

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Διαβητική κετοξέωση ως πρώτη εκδήλωση ΣΔ τύπου LADA και χασιτοξίκωση από θυρεοειδίτιδα Hashimoto: παρουσίαση περιστατικού

Μ Ξένου^{1,2}, Ι Ζούπας^{1,2}, Δ Λυγνός², Ε Φουστέρης²

¹Πατρική σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, ²Mediterranean Diabetes and Obesity Clinics (MEDOC), Αθήνα και Σαντορίνη

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το παρόν ενδιαφέρον περιστατικό αφορά ενήλικα άνδρα με αρχικά λανθασμένη διάγνωση Σακχαρώδους Διαβήτη τύπου 1, αντί Λανθάνοντος Αυτοάνοσου Διαβήτη Ενηλίκων (LADA) με πρώτη εκδήλωση διαβητική κετοξέωση. Παράλληλα με την επιθετική αυτή μορφή διάγνωσης ΣΔ ο ασθενής έπασχε από χασιτοξίκωση πρωτοεμφάνισης θυρεοειδίτιδας Hashimoto. Ο LADA αποτελεί ασυνήθη μορφή αυτοάνοσου ΣΔ, ενώ η θυρεοειδίτιδα Hashimoto είναι η συχνότερη θυρεοειδική νόσος, σπάνια εκδηλούμενη με θυρεοτοξίκωση. Ταυτόχρονη εμφάνιση των παραπάνω διαταραχών είναι εξαιρετικά σπάνια. Άνδρας 29 ετών παρουσιάστηκε στο MEDOC Σαντορίνης μετά από νοσηλεία λόγω διαβητικής κετοξέωσης, όπου τέθηκε διάγνωση ΣΔ τύπου 1 και ξεκίνησε εντατικοποιημένο σχήμα ινσουλίνης. Ακολούθησαν επανειλημμένα επεισόδια υπογλυκαιμίας και οι δόσεις προγευματικής και βασικής ινσουλίνης μειώθηκαν δραστικά. Οι ορολογικές εξετάσεις ανέδειξαν θετικά αυτοαντισώματα έναντι αποκαρβοξυλάσης-65 του γλουταμικού (anti-GAD65) και C-πεπτιδίο. Η διάγνωση έτεινε προς LADA και η θεραπευτική τροποποίηση αφορούσε διακοπή προγευματικής χορήγησης ινσουλίνης, ρύθμιση και ακολούθως διακοπή βασικής ινσουλίνης και έναρξη μετφορμίνης. Η φυσική εξέταση κατά την αρχική επίσκεψη ανέδειξε τρόμο άνω άκρων, σημείο Von Graefe (lid lag), υπεριδρωσία, αυξημένη ευαισθησία στη ζέστη και ταχυκαρδία. Οι εργαστηριακές εξετάσεις ήταν ενδεικτικές χασιτοξίκωσης, η TSH σταδιακά επανήλθε σε φυσιολογικά επίπεδα και αργότερα χρειάστηκε υποκατάσταση με θυροξίνη. Το περιστατικό αναδεικνύει την ανάγκη ολιστικής προσέγγισης και συνεκτίμησης των συννοσηροτήτων σε ασθενείς με ΣΔ.

Λέξεις ευρητηρίου: LADA, διαβητική κετοξέωση, νόσος Hashimoto, χασιτοξίκωση

Μ Ξένου, Ι Ζούπας, Δ Λυγνός, Ε Φουστέρης. Διαβητική κετοξέωση ως πρώτη εκδήλωση ΣΔ τύπου LADA και χασιτοξίκωση από θυρεοειδίτιδα Hashimoto: παρουσίαση περιστατικού. Επιστημονικά Χρονικά 2022; 27(1): 151-158

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1 (ΣΔτ1) και ο Λανθάνων Αυτοάνοσος Διαβήτης των Ενηλίκων (LADA) είναι μορφές

αυτοάνοσου σακχαρώδους διαβήτη (ΣΔ) που εμφανίζονται μετά από καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος, με αποτέλεσμα

