P450c21 (29).

Sebbene questo tipo di anticorpi (St-CA) sia raro nei maschi affetti da m. di Addison, sono stati segnalati in letteratura alcuni casi con associata insufficienza testicolare (16-30).

Inoltre è di recente segnalazione il riscontro di anti-spermantibodies (AS-abs) in soggetti con A.P.S. 1° tipo affetti da sterilità.

In questi soggetti, il trattamento a cicli con prednisone migliora tutti i parametri seminologici quantitativi e qualitativi: numero, motilità e agglutinazione nemaspermica (31).

## DIABETE AUTOIMMUNE E A.P.S.

Diversi sono stati anche gli studi sulla associazione tra diabete e A.P.S. ed in particolare sulla frequenza di auto-anticorpi in pazienti diabetici di 1° tipo.

Uno dei primi ad essere stato effettuato a questo proposito è quello di Irvine e Barnes, i cui risultati sono riportati in Fig. 4: gli autori hanno evidenziato la maggiore frequenza di anticorpi anti-tireoglobulina, anti-citoplasma tiroideo e anti-citoplasma delle cellule parietali gastriche in soggetti diabetici di 1° tipo con età superiore a 10 anni, rispetto ai controlli paragonabili per sesso ed età (26).

L'IDDM è infatti un disordine autoimmune organo-specifico i cui markers umorali del processo autoaggressivo sono gli autoanticorpi reagenti verso le insule pancreatiche (ICA, CF-ICA, ICSA), l'insulina (IAA) e una proteina di natura enzimatica di 64Kd che oggi si sa essere la GAD (acido glutammico decarbossilasi) (6-18-19), ed i cui titoli tendono alla negativizzazione a breve distanza dall'esordio clinico del diabete (6-20-21).

È stato infatti dimostrato che al diabete 1° tipo si associano, con alta incidenza, altri quadri di endocrinopatia autoimmune, non sempre presenti come malattia conclamata, ma identificabili tramite lo studio dei markers sierologici di tali processi autoaggressivi (6-22-23-24-25).

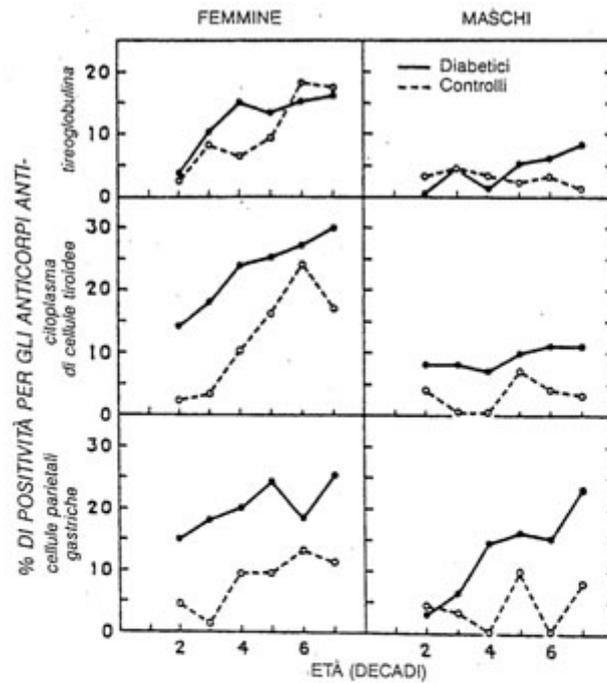


Fig. 4 - Frequenza degli anticorpi antitireoglobulina, anticitoplasma tiroideo e anti-citoplasma delle cellule parietali in soggetti diabetici con età superiore ai 10 anni e in soggetti di controllo paragonabili per sesso ed età. (Da Irvine et al.)

È di comune riscontro infatti, all'esordio del diabete, la presenza di fugaci segni di autoimmunità a carico di altri tessuti endocrini, probabilmente dovuti ad alterazioni dell'immunità, soprattutto cellulo-mediata, che sono presenti al momento della diagnosi del diabete di tipo 1°.

Infatti nel siero dei diabetici è possibile dimostrare una varietà di altri autoanticorpi organo-specifici oltre gli ICA, e con una frequenza significativamente maggiore rispetto ai normali (22-23-24-25-37-38-39-40).

Sembrerebbe allora, che ad abbattersi sul paziente diabetico sia una vera e propria «tempesta immunologica», che, comunque, non sempre si rende clinicamente evidente.

La positività per questi anticorpi organo-specifici, secondo Drell e Notkins (37), sarebbe massima all'esordio del diabete e limitata nel tempo: i loro titoli, infatti, tenderebbero a ridursi, parallelamente al progressivo negativizzarsi degli ICA (23-37-41-42).

Tali fenomeni potrebbero essere ascritti all'assenza dell'azione immunomodulante dell'insulina, o alla glicosilazione delle proteine, legata alla iperglicemia, che potrebbe generare dei nuovi antigeni non riconosciuti come «self» dal sistema immunitario.

In tutti e due i casi la terapia sostitutiva insulinica sarebbe in grado di apportare benefici effetti, oltre che dal punto di vista metabolico, anche favorendo la normalizzazione dei parametri immunologici alterati (37).

Anche uno studio effettuato nel nostro Istituto è in accordo con l'ipotesi che le alterazioni immunologiche e la produzione di auto-anticorpi siano transitorie e si trovino al loro acme nel periodo di esordio del diabete: mediante l'esecuzione di routine di screenings per la ricerca di auto-anticorpi organospecifici (ICA, IAA, MCHA, TGHA, GPA, AA) in 130 soggetti affetti da IDDM all'esordio clinico, in uno studio condotto su una casistica di pazienti neodiagnosticati arruolati nel periodo 1982-1989, presso la Clinica Medica «B» dell'Università di Palermo (vedi Tab. V), si è osservato che le percentuali di positività sono simili a quelle riscontrate da altri autori e riportate in letteratura, e anche superiori per quanto riguarda gli ICA.

Ciò è probabilmente spiegabile considerando che i soggetti, al momento dello studio, erano selezionati perché si trovavano effettivamente nella fase di insorgenza della malattia.

**Tab. V - Frequenza di autoanticorpi in pazienti diabetici di tipo I**

	A	B
ICA	32,4%	65,4%
IAA	20,4%	23,6%
MCHA	17,9%	11,9%
TGHA	9,5%	11,9%
GPA	11,1%	19,2%
AA	1,9%	0%

A: percentuali riportate da Drell D.W. et al. (37)

B: percentuali riscontrate in 130 soggetti, studiati presso la Clinica Medica B, Università di Palermo, 1982-1989.

ICA: autoanticorpi antiinsulina; IAA: autoanticorpi antiinsulina; MCHA: antimicrosomi tiroidei; TGHA: antitireoglobulina; AA: antisurrene.

Quindi, è ipotizzabile, una volta esauritosi lo stimolo autoaggressivo, che le alterazioni dei meccanismi cellulo-mediati tendano a normalizzarsi con la conseguente riduzione dei titoli anticorpali: questi probabilmente riflettono solo l'andamento del processo autoimmune.

Tuttavia, in alcuni pazienti, generalmente di sesso femminile, appartenenti ad una fascia d'età compresa tra la seconda e la terza decade, e spesso portatori dell'antigene HLA-DR3, si è evidenziata una particolare suscettibilità alle endocrinopatie.

In questi soggetti, classificati come diabetici di tipo 1 «B» del National Diabetes Data Group, gli ICA sono evidenziabili molti anni prima della manifestazione clinica del diabete: la malattia insorge in maniera più subdola, discreta, alternando frequenti periodi di «remissione» ad altri di ricaduta, come se il processo di autoaggressione pancreatica avvenisse molto lentamente nel corso degli anni, con riacutizzazioni successive sempre più gravi.

Tale fenomeno sembrerebbe riflesso dalla positività per gli autoanticorpi antiinsulina (ICA) e anti-insulina (IAA) durante il lungo periodo prodromico che precede i sintomi clinici, e, soprattutto, dalla loro persistenza nel siero per anni dopo l'insorgenza della malattia (43-44-45).

Inoltre, in questi particolari pazienti, il riscontro di autoanticorpi contro altri parenchimi endocrini sembra essere più frequente, insieme alla persistenza, e a volte anche un'elevazione nel tempo, dei titoli anticorpali, come riportato in Figura 5.

Ciò si verifica, per esempio, per gli anticorpi diretti contro la tiroide e contro la mucosa gastrica, che tendono ad incrementarsi negli anni (Fig. 6) (22).

Da questo studio si può quindi dedurre che selezionare i pazienti per l'età, l'epoca di insorgenza del diabete, la sua durata e altre caratteristiche ancora (sesso, aplotipo, familiarità, etc.), rappresenta senz'altro il metodo che ci consente un corretto inquadramento nosografico e un migliore approccio diagnostico e terapeutico del paziente diabetico.

La poliendocrinopatia autoimmune più spesso evidenziata nei pazienti diabetici è la «sindrome tiro-gastrica», che consiste nel contemporaneo interessamento della tiroide e della mucosa gastrica.

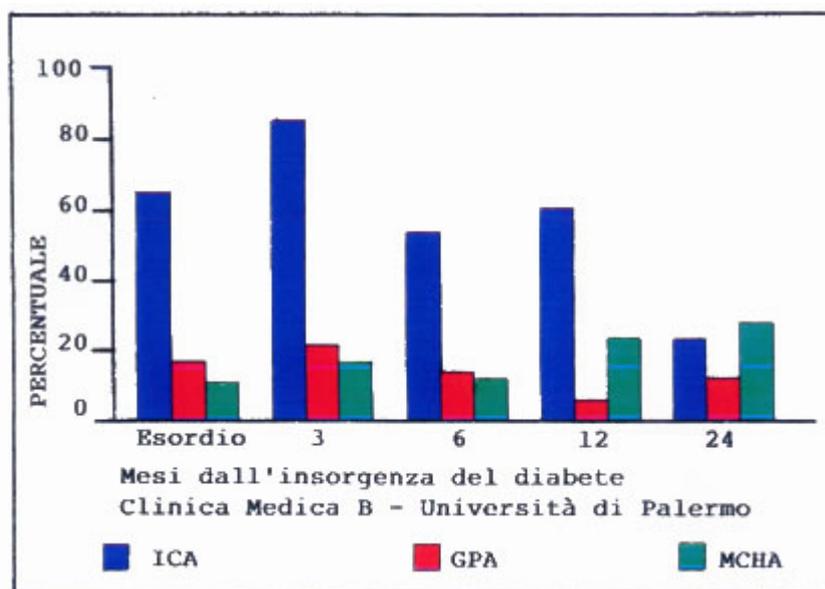


Fig. 5 - Follow-up degli autoanticorpi anti-insula (ICA), anticellule parietali gastriche (GPA) e antimicrosomi tiroidei (MCHA) in 130 pazienti IDDM della Clinica Medica B, Università di Palermo, 1982-89.

Quando, in assenza di segni clinici, si evidenziano, nel siero del paziente, anticorpi reagenti con i microsomi tiroidei (MCHA) e con le cellule parietali gastriche (GPA), si preferisce invece parlare di «autoimmunità tireogastrica».

Il riscontro di tali auto-anticorpi, secondo l'opinione di molti autori (6) sarebbe più frequente nei diabetici.

Nella popolazione normale la positività per MCHA e GPA tende ad aumentare con l'età, con un picco massimo verso la quinta-sesta decade, mentre nei soggetti con IDDM esiste già una forte positività all'insorgenza del diabete, e quindi, in età giovanile (6).

La massima incidenza di positività per MCHA e GPA si riscontra in quei diabetici in cui la malattia ha avuto una durata maggiore, con una chiara tendenza all'aumento della

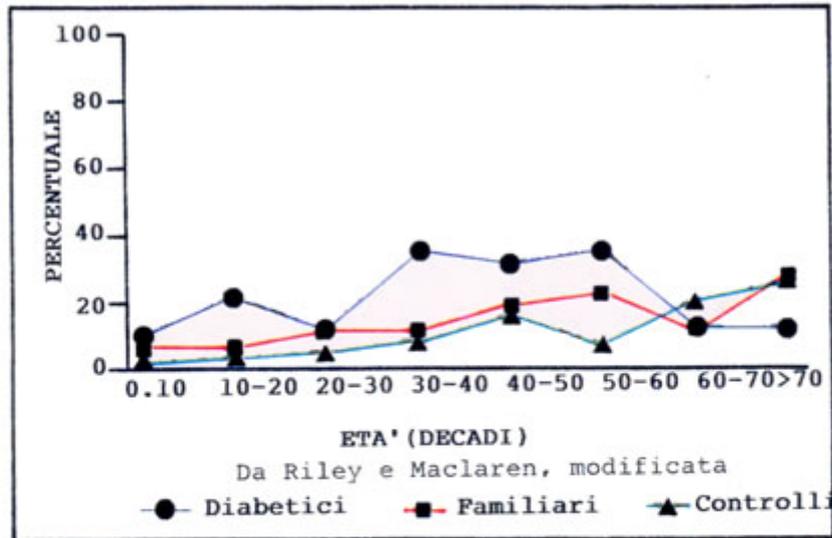


Fig. 6 - Frequenza degli autoanticorpi tireogastrici in pazienti IDDM, nei loro familiari e nella popolazione generale in relazione all'età e al sesso. Da Riley W.J. e Maclaren N.K., 1985, ridisegnata (3).

percentuale dei positivi parallela al trascorrere del tempo dall'esordio clinico della malattia (6) (vedi Figura 6).

