



## :: Poliendocrinopatia autoimmune tipo 1



- Queste raccomandazioni, tratte dalla versione francese pubblicata nel 2010, sono state adattate da Orphanet-Italia in collaborazione con la Dr.ssa Alessandra Fierabracci, Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", Roma.

### Sinonimi:

Sindrome APECED (poliendocrinopatia autoimmune – candidosi – distrofia ectodermica), sindrome di Whitaker

### Definizione:

La poliendocrinopatia autoimmune tipo 1 è una malattia genetica autoimmune a trasmissione autosomica recessiva, dovuta a mutazioni nel gene "autoimmune regulator" (*AIRE*) (21q22.3). Questo gene codifica per la proteina Aire, un fattore di trascrizione coinvolto nei meccanismi di tolleranza immunologica, contribuendo alla selezione negativa dei linfociti T autoreattivi nel timo in epoca perinatale. La malattia è definita in base alla presenza di almeno due malattie della triade fondamentale rappresentata dalla candidiasi cronica mucocutanea, dall'ipoparatiroidismo e dal morbo di Addison. Sono possibili manifestazioni autoimmuni secondarie quali alopecia areata, ipogonadismo ipergonadotropo epatite cronica autoimmune, vitiligo, gastrite cronica atrofica, anemia perniziosa, tireopatie, diabete mellito insulino-dipendente (diabete tipo 1), malassorbimento intestinale, ipofisite linfocitaria, interessamento polmonare, distrofia ungueale. La prima manifestazione clinica è in genere la candidiasi mucocutanea (circa 74% dei casi), l'ipoparatiroidismo è il segno endocrino più frequente (79-86% dei casi), l'insufficienza surrenalica con deficit di mineralcorticoidi e glucocorticoidi ricorre in circa il 78% dei pazienti. La poliendocrinopatia autoimmune tipo 1 deve essere differenziata dalle altre poliendocrinopatie autoimmuni (in particolare, la poliendocrinopatia autoimmune tipo 2, senza candidosi) e la sindrome IPEX. È più frequente nel sesso femminile, colpisce di solito soggetti in età pediatrica o nella prima adolescenza. È più frequente in Finlandia (1:25.000), tra gli Ebrei iraniani (1:9000). "Hot spots" di incidenza sono rilevati anche in Italia, in particolare in Sardegna (1:14000), in Puglia (1:35.000) e nella regione veneziana (1:4400). La diagnosi viene confermata dal riscontro di mutazioni del gene *AIRE*, riscontro di autoanticorpi circolanti correlati alle singole patologie e di anticorpi contro interferone  $\omega$ . Il **trattamento è teso a compensare l'insufficienza surrenalica** (mineralcorticoidi e glucocorticoidi) e **l'insufficienza paratiroidea** attraverso la normalizzazione della calcemia; **prevede spesso** la prescrizione di **agenti antifungini**. È previsto inoltre il trattamento delle patologie autoimmuni associate, in particolare la terapia sostitutiva ormonale nel caso di deficit endocrini. La prognosi è variabile a seconda della gravità dei sintomi e degli organi coinvolti. Quanto più precocemente insorge, maggiore è in genere il numero di organi e di apparati che negli anni vengono coinvolti.

### Ulteriori informazioni:

[Consulta la scheda di Orphanet](#)

## Menu

### Raccomandazioni per la presa in carico pre-ospedaliera

[Sinonimi](#)

[Definizione](#)

[Rischi particolari in situazioni di urgenza](#)

[Terapie a lungo termine prescritte di frequente](#)

[Insidie](#)

[Caratteristiche della presa in carico medica pre-ospedaliera](#)

[Ulteriori informazioni](#)

### Raccomandazioni per le emergenze ospedaliere

[Problematiche in caso di urgenza](#)

[Raccomandazioni in caso di urgenza](#)

[Orientamento](#)

[Interazioni farmacologiche e precauzioni di uso](#)

[Precauzioni per l'anestesia](#)

[Misure preventive](#)

[Misure terapeutiche complementari e ricovero](#)

[Donazione di organi](#)

[Numeri in caso di urgenza](#)

[Riferimenti bibliografici](#)

# Raccomandazioni per la presa in carico pre-ospedaliera

## Informazioni per il paziente affetto da poliendocrinopatia autoimmune tipo 1

### Sinonimi

- ▶ sindrome APECED (poliendocrinopatia autoimmune – candidosi – distrofia ectodermica), sindrome di Whitaker