ανεπάρκεια ινσουλίνης [1]. Ο LADA παρατηρείται σπάνια: 2-12% των νεοδιαγνωσθέντων ΣΔ σε ενήλικες [2]. Αυτοί οι ασθενείς παρουσιάζουν διαβήτη στην ενήλικη ζωή και συνήθως δεν χρειάζονται ινσουλινοθεραπεία αμέσως μετά τη διάγνωσή τους, καθώς παρουσιάζονται κυρίως με συμπτώματα και σημεία ΣΔ τύπου 2 (ΣΔτ2) [3]. Η διαβητική κετοξέωση (ΔΚ) εμφανίζεται συχνότερα ως η πρώτη κλινική εκδήλωση του ΣΔτ1, αλλά ως πρώτη εκδήλωση του LADA είναι εξαιρετικά σπάνια και πολύ λίγες περιπτώσεις έχουν περιγραφεί μέχρι σήμερα [4].

Η νόσος Hashimoto (HD) είναι μια φλεγμονώδης αυτοάνοση νόσος του θυρεοειδούς, η οποία κλινικά εκδηλώνεται πιο συχνά ως βρογχοκήλη με ή χωρίς υποθυρεοειδισμό [5]. Η χασιτοξίκωση εμφανίζεται σε περίπου 4,47-11,67% τόσο των ενηλίκων όσο και των παιδιών με HD και χαρακτηρίζεται από τα παθολογικά χαρακτηριστικά της HD που συνοδεύεται από μια αρχική υπερθυρεοειδική έκρηξη, η οποία αργότερα υποχωρεί [6].

Παρουσιάζουμε έναν ασθενή με LADA και νόσο Hashimoto, ο οποίος εμφάνισε τόσο Διαβητική Κετοξέωση, ως την πρώτη εκδήλωση του LADA, όσο και χασιτοξίκωση σε HD. Από όσο γνωρίζουμε, παρόμοιες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί μόνο υπό την επίρεια χορηγούμενων φαρμάκων ή συνυπάρχουσας νόσου [7].

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Στο MEDOC Σαντορίνης προσήλθε 29χρονος άνδρας ασθενής αλβανικής καταγωγής λόγω υποτροπιάζοντων επεισοδίων υπογλυκαιμίας. Αναφέρει νοσηλεία για διαβητική κετοξέωση, όπου τέθηκε η διάγνωση ΣΔτ1 και ξεκίνησε θεραπεία με εντατικοποιημένο σχήμα ινσουλινοθεραπείας στο σπίτι. Βρίσκεται υπό αγχώδεις-στρεσογόνες συνθήκες, λόγω οικογενειακών και οικονομικών υποχρεώσεων. Έχει Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) 21,6kg/m² και ελεύθερο ατομικό και οικογενειακό ιστορικό. Αναφέρει απώλεια βάρους 5 κιλών τους τελευταίους 2 μήνες. Οι εργαστηριακές δοκιμές έδειξαν γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c) 8,1%, c-πεπτιδίο σε 1,8 ng/ml και γλυκόζη πλάσματος νηστείας (FPG) στα 120 mg/dl. Οι δοκιμασίες αντισωμάτων ήταν θετικές για anti-IA2 (7,3 IU/ml), αντι-GAD65 (5,5 IU/ml) και αρνητικές για αντισώματα κατά των νησιδιακών κυττάρων (ICA) και της ινσουλίνης (IAA). Η αρχική αντιμετώπιση αφορούσε τη σημαντική μείωση της ινσουλίνης πριν το γεύμα. Η βασική δόση ινσουλίνης μειώθηκε σε περίπου 20 IU ημερησίως. Η διαφορική διάγνωση περιλάμβανε «μήνα του μέλιτος» σε ΣΔτ1 ή πιθανά λανθασμένη διάγνωση στο νοσοκομείο. Η ηλικία του ασθενούς, μαζί με τα περιστατικά υπογλυκαιμίας μετά από χορήγηση ινσουλίνης, θετικά anti-GAD65, θετικά anti-IA2 και αρνητικά αντισώματα του ΣΔτ1 (ICA, IAA) υποδηλώνουν έναν τύπο διαβήτη διαφορετικό από τον αρχικά διαγνωσθέντα, πιθανότατα LADA. Σε επανεξέταση, λαμβάνοντας υπόψη τα επίμονα εργαστηριακά και κλινικά ευρήματα, διεκόπη η χορήγηση προγευματικής ινσουλίνης,