L'autoimmunità tireo-gastrica è spesso presente in quei soggetti in cui il diabete si è manifestato in una fascia di età più elevata, i quali, con ogni probabilità, fanno parte del sottogruppo 1 «B» del National Diabetes Data Group (Tab. VI).

Tab. VI - Classificazione immunologica del diabete di tipo I  
(insulinodipendente)

	Tipo IA	Tipo IB
Probabile etiologia	«Insulite virale» Tossici	Danno autoimmune primario
Prevalenza nell'intera popolazione diabetica	10-20	1-2 (10-20% dei casi insulinodipendenti)
Terapia insulinica	Obbligatoria	Si, ma talvolta dilazionata nel tempo
Rapporto M/F	1,2/1	1/5
Età di insorgenza	Picco più frequente tra 10 e 14 a.	Tutte le età, più frequente negli adulti
Variatione stagionale	Autunno, inverno	Tutte le stagioni
Disordini autoimmuni associati	Nessuno	Surrenalite, gastrite, tiroidite, ipofisite
Prevalenza di altri autoanticorpi	Bassa	Alta
Frequenza degli ICA: alla diagnosi dopo 5 anni	85-90% 10-20% Tendono a scomparire	Sconosciuta 38% Persistono per molti anni
Titolo degli ICA	1-1 : 1000	1-1 : 1000
Comparsa degli ICA	Al momento dell'infezione virale?	Generalmente bassi Anni prima dell'esordio clinico

Essa mostra una chiara predilezione per il sesso femminile e questa si evidenzia sia nei diabetici che nella popolazione generale (6-22).

È soltanto nei diabetici però, che si riscontra una tendenza alla negativizzazione dei titoli di MCHA e GPA oltrepassata la quinta decade di vita.

Riley e Maclaren hanno messo in relazione tale fenomeno con la progressiva scomparsa dell'antigene, dovuta alla lenta distruzione autoimmune del tessuto endocrino in cui esso è di norma rappresentato (22).

Anche se è stata riscontrata una percentuale di positività per gli anticorpi tireogastrici significativamente maggiore nei familiari dei diabetici rispetto alla popolazione normale, non si è trovato un legame ben definito tra autoimmunità tireogastrica e fattori genetici (22-65).

Infatti la presenza degli antigeni HLA-DR3 e DR4 non sembra influenzare in maniera significativa la comparsa di fenomeni autoimmuni tireo-gastrici (6).

Se, quindi, la predisposizione verso l'autoimmunità tireo-gastrica non è legata alla regione HLA del cromosoma 6, allora, secondo Maclaren, l'aumentata suscettibilità dei pazienti diabetici e dei loro familiari allo sviluppo di turbe immunologiche organo specifiche, potrebbe spiegarsi ammettendo che il gene/i responsabili della produzione degli auto-anticorpi possano caratterizzare la «predisposizione genetica» dei diabetici di tipo 1° (22-65).

Dal punto di vista clinico, la sindrome tireo-gastrica tende a manifestarsi con note di ipotiroidismo a distanza variabile dalla insorgenza dell'IDDM: tuttavia, non è eccezionale la comparsa di un ipertiroidismo, in genere simultaneo all'esordio della malattia diabetica (22-26).

La sindrome tireo-gastrica è strettamente connessa ai rispettivi quadri clinici, tanto che si ritiene che la positività sierologica anche per uno solo dei due markers sia sufficiente per promuovere lo screening dei soggetti positivi.

Inoltre, poiché gli anticorpi anti-microsomiali sembrano possedere un buon valore predittivo per il futuro manifestarsi di disfunzioni tiroidee (22-6), i pazienti positivi dovrebbero sottoporsi annualmente alla determinazione del Free-T4 e del TSH (6-22-68).

I pazienti positivi per GPA dovrebbero periodicamente effettuare un controllo dei livelli ematici di ferritina e di vitamina B12 (22-67-68), essendo la prima un marker precoce dello scarso assorbimento del ferro legato alla carenza di B12.

Ed ancora, data la già citata elevata incidenza di fenomeni autoimmuni nei familiari dei diabetici di tipo 1°, sarebbe senz'altro una valida misura preventiva sottoporre anch'essi allo stesso follow-up clinico-laboratoristico.

Recentissimamente, sempre a proposito della correlazione tra diabete e A.P.S., sono stati studiati anche gli anticorpi anti proteina di 64Kd, che oggi si sa essere di natura enzimatica: GAD (acido glutammico decarbossilasi).

L'acido glutammico decarbossilasi (GAD) è il principale autoantigene delle cellule dell'isola pancreatica nell'IDDM, e inoltre, gli auto-anticorpi anti-GAD sono stati trovati con alta frequenza in pazienti con IDDM all'insorgenza, Stiff-man-syndrome (SMS) e sindrome poliendocrina autoimmune di 1° tipo (32).

Ma, è stato dimostrato che i sieri dei pazienti con SMS e A.P.S. 1° tipo, inibiscono l'attività enzimatica della GAD isoforma 65, ma non quella della GAD isoforma 67.

Pertanto è stato ipotizzato che gli anticorpi anti-GAD, in queste tre condizioni (IDDM, SMS, e A.P.S. 1° tipo), riconoscono differenti epitopi, e ciò farebbe supporre che gli autoantigeni, durante lo sviluppo delle suddette sindromi autoimmunitarie, vengano «presentati» al sistema immunitario con meccanismi patogenetici differenti tra loro (32).

Sempre in relazione all'associazione tra diabete 1° tipo e A.P.S., è stata anche studiata l'ampia risposta policlonale delle sottoclassi IgG degli anticorpi antitiroide e anti stomaco e quella più ristretta degli anticorpi anti-surrene (5).

Questa restrizione è ancora più accentuate negli anticorpi anti-isola pancreatica (ICA): vedi istogramma della Figura 7.

Il quadro è osservato anche quando le quattro specificità organo specifiche sono presenti contemporaneamente nello stesso individuo (Fig. 7).

La sottoclasse predominante negli ICA è la IgG2.

Se si paragonano infatti gli ICA con altri auto-anticorpi organo-specifici, spesso presenti contemporaneamente in sieri di soggetti diabetici, si può dimostrare che i primi sono positivi solo con anti-sieri specifici per la sottoclasse IgG2.

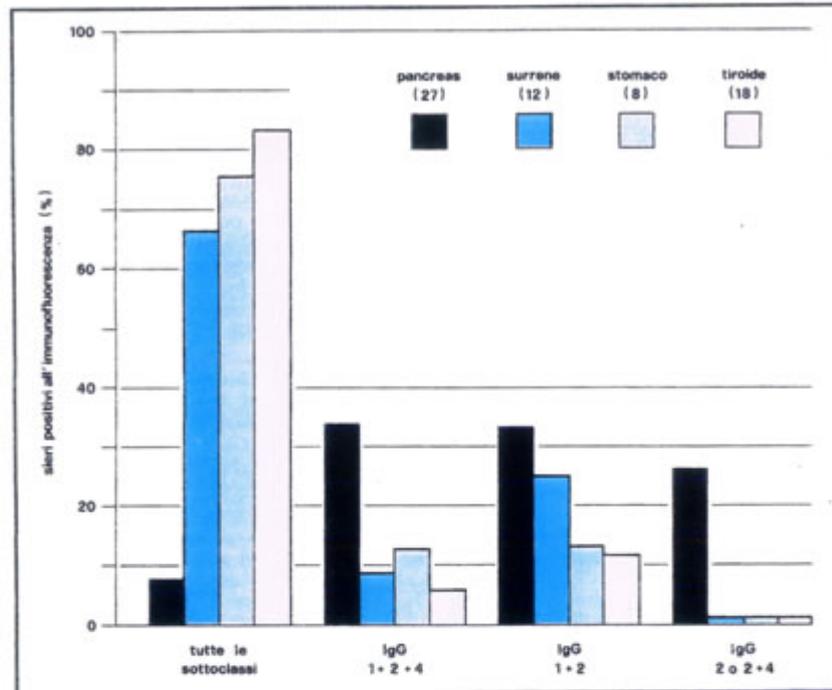


Fig. 7 - L'istogramma illustra l'ampia risposta policlonale delle sottoclassi IgG degli anticorpi antitiroide e antistomaco e quella più ristretta degli anticorpi antisurrene. Questa restrizione è ancora più accentuata negli anticorpi anti-isola pancreatica (ICA). Il quadro è osservato anche quando le 4 specificità organospecifiche sono presenti nel siero dello stesso individuo. La sottoclasse predominante negli ICA è la IgG<sub>2</sub>.

Circa il 60% reagisce almeno con due sottoclassi, mentre le IgG3 sono praticamente assenti nelle reazioni ICA-IgG.

Ciò contrasta con la policlonalità degli anticorpi antitiroide e anti-stomaco, in cui le quattro sottoclassi IgG sono costantemente rappresentate (Fig. 7).

Mediante la tecnica dell'immunofluorescenza indiretta con antisieri anti-frazione C3 del complemento umano, possono essere svelati anticorpi fissanti il complemento (CF-ICA).

Uguali risultati si possono ottenere con antisieri anti-frazione C1 e C4 (Bottazzo

e col. 1981).

Quando questo test è eseguito in parallelo con quello convenzionale (ICA-IgG), si nota che solo il 50% dei sieri positivi per ICA-IgG fissa il complemento, in contrasto con la più alta incidenza osservata con anticorpi anti-tiroidei e gastrici (80-90%) (53).

Degno di menzione è anche lo studio effettuato sull'incidenza di anticorpi contro le cellule producenti glucagone (GCA) e somatostatina (SCA) in corso di IDDM e A.P.S. (5).

Lo schema morfologico di Orci e Unger (1975) colloca le cellule a insulina nella porzione centrale dell'isola, circondate alla periferia dalle cellule producenti glucagone e somatostatina.

La coordinazione paracrina tra i diversi citotipi, costituenti un sincizio funzionale, è mantenuta da gap junctions, a vari livelli, sulla membrana cellulare.

Un quarto tipo di cellula, secernente il polipeptide pancreatico (PP) è scarsamente rappresentato nelle isole della coda del pancreas, ma, la sua concentrazione, è aumentata di molto sul lobo duodenale della testa del pancreas (isole a PP).

Lo screening massivo, compiuto in questi anni, per definire l'incidenza e la prevalenza degli ICA nella malattia diabetica, ha permesso di individuare a livello dell'isola, quadri di fluorescenza diversi dalla colorazione uniforme data dagli ICA-IgG, con positività localizzata solo su alcune cellule distribuite prevalentemente alla periferia dell'isola (60).

L'uso della tecnica a doppia fluorescenza ha permesso l'esatta localizzazione di queste specificità.

Alcuni sieri sono risultati positivi per le cellule producenti glucagone (GCA), mentre altri sono specifici solo per le cellule a somatostatina (SCA).

Esperimenti di assorbimento hanno concluso che questi anticorpi sono diretti

contro antigeni citoplasmatici diversi dai corrispondenti ormoni.

Essi appartengono in prevalenza alle classi IgG e IgM.

L'incidenza di GCA e SCA si aggira intorno al 3% in vane malattie autoimmuni, e, nonostante una significativa correlazione tra questi anticorpi e il diabete giovanile non sia confermata, di certo, essi sono più frequenti in diabetici con altre poliendocrinopatie autoimmuni (5).

La Tabella VII elenca i tipi di anticorpi contro le varie cellule endocrine del pancreas e del tratto gastro-enterico (GE) trovati nei soggetti diabetici.