### Definizione

- ▶ malattia genetica autoimmune a trasmissione autosomica recessiva, che ha come manifestazioni cliniche principali la candidosi mucocutanea cronica, l'ipoparatiroidismo e l'insufficienza surrenalica

### Rischi particolari in situazioni di urgenza

- ▶ ipocalcemia
- ▶ insufficienza surrenalica acuta
- ▶ più raramente: chetoacidosi diabetica, epatite fulminante, sepsi

### Terapie a lungo termine prescritte di frequente

- ▶ mineralcorticoidi e glucocorticoidi
- ▶ calcio e vitamina D
- ▶ talvolta: immunosoppressori

### Insidie

- ❗ – valutare eventuali segni indicativi di ipocalcemia: ipereccitabilità neuromuscolare, tetania, insufficienza cardiaca (anomalie del ritmo o disturbi della conduzione), convulsioni, laringospasmo, broncospasmo
- prestare attenzione all'insufficienza surrenalica acuta
- valutare un'eventuale chetoacidosi diabetica associata

### Caratteristiche della presa in carico medica pre-ospedaliera

- ▶ monitoraggio ECG continuo, in particolare per i casi che necessitano di farmaci cardiaci
- ▶ trattamento dell'ipocalcemia prima del ricovero, solo se rappresenta una minaccia (quadro clinico/ECG), preferibilmente con calcio gluconato
- ▶ trattamento dell'insufficienza surrenalica acuta prima del ricovero, preferibilmente dopo la raccolta dei campioni
- ▶ a seconda delle condizioni cliniche, ricoverare in Terapia intensiva o Rianimazione nella fase acuta (avvisare sempre l'endocrinologo di turno), quindi in Endocrinologia

### Ulteriori informazioni

- ▶ [www.orpha.net](http://www.orpha.net)

# Raccomandazioni per le emergenze ospedaliere

## Problematiche in caso di urgenza

- ▶ [Grave ipocalcemia](#)
- ▶ [Insufficienza adrenocorticale acuta](#)
- ▶ [Candidosi mucocutanea cronica, spesso associata ad altre manifestazioni](#)
- ▶ Sepsi: **presa in carico abituale**
- ▶ Chetoacidosi diabetica: **presa in carico abituale**
- ▶ Epatite fulminante: **presa in carico abituale**

## Raccomandazioni in caso di urgenza

### A – Grave ipocalcemia e/o segni neuromuscolari

L'ipocalcemia grave (calcemia < 1,8 mmol/L (70 mg/L)) provoca ipereccitabilità neuromuscolare e anomalie a carico del miocardio con conseguenze che possono essere gravi (complicanze respiratorie o cardiache potenzialmente fatali: parestesia periferica e peribuccale, tetania a carico degli arti o tetania generalizzata, talvolta causa di spasmo bronchiale, laringeale o diaframmatico, sporadiche crisi epilettiche generalizzate, prolungamento del tratto QT, infarto miocardico acuto, disturbi di eccitabilità o della conduzione cardiaca).

#### ▶ Misure diagnostiche di urgenza

##### ■ Valutare la gravità:

- Esame clinico: tetania generalizzata, convulsioni, disturbi della coscienza, laringospasmo
- Elettrocardiogramma (ECG): prolungamento del tratto QT
- Esiti degli esami di laboratorio: la calcemia totale < 1,8 mmol/L (70 mg/L) è un indicatore di gravità

##### ■ Esami di laboratorio in urgenza:

- Calcio totale
- Fosforo
- Magnesio
- Elettroliti
- Livelli di proteine o albumina
- Funzionalità renale

#### ▶ Misure terapeutiche immediate

##### ■ Trattamento sintomatico ed eziologico:

Scopo: eliminare i segni clinici/ECG attribuibili all'ipocalcemia e non normalizzare la calcemia

- **Tenere sotto osservazione con ECG**
- **Paziente sotto perfusione**
- **Somministrazione di calcio per via EV:** somministrazione rapida di 5-7,5 mmol di calcio elementare (equivalente a circa 200-300 mg). Il calcio 10% iniettabile è disponibile in due forme:
  - **calcio gluconato** [2,3 mmol (= 93 mg) di calcio elementare in una fiala da 10 mL, l'opzione migliore in termini di tollerabilità venosa]: somministrare **2-3 fiale di calcio gluconato diluito in 100 mL di soluzione di destrosio 5% come iniezione EV lenta nell'arco di 10-20 min.**
  - **calcio cloruro** [4,5 mmol (= 180 mg) di calcio elementare in una fiala da 10 mL, disponibile anche in fiale da 30 mL]
- **Se il paziente è trattato con farmaci cardiaci (digitale, chinina, ...), tenere attentamente sotto controllo ECG**



**NB:** l'iniezione EV di sali di calcio deve essere eseguita lentamente e con cautela. In caso di iniezione accidentale nei tessuti molli, può insorgere necrosi, soprattutto con calcio cloruro. Per questo motivo è da preferire il calcio gluconato.

