

AUTOINMUNIDAD EN LA DIABETES MELLITUS TIPO I
Y POSIBILIDADES TERAPEUTICAS DE LOS INMUNOSUPRESORES.

POR

Germán Figueroa Castrejón

TESIS

Presentada a la Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México
para obtener
el grado de

ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

TESIS CON
FALLA DE CRASEN

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
Noviembre, 1986



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

INTRODUCCION.....	6
DIABETES MELLITUS TIPO I (INSULINO-DEPENDIENTE). GENERALIDADES.....	8
PAPEL DE LA AUTOINMUNIDAD EN LA DIABETES MELLITUS TIPO I....	12
TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR EN LA DIABETES MELLITUS INSULINO- DEPENDIENTE.....	25
CONCLUSIONES.....	34
CASOS CLINICOS	
CASO 1.....	36
CASO 2.....	37
CASO 3.....	38
CASO 4.....	39
CASO 5.....	40
CASO 6.....	42
COMENTARIO FINAL.....	44
BIBLIOGRAFIA.....	46

INDICE DE GRAFICAS

GRAFICA 1	INCIDENCIA DE DIABETES MELLITUS TIPO I EN LOS FAMILIARES DE LOS PACIENTES.....	10
GRAFICA 2	RELACION DE POBLACIONES LINFOCITARIAS EN LA DIABETES MELLITUS TIPO I DE RECIENTE INICIO CON RESPECTO A LA POBLACION TESTIGO.....	15
GRAFICA 3	POSITIVIDAD DE ANTICUERPOS ANTI-INSULINA Y DESARROLLO DE DM-I EN UN GEMELO MONOCIGOTO.....	18
GRAFICA 4	PROPORCION DE POSITIVIDAD DE ANTICUERPOS ANTI-INSULARES EN EL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO EN ENFERMOS CON DIABETES MELLITUS TIPO I.....	19
GRAFICA 5	PROPORCION DE POSITIVIDAD DE ANTICUERPOS ANTI-INSULINA EN EL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO EN ENFERMOS CON DIABETES MELLITUS TIPO I.....	20
GRAFICA 6	ANTICUERPOS ANTI-INSULINA POSITIVOS EN SUJETOS DE ALTO RIESGO.....	21
GRAFICA 7	ANTICUERPOS ANTI-INSULARES POSITIVOS EN SUJETOS DE ALTO RIESGO.....	22
GRAFICA 8	ANTICUERPOS ANTI-INSULARES Y ANTI-INSULINA POSITIVOS EN SUJETOS DE ALTO RIESGO.....	23
GRAFICA 9	RELACION DE TASAS OKT4/OKT8 EN PACIENTES CON Y SIN TRATAMIENTO CON CICLOSPORINA EN RELACION A LA POBLACION TESTIGO.....	29
GRAFICA 10	RESPUESTA EN REQUERIMIENTOS INSULINICOS Y PRODUCCION DE PEPTIDO C CON TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR Y CONVENCIONAL	31
GRAFICA 11	RESPUESTA EN LA PRODUCCION DE PEPTIDO C SERICO BASAL Y POSTERIOR A ESTIMULO CON GLUCAGON DURANTE EL TRATAMIENTO CON AZATHIOPRINA.....	32

AUTOINMUNIDAD EN LA DIABETES MELLITUS TIPO I Y POSIBILIDADES TERAPEUTICAS DE LOS INMUNOSUPRESORES.

INTRODUCCION.

La diabetes mellitus ha constituido siempre una fuente inagotable de intrigas y retos para la medicina de todos los tiempos. Aún hoy en día, en un mundo pleno de avances tecnológicos de complejidad creciente, mientras más sabemos de ella, más nos damos cuenta de lo mucho que nos falta para conocerla. Precisamente esa ignorancia constante es el impulso fundamental que justifica que ésta sea una de las enfermedades sobre las que más se ha escrito, y se estudia e investiga en todo el mundo médico. Esta entidad ha atraído poderosamente la atención no solo de los estudiantes, médicos y para-médicos, sino también la de los enfermos que la padecen y la de la población general que teme llegar a portarla; así mismo, es seguramente una de las enfermedades sobre las que más mitos y tabúes existen y para la que más remedios y curas, de diversa índole se han postulado. Seguramente, esta situación se deriva de que hoy en día, cuando vemos que una gran proporción de padecimientos tienen un tratamiento específico y etiológico con carácter curativo, no nos podemos resignar a aceptar únicamente un "control", que en muchas ocasiones sólo es relativo, sobre una enfermedad crónica, evolutiva, incurable y mortal a largo plazo, que constituye una enorme carga social y económica, así como una inagotable fuente de sufrimiento y angustia.

Con el desarrollo de los modelos bioquímicos y moleculares aplicables a la patología humana, han surgido nuevos enfoques para esta enfermedad. Posiblemente el de mayor significancia contemporánea haya sido el descubrimiento y posterior síntesis de la insulina. No obstante, con el punto de vista inmunológico con el que muchas entidades nosológicas son vistas en la actualidad, los cambios en relación con la diabetes mellitus parecen ir mucho más allá, particularmente con la del tipo insulino-dependiente. De tal importancia ha sido el giro que ha tomado la investigación al respecto, que varios puntos con relación a su etiología parecen haberse aclarado al menos parcialmente. La trascendencia que esto representa es enorme, toda vez que al llegar a conocerse las causas de la enfermedad, podrán prevenirse y combatirse directamente, haciendo viable el tan anhelado sueño de la curación de la diabetes mellitus.

Este trabajo representa una breve recopilación de datos y análisis sobre los avances que en función de la etiología de la diabetes mellitus insulino-dependiente se han logrado en el terreno inmunológico así como algunas de las posibles implicaciones terapéuticas que el tratamiento con inmunosupresores puede llegar a tener en un futuro posiblemente no lejano.

DIABETES MELLITUS TIPO I (INSULINO-DEPENDIENTE). GENERALIDADES.

Desde la antigüedad más remota, hay descripciones de la existencia de esta enfermedad. Arateus de Capadocia en el siglo II anotó : "Es una afección frecuente en la que la carne y los miembros se derriten en la orina". En la actualidad, se considera un síndrome heterogéneo caracterizado por una elevación marcada y abrupta de la glucemia en ayunas y postpradial con el desarrollo de cambios micro y macrovasculares y de neuropatía a mediano y largo plazo, clínicamente traducido por polidipsia, poliuria, polifagia, pérdida de peso y cetonemia, manifestadas sobretodo cuando la glucemia a las 2 horas después de la administración de glucosa bucal es mayor de 200 mg/dl o cuando la cifra en ayunas es de mas de 140 mg/dl.

De acuerdo con el National Diabetes Data Group, la clasificación vigente desde el año de 1979 considera 4 tipos básicos de diabetes:

TIPO I: Diabetes mellitus insulino-dependiente

TIPO II: Diabetes mellitus no insulino-dependiente. Esta puede subclasificarse en variedad obeso y no obeso.

TIPO III: Diabetes mellitus asociada a otras alteraciones, como enfermedad pancreática, acromegalia, enfermedad de Cushing, feocromocitoma, glucagonoma, aldosteronismo primariq, desnutrición, drogas, etc.

TIPO IV: Diabetes mellitus gestacional.

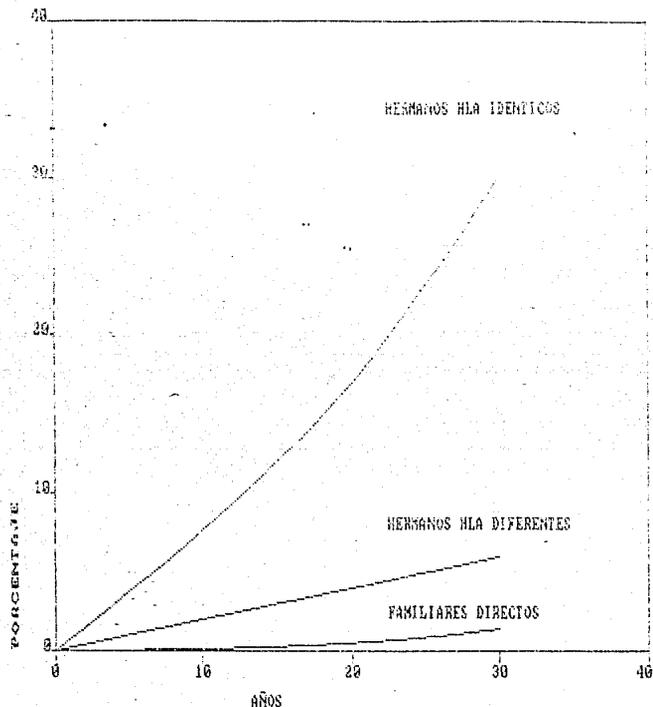
En esta clasificación se considera a la intolerancia a los carbohidratos como una categoría independiente. Nos enfocaremos en este trabajo únicamente al primer tipo mencionado.

La diabetes mellitus tipo I (DM-I) representa de 5 a 10 % de la población diabética (0.001 de la general) con variación de acuerdo al grupo étnico que se considere. Generalmente inicia antes de los 30 años, (por lo que anteriormente era conocida como diabetes juvenil) pero puede ocurrir a cualquier edad. Un gran número de pacientes con ésta enfermedad mueren poco tiempo después de ser diagnosticados o en los primeros 10 años por causas metabólicas (fundamentalmente coma ceto-acidótico) y se calcula que en los primeros 15 años de evolución una gran proporción de los sobrevivientes desarrollarán ceguera, insuficiencia renal crónica, amputaciones, enfermedades cardiovasculares y neuropatías incapacitantes. De acuerdo con los estudios epidemiológicos internacionales, después de la edad de 40 años, mas de 50 % de los enfermos, han muerto.

La causa del padecimiento se desconoce, sin embargo, se supone que la enfermedad resