

DIABETE INSULINO-DIPENDENTE DA INIBITORI DI CHECK-POINT IMMUNITARI: RISCHI E OPPORTUNITÀ

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Ci siamo già ripetutamente occupati dell'argomento (1), ma la letteratura continua a fornire stimoli che, secondo noi, meritano un'ulteriore segnalazione.

Sembra sia comparso all'orizzonte un nuovo tipo di diabete insulino-dipendente, come se non bastassero le impressionanti cifre dell'"Epidemia del Millennio": si tratta dei pazienti neoplastici trattati con gli inibitori dei *check-point* immunitari, tipo CTLA-4 e PD-1, i farmaci che hanno cambiato il quadro delle sopravvivenze in oncologia. Se ne occupa un Commento pubblicato sul più recente *Lancet Diabetes & Endocrinol* (2).

Le molecole "*check-point*", presenti sulla membrana dei linfociti T, garantiscono la tolleranza immunologica bloccando l'attivazione delle cellule effettrici. Anticorpi monoclonali diretti contro i *check-point* agiscono con azioni varie, tutte convergenti nell'eliminare la tolleranza immunologica. Questi meccanismi d'azione sono ragionevolmente stati evocati per spiegare sia l'efficacia anti-neoplastica che i potenziali effetti avversi di queste molecole.

Le ghiandole endocrine sono tra i bersagli più colpiti da questi effetti collaterali indesiderati. Ipofisi, tiroide, surrene erano noti da tempo come bersaglio; più recentemente si sono aggiunte anche le cellule β del pancreas. Una nuova tipologia di **diabete insulino-dipendente, tipicamente a esordio acuto**, si è sviluppata **in corso di trattamento con i monoclonali anti-CTLA-4, anti-PD-1 e anti-PD-L1**, sia utilizzati da soli che in combinazione. È interessante notare che, se si riesce a indurre una sovra-espressione di PD-L1 sulla superficie delle β cellule, si può prevenire l'insorgenza di diabete, lasciando ipotizzare un ruolo chiave di questo meccanismo nel preservare la protezione immunologica del pancreas endocrino.

Dall'analisi della letteratura si vede che i casi di diabete segnalati finora rappresentano lo **0.9% dei pazienti trattati**. Tuttavia, considerando la notevole recente diffusione di questo tipo di trattamenti a differenti neoplasie, è verosimile prevederne un aumento significativo nel prossimo futuro.

La maggior parte dei casi di diabete da inibitori di *check-point* immunitari segnalati riguarda pazienti trattati per melanoma maligno, ma probabilmente si tratta di una conseguenza del fatto che queste molecole erano state finora utilizzate soprattutto in quella specifica patologia. In seguito ne è stata segnalata la comparsa in almeno 13 diverse tipologie neoplastiche (3). Si sa anche che molti di questi pazienti, ma non tutti, hanno in anamnesi una patologia tiroidea immuno-mediata. Non è possibile purtroppo chiarire se questi precedenti di natura autoimmune abbiano un significato prognostico preciso, in quanto non sono mai stati completati studi clinici in proposito. Tutti i casi segnalati hanno avuto un esordio iper-acuto, con glicemie improvvisamente altissime, dopo un trattamento con inibitori di *check-point* durato, in media, 11 settimane (con un intervallo molto ampio: da 1 a 228 settimane). Anche se l'HbA1c media riportata era 63 mmol/mol (7.9%), l'intervallo di concentrazioni registrate [39.9–93.4 mmol/mol (5.8-10.7%)] fa ipotizzare uno scompenso glicemico significativamente anteriore al momento della presentazione. La **cheto-acidosi** era presente nel 75% dei pazienti; la concentrazione di C-peptide era bassissima o indosabile nel 91% dei casi. Il tempo intercorso tra l'inizio della terapia e il riscontro di diabete era più breve nei pazienti con cheto-acidosi rispetto a quelli senza questa complicanza: 8 settimane contro 23 ($p = 0.0008$).

Nel 48% dei casi erano presenti gli **auto-anticorpi** diagnostici di diabete mellito tipo 1 (DM1): anti-GAD, anti-insulina, anti-insula, anti-trasportatore di zinco tipo 8, ma nella maggior parte dei casi ci si è limitati a dosare gli anti-GAD, quindi la frequenza reale di auto-anticorpi multipli è ancora sconosciuta. Comunque, coloro che erano positivi agli auto-anticorpi avevano un esordio del diabete più precoce rispetto ai soggetti anticorpo-negativi (7 settimane contro 16 settimane, $p = 0.03$). Nel 32% dei casi un aumento di lipasi o amilasi - senza altri segni clinici di pancreatite - potrebbe far pensare a una componente infiammatoria del pancreas esocrino in grado di contribuire all'insorgere della patologia. Esiste poi una forte associazione con l'aplotipo HLA-DR4: combinando i risultati degli studi disponibili, il 62% dei pazienti esaminati esprime questo aplotipo, e si tratta di una percentuale superiore sia a quella riscontrata in DM1 spontaneo (43%) che a quella registrata in donatori d'organo sani provenienti dagli USA (4).



Esistono pochissime evidenze sugli effetti di **terapie immuno-soppressive** intercorrenti (ad es. trattamenti cortico-steroidi) sulla progressione di questo tipo di diabete, anche se indicazioni aneddotiche direbbero che i cortisonici non sono in grado di prevenire o curare la patologia una volta che questa sia insorta (5). Si può ipotizzare che il mancato effetto sia dovuto al rapido declino della frazione β -cellulare oppure a uno o più effetti dannosi dei cortisonici sulla funzionalità delle stesse.

Praticamente tutti i soggetti colpiti da diabete iatrogeno da inibitori di *check-point* devono **ricorrere all'insulina** (in un solo caso riportato è stato possibile sospendere il trattamento sostitutivo). Pertanto, è importante avvisare il paziente anche su questo possibile effetto avverso, prima di concordare una terapia del genere. Come avviene frequentemente nel DM1, il compenso glicemico in queste forme può essere precario: la seconda, grave complicanza dopo la cheto-acidosi è proprio la crisi ipoglicemica. Questi pazienti sono pertanto tra i possibili beneficiari di monitoraggio glicemico continuo.

Gli **obiettivi terapeutici**, considerata l'età mediamente avanzata di questi pazienti, possono essere relativamente ampi: nell'esperienza personale degli autori di questo commento la media di HbA1c della ventina di soggetti in trattamento è 61.7 mmol/mol (7.8%), a distanza di 110 settimane di media di terapia insulinica (intervallo = 23–258). Il suggerimento, pertanto, è quello di orientare lo schema terapeutico per (in ordine di importanza):

1. evitare ipoglicemia,
2. evitare cheto-acidosi,
3. evitare iperglicemia sintomatica e rischio di infezioni.

Riassumendo, la comprensione dei meccanismi che portano al diabete in corso di trattamento con inibitori di *check-point* immunitari può migliorare le nostre conoscenze sulla patogenesi del DM1 e sulla tolleranza immunologica, consentendo - almeno in teoria - un miglior approccio al trattamento per entrambe le evenienze. Idealmente si dovrebbe cercare di evitare l'insorgenza del diabete senza rinunciare agli effetti anti-tumorali di queste molecole, con un ovvio significativo aumento di importanza e di utilizzo clinico.

Non sappiamo ancora se il manifestarsi di queste forme autoimmuni sia in qualche modo collegabile all'efficacia anti-neoplastica di tali farmaci nel singolo paziente.

La conoscenza di questa nuova forma di diabete insulino-dipendente aiuterà certamente il medico a definire meglio il quadro clinico da gestire e di conseguenza a impostare tempestivamente le terapie più appropriate. Si tratta inoltre di un'area di alto valore speculativo, da coltivare con ulteriori studi *ad hoc*, perché potrebbe aggiungere importanti risorse nella lotta globale contro la "malattia del millennio".

Bibliografia

1. Di Donna V, Corsello S. Le disfunzioni endocrine da farmaci inibitori dei check-point immunitari. AME Flash [1/2017](#).
2. Perdigoto AL, Quandt Z, Anderson M, Herold KC. Checkpoint inhibitor-induced insulin-dependent diabetes: an emerging syndrome. Lancet Diabetes Endocrinol 2019, [DOI: org/10.1016/S2213-8587\(19\)30072-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30072-5).
3. Stamatouli AM, Quandt Z, Perdigoto AL, et al. Collateral damage: insulin dependent diabetes induced with checkpoint inhibitors. Diabetes [2018, 67: 1471–80](#).
4. Clotman K, Janssens K, Specenier P, et al. Programmed cell death-1 inhibitor-induced type 1 diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab [2018, 103: 3144–54](#).
5. Aleksova J, Lau PKH, Soldatos G, et al. Glucocorticoids did not reverse type 1 diabetes mellitus secondary to pembrolizumab in a patient with metastatic melanoma. BMJ Case Rep [2016, 2016: bcr2016217454](#).