##### ■ Terapia di mantenimento:

- La somministrazione continua prolungata di 1-2 mg/kg/h di calcio elementare (6 fiale di calcio gluconato diluito in 500 mL di destrosio 5%) nell'arco di 6-12 ore va ripetuta fino al

miglioramento dei livelli di calcio (talvolta è necessario proseguire il trattamento per diversi giorni). La dose necessaria totale di calcio elementare può arrivare a 2.000 mg in un periodo di 12-24 ore.

- **Misurare la calcemia** ogni 4-6 ore, quindi ogni 12-24 ore al raggiungimento di un livello di 2 mmol/L.
- **Somministrazione di magnesio:** in caso di grave ipomagnesemia associata (< 0,7 mmol/L = 14 mg/L), iniettare 12-24 mmol di magnesio elementare (= 300-600 mg) nell'arco di 24 ore. Il magnesio iniettabile è disponibile in tre forme:
  - **solfato di magnesio 10%** che fornisce circa 4 mmol (= 100 mg) di magnesio elementare in una fiala da 10 mL
  - **cloruro di magnesio 10%** che fornisce circa 5 mmol (= 120 mg) di magnesio elementare in una fiala da 10 mL
  - **pidolato di magnesio 0,8%** che fornisce circa 3 mmol (= 81 mg) di magnesio elementare in una fiala da 10 mL



**NB: è preferibile somministrare il magnesio e il calcio in infusioni separate.**

#### ■ Sorveglianza nelle prime 48 ore:

- **Monitoraggio ECG** fintanto che la calcemia resta < 1.8 mmol/L
- **Esame della calcemia ogni 6-12 ore**, quindi ogni 12-24 ore al raggiungimento di un livello di 2 mmol/L
- **Monitoraggio della funzionalità renale** ogni 12-24 ore
- **Occorre iniziare il trattamento per l'ipoparatiroidismo per evitare la ricorrenza di ipocalcemia una volta interrotta l'infusione**, ovvero passare alla somministrazione di calcio per os alla dose di 1-4 g (per una media di 2 g/24 ore) combinato con un integratore vitaminico (1,25 idrossi-vitamina D per via orale, per via IM in presenza di candidosi mucocutanea significativa).

## B – Insufficienza adrenocorticale acuta

### ▶ Misure diagnostiche di urgenza

#### ■ Prelievi di sangue da effettuare prima dell'inizio dell'infusione:

- cortisolo
- ACTH
- PRA
- aldosterone

**Non attendere i risultati degli esami prima di iniziare il trattamento.**

### ▶ Misure terapeutiche immediate

- Effettuare un'infusione di **100-200 mg di idrocortisone emisuccinato per via EV ogni 24 ore** mediante una pompa per infusione a siringa, combinata con la somministrazione di liquidi ed elettroliti (1 litro di destrosio 5% + 6 g di sodio cloruro ogni 6-12 ore per le prime 48 ore).
- A questa infusione è possibile aggiungere **calcio gluconato**.
- **Monitorare la glicemia** in vista di un possibile scompenso del diabete subclinico tipo 1 indotto dall'idrocortisone.

## C – Esacerbazione della candidosi mucocutanea

In alcuni casi, **la candidosi mucocutanea influisce negativamente sull'assorbimento dei farmaci.**

### ▶ Misure diagnostiche

- Eseguire un **esame clinico completo** (arti, cavità orale, regione anogenitale)
- Prelevare campioni per effettuare **esami sulle infezioni fungine e batteriche**

### ▶ Misure terapeutiche

- **Fluconazolo orale** (la via EV viene usata in assenza di risposta al trattamento, dopo l'adattamento in base all'antifungigramma)
- **T Trattamenti topici** (sciacqui orali con bicarbonato, agenti antifungini per via buccale o genitale)
- In caso di malassorbimento, somministrare integratori dietetici e vitaminici