ρυθμίστηκε η βασική δόση ινσουλίνης και ενισχύθηκε η θεραπεία με μετφορμίνη. Ένα μήνα αργότερα, υπό θεραπεία με 2g μετφορμίνης ημερησίως και επιπλέον σιταγλιπτίνη, η βασική δόση ινσουλίνης μειώθηκε σε περίπου 8 μονάδες την ημέρα και στη συνέχεια σταμάτησε. Δύο χρόνια αργότερα, χρειάστηκε να εισαχθεί εκ νέου σε σχήμα βασικής ινσουλίνης, μαζί με μετφορμίνη και έναν GLP-1 αγωνιστή. Πέντε χρόνια αργότερα, ο ασθενής βρίσκεται πλέον σε εντατικοποιημένο σχήμα ινσουλινοθεραπείας.

Επιπλέον, στην αρχική επίσκεψη, ο ασθενής παραπονέθηκε για υπερβολική εφίδρωση και αυξημένη ευαισθησία στη ζέστη. Μια πλήρης φυσική εξέταση αποκάλυψε τρόμο άνω άκρων, «λάμπον όμμα», ψηλαφητό θυρεοειδή αδένα και 110 παλμούς ανά λεπτό. Τα επίπεδα της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) ήταν χαμηλότερα από 0,004 $\mu\text{IU}/\text{ml}$, η T3 στα 2,19 nmol/L , η T4 στα 14,60 $\mu\text{g}/\text{dl}$, η ελεύθερη T3 (FT3) στα 4,93 pmol/L και η ελεύθερη T4 (FT4) στα 1,65 ng/dl . Ανευρέθηκαν θετικά αντισώματα κατά της θυρεοσφαιρίνης (anti-TG) (174 IU) και της υπεροξειδάσης του θυρεοειδούς (anti-TPO) (245 IU), ενώ το αντίσωμα anti-TSH-R ήταν αρνητικό. Το υπερηχογράφημα του θυρεοειδούς δεν ήταν ενδεικτικό παθολογίας. Επτά ημέρες αργότερα, διεξήχθη εργαστηριακή επανεξέταση θυρεοειδούς: TSH=3,14 $\mu\text{IU}/\text{ml}$, T3=1,57 nmol/L , T4=87,19 $\mu\text{g}/\text{dl}$, FT3=5,60 pmol/L και FT4=15,26 ng/dl . Οι τιμές της TSH μειώθηκαν χωρίς θεραπεία. Τα υψηλά επίπεδα ολικών και ελεύθερων θυρεοειδικών ορμονών και η παρουσία αυξημένων αντι-θυρεοειδικών αντισωμάτων με αρνητικό anti-TSH-R οδήγησαν στη

διάγνωση προς την χασιτοξίκωση σε νόσο Hashimoto και απέκλεισαν νόσο Graves. Ένα μήνα αργότερα, η TSH υπολογίστηκε και βρέθηκε υψηλότερη από το φυσιολογικό (7,29 $\mu\text{IU}/\text{ml}$), οπότε αποφασίστηκε η θεραπεία με λεβοθυροξίνη. Σε μια διητη παρακολούθηση, η θυροξίνη αποσύρθηκε καθώς η θυρεοειδίτιδα Hashimoto μετέπεσε σε ευθυρεοειδική μορφή (τα επίπεδα TSH και θυρεοειδικών ορμονών κοντά στις φυσιολογικές τιμές στην εξέταση αίματος).

ΣΧΟΛΙΑ

Ο LADA, ή ο τύπος 1,5 ΣΔ είναι η πιο κοινή μορφή αυτοάνοσου διαβήτη που εμφανίζεται σε ενήλικες [2]. Με βάση την Immunology of Diabetes Society, ο LADA διαγιγνώσκεται με τα ακόλουθα κριτήρια:

- 1) ηλικία έναρξης >30 ετών,
- 2) παρουσία οποιουδήποτε αυτοαντισώματος έναντι νησιδιακών κυττάρων, και
- 3) απουσία ανάγκης ινσουλίνης για τουλάχιστον 6 μήνες μετά τη διάγνωση [8].