Le specificità autoanticorpali dirette verso i costituenti antigenici delle cellule  $\alpha$  e  $\delta$  non risultano associate con il diabete di tipo 1°.

Recentemente è stata descritta una nova specificità ICA che può essere indicativa per la progressione verso il diabete di tipo I (97) (Fig. 8).

Infatti esiste un nuovo sottotipo di ICA con una reattività ristretta verso le cellule Beta.

Questo pattern «selettivo» viene completamente bloccato dalla pre-incubazione con omogenato di cervello di ratto, mentre non viene bloccato il pattern «intero».

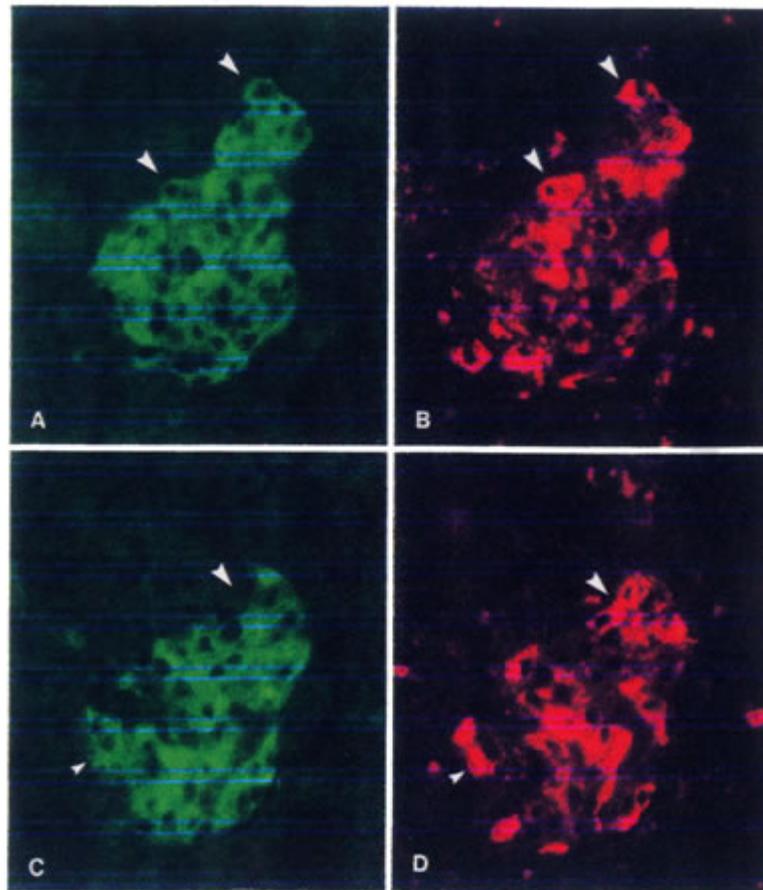
Tali dati lasciano ipotizzare che il pattern selettivo è diretto contro la «GAD».

A tale riguardo è stata indagata una coorte di pazienti affetti da poliendocrinopatia ed in cui è stato riscontrato il pattern «selettivo» solo in quelli che non hanno sviluppato l'IDDM.

Di contro il pattern «intero» è stato riscontrato solo nei pazienti diabetici all'insorgenza ed in poliendocrinopatici che hanno sviluppato il diabete.

Tab. VII - Tipi di anticorpi contro cellule endocrine del pancreas e del tratto gastroenterico (GE) trovati nei sieri di soggetti diabetici

Abbreviazioni usate	Quadro all'immunofluorescenza (IFL) e prevalenza	Caratteristiche degli anticorpi	Substrati usati e natura dell'antigene
IGA-IgG (anticorpi anti-isola pancreaticata), <i>marker</i> sierologico del diabete di tipo I.	Colora il citoplasma dell'intera isola. 85% alla diagnosi 10% nella fase prediabetica 0,5% nella popolazione normale.	Solo IgG. Ristretta risposta clonale: IgG2>IgG1>IgG4>IgG3 Circa il 50% fissa il complemento (C').	Pancreas umano di gruppo «0». Specifico per le isole. Ugual reattività con pancreas di specie animali diverse. Antigene citoplasmatico in comune con tutte le cellule dell'isola. Le corrispondenti cellule del tratto gastroenterico sono prive dell'autoantigene insulare.
CF-ICA (sottopopolazione degli ICA-IgG fissanti il C').	Colora il citoplasma dell'isola con antisieri anti-C3: a) tutte le cellule, reazione simile ad ICA-IgG; b) quadro selettivo, solo alcune cellule positive; c) a volte rivela la presenza di anticorpi specifici per le cellule a glucagone e somatostatina.	Il 50% degli ICA-IgG reagisce con antisieri anti-C3, indipendentemente dalle sottoclassi IgG. Titoli più bassi di ICA-IgG.	a) Antigene in comune con tutte le cellule dell'isola; b) Solo cellule β? Corrispondente all'antigene di superficie? c) A volte antigeni specifici della cellula a glucagone e somatostatina.
ICSA (anticorpi anti-antigeni di membrana delle cellule insulari).	IFL di superficie su preparazioni vitali di cellule di isole in sospensione o in colture.	IgG o IgM: citotossici in presenza di C'.	a) Pancreas umano fetale (dopo la XII settimana dall'inizio della gravidanza); b) Isole di topi ob/ob; c) Isole di ratto. Recettori di superficie delle cellule β.
SCA (anticorpi anti-cellule a somatostatina).	Colora il citoplasma delle cellule a somatostatina. Positivo nell'1-4% in gruppi di malattie diverse, forse più comune in pazienti diabetici.	IgG, IgM e IgA: alcuni fissano il C'.	Recettori di membrana intracitoplasmatici? Solo il 50% reagisce con le corrispondenti cellule a somatostatina localizzate nello stomaco, nell'antro e nel duodeno.
GCA (anticorpi anti-cellule a glucagone).	Colora il citoplasma delle cellule a glucagone. Positivo nello 0,5-2% in gruppi di malattie diverse.	IgG, IgM e IgA: alcuni fissano il C'.	Stesse caratteristiche degli SCA, ma specifici per le cellule a glucagone. Solo il 50% presenta reazione crociata con le cellule corrispondenti del tratto gastroenterico.
GIP-C-A (anticorpi anti-cellule che producono il peptide inibitore gastrico). <i>Marker</i> di un sottogruppo di diabetici di tipo I e II.	Colora il citoplasma delle cellule GIP nel duodeno e digiuno. Trovato nel 15% di pazienti con diabete di tipo II.	IgG e IgM: alcuni fissano il C'.	Recettori delle membrane intracitoplasmatiche?



**Fig. 8** - Quattro sezioni di pancreas in immunofluorescenza.

- A) Pattern «intero» dato da un siero di soggetto IDDM neo diagnosticato, dopo aggiunta di anti-IgG umane marcate con FITC.
- B) Lo stesso pattern dimostrante la presenza di anticorpi anti-glucagone, rivelati dall'aggiunta di una IgG marcata con biotina/TRITC (tetrametil-rodamina-isocianato).
- C) e D) La stessa isola con un pattern di reattività selettivo per la beta-cellula, dato da un siero di soggetto poliendocrinopatico, ICA positivo, non diabetico.

Quindi il pattern selettivo per le  $\beta$ -cellule è da ritenersi un marker associato alle poliendocrinopatie autoimmuni.

L'eterogeneità degli ICA citoplasmatici è stata confermata in un recente studio che ha distinto degli antigeni o epitopi responsabili di un tipo di reattività sierologica non ristretta («non restricted») presente su pancreas umano, di ratto e di topo e, di

contro, un tipo di reattività ristretta («restricted») ad antigeni od epitopi presenti su pancreas umano e di ratto, ma non di topo (98).

Gli anticorpi «restricted» risultano specifici per le  $\beta$ -cellule.

Anche da questo studio si evince che il pattern «restricted» non è associato con la progressione del diabete di tipo I.

Entrambi questi studi, in definitiva, lasciano ipotizzare che gli anticorpi specifici verso le  $\beta$ -cellule possono avere un ruolo protettivo, dirigendo una risposta immunologica verso una componente antigenica delle  $\beta$ -cellule che non necessariamente conduce al diabete e che, inoltre, determinanti antigenici diversi possono influenzare la produzione ICA «restricted» o «non restricted».

## RARE SINDROMI E A.P.S.

Le sindromi poliendocrine autoimmuni possono anche essere rappresentate dall'associazione tra l'interessamento autoimmunitario di una o più ghiandole endocrine e la presenza di auto-anticorpi anti-ormoni e/o anti-recettori ormonali funzionalmente eterogenei.

Una di queste, che potrebbe trovare benissimo, nella classificazione delle A.P.S., collocazione in una delle sottospecie di tipo III, è la «Hirata Disease» (35), che consiste nello sviluppo di una «I.A.S.» (insulin autoimmune syndrom), nel corso di una malattia di Graves, e che si correla con una specifica combinazione allelica: HLA, BW62/CW4/DR4, carrying DRB1\*0406 (8).

La «I.A.S.» (insulin autoimmune syndrom), è caratterizzata da crisi di severa ipoglicemia spontanea, in assenza di evidenza di somministrazione esogena di insulina, da alti livelli di insulina sierica immunoreattiva e da alto titolo di anticorpi anti-insulina e dal fatto che spesso si sviluppa in pazienti affetti da m. di Graves trattati con metimazolo (8).

Sono stati anche segnalati rarissimi casi di anticorpi spontanei antiglucagone (54).

Altri esempi meglio caratterizzati di pazienti con APS e anticorpi sierici diretti contro molecole di significato ormonale o loro precursori sono quelli con malattia di Hashimoto,

con anticorpi antitireoglobulina e quelli con anemia perniziosa di Biermer con anticorpi anti-fattore intrinseco.

La Tabella VIII elenca, inoltre, le malattie autoimmuni con anticorpi anti-recettore che possono costituire, variamente associate, le sindromi poliendocrine autoimmuni (5).

Da essa si evince come le AITD o TAI (tireopatie autoimmuni) possono associarsi alle A.P.S. con tutto lo spettro di funzionalità tiroidea dall'ipo- all'eu- o all'ipertiroidismo (Tabella IX), data l'eterogeneità funzionale degli anticorpi anti-recettore del TSH che si riscontra nelle diverse tireopatie autoimmuni.

**Tab. VIII - Malattie autoimmuni con anticorpi antirecettori**

Malattia	Recettore	Azione degli anticorpi
Tireotossicosi (Basedow)	Recettore del TSH (TSAb)	Stimolo della sintesi ormonale
Basedow con gozzo	Recettore del TSH (TGI)	Stimolo della divisione cellulare
? Gozzo non tossico (sporadico/familiare)	Recettore del TSH (TGI)	Stimolo della divisione cellulare
Mixedema primitivo	Recettore del TSH (TGI-block)	Blocco della divisione cellulare
Gastrite atrofica dell'antra	(TSAb-block) Recettore della gastrina sulle cellule parietali	Blocco della sintesi ormonale Blocco dell'amidasi carbonica ? Blocco della rigenerazione delle cellule parietali
Miastenia grave	Recettore dell'acetilcolina	Blocco della trasmissione neuromuscolare
Asma bronchiale	Recettore beta-adrenergico	Ridotta sensibilità ai farmaci beta-agonisti
Diabete insulinoresistente	Recettore dell'insulina	Blocco dell'azione dell'insulina Azione insulinosimile sugli adipociti
Ipogonadismo resistente agli estrogeni	Recettore degli estrogeni	Blocco delle risposte estrogeniche
Insufficienza renale	Recettore del paratormone	Blocco dell'azione del paratormone

TSAb: *Thyroid Stimulating Antibodies* (anticorpi tireosimolanti).  
TGI: *Thyroid Growth Immunoglobulins* (immunoglobuline stimolanti la crescita tiroidea).  
TSAb-block: anticorpi bloccanti lo stimolo alla secrezione ormonale indotto dal TSH.  
TGI-block: anticorpi bloccanti l'azione trofica del TSH.

A proposito delle malattie autoimmuni con anticorpi anti-recettore, che si possono trovare associate nelle A.P.S. e riportate nella Tabella VIII, sono da segnalare più in dettaglio: il m. di Basedow con anticorpi anti-recettore del TSH (TSAb) stimolanti la sintesi ormonale e con tireotossicosi, il m. di Basedow con anticorpi antirecettore del TSH stimolanti la divisione cellulare (TGI), con gozzo, il gozzo non tossico sporadico familiare con anticorpi antirecettore del TSH e stimolanti la divisione cellulare (TGI), il

mixedema primitivo con anticorpi antirecettore del TSH di tipo bloccante (TGI-block) la divisione cellulare e la sintesi ormonale (TSab-block) (5-1).