## Orientamento

- ▶ Dove?
  - **Se il paziente è già seguito e non presenta fattori potenzialmente fatali** (laringospasmo, aritmia cardiaca, calo significativo della pressione arteriosa < 90 mmHg), trasferirlo al **Reparto di Endocrinologia dove è normalmente seguito**, in considerazione della gestione specifica richiesta dalle sindromi APECED, dopo aver avvisato telefonicamente il Reparto.
  - **Se esistono condizioni potenzialmente fatali**, trasferire il paziente al **Reparto di Medicina d'Urgenza del più vicino ospedale**, quindi indirizzarlo al Reparto di Endocrinologia.
- ▶ Quando? A seconda della gravità dei problemi riscontrati (calcemia, anomalie ECG, crisi epilettiche, instabilità emodinamica, disturbi della coscienza)
- ▶ Come? Scegliere il tipo di trasporto adatto allo stato clinico

## Interazioni farmacologiche e precauzioni di uso

- ▶ **Se il paziente è in trattamento con farmaci cardiaci** (contenenti digitale, chinidina, ecc.), **monitorare attentamente la normalizzazione della calcemia mediante ECG.**
- ▶ **La dose di carico di magnesio impone grande cautela in caso di insufficienza renale.**
- ▶ Diversi **agenti antifungini** (come itraconazolo) sono **inibitori del citocromo P450**, in grado di provocare un accumulo di farmaci metabolizzati mediante questa via, con conseguenti effetti indesiderati.

## Precauzioni per l'anestesia

- ▶ **Ipocalcemia: controllare la calcemia prima dell'anestesia generale** e, se necessario, aumentare l'integrazione di vitamine e calcio orale prima di autorizzare la procedura. In caso di intervento chirurgico di urgenza su un paziente con ipocalcemia (< 2 mmol/L), somministrare calcio per via EV.
- ▶ **Insufficienza surrenalica:** durante la fase perioperatoria, passare dal trattamento orale all'infusione di 100-200 mg di idrocortisone emisuccinato ogni 24 ore mediante una pompa per infusione a siringa, più un'infusione di 1 litro di soluzione di destrosio 5% contenente 6 g di NaCl.
- ▶ **Candidosi:** sottoporre a screening e prevenire eventuali infezioni fungine (alcalinizzazione, cure topiche, possibilmente agenti antifungini) in caso di prescrizione di antibiotici.

## Misure preventive

- ▶ **Escludere la presenza di altri disturbi endocrini associati** (noti o sconosciuti) e assicurarsi che la somministrazione degli integratori tenga conto di tutte le funzioni vitali insufficienti (insufficienza surrenalica/paratiroidea).
- ▶ **Controllare che il paziente non sia diabetico**, in particolare cercare i segni di sindrome primaria e la presenza di chetoni nelle urine o effettuare un prelievo di sangue capillare.
- ▶ Durante la presa in carico del paziente, ricordare che una **candidosi gastrointestinale estesa può interferire con l'assorbimento di farmaci somministrati per via orale.**

## Misure terapeutiche complementari e ricovero

- ▶ Dopo un episodio di ipocalcemia potenzialmente fatale, passare alla somministrazione orale di calcio e derivati della vitamina D.
- ▶ Insegnare al paziente a riconoscere i segni clinici (parestesia dell'area peribuccale o degli arti, tetania) che devono metterlo in allerta e raccomandargli di consultare immediatamente un medico in tali circostanze.
- ▶ Predisporre un monitoraggio regolare della calcemia per adattare il trattamento in ambito ambulatoriale.
- ▶ Consultare la scheda sul trattamento dell'insufficienza surrenalica per questa patologia.

## Donazione di organi



**Il paziente non può donare organi.**

## Numeri in caso di urgenza

Centri specializzati e di expertise, a livello regionale e nazionale, accreditati dal Ministero della Salute per la presa in carico della poliendocrinopatia autoimmune tipo 1:

### LOMBARDIA

#### ► Azienda Ospedaliera Spedali Civili

Dipartimento Materno Infantile e Tecnologie Biomediche  
Clinica Pediatrica  
Piazzale Spedali Civili 1 – 25123 BRESCIA  
Telefono 39 030 3995715 – Fax 39 030 3388099 – Email [pediatria@spedalicivili.brescia.it](mailto:pediatria@spedalicivili.brescia.it)  
Pr. PLEBANI Alessandro  
Email [plebani@med.unibs.it](mailto:plebani@med.unibs.it)