Ο LADA χαρακτηρίζεται από ένα γενετικό μείγμα ΣΔτ1 και ΣΔτ2, καθώς μοιράζεται κοινά προδιαθεσικά γονίδια με τον καθένα (HLA, INS, VNTR, RPN22 και TCF7L2 αντίστοιχα). Αυτός ο γενετικός συνδυασμός θα μπορούσε να δικαιολογήσει την ορολογική ποικιλομορφία [9]. Κυρίως τέσσερις τύποι αυτοαντισωμάτων εντοπίζονται σε ασθενείς με LADA: GADA, IAA, IA.2A και ZnT8A, με το GADA να είναι ο πιο ευαίσθητος δείκτης [10]. Επιπλέον, θετικές τιμές τόσο για GADA όσο και για

IA2A, όπως στον ασθενή μας, αυξάνουν την πιθανότητα πρόωρης ανάπτυξης εξάρτησης από την ινσουλίνη [11] και ενός φαινότυπου παρόμοιου με ΣΔτ1.

Ως αποτέλεσμα, στην καθημερινή πρακτική, ο LADA συχνά διαγιγνώσκεται λανθασμένα ως ΣΔτ2 ή ΣΔτ1, όπως συνέβη στον ασθενή μας. Δικαιολογώντας την αρχική προσέγγιση, η ινσουλίνη ήταν η καταλληλότερη θεραπευτική επιλογή σε ασθενή με απώλεια βάρους και ΔΚ, η οποία είναι επείγουσα ιατρική κατάσταση και χαρακτηρίζεται από τη συσσώρευση κετοξέων στην κυκλοφορία. Εκδηλώνεται με υπεργλυκαιμία, ως αποτέλεσμα μερικής ή πλήρους εξάντλησης της ινσουλίνης και υψηλής συγκέντρωσης υπεργλυκαιμικών παραγόντων. Οι ασθενείς με LADA σπάνια παρουσιάζουν οξεία έναρξη ή ΔΚ κατά τη διάγνωση, καθώς η καταστροφή των β-κυττάρων, σε σύγκριση με τον ΣΔ1, καθυστερεί σημαντικά [12].

Η Νόσος Hashimoto περιγράφηκε για πρώτη φορά 1912 και έχει την υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης μεταξύ όλων των άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων. Οι γυναίκες έχουν 8 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να προσβληθούν σε σύγκριση με τους άνδρες [5]. Το τυπικό ιστοπαθολογικό χαρακτηριστικό είναι η λεμφοκυτταρική διήθηση του θυρεοειδούς αδένου. Τα αντισώματα της υπεροξειδάσης του θυρεοειδούς (anti-TPO) υπάρχουν στο 95% των ασθενών και το 60-80% είναι θετικά για αντισώματα TG. Τα κλινικά χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν τόσο τοπικά όσο και συστηματικά συμπτώματα και έχουν περιγραφεί περισσότερες από μία διαφορετικές παραλλαγές [5]. Μια

αξιοσημείωτη παραλλαγή είναι η χασιτοξίκωση και επηρεάζει λιγότερο από το 5% των ασθενών με HD. Η χασιτοξίκωση είναι μια παροδική περίοδος υπερθυρεοειδισμού, που προκαλείται από καταστροφή των θυρεοειδικών ωοθυλακίων, η οποία οδηγεί σε μαζική απελευθέρωση θυρεοειδικών ορμονών. Συνδυάζει τη μικροσκοπική εμφάνιση του HD με την κλινική εικόνα της νόσου του Graves [5], συμπεριλαμβανομένης της διεύρυνσης των αδένων, της απώλειας βάρους, του τρόμου και της δυσανεξίας στη θερμότητα, επιβεβαιώνοντας τα ευρήματα του ασθενούς μας. Απεναντίας, τα ευρήματα του υπερήχου συνήθως αποκαλύπτουν υποηχογένεια [5]. Τελικά, η χασιτοξίκωση μεταπίπτει σε ευθυρεοειδισμό ή υποθυρεοειδισμό.

Υπάρχουν επαρκή στοιχεία, ότι τα αυτοάνοσα νοσήματα αλληλεπιδρούν μεταξύ τους όσον αφορά την έναρξη, τις κλινικές εκδηλώσεις και τη συχνότητα. Πολλές μελέτες έχουν αποδείξει την ισχυρή σύνδεση μεταξύ του αυτοάνοσου ΣΔ και της αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας [13]. Σύμφωνα με τους Jin et al, τα αυτοαντισώματα του θυρεοειδούς υπάρχουν στο 21,5% των ασθενών με LADA με 16,3% και 18,5% να είναι θετικοί για anti-TG και anti-TPO, αντίστοιχα, ενώ οι ασθενείς με υψηλότερο τίτλο GADA ήταν πιο πιθανό να εμφανίσουν αυτοάνοση του θυρεοειδούς [14]. Επιπλέον, η θετικότητα για περισσότερα από ένα αυτοαντισώματα νησιδιακών κυττάρων αυξάνει την πιθανότητα αυτοάνοσης του θυρεοειδούς ως συννοσηρότητα [15]. Αντίστροφα, σε ασθενείς με HD, υπάρχει προδιάθεση για αυτοάνοσο ΣΔ, λόγω κοινών απλοτύπων [16]. Η παρουσία αντισωμάτων anti-TPO μπορεί να συνδέεται με την επιτάχυνση της αυτοάνοσης καταστροφής των

β-κυττάρων [17]. Είναι ενδιαφέρον ότι ο υπερθυρεοειδισμός, όπως παρατηρείται στην χασιτοξίκωση, έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει την κάθαρση της ινσουλίνης και επομένως μεγεθύνει τον κίνδυνο εμφάνισης ΔΚ [13].

Στον ασθενή μας συνυπάρχουν τουλάχιστον δύο αυτοάνοσες ενδοκρινικές διαταραχές. Αυτή η νοσολογική οντότητα προσδιορίζεται ως Πολυαδενικό Αυτοάνοσο Σύνδρομο (PAS) [18]. Το PAS έχει ισχυρό γενετικό υπόβαθρο, με πολλά γονίδια να συμμετέχουν ενεργά στην ανοσολογική ρύθμιση και την ενεργοποίηση των T-κυττάρων σε περισσότερες από μία ενδοκρινικές δομές ταυτόχρονα. Τα αντισώματα που παράγονται μπορεί να διασταυρωθούν με περισσότερους από έναν αδένες [13], οδηγώντας σε πολύπλοκες παθοφυσιολογικές διασυνδέσεις.

Σύμφωνα με τον Χρούσο, το στρες ενισχύει την προδιάθεση για αυτοάνοσες διαταραχές, ενώ σε ΣΔ και υπερθυρεοειδισμό η δραστηριότητα του άξονα Υποθάλαμος-Υπόφυση-Επινεφρίδια είναι αυξημένη [19]. Επιπρόσθετα, έχει προταθεί συσχέτιση του συναισθηματικού στρες με διαβήτη τύπου LADA [20].

Παρουσιάσαμε μια αξιοσημείωτη περίπτωση, που χαρακτηρίζεται από ταυτόχρονη εμφάνιση δύο διαφορετικών αυτοάνοσων διαταραχών. Οι LADA και HD παρουσιάζονται αμφότερες με σπάνιες εκδηλώσεις: ΔΚ και χασιτοξίκωση. Λόγω της αρχικής λανθασμένης διάγνωσης και των

ευρημάτων, η συγκεκριμένη περίπτωση αποκάλυψε την αναγκαιότητα μιας ολιστικής διαγνωστικής προσέγγισης, συμπεριλαμβανομένης της αξιολόγησης των συμπτωμάτων, της πλήρους φυσικής εξέτασης, των δοκιμασιών αντισωμάτων και της κατανόησης των παθοφυσιολογικών συσχετισμών μεταξύ των πολλών διαφορετικών συννοσηροτήτων.

Έχει αποκαλυφθεί ότι οι αυτοάνοσες διαταραχές είναι πολυπαραγοντικές και αλληλοσυνδεόμενες νοσολογικές οντότητες με γενετική και κλινική ετερογένεια, χαρακτηριστικά που καθιστούν τη διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση μια πρόκληση. Είναι πολύ σημαντικό, όταν εμφανίζεται μια αυτοάνοση διαταραχή, να αντιμετωπίζονται και να διερευνώνται όλες οι συννοσηρότητες. Πιο συγκεκριμένα, μια πιθανή θεωρία είναι ότι τα β-κύτταρα του παγκρέατος και η αυτοανοσία του θυρεοειδούς συνυπάρχουν υπό μια κατάσταση αυτοάνοσης ευαισθησίας που προκαλείται από απώλεια ανοχής έναντι των αυτοαντιγόνων [21].

Ο έλεγχος για αντισώματα θυρεοειδούς και TSH συνιστάται ειδικά σε ασθενείς με LADA κατά την έναρξη και μία φορά κάθε 2 χρόνια [14]. Παρόλα αυτά, ο προσυμπτωματικός έλεγχος δεν αποκαλύπτει πάντα σπάνιες εκδηλώσεις των διαταραχών αυτών καταδεικνύοντας τη σημασία της επαγρύπνησης του κλινικού ιατρού.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bluestone JA, Herold K, Eisenbarth G. Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes. *Nature*. 2010;464(7293):1293–300.
2. Naik RG, Palmer JP. Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA). *Rev Endocr Metab Disord*. 2003;4(3):233–41.
3. Pozzilli P, Di Mario U. Autoimmune Diabetes Not Requiring Insulin at Diagnosis (Latent Autoimmune Diabetes of the Adult): Definition, characterization, and potential prevention. *Diabetes Care*. 2001;24(8):1460–7.
4. Pozzilli P, Pieralice S. Latent Autoimmune Diabetes in Adults: Current Status and New Horizons. *Endocrinol Metab Seoul Korea*. 2018;33(2):147–59.
5. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria - PubMed [Internet]. [cited 2022 Jan 24]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24434360/>
6. Litta Modignani R, Barantani E, Mazzolari M, Pincetti Nervi M, Macchi R. Chronic autoimmune thyroid disease. *Ann Ital Med Interna Organo Uff Della Soc Ital Med Interna*. 1991;6(4):420–6.
7. Soultati AS, Dourakis SP, Alexopoulou A, Deutsch M, Archimandritis AJ. Simultaneous development of diabetic ketoacidosis and Hashitoxicosis in a patient treated with pegylated interferon-alpha for chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol WJG*. 2007;13(8):1292–4.
8. Furlanos S, Dotta F, Greenbaum CJ, Palmer JP, Rolandsson O, Colman PG, Harrison LC. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent. *Diabetologia*. 2005;48(11):2206–12.
9. Cervin C, Lyssenko V, Bakhtadze E, Lindholm E, Nilsson P, Tuomi T, Cilio CM, Groop L. Genetic similarities between latent autoimmune diabetes in adults, type 1 diabetes, and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2008;57(5):1433–7. doi: 10.2337/db07-0299.
10. Lampasona V, Petrone A, Tiberti C, Capizzi M, Spoletini M, di Pietro S, et al. Zinc Transporter 8 Antibodies Complement GAD and IA-2 Antibodies in the Identification and Characterization of Adult-Onset Autoimmune Diabetes: Non Insulin Requiring Autoimmune Diabetes (NIRAD) 4. *Diabetes Care*. 2009;33(1):104–8.
11. Kasuga A, Maruyama T, Nakamoto S, Ozawa Y, Suzuki Y, Saruta T. High-Titer Autoantibodies against Glutamic Acid Decarboxylase Plus Autoantibodies against Insulin and IA-2 Predicts Insulin Requirement in Adult Diabetic Patients. *J Autoimmun*. 1999;12(2):131–5.
12. Nabhan F, Emanuele MA, Emanuele N. Latent autoimmune diabetes of adulthood. *Postgrad Med*. 2005;117(3):7–12.
13. Biondi B, Kahaly GJ, Robertson RP. Thyroid Dysfunction and Diabetes Mellitus: Two Closely Associated Disorders. *Endocr Rev*. 2019;40(3):789–824.