Tab. IX - Tireopatie autoimmuni nelle A.P.S.

<i>Affezione</i>	<i>Funzione tiroidea</i>
Tiroidite di Hashimoto	.
a) Variante classica	Eutiroidismo
b) Variante fibrosa	Ipotiroidismo
c) Variante giovanile	Ipertiroidismo ( <i>Hashitoxicosis</i> )
d) Tiroidite silente	Tireotossicosi transitoria
e) Tiroidite atrofica	
Mixedema idiopatico	Ipotiroidismo
Morbo di Basedow	Ipertiroidismo
	Eutiroidismo (oftalmopatia isolata)

Sempre in Tab. VIII sono riportate la gastrite atrofica dell'antro (tipo «B» della classificazione di Strikland e Mackay) con anticorpi anti-recettore della gastrina e l'asma bronchiale con anticorpi antirecettore beta-adrenergico; infine è riportata l'insufficienza renale con anticorpi anti recettore del paratormone, segnalata da Jupner e coll. nel 1978, e l'ipogonadismo resistente agli estrogeni (5-1).

Un cenno a parte meritano altre due sindromi autoimmuni, con anticorpi antirecettore, che si possono trovare, anche se raramente, associate alle A.P.S.. La prima è la sindrome descritta originariamente da Flier e coll. nel 1979 e caratterizzata dall'associazione tra diabete insulino resistente, con anticorpi anti-recettore insulinico, e acanthosis nigricans.

In essa sono presenti anticorpi capaci di riconoscere i recettori periferici dell'insulina

con conseguente blocco della relativa attività ormonale.

In alcuni casi, tuttavia, tali anticorpi esplicano attività insulina simile, talora tanto potente, da giustificare decessi per crisi ipoglicemiche (56).

Inoltre, è stato ipotizzato che, alcuni degli anticorpi diretti specificamente contro i recettori insulinici, abbiano anche la proprietà di cross-reagire con i recettori dei fattori di crescita dell'epidermide (EGF), che come è noto posseggono un'attività insulina-simile, offrendo così una spiegazione immunologica anche dell'acanthosis nigricans.

È relativamente recente la segnalazione che, circa un terzo dei pazienti con sindrome di Flier, presentano un altro disordine autoimmune associato come: il lupus eritematoso sistemico, la sindrome di Sjogren, l'ataxia-teleangiectasia, la vitiligine, l'alopecia, l'amenorrea secondaria ed anche le tireopatie autoimmuni (soprattutto l'ipotiroidismo) (5-7).

Comune in essa è anche il riscontro di anticorpi anti-nucleari, leucopenia ed ipocomplementemia.

Pertanto, i dati esposti finora, fanno ben ritenere che la sindrome di Flier meriterebbe di essere classificata in uno dei sottogruppi delle A.P.S. sec. Neufeld e Blizzard.

Il secondo disordine autoimmunitario, con anticorpi antirecettore, che spesso si può ritrovare nelle A.P.S. è la miastenia grave (5-94).

Essa è infatti un altro esempio di malattia caratterizzata dalla presenza di anticorpi anti-recettore, ed in particolare anti-recettore dell'acetilcolina (Ach-R-Ab), responsabili della disfunzione neuromuscolare osservata in questa malattia (46).

Gli anticorpi anti-recettore dell'acetilcolina possono essere di tipo bloccante, ma, nella maggior parte dei casi, fissano il complemento, e, questa interazione, porta, in breve, alla distruzione irreversibile del recettore acetilcolinergico (57).

La loro comparsa nel siero corrisponde all'insorgenza della sintomatologia clinica classicamente descritta da Erb e Goldflam: «abnorme e progressiva debolezza e faticabilità dei muscoli volontari, miastenia dei muscoli oculari con ptosi palpebrale, strabismo e diplopia, e successivo e graduale interessamento dei muscoli della deglutizione (disfagia), della fonazione, dei muscoli prossimali degli arti ed infine respiratori» (58-78).

A proposito di detta sindrome è infine interessante notare come in alcuni casi di atrofia ovarica in pazienti con miastenia grave, è stata documentata la presenza di anticorpi contro il recettore degli estrogeni, causanti ipogonadismo ormono-resistente (59).

Numerosi ed interessanti sono anche le segnalazioni in letteratura sulla correlazione tra A.P.S. e immunodeficienze, allergie e malattie del collagene.

Le forme generalizzate di candidiasi associate alle A.P.S. sono caratterizzate da anomalie funzionali dei linfociti T. La risposta del sistema immune all'infezione fungina non è uniforme nei vari casi, ed inoltre resta da spiegare il perchè nelle A.P.S. si associa solo candidiasi cutanea e non di altri organi interni; ciò potrebbe essere dovuto all'esistenza di un intero spettro di possibili alterazioni, a carico delle varie sottopopolazioni linfocitarie, con conseguente eterogeneità nell'espressione clinica della sindrome «candidiasi-endocrinopatia».

È stata anche segnalata una deficienza di IgA anche in diabetici del tipo 1° e non è infrequente il riscontro di una simile anomalia in gruppi familiari poliendocrinopatici (5).

Sono stati osservati bassi livelli di IgA in numerosi pazienti con tiroidite di Hashimoto e in alcuni casi di cirrosi biliare primitiva.

Deficienze di IgA sono state segnalate anche in parenti di bambini affetti da miastenia ed anche in famiglie con epatopatie autoimmuni (5).

Parte di queste anomalie sudescritte sarebbe riconducibile alla presenza di anticorpi anti-IgA (5).

Inoltre, come già accennato in precedenza, i fenomeni di natura allergica sono più comuni fra i pazienti con autoimmunità endocrina (47).

L'ipersensibilità ai farmaci, l'intolleranza alimentare al glutine e le sindromi celiache, in relazione a sindromi candidiasi-endocrinopatia gravi, sono state frequentemente descritte (48).

Nelle famiglie di questi pazienti si riscontra inoltre un'aumentata incidenza di asma bronchiale e rinite allergica.

Non è rara l'associazione fra poliendocrinopatie autoimmuni e malattie del collagene, descritta per lo più in gruppi familiari e tendente soprattutto a manifestarsi in età giovanile.

L'artrite reumatoide è spesso associata a tireotossicosi e tiroidite di Hashimoto, e la sua incidenza è maggiore fra i familiari di soggetti poliendocrinopatici (5).

Nel lupus eritematoso sistemico non si osserva un'aumentata incidenza di anticorpi organo-specifici; per contro, i pazienti con A.P.S. hanno spesso elevati titoli di anticorpi anti-nucleo.

Circa il 30% dei soggetti affetti da tiroidite di Hashimoto giovanile è risultato positivo per i fattori anti-nucleari; pazienti seguiti nel tempo hanno poi sviluppato una malattia Lupus-simile.

Sempre a proposito di rare sindromi e A.P.S., è recentissima la pubblicazione di un caso di A.P.S. tipo 3C, insorto con un'emorragia alveolare diffusa con emottisi e

funzione renale normale, ed in cui è stata documentata, tramite immunofluorescenza, su prelievo biotico transbronchiale, la presenza di anticorpi anti-membrana basale (33).

In realtà ciò potrebbe fare supporre l'associazione delle A.P.S. con la sindrome di Goodpasture, anche se tale correlazione rimane solo teoricamente possibile, non essendoci alcuna segnalazione a tale proposito in letteratura.

La s. di Goodpasture riconosce anch'essa una patogenesi autoimmune con presenza di anticorpi anti-membrana basale dei capillari sia alveolari che glomerulari che causano emottisi ed ematuria.

Per quanto concerne invece la correlazione tra A.P.S. ed epatopatie autoimmuni, è da sottolineare che non è infrequente l'associazione fra epatite cronica attiva (CALD) e la sindrome di Hashimoto e tireotossicosi dell'infanzia (49).

Vi sono inoltre segnalazioni isolate di malattia di Hashimoto e tireotossicosi associate a CALD.

Le varianti di CALD che si possono associare alle sindromi poliendocrine autoimmuni sono:

1. l'epatite «lupoide», che colpisce di preferenza donne giovani ed è associata agli antigeni HLA-B8 e DR3.

In una serie studiata recentemente il 38% mostrava anche anticorpi antitiroide (5-7).

2. Interessante, benché rara, è la seconda variante di CALD, associata con l'anticorpo anti-microsomiale epato-renale (variante LKM): questa colpisce soprattutto pazienti in età pediatrica di ambo i sessi ed evolve in cirrosi conclamata.

La variante di CALD «LKM» suddescritta si può associare alla sindrome candidiasi endocrinopatia.

Gli anticorpi sierici non sono classicamente organo-specifici, in quanto reagiscono, non solo con gli epatociti, ma anche con substrati renali, a livello prevalentemente del tubulo prossimale, ed anche con alcune cellule della mucosa esofagea e duodenale.

Esiste tuttavia, in questi pazienti, una predisposizione all'autoimmunità organospecifica, suggerita dalla presenza, in percentuale significativa, di anticorpi antitiroide e anti-cellule parietali gastriche.

Da ciò si evince come la ricerca di anticorpi del tipo LKM potrebbe decisamente aiutare a chiarire la diagnosi delle varie forme di epatopatie che si ritrovano frequentemente associate alle A.P.S. 1° tipo (5-7).

3. La terza variante di CALD è associata alla presenza di anticorpi antimitocondrio.

Questa forma colpisce prevalentemente le donne di mezza età ed è correlata con la cirrosi biliare primitiva.

Come la precedente, è frequentemente associata a tiroidite autoimmune subclinica, e non è raro un interessamento delle ghiandole salivari (sialoadenite di Sjogren) (77).

Casi di diabete autoimmune sono anche stati segnalati in corso di cirrosi biliare primitiva; per contro, anticorpi anti-mitocondrio sono dimostrabili dieci volte più frequentemente in pazienti poliendocrinopatici, anche se i loro titoli non sono elevati e rara è l'evidenza clinica di disfunzione epatica (5-

7).

Rara, ma possibile, è anche l'associazione tra A.P.S. e sindromi neurologiche autoimmuni.

Oltre alla miastenia gravis, di cui si è parlato in precedenza, recentemente è stata segnalata la sindrome di Parkinson autoimmune, con anticorpi antineuroni dopaminergici dei nuclei extrapiramidali, in corso di sindromi poliendocrine autoimmuni (50-51).

Inoltre è riportato in letteratura contemporanea, un caso di ipercinesia reversibile in un paziente con APS 1° tipo (52).

Questo paziente presentava ipoparatiroidismo, insufficienza surrenalica e IDDM.

L'ipoparatiroidismo portò ad una estesa calcificazione dei gangli basali che si manifestò con un disordine motorio di tipo extrapiramidale: coreo-atectosi ed ipercinesia emiballistica delle estremità sinistre.

È importante e curioso notare che, con l'instaurazione della terapia cortisonica sostitutiva e reidratante, fu notata una completa remissione dei sintomi ipercinetici.

Questo caso clinico è la dimostrazione della complessa interazione metabolica presente nelle insufficienze multiendocrine, e, per la prima volta, dimostra che una sindrome ipercinetica dovuta alla calcificazione dei gangli della base da ipoparatiroidismo, può regredire solo col trattamento della concomitante insufficienza endocrina (m. di Addison) (52).

Brown e collaboratori hanno dimostrato inoltre che più del 25% dei diabetici insulino dipendenti sviluppano una fibrosi della midollare surrenale preceduta da infiltrazione linfocitaria e che una serie di auto-anticorpi, in pazienti IDDM, reagiscono con la midollare surrenale e con i nervi periferici ed autonomici (95).

Lo stesso Autore correla la presenza di tali anticorpi con la disfunzione autonoma

(96).

In questi pazienti, con perdita della risposta adrenergica, dovuta alla fibrosi della midollare surrenale, c'è il rischio di ipoglicemie mortali insulino-indotte.

Numerose sono anche le evidenze che testimoniano la correlazione tra A.P.S. e affezioni dermatologiche di carattere autoimmunitario.

Una di esse, che si associa frequentemente alle A.P. S. 1° tipo, è la vitiligine, spesso accompagnata da un difetto selettivo di IgA (93).

Gli anticorpi anti-melanociti, in questa condizione, furono individuati per la prima volta nel 1977 in due casi di poliendocrinopatia diffusa associata a vitiligine (62-64).

Tale osservazione è stata confermata anche in altri laboratori di ricerca (61-64).

Questi anticorpi producono una tipica fluorescenza a granuli fini nel citoplasma dei melanociti quando il siero di questi pazienti è incubato su sezioni di pelle normale, o su substrati di nevo e di melanoma.

La loro presenza non è dimostrabile con l'immunofluorescenza indiretta convenzionale (antisieri anti Ig umane), e solo l'immunofluorescenza con fissazione del complemento è capace di rilevare la positività sui melanociti.

La caratterizzazione degli auto-anticorpi anti-melanociti a resa più difficile se si considera la rarità dei pazienti finora risultati positivi al test.

C'è da ricordare tuttavia che questi pazienti positivi agli autoanticorpi anti-melanociti, presentano lesioni cutanee molto estese, accompagnate da almeno altre tre malattie autoimmuni, in presenza dei corrispondenti anticorpi d'organo.

Una più attenta analisi di questi risultati ha dimostrato che i pazienti finora trovati positivi per anticorpi anti-melanociti, erano anche affetti, clinicamente o sub-clinicamente, da ipoparatiroidismo idiopatico (63).

È di un certo interesse, inoltre, l'osservazione che le aree ipopigmentate della vitiligine sono spesso circondate da zone di iperpigmentazione.

Non si può escludere che questa accentuata produzione di melanina sia dovuta alla presenza di anticorpi stimolanti la sintesi del pigmento, come conseguenza di una specifica affinità degli stessi anticorpi per i recettori dell'MSH (melanocyte stimulating hormone) (5).

Un'altra condizione dermatologica, frequentemente associata alle APS, e soprattutto a quelle con Addison e anemia perniciosa, è l'alopecia autoimmune (69).

Questa va differenziata dall'alopecia causata da turbe ormonali sempre presenti nelle A.P.S.: nota è infatti l'alopecia delle ascelle, del pube e delle arcate sopraciliari nell'ipotiroidismo; conosciuta è anche l'alopecia diffusa nell'ipertiroidismo (69-70).

In particolare, la forma che presenta una stretta correlazione con le poliendocrinopatie autoimmuni è l'alopecia areata, acquisita, di tipo non cicatriziale, detta anche «area Celsi», e che ha una sua precisa fisionomia clinica: si caratterizza infatti per la presenza di chiazze rotondeggianti, isolate o spesso confluenti, in cui la cute è liscia, glabra, di colore avorio o biancolatte, facilmente sollevabile in pieghe (segno di Jacquet), depigmentata, non desquamante (69).

Nelle chiazze in fase di estensione, si possono notare alla periferia i caratteristici peli «a punto esclamativo», che non sono altro che capelli corti, spezzati, con estremità libera più grossa ed iperpigmentata.

Il tricogramma di queste forme è caratteristico dell'alopecia in «telogen» e cioè con diminuzione dei capelli in fase «anagen» (di crescita) ed un aumento di quelli in fase «telogen» (di riposo e involuzione), la cui quota abituale del 15% nel tricogramma, passerà al 25-50% (69).

Pure osservabili nelle A.P.S. sono le forme più gravi di alopecia, come la forma

«decalvante», che rende il capillizio completamente glabro, e quella «decalvante totale» o generalizzata, che investe tutte o quasi le regioni pelose del corpo.

Queste forme gravi iniziano sovente a livello della zona occipitale, ed in tale evenienza l'alopecia si estende dalla nuca alle regioni temporo-parietali, riproducendo la forma di un serpente (ofiasi), per diffondersi in seguito a tutto il capillizio ed agli altri distretti pelosi (69).

Spesso si possono associare manifestazioni ungueali (trachionichia, strie longitudinali) soprattutto nei casi associati a tiroidite di Hashimoto, vitiligine e sclerodermia localizzata (70).

A livello della zona alopecica sono presenti lesioni precoci consistenti in follicoli in anagen che non portano a compimento la loro maturazione (anagen precoce).

La loro papilla è dilatata e ipervascolarizzata ed è sede di un infiltrato linfocitario.

Le lesioni più avanzate corrispondono a follicoli in «catagen» (fase di transizione tra anagen e telogen) e soprattutto in telogen, contenenti un capello distrofico o assente.

La fibrosi è preponderante, circonda il follicolo o addirittura lo soppianta completamente (70).

Il reperto di autoanticorpi è incostante e controverso.

Sono stati segnalati casi con presenza di anticorpi anti-cellule del follicolo pilifero (5) e casi con anticorpi anti cellule endoteliali dei capillari circondanti il bulbo, ed anche casi con presenza di anticorpi aspecifici come gli anti-muscolo liscio (70).

Merita di essere segnalata anche un'altra condizione frequentemente associata alle A.P.S. 1° tipo: l'alterazione dello smalto dentario; infatti è stato osservato che il deficit trofico dello smalto dentario talvolta nei piccoli pazienti con A.P.S. 1° tipo, e in precedenza ritenuto conseguente all'ipocalcemia, viene ora interpretato come una lesione separata

e di probabile origine autoimmune (5).

A supporto di tale ipotesi è che il danno dentario può manifestarsi anche dopo il ripristino dell'equilibrio fosfo-calcico e che mai si riscontra nei casi di ipoparatiroidismo iatrogeno post-operatorio (5).

Altre due importanti affezioni endocrine autoimmuni, che si possono ritrovare, seppur raramente nelle A.P.S. sono: il diabete insipido centrale autoimmune e l'ipofisite autoimmune (72).

Per quanto concerne la prima condizione, il rilievo che alcuni casi di diabete insipido centrale idiopatico presentano un'associazione clinica con vari disordini endocrini autoimmuni, ha recentemente fatto convergere l'attenzione su un complesso organo neuro-endocrino quale l'ipotalamo.

Usando la tecnica dell'immunofluorescenza indiretta su sezioni dei nuclei sopraottico e paraventricolare, sono stati dimostrati anticorpi anti-citoplasmatici in circa il 40% di questi casi (72).

Il rilievo di questi anticorpi nel siero, che portano alla lesione delle cellule produttrici vasopressina, permette ora, di distinguere un sottogruppo di pazienti con diabete insipido centrale a etiologia autoimmune e di chiarire la diagnosi differenziale con le altre forme «funzionali» e «secondarie» della malattia.

L'estensione di questo lavoro, e in particolare, la possibilità di individuare anticorpi contro altri nuclei ipotalamici, potrà, probabilmente in futuro, chiarire la patogenesi ancora oscura di altri disordini, quali quelli da mancato o stentato accrescimento (stunted growth), ipogonadismi e parziali deficienze di ACTH.

Per quanto concerne la seconda condizione, l'ipofisite autoimmune, bisogna ricordare che i primi anticorpi anti-cellule ipofisarie produttrici prolattina furono individuati

nel 1975 in casi di poliendocrinopatia autoimmune (73).

Da allora non sono mai stati segnalati in pazienti con panipopituitarismo grave, e, invece, sembrano piuttosto rivestire una importanza sempre maggiore nelle insufficienze ipofisarie parziali, alcune delle quali si manifestano con amenorrea o infertilità (74).

Il danno selettivo è stato recentemente confermato con l'identificazione di un nuovo anticorpo specifico per le cellule produttrici hGH (human Growth Hormone).

Questo tipo di anticorpo è stato ritrovato nel siero di una giovane affetta da arresto della crescita, la cui madre soffriva di m. di Addison idiopatico e tiroidite (5).

I test di stimolazione hanno inoltre confermato un deficit parziale di secrezione di GH.

Nel siero della stessa paziente furono anche dimostrati anticorpi anti-tiroidei che si correlavano con uno stato pre-clinico di ipotiroidismo, confermato con il test al TRH (thyroid releasing hormone).

Dopo questa segnalazione un'ampia indagine è stata condotta in bambini affetti da disturbi della crescita (75).

Il 10% di un gruppo selezionato di 220 sieri reagiva con distinte popolazioni cellulari dell'ipofisi anteriore.

L'uso della doppia tecnica fluorescente ha messo in evidenza che la maggior parte di tali sieri conteneva anticorpi contro le cellule produttrici prolattina e tre erano diretti contro le cellule a GH; altri studi hanno individuato anche anticorpi diretti contro le cellule ad ACTH (76).

È possibile che in futuro siano individuati anticorpi per gli altri tre citotipi pituitari.

Da quanto esposto finora si rileva che la reattività immunologica sull'ipofisi in soggetti con poliendocrinopatia autoimmune è caratterizzata da anticorpi specifici diretti solo contro singole popolazioni cellulari della ghiandola.

Si ritiene pertanto che l'ipofisi non contenga antigeni «comuni» paragonabili a quelli presenti nella tiroide, nelle surrenali e nelle isole pancreatiche.

L'unica eccezione finora documentabile di anticorpi con reattività multipla, ma non completa, contro cellule pituitariche, è quella ritrovata nei soggetti diabetici e pre-diabetici (5).

Tale situazione è ottenibile in condizioni sperimentali con l'inoculazione intradermica di omogenato ipofisario isologo od omologo in adiuvante, che provoca un quadro di adenoipofisite allergica entro tre settimane, con sviluppo di anticorpi tessuto e non tessuto specifici.

Comunque rare sono le descrizioni di infiltrati linfocitari diffusi o focali dell'ipofisi anteriore, con presenza di follicoli con centri germinativi.

Solo pochi casi di «ipofisite autoimmune» sono stati finora riportati in letteratura.

Il reperto, per lo più occasionale, è stato rilevato all'autopsia.

È di particolare interesse però che la maggior parte di questi pazienti fosse anche affetta da una sindrome poliendocrina autoimmune (5).

Rimangono ancora da ricordare i casi sovente descritti di infiltrati a tipo «granuloma» dell'ipofisi anteriore.

Se si escludono i casi a etiologia conosciuta, è tuttavia difficile ipotizzare un meccanismo autoimmune alla base della loro formazione.

Non va però dimenticato che «cellule giganti» non sono di rara osservazione nella

tiroidite di Hashimoto e costituiscono un riscontro abbastanza tipico nelle fasi iniziali della cirrosi biliare primitiva (1-77).

Si può concludere quindi, che l'ipofisite autoimmune può manifestarsi come malattia isolata ma può anche presentarsi più frequentemente nel quadro generale delle sindromi poliendocrine autoimmuni, dove, gli anticorpi anti-cellule produttrici prolattina, potrebbero essere considerati come indicatori sierologici dell'interessamento pituitario.

La Tab. X elenca gli autoanticorpi di importanza diagnostica nelle endocrinopatie autoimmuni.

**Tab. X - Autoanticorpi di importanza diagnostica nelle endocrinopatie autoimmuni**

Malattia	Anticorpi <sup>§</sup> reagenti con:	Frequenza nella popolazione normale
Tireotossicosi (Basedow)	Recettore del TSH	Ancora ignota
Mixedema primitivo (alcuni casi di gozzo non tossico)	Microsomi tiroidei § <sup>∞</sup>	F>M; 0-20% in rapporto a sesso ed età
Esoftalmo endocrino	Tiroglobulina § <sup>∞</sup>	Ancora ignota
Anemia perniciosa	Muscoli extraoculari ** e tessuto retroorbitario	
Gastrite del fundus (tipo A)	Fattore intrinseco <sup>∞</sup> e cellule parietali gastriche	0,1%
Gastrite dell'antro (tipo B)	Cellule parietali gastriche	{ F>M; 0-16% in rapporto a sesso ed età
Morbo di Addison	Cellule della gastrina	0,1%
Menopausa prematura con adrenalite	Corteccia surrenale	0,1%
Iponadismo primitivo	Cellule steroidee gonadiche e placentari	0,01%
Iparatiroidismo idiopatico	Spermi e uova	0,7%
Diabete insulinoindipendente	? Cellule paratiroidi principali	Ancora ignota
	Cellule dell'isola:	
	1) antigene comune	0,5%
	2) cellule beta	Ancora ignota
	3) cellule alfa	0,2%
	4) cellule delta	0,5%
Ipopituitarismo parziale	Cellule dell'adenoipofisi	
Diabete insipido idiopatico centrale	Cellule secernenti PRL	0,1%
	Cellule secernenti GH	0,01%
Vitiligine	Cellule ipotalamiche secernenti vasopressina e/o ossitocina	0,01%
Miastenia grave	Melanociti	Ancora ignota
Epatopatie autoimmuni associate alle endocrinopatie autoimmuni	Recettore dell'acetilcolina	0,1%
Epatopatia cronica attiva: variante lupoide	Nuclei	F>M; 0-20% in rapporto a sesso ed età
— Variante con anticorpo anti-antigene microsomale di fegato e rene	Muscolo liscio (actina)	12%
— Variante colestatica	Microsomi di fegato e rene	0,3%
Cirrosi biliare primitiva	Mitocondri	0,4-0,7%
	Membrana mitocondriale interna	0,4-0,7%

§ Dosati con immunofluorescenza se non indicato diversamente  
 § Dosati con emoagglutinazione

<sup>∞</sup> Dosati con RIA  
 \*\* Dosati con ELISA

## ASPETTI ETIOPATOGENETICI DELL'AUTOIMMUNITA' POLIGHIANDOLARE ED ORGANO-SPECIFICA IN GENERE: ipotesi sui meccanismi responsabili del difetto dell'immunoregolazione e della perdita della tolleranza agli auto-antigeni

Le sindromi poliendocrine autoimmuni, riconoscono come momento patogenetico un difetto dell'immunoregolazione.

Il sistema immunitario può infatti, in alcune circostanze, perdere la sua capacità di riconoscere selettivamente le sostanze estranee e iniziare una risposta immunitaria nei confronti di componenti propri all'organismo (autoimmunità).

Diversi sono i meccanismi ipotizzati come potenzialmente responsabili della perdita della tolleranza immunologica verso gli autoantigeni e dello scatenarsi dell'autoimmunità e la maggior parte di essi derivano da studi sull'autoimmunità tiroidea; infatti la ghiandola tiroidea è l'organo endocrino più frequentemente interessato da patologie autoimmunitarie.

In passato è stata prospettata la teoria degli antigeni «sequestrati» al sistema immunitario, soprattutto per la tireoglobulina; questa ipotesi è stata in seguito abbandonata con la dimostrazione che questa proteina è una normale componente del siero.

È stato anche suggerito, nell'ambito della teoria dei «cloni proibiti» proposta da

Burnet, che la perdita della tolleranza agli autoantigeni fosse dovuta alla comparsa di cloni linfocitari auto-reattivi per mancata loro eliminazione durante l'ontogenesi o per successive mutazioni somatiche.

Quest'altra ipotesi non ha trovato tuttavia conferma diretta e, peraltro, la documentazione della presenza in circolo di linfociti «B» capaci di legare la tireoglobulina marcata, suggerisce l'esistenza in tutti gli individui di una potenziale risposta autoimmune tiroidea (1).

La presenza nei soggetti normali di linfociti «B» capaci di riconoscere la tireoglobulina ha inoltre suggerito l'ipotesi che la tolleranza a questo antigene sia prevalentemente legata ai linfociti «T» (1).

La mancata responsività delle cellule «T» normali in presenza di linfociti «B» sensibilizzati è in accordo con i modelli sperimentali di «tolleranza a bassa zona» prodotti da antigeni circolanti a basse concentrazioni, simili a quelle osservate nel caso della tireoglobulina (1).

La mancata cooperazione dei linfociti «T helper» giustificerebbe l'inattività delle cellule «B» sensibilizzate.

In altre parole, i meccanismi di controllo che determinano la tolleranza verso gli autoantigeni agirebbero in condizioni normali soprattutto a livello dei linfociti «T helper», mantenendoli in stato di inattività.

È questa l'ipotesi più avvalorata che spiega il difetto dell'immuno-regolazione con un deficit di attività dei linfociti «T suppressor» che causerebbe l'espansione dei linfociti «T helper» ed attivazione dei sistemi effettori autoreattivi responsabili del danno autoimmunitario (1).

Infatti, in presenza di linfociti «B» autosensibilizzati, la tolleranza potrebbe essere

anche mantenuta mediante un'azione inibitoria da parte di linfociti «T suppressor».

La presenza di un difetto dell'immunoregolazione «T» dipendente nell'uomo è stato studiato molto negli ultimi anni, ed anche se i risultati sono molto probanti, sicuramente non sono ancora conclusivi.

Inoltre, questi studi sono stati in grado di dimostrare soltanto un eventuale difetto generalizzato della funzione «T» soppressoria, che contrasta con l'organo-specificità delle malattie polighiandolari autoimmuni.

Nel morbo di Basedow e nella tiroidite di Hashimoto e però stato descritto da Volpè un difetto di «T» soppressione apparentemente antigene specifico, ma questo rilievo non è stato universalmente accettato (1).

Un'altra teoria che tenta di spiegare l'autoimmunità nelle A.P.S. è quella della «mimesi molecolare», ossia l'esposizione ad antigeni estranei, strutturalmente simili ad autoantigeni.

Secondo questa ipotesi, la comparsa di autoanticorpi potrebbe essere espressione di una particolare reazione anti-idiotipo o la conseguenza di analogie strutturali tra costituenti «self» e antigeni esogeni batterici o virali.

Tali deduzioni derivano dalla osservazione di Bech et al. di una elevata frequenza di anticorpi anti-tiroidei nei sieri di pazienti non tireopatici, nel periodo immediatamente successivo a infezioni da *Yersinia Enterocolitica*, e dal riscontro frequente di anticorpi anti-*Yersinia Enterocolitica* in pazienti con AITD (tireopatie autoimmuni), senza evidenza di precedenti infezioni (1).

Anche in questo caso, tuttavia, il preciso significato clinico di queste osservazioni rimane completamente da stabilire.

Un altro meccanismo ipotizzato è quello di un'abnorme espressione di HLA-DR in

diversi tessuti sede di autoimmunità organospecifica: cellule «Beta» delle insule pancreatiche, tireociti, cellule ematiche, follicoli piliferi, epitelio intestinale etc. (1-20).

Questo potrebbe, secondo Bottazzo, rappresentare un meccanismo generale che porterebbe alla perdita della tolleranza immunitaria.

I dati relativi a questo proposito derivano soprattutto da studi effettuati sulla tiroide: gli antigeni di classe II del sistema MHC, tipicamente assenti sulle cellule tiroidee normali, sono frequentemente espressi sui tireociti delle ghiandole affette da tiroide di Hashimoto o da morbo di Basedow (Davis et al.).

Sulla base di queste osservazioni, Bottazzo et al., hanno proposto l'ipotesi che l'espressione contemporanea di HLA-DR e autoantigeni tiroidei sulle cellule follicolari sia la condizione necessaria e sufficiente a far partire la «cascata autoimmune».

L'originalità di questa interpretazione è che essa non prevede il necessario coinvolgimento del classico meccanismo di «presentazione» dell'antigene al sistema immunitario da parte di cellule mononucleate HLA-DR positive.

La causa che determinerebbe l'aberrante espressione degli antigeni HLA-DR non è ancora nota.

Numerose sostanze quali lectine, gamma-interferone, altre citochine, sono in grado di indurre o modulare in vitro la comparsa di DR su cellule epiteliali in coltura.

Anche noxae esogene (tossici, virus) potrebbero svolgere azione inducente o favorente.

In accordo con questa ipotesi, le cellule umane sono in grado di esprimere in vitro determinanti DR dopo infezione con virus di Epstein-Barr (Belfiore et al.).

Virus, infezioni e tossici in genere potrebbero anche agire con la stimolazione non specifica dei linfociti T helper.

Infine è stato anche sostenuto che gli autoantigeni possono divenire immunogenici a causa di anomalie di origine genetica o ambientale della loro degradazione.

Altri lavori, effettuati presso il nostro Istituto, infine, hanno prospettato la possibilità che gli elevati livelli di IL-2R nei pazienti con diabete di tipo 1° e nei pazienti con poliendocrinopatia autoimmune esprimano la persistenza della attivazione linfocitaria (9).

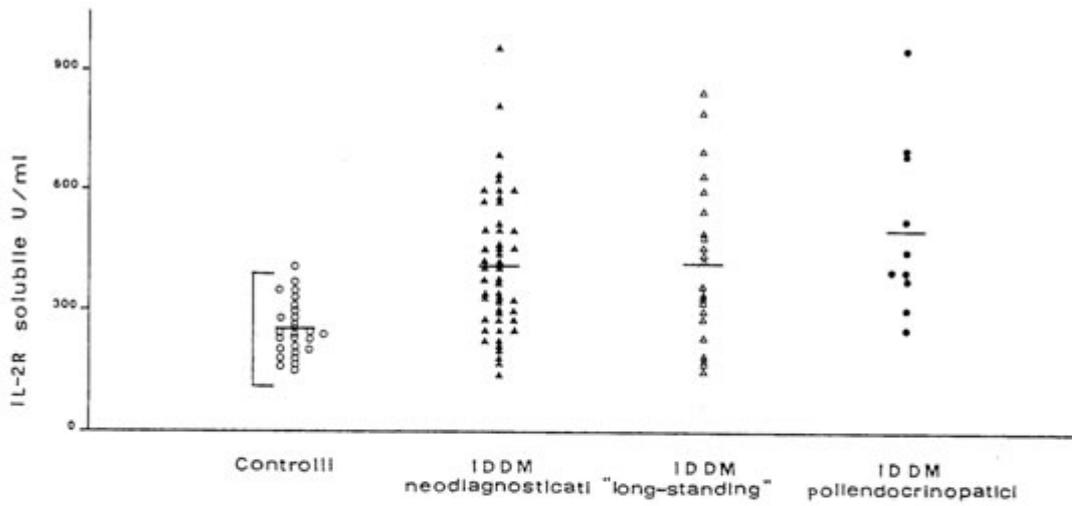
La stimolazione antigenica dei T linfociti è associata infatti alla produzione di interleukina-2 (IL-2) e alla espressione, sulla membrana di superficie dei linfociti, del recettore per l'interleukina-2 (IL-2R).

Recentemente è stata dimostrata la presenza di una forma solubile del recettore per l'interleukina-2 (IL2Rs), che si può considerare un prodotto di clivaggio del recettore stesso.

Tale forma rilasciata dell'IL-2R è una complessa glicoproteina che mantiene la capacità di legare in maniera efficiente l'IL-2.

L'analisi dei livelli di IL-2Rs, effettuata presso il nostro Istituto con metodo ELISA, utilizzando due anticorpi monoclonali che riconoscono i due differenti epitopi del recettore solubile, in soggetti con diabete 1° tipo neo-diagnosticati e «long standing» e nei pazienti diabetici e poliendocrinopatici, con positività di MCHA, TGHA, GPA e AA, ha evidenziato più alti livelli di IL-2Rs in tali gruppi di pazienti rispetto ai controlli (vedi Tabella XI).

Ciò potrebbe indicare una persistenza dell'attivazione linfocitaria «T» in suddette patologie autoimmunitarie.



**Tab. XI**

Nella maggior parte dei pazienti con IDDM all'insorgenza e long-standing si evidenziano più elevati livelli sierici di IL-2Rs rispetto ai controlli.

I poliendocrinopatici con diabete I tipo di lunga durata ed elevato titolo di anticorpi organo-specifici, mostrano anch'essi elevati livelli sierici di IL-2Rs con una differenza statisticamente significativa rispetto ai controlli.

## **Terapia delle A.P.S.**

La terapia delle sindromi poliendocrine autoimmuni coincide con il trattamento ormonale sostitutivo dei singoli difetti ghiandolari che le compongono, per i quali si rimanda alle specifiche trattazioni.

Tuttavia rivestono particolare interesse terapeutico le interazioni metaboliche tra le varie endocrinopatie ed i relativi trattamenti ormonali, che devono essere sempre tenuti presenti per una corretta impostazione terapeutica delle A.P.S. e per evitare danni al paziente.

In particolare, la terapia dei pazienti affetti da ipoparatiroidismo e che successivamente manifestano una insufficienza surrenalica deve tenere conto che il cortisolo è antagonista della vitamina D a livello del trasporto del calcio nella parete intestinale; pertanto nei pazienti in cui si somministra la vit. D o i suoi derivati, si può manifestare una intossicazione acuta quando essi vanno incontro alla insufficienza surrenalica manifesta (2, 3, 4).

Inoltre, la terapia con L-tiroxina può precipitare una crisi addisoniana pericolosa per la vita in un paziente con ipotiroidismo e insufficienza surrenalica misconosciuta; pertanto è necessario valutare la funzione surrenalica in tutti i pazienti ipotiroidei in cui si sospetti una A.P.S., prima di iniziare il trattamento sostitutivo con L-tiroxina (5).

È da ricordare anche che in pazienti con insufficienza surrenalica e ipotiroidismo primario, la funzione tiroidea può migliorare dopo terapia cortisonica.

Allo stesso modo l'instaurazione del trattamento corticosteroidico può ripristinare i cicli mestruali ovulatori (7).

Bisogna tenere presente anche che, una diminuzione del fabbisogno insulinico in un paziente con diabete mellito insulino-dipendente può essere uno dei principali segni indicatori di una insufficienza surrenalica, prima ancora che si manifestino l'iperpigmentazione e la disionia caratteristici (7).

Per contro un incremento del fabbisogno insulinico può essere la spia di una concomitante sindrome ipertiroidea.

L'ipotiroidismo può determinare anemia macrocitica, specie nei bambini, oltre che negli adulti; ciò impone la diagnosi differenziale, quando si sospetti una A.P.S., con l'anemia perniciosa, attraverso la valutazione clinica degli altri effetti del deficit della vitamina B12, della risposta alla terapia sostitutiva tiroidea e del test di Schilling (5).

Infine è da segnalare che l'ipotiroidismo può anche essere responsabile di una ridotta risposta surrenalica all'ACTH e di alterazioni mestruali (5).

Un cenno a parte merita l'immunoterapia delle sindromi poliendocrine autoimmuni.

A tale proposito è da menzionare che nessuno dei trials finora effettuati ha dimostrato la reale efficacia ed una risposta clinica significativamente valida a lungo termine, anche in considerazione della notevolissima tossicità dei farmaci immunosoppressivi (7).

Gli effetti tossici della ciclosporina-A infatti includono: la nefrotossicità, l'epatotossicità, l'irsutismo, l'iperplasia gengivale, l'iperuricemia, l'anemia e il rischio potenziale di sviluppare un linfoma (7).

Tuttavia la ciclosporina-A resta il farmaco di elezione nel trattamento delle fasi di riesacerbazione immuno-sintomatologica delle A.P.S., specie quando si manifestano con quadri di emergenza clinica subentranti ed associati ad altri disordini autoimmuni gravi di distretti non endocrini: trombocitopenia severa, anemia emolitica grave, enteropatia

autoimmune, etc. (83, 85).

Il dosaggio in tali evenienze è di 10-15 mg/Kg al giorno per os in fase di attacco e di 5-10 mg/Kg al giorno nella fase di mantenimento. Nei casi gravissimi può essere usata la via e.v. con dosaggio pari a 1/3 di quella raccomandata per via orale.

Anche l'azatioprina è da riservare a casi selezionati di particolare gravità, data la notevole mielotossicità (7).

Utile e scevro di importanti effetti collaterali, si è rivelato il trattamento con immunoglobuline umane aspecifiche per via endovenosa; è stato infatti dimostrato un effetto immunosoppressivo delle IVIg con riduzione, nei periodi successivi al trattamento, degli autoanticorpi anti-surrene, cellule parietali gastriche e ovaio (87).

Pertanto tale trattamento è da preferire soprattutto durante le fasi cliniche di peggioramento delle A.P.S. specie se precipitate da cause infettive intercorrenti (87).

Rischiosissimo, invece, si è rivelato il trattamento con globuline anti-linfociti, data la costante comparsa di gravissimi effetti collaterali: anafilassi, febbre, rash, discrasie ematiche importanti e severa trombocitopenia.

Per quanto riguarda la candidiasi muco-cutanea in corso di A.P.S. 1° tipo, ottimi risultati sono stati ottenuti con l'itraconazolo, che si è dimostrato più efficace rispetto al chetoconazolo e agli altri anti-micotici nell'ottenere una più rapida risoluzione delle manifestazioni muco-cutanee e nell'allontanare le ricadute (34).

Per quanto riguarda l'immunoterapia del diabete mellito insulino-dipendente in corso di A.P.S., è dimostrato che l'instaurazione di una terapia insulinica intensiva all'insorgenza può preservare la funzione beta-cellulare per più di un anno (7).

Inoltre, il trattamento con ciclosporina-A dall'inizio dell'IDDM in bambini ha dimostrato che almeno 60% può avere una remissione clinica con assenza di

fabbisogno insulinico ad un anno, mentre meno del 10% mantiene la remissione «insulin free» a tre anni, anche se persiste una significativa secrezione di C-peptide (7).

Tuttavia tali terapie rimangono ancora in fase sperimentale ed effettuabili solo presso centri specialistici.

Infine, un cenno a parte merita la terapia dell' alopecia in corso di A.P.S. soprattutto per le dannose e spiacevoli ripercussioni di carattere psicologico e comportamentale che provoca nei soggetti affetti.

Nelle alopecie areate gravi, sono stati proposti, recentemente, trattamenti attivi sull'infiltrato linfocitario.

Si utilizzano soprattutto due effetti farmacologici: l'immunodepressione (corticoterapia, PUVA-terapia, ciclosporina) e la competizione antigenica per mezzo di sensibilizzanti applicati localmente.

Per quanto concerne la terapia corticosteroidica, essa va fatta o per via locale con corticosteroidi fluorurati applicati sotto medicazione occlusiva, per un periodo protratto, con rischio di follicoliti dello scalpo, o per via intralesionale, dolorosa, che può essere praticata solo su aree limitate (triamcinolone alle dosi di 3-5 mg per centimetro quadrato), con rischio di indurre un'atrofia cutanea.

La via generale è poco raccomandata (prednisone: 40 mg/die a cicli di un mese (70).

La foto-chemioterapia invece utilizza la combinazione di psoraleni topici (0,1%) o per via generale (8-MP, 0,6 mg/Kg) e di UVA (70).

Recentissimamente è stata proposta con successo, l'induzione di una dermatite allergica da contatto per mezzo di DNCB (70).

Essa realizzerebbe un'inibizione dell'aggressione immune contro il follicolo pilifero per

competizione.

Una volta effettuata la sensibilizzazione, si deve ricercare la dose più bassa capace di mantenere la reazione allergica.

Questa dose verrà poi applicata 1-2 volte la settimana a livello delle chiazze alopeciche.

Poiché il DNCB è potenzialmente mutageno, si preferisce attualmente utilizzare il difenciprone o il dibutil-estere dell'acido squarico alle medesime diluizioni e secondo il medesimo protocollo usato per il DNCB (70).

La ciclosporina ed il minoxidil inducono un'ipertricosi quando vengono impiegati per via sistemica con i rischi rispettivamente di immunodepressione e ipotensione.

Sono stati proposti quindi come trattamento topico: minoxidil al 2% e ciclosporina allo 0,25% con buoni risultati che si manifestano dopo trattamenti prolungati (3-6 mesi) (70).

L'isoprinosina, immunostimolante aspecifico, darebbe dei buoni risultati, soprattutto nelle forme con auto-anticorpi circolanti, alla dose di 50 mg, prima tutti i giorni ed in seguito tre volte la settimana (70).

## RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- 1) *Progressi in medicina interna. Endocrinologia*, UTET, 1992.
- 2) P. Felig, J.D. Baxter, A.E. Broadus, L.A. Frohman: *Endocrinologia e metabolismo*, Ed. 1991.
- 3) Francis S. Greenspan, Peter H. Forsham: *Manuale di Endocrinologia Clinica*, Ed. 1990.
- 4) A. Pinchera, G. Faglia, G. Giordano, L. Martini: *Endocrinologia e metabolismo*, Ed. 1991.
- 5) Enciclopedia Medica Italiana: *Poliendocrinopatie autoimmuni*, USES, Vol. XII, 151-186.
- 6) C. Giordano, A. Pugliese, R. De Maria, A. Galluzzo: *Patologia poliendocrina e diabete mellito di tipo I°*. Il diabete, dic. 1990.
- 7) George S. Eisenbarth and Richard A. Jackson: *The immunoendocrinopathy syndromes*. Cap. 31, William's Textbook of Endocrinology, Ed. 1992.
- 8) Yasuko Uchigata, Shoji Kuwata et coll.: *Patients with Grave's disease who developed insulin autoimmune syndrome. (HIRATA DISEASE)*. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, Vol. 77, n° 1-1993.
- 9) Pantò F., Giordano C., Amato M.P., Galluzzo A.: *Gli elevati livelli sierici di IL-2R nei pazienti con diabete di tipo I° e nei pazienti con poliendocrinopatia autoimmune, esprimono la persistenza dell'attivazione linfocitaria?* Estratto dagli atti del 12° Congresso Nazionale della Società Italiana di Diabetologia, Venezia Lido, 1988.
- 10) Spinner M.W., Blizzard R.M., Gibbis J., Abuy H., Childs B.: *Familial distribution of organ specific antibodies in the blood of patients with Addison's disease and hypoparathyroidism, and their relatives*. Clin. Exp. Immunol. 5: 461, 1969.
- 11) Spinner M.W., Blizzard, Childs B.: *Clinical and genetic heterogeneity in idiopathic Addison's disease and hypoparathyroidism*. J. Clin. Endocrinology 28: 795, 1968.
- 12) Turkington, Lebovitz: *Extra-adrenal endocrine deficiencies in Addison's disease*; AM. J. MED. 43: 449, 1967.

- 13) Maisey, Lessof: *Addison's disease: a clinical study*. Guy's Hosp. Rep. 118: 363, 1969.
- 14) Males, Spittler, Townsend: *Addison's disease. A review of 32 cases*. Okla Med. j. 64: 298, 1971.
- 15) Nerup J.: *Addison's disease*. Acta endocrinol. 76: 127, 1974.
- 16) Irvine W.J., Barnes E.W.: *Addison's disease, ovarian failure and hypoparathyroidism*. Clin. Endocrinol. Metab. 4: 379, 1975.
- 17) Nerup, Bendixen: *Anti-adrenal cellular hypersensitivity in Addison's disease. Correlation with clinical and serological findings*. Clin. Exp. Immunol. 5:341, 1969.
- 18) Dotta F., Eisenbarth G.S.: *Type I<sup>o</sup> diabetes mellitus: a predictable autoimmune disease with interindividual variation in the rate of beta-cell destruction*. Clin. Immunol. Immunopathol. 50: 85, 1989.
- 19) Doniach D., Bottazzo G.F.: *Polyendocrine autoimmunity*. In: Franklin, ed. Clinical immunology update. New York: Elsevier/North Holland, 1981 p. 86.
- 20) Bottazzo G.F., Pujol, Borrel R., Hofanusa T., Feldmann M.: *Hypotesis: role of aberrant HLA-DR expression and antigen presentation in the induction of endocrine autoimmunity*. Lancet 1115, 1983.
- 21) Baekkeskov S., Nielsen J.H., Marner B.: *Autoantibodies in newly diagnosed diabetic children immunoprecipitate human pancreatic islet cell protein*. Nature 298: 167-1982.
- 22) Maclaren N.K., Riley W.J.: *Thyroid, gastric and adrenal autoimmunities associated with insulin dependent diabetes mellitus*. Diabetes Care, 8 (suppl. 1): 34, 1985.
- 23) Nerup J., Lemmark A.: *Autoimmunity in insulin dependent diabetes mellitus*. AM. J. MED., 70: 135, 1981.
- 24) Nissley S., Drash A., Blizzard R., Sperling M., Childs B.: *Comparison of juvenile diabetic with positive and negative organ specific antibody titers. Evidence for genetic heterogeneity*. Diabetes, 22:63, 1973.
- 25) Jaworski M.A., Colle E., Guttman R.D.: *Abnormal immunoregulation in patients with insulin dependent diabetes mellitus and their healthy first degree relatives*. Hum. Immunol., 7:25, 1983.
- 26) Irvine W.J., Scarth L., Clarke B.F., Cullen D.R., Duncan: *Thyroid and gastric autoimmunity in patients with diabetes mellitus*. Lancet, 2: 164, 1970.
- 27) De Moraes, Ruehsen M., Blizzard R.M., Guarcia Bunuel R., Seegar Jones G.: *Autoimmunity and ovarian failure*. AM. J. OBSET GYNECOL. 112: 693, 1978.
- 28) Irvine W.J., Chan, Scarth, Kolb, Hartog, Bayliss, Drury: *Immunological aspect of premature ovarian failure associated with idiopathic Addison's disease*. Lancet, 2: 883, 1968.
- 29) Uibo R., Aavik E., Peterson P., Perhentupa J., Aranko S., Pelkonen R., Kron K.J.: *Autoantibodies to cytochrome P450 enzymes P450<sub>scc</sub>, P450<sub>c17</sub> and P450<sub>c21</sub> in autoimmune polyglandular disease type I<sup>o</sup> and II<sup>o</sup> and in isolated Addison's disease*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1994 Feb, 78 (2): 323-8.
- 30) Weinberg U., Kraemer F.B., Kammermon S.: *Coexistence of primary endocrine deficiencies: a unique case of male hypogonadism associated with idiopathic Addison's disease*. Lancet 2: 883, 1968.

- 31) Tsatsoulis A., Shalet S.M.: *Antisperm antibodies in the polyglandular autoimmune (PGA) syndrome type I: response to cyclical steroid therapy.* Clin. Endocrinol. (Oxf) oct., 35 (4): 299-303.
- 32) Bjork E., Velloso L.A., Kampe O., Karlsson I.A.: *GAD autoantibodies in IDDM. Stiff-man syndrome and autoimmune polyendocrine syndrome type I recognize different epitopes.* DIABETES 1994 Jan.; 43 (1): 161-5.
- 33) Moss M., Neff T.A., Colby T.V., Schawarz M.I., Zomora M.R.: *Diffuse alveolar hemorrhage due to antibasement membrane antibodies disease appearing with a polyglandular autoimmune syndrome.* CHEST 1994 Jan.: 105 (1), 296-8.
- 34) De Padova-Elder S.M., Ditre C.M., Kantor G.R., Koblenzer P.J.: *Candidiasis endocrinopathy syndrome treatment with itraconazole.* ARH. DERMATOL. 1994, Jan. 130 (1): 19-22.
- 35) Hirata Y.: *Spontaneous insulin antibodies and Hypoglicemia.* In Bajaj J.S. ed., Diabetes, 1977, Excerpta Medica, Amsterdam.
- 36) Blizzard Clin. Exp. Immunol. 2: 19-1967.
- 37) Drell D.W., Notkins A.L.: *Multiple immunological abnormalities in patients with type I insulin dependent diabetes mellitus.* DIABETES CARE, 8 (suppl. 1): 34, 1985.
- 38) Alviggi L., Johnston C., Hoskins P.J.: *Pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus: a role for activated lymphocytes.* LANCET, ii 4, 1985.
- 39) Irvine W.J., Mac Cullum C.J., Gray R.S.: *Pancreatic islet-cell antibodies in diabetes mellitus correlated with the duration and type of diabetes, coexistent autoimmune disease and HLA type.* DIABETES, 26: 138, 1977.
- 40) Trence D.L., Morley J.E., Handwerker B.S.: *Polyglandular Autoimmune Syndromes.* AM. J. MED., 77: 107, 1984.
- 41) Kolb H., Stroher M., Biener J., Grunekler D., Muntefering H., Gries F.A.: *Analysis of the persistence of islet cell antibodies and islet cell tyoe specific antibodies in type I diabetic children.* In: Autoimmune aspect of endocrine disease, Pinchera A., Doniach D., Fenzi G.F., Baschieri L. (ed). ACADEMIC PRESS, LONDON, 1980, p. 291.
- 42) Bottazzo G.F., Mann J.I., Thorogood M., Braun J.D., Doniach D.: *Autoimmunity in juvenile diabetes and their families.* BR. MED. J., 2: 165, 1978.
- 43) Bottazzo G.F., Florin Christeusen A., Doniach D.: *Islet cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies.* LANCET ii: 4, 279, 1974.
- 44) Baekkeskov S., Laudin M., Kristeusen J.K.: *Antibodies to a 64.000 kd, human, islet cell antigen precede the clinical asset of insulin dependent diabetes.* J. CLIN. INVEST., 79: 926, 1987.
- 45) Tar A.C., Lamy Al Sakkaf, Gale E.: *D.M.: Autoimmunity in prediabetes.* Balliere's Clinical Immunology and allergy Vol. 1, February 1987.
- 46) Lennon V.A.: *Immunological mechanism in Myastenia gravis. «A model of a receptor disease»*, in Franklin E.C. ed Clinicar Immunology Update, 1979, Elseuver, New York, p. 259.
- 47) Bottazzo G.F., Pujoul-Borrel R., Doniach D., Clin. Immunol.: Allergy, 1981, 1, 63.
- 48) Cooper B.T., Holmes G.K., Cooke W.T. BR. MED. J., 1978, 1, 537.

- 49) Galbraith R.M., Fudenberg H.H. Clin. Immunol. Immunopatol. 1977, 8, 116.
- 50) Emile J., Pouplard A., Bossu Van Nieuwenhuy: *Maladie de Parkinson, dysautonomie et auto-anticorps dirigés contre les neurones sympathiques*. REV. NEUROL., 1980; 136: 221-233.
- 51) Brozn F. M., Freeman R., Tyler H. R.: *Polyglandular autoimmunity and Parkinson's disease*. CLIN. RES. 1989; 37: 356 A.
- 52) Baumert T., Kleber G., Scharz J., Stabler A., Lamerz R., Mann K.: *Reversible hyperkinesia in a patient with autoimmune polyglandular syndrome type I*. CLIN INVESTIG. 1993 Nov; 71 (11): 924-7.
- 53) Cudworth A. G.: *Current concepts of aetiology: type I diabetes mellitus*, in Bellingham A. J., ed, *Advances Medicine*, 1980. Pitman, London, Vol. 16, p. 123.
- 54) Baba S., Morita S. et al. LANCET 1976, 2, 585.
- 55) Juppner, Bialiasiewics A. A., Hesh R. D., LANCET 1978, 2, 222.
- 56) Taylor S., Grumberger G., et al. N. ENGLAND J; MED, 1982, 835; 1422.
- 57) Vincent A.: *Physiol. Rev.* 1980, 60. 757.
- 58) Valesini G., Pastore R., et al. LANCET 1983, 1, 831.
- 59) CIBA Symposium n. 90, 1982: *Receptors, antibodies and disease*, 1982, Pitman, London.
- 60) Bottazzo e Lendrum. LANCET, 1976, 2, 873.
- 61) Betterle C., Peserico A., Bersani G., *Arch Dermatol* 1979.
- 62) Hertz K., Gozze L. S., Kirkpatrick C.H., *N. Engl. J. MED* 197, 297, 634.
- 63) Peserico A., Rigon F. et al. *Arch. Dermatol.* 1981, 117, 751.
- 64) Naughton G. K., Eisenger M., Bystryrn J. C.: *Detection of antibodies to melanocytes in vitiligo by specific immunoprecipitation*. *J. Invest. Dermatol.* 1983; 81: 540-542.
- 65) Gorsuch A. N., Dean B. M., Bottazzo G. F., Lister J., Cudworth A. G.: *evidence that type I diabetes and thyrogastric autoimmunity have different genetic determinants*. *Br. Med. J.* 1: 145, 1980.
- 66) Riley W., Glancey L., Phimney R.: *Thyrogastric autoimmune genes: another risk factor for insulin dependent diabetes?* *Abstract-Diabetes*, 31: 45A, 1982.
- 67) Riley W., Maclaren N. K., Rosembloom A.: *Thyroid disease in young diabetics*. *Lancet*, 2:489, 1982.
- 68) Winter W. E., Maclaren N. K.: *To what extent is «polyendocrine» serology related to the clinical expression of disease?* *Balliere's. Clinical Immunology and allergy*, Vol. 1, February 1987.
- 69) Ribuffo: *Manuale di dermatologia e venerologia*. Ed. 1987.
- Saurat J. H., Grosshans E., Langier P., Lachapelle J. M.: *Manuale di dermatologia*. Masson, ed. 1993.

- 70) Hordinsky M. K., Hallgren H., Nelson D.: *Familial alopecia areata HLA antigens and autoantibody formation in an american family*. Arch. Dermatol. 1984; 120: 464-468.
- 71) Scherbaum W. A., Bottazzo G. F. Lancet, 1983, 1, 897.
- 72) Bottazzo G. F., Pouplard A. Lancet, 1975, 2, 97.
- 73) Pouplard A., Bigorgne J. C., Fressimand P. Rev. Med. Interne (Paris) 1980, 1, 157.
- 74) Bottazzo G. F., Dean B. M. et al. Lancet, 1980, 1, 668.
- 75) Pouplard A., Bottazzo G. F., Doniach D.: *Binding of human immunoglobulins to pituitary ACTH cells*. NATURE 1976, 261: 142-144.
- 76) Ugo Teodori-Paolo Gentilini: *Trattato di Medicina Interna*. Ed. 1993.
- 77) Lodovico Bergamini: *Neurologia clinica*, 1986.
- 78) Jordan, Bright, Pincus: *Serosits with autoimmune endocrinopathy: clinical and immunogenetic feature*. Medicine 1987; 66: 138-147.
- 79) Chuard F., Munger R., Kaeser P., Ruedi B.: *Polyglandular autoimmune syndrome*. Rev. Med. Suisse Romande 1993 Nov 113 (11): 897-900.
- 80) Leibowitz, Amir, Losses, Eliakim: *Autoimmune polyglandular failure associated with malabsorption and gastric carcinoid tumor*. J. Intern. Med. 1993 Dec; 234 (6): 625-629.
- 81) Winqvist O., Gustafsson J., Rorsman F., Kaarlsson F. A., Kanye O.: *Two different cytochrome P450 enzymes are the adrenal antigens in autoimmune polyendocrine syndrome type I and Addison's disease*. J. Clin. Invest, 1993 Nov; 92 (5): 2377-85.
- 82) Csaszar T., Patakfalvi A.: *Polyglandular autoimmune syndrome type II (and trombocitopenia)*. Orv. Hetil 1993, Jul 18; 134 (29): 1591-3.
- 83) Gupta S., Mithal A.: «*Schmidt's syndrome*». J. Assoc. Physician, India, 1992, Jul, 40 (7): 494-5.
- 84) Sataken, Nakanishi M., Okano M., Tomizawa K., Ishizawa A.: *A Japanese family of X-linked autoimmune enteropathy with anaemia and polyendocrinopathy*. Eur. J. Pediatr. 1993 Apr. 152 (4): 313-5.
- 85) Papadopulos K. I., Hallengren B.: *Polyglandular autoimmune syndrome type III associated with coeliac disease and sarcoidosi*. Postgrad Med. J. 1993 Jan; 69 (807): 72-5.
- 86) Antonelli A., Gambuzza C., Alberti B., Saracino A., Melosi A., Agostini S., Baschieri L.: *Autoimmune polyendocrine syndrome. Treatment with intravenous immunoglobulins*. Clin. Ter. 1992 Sep; 141 (9 pt 2): 43-8.
- 87) Proto G., Leoni S., Torossi, Bertolissi F., Mazzolini A.: *Autoimmune polyendocrinopathy and chronic mucocutaneous candidiasis*. Minerva Med. 1992 Jul-Aug; 83 (7-8): 475-8.
- Moreira F., Vasconcelos C., Pereira P., Torres L., Saraiva C.: *Autoimmune polyglandular syndrome in an adult with chronic active hepatitis*. Acta Med. Port. 1991 May-Jun; 4 (3): 162-4.

- 88) Riley W. J.: *Autoimmune polyglandular syndromes*. Review Article: 61 Refs. *Horm Res* 1992; 38 Suppl 2: 9-15.
- 89) Wieacker P., Emmerich D., Runge M., Breckwoldt M.: *Primary ovarian insufficiency in polyendocrinopathy syndrome*. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1991 Dec; 51 12): 1004-5.
- 90) Grabeer M. A., Freed H. A.: *Polyglandular autoimmune syndrome: a cause of multiple and sequential endocrine emergencies*. *Am. J. Emerg. Med.* 1992 Mar; 10 (2): 130-2.
- 91) Torrelo A., Espana A., Balsa J. Ledo A.: *Vitiligo and polyglandular autoimmune syndrome with selective IgA deficiency*. *Int. J. Dermatol.* 1992 May; 31 (5): 343-4.
- 92) Segawa F., Yamada H., Tomi H., Nonaka I.: *A case of autoimmune polyglandular deficiency associated with progressive myopathy*. *Rinsho Shinkeigaku* 1992 May; 82 (5): 501-5.
- 93) Brown F. M., Smith A. M., Longway S., et al.: «*Adrenal medullitis in type I diabetes*». *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1990; 71: 1491-1495.
- 94) Rabinowe S. L., Brown F. M., Watts M., et al.: «*Anti-sympathetic ganglia antibodies and postural blood pressure in IDDM subjects of varying duration and patients at high risk of developing IDDM*». *Diabetes Care* 1989; 12: 1-6.
- 95) Genovese S., Bonifacio E., McNally J.M., Dean B.M., Wagner R., Bosi E., Gale E.A.M., Bottazzo G.F.: *Distinct cytoplasmic islet cell antibodies with different risks for Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus*. *Diabetologia* 1992; 35: 385-388.
- 96) Gianani R., Pugliese A., Bonner-Wier S., Shiffrin A.J. et al.: *Prognostically significant heterogeneity of cytoplasmic islet cell antibodies in relatives of patients with Type 1 diabetes*. *Diabetes* 1992; 41: 347-353.