#### ► Fondazione IRCSS "Ca' Granda" Ospedale Maggiore Policlinico

Dipartimento di Scienze Mediche  
U.O. di Endocrinologia e Diabetologia  
Via F. Sforza 35 – 20122 MILANO  
Telefono 39 02 55033355 – Fax 39 02 50320605  
Prof. BECK-PECCOZ Paolo  
Email [paolo.beckpeccoz@unimi.it](mailto:paolo.beckpeccoz@unimi.it)

#### ► Fondazione San Raffaele del Monte Tabor

Dipartimento di Pediatria  
Centro di Endocrinologia dell'Infanzia e dell'Adolescenza  
Via Olgettina 60 – 20132 MILANO  
Telefono 39 02 26432637 – Fax 39 02 26432626  
Prof. CHIUMELLO Giuseppe  
Email [chiumello.giuseppe@hsr.it](mailto:chiumello.giuseppe@hsr.it)

## Riferimenti bibliografici

- Gardner JM, Fletcher AL, Anderson MS, Turley SJ: **AIRE in the thymus and beyond.** *Curr Opin Immunol.* 2009, **21**:582-9
- Fierabracci A: **Recent insights into the role and molecular mechanisms of the autoimmune regulator (AIRE) gene in autoimmunity.** *Autoimmun Rev* 2011, **10**:137-43.
- Gentile M, Verta M, Vigna E, Lucia E, Mazzone C, Perugini D, Gentile C, Bisconte MG, Romeo F, Leo P, Betterle C, Morabito F: **Autoimmune hemolytic anemia concomitant with sequential autoimmune hepatitis-primary biliary cirrhosis overlap syndrome and Hashimoto's thyroiditis: a new entity of autoimmune polyendocrine syndrome.** *J Endocrinol Invest.* 2009, **32**:287-8
- Guitton C, B. Renard, L. Gabillet, D. Villers: **Dyscalcémies aus urgences.** *Réanimation* 2002, **11**:493-501
- d'Hennezel E, Ben-Shoshan M, Ochs HD, Torgerson TR, Russell LJ, Lejtenyi C, Noya FJ, Jabado N, Mazer B, Piccirillo CA: **FOXP3 forkhead domain mutation and regulatory T cells in the IPEX syndrome.** *N Engl J Med.* 2009, **361**:1710-3
- Husebye ES, Perheentupa J, Rautemaa R, Kämpe O: **Clinical manifestations and management of patients with autoimmune polyendocrine syndrome type I.** *J Intern Med.* 2009, **265**:514-29
- Kahaly GJ: **Polyglandular autoimmune syndromes.** *Eur J Endocrinol.* 2009, **161**:11-20
- Kemp EH, Gavalas NG, Krohn KJ, Brown EM, Watson PF, Weetman AP: **Activating autoantibodies against the calcium-sensing receptor detected in two patients with autoimmune polyendocrine syndrome type 1.** *J Clin Endocrinol Metab.* 2009, **94**:4749-56
- Proust-Lemoine E, Wemeau JL: **Syndrome APECED.** *Orphanet*

- ▶ Saliba WR, Rock W, Elias M: **Pulmonary hypertension in a patient with Schmidt syndrome.** *Am J Emerg Med.* 2009, **27**:1025.e1-2
- ▶ Siikala E, Richardson M, Pfaller MA, Diekema DJ, Messer SA, Perheentupa J, Saxen H, Rautemaa R: **Candida albicans isolates from APECED patients show decreased susceptibility to miconazole.** *Int J Antimicrob Agents.* 2009, **34**:607-9

Queste raccomandazioni sono state adattate da Orphanet-Italia in collaborazione con la Dr.ssa Alessandra Fierabracci (Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", Roma) e sono tratte dalle linee guida francesi pubblicate da Orphanet: Neraud B, Wémeau J-L, Vantyghem M-C, Bagou G: Polyendocrinopathie auto-immune de type 1. Orphanet Urgences, 2010, [http://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/Disease\\_Emergency.php?lng=FR&stapage=FICHE\\_URGENCE\\_P3](http://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/Disease_Emergency.php?lng=FR&stapage=FICHE_URGENCE_P3).

Data di realizzazione: luglio 2012

Queste raccomandazioni sono state tradotte grazie al sostegno finanziario di Shire.