14. Jin P, Huang G, Lin J, Yang L, Xiang B, Zhou W, et al. High titre of antiglutamic acid decarboxylase autoantibody is a strong predictor of the development of thyroid autoimmunity in patients with type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;74(5):587–92.
15. Lohmann T, Kellner K, Verlohren HJ, Krug J, Steindorf J, Scherbaum WA, et al. Titre and combination of ICA and autoantibodies to glutamic acid decarboxylase discriminate two clinically distinct types of latent autoimmune diabetes in adults (LADA). *Diabetologia*. 2001;44(8):1005–10.
16. Collin P, Kaukinen K, Välimäki M, Salmi J. Endocrinological disorders and celiac disease. *Endocr Rev*. 2002;23(4):464–83.
17. Takeda H, Kawasaki E, Shimizu I, Konoue E, Fujiyama M, Muraio S, et al. Clinical, Autoimmune, and Genetic Characteristics of Adult-Onset Diabetic Patients With GAD Autoantibodies in Japan (Ehime Study). *Diabetes Care*. 2002;25(6):995–1001.
18. Kahaly GJ, Frommer L. Polyglandular autoimmune syndromes. *J Endocrinol Invest*. 2018;41(1):91–8.
19. Chrousos GP, Gold PW. The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA*. 1992;267(9):1244–52. Erratum in: *JAMA* 1992;268(2):200.
20. Chen YL, Qiao YC, Song XN, Ling W, Zhao HL, Zhang XX. Emotional exhaustion-induced latent autoimmune diabetes in adults in a young lady: A CARE-compliant case report. *Medicine (Baltimore)*. 2017 May;96(20):e6915.
21. Kucera P, Nováková D, Behanová M, Novak J, Tlaskalová-Hogenová H, Andel M. Gliadin, endomysial and thyroid antibodies in patients with latent autoimmune diabetes of adults (LADA). *Clin Exp Immunol*. 2003;133(1):139–43.

CASE REPORT

Diabetic ketoacidosis as first manifestation of LADA and hashitoxicosis from Hashimoto's thyroiditis: a case report

M Xenou^{1,2}, I Zoupas^{1,2}, D Lygnos², E Fousteris²

¹Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece, ²Mediterranean Diabetes and Obesity Clinics (MEDOC), Athens and Santorini, Greece

ABSTRACT

Our present case concerns an adult male with an initial misdiagnosis of Type 1 Diabetes, instead of Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) with diabetic ketoacidosis as first manifestation. Along with this aggressive form of diabetes diagnosis, the patient suffered from hashitoxicosis due to Hashimoto thyroiditis onset. LADA is an uncommon form of autoimmune diabetes, while Hashimoto's thyroiditis is the most common thyroid disease, rarely manifested by thyrotoxicosis. Simultaneous occurrence of the above disorders is extremely rare. A 29-year-old man presented to Santorini MEDOC after hospitalization due to diabetic ketoacidosis, diagnosis of Type 1 Diabetes and an intensified insulin regimen. After repeated episodes of hypoglycaemia, the doses of mealtime and baseline insulin were drastically reduced. Serological tests showed positive autoantibodies to glutamate decarboxylase-65 (anti-GAD65) and C-peptide. The diagnosis tended to LADA and a therapeutic modification involved discontinuation of mealtime insulin, regulation and subsequent discontinuation of basal insulin and metformin treatment. The physical examination at baseline showed tremors in upper extremities, Von Graefe point (lid lag), hyperhidrosis, increased sensitivity to heat and tachycardia. Laboratory tests were indicative of hasotoxicity, TSH gradually returned to normal and later needed thyroxine replacement. This incident highlights the need for a holistic approach and consideration of comorbidities in patients with diabetes.

Keywords: LADA, diabetic ketoacidosis, Hashimoto's thyroiditis, hashitoxicosis

M Xenou, I Zoupas, D Lygnos, E Fousteris. Diabetic ketoacidosis as first manifestation of LADA and hashitoxicosis from Hashimoto's thyroiditis: a case report. *Scientific Chronicles* 2022; 27(1): 151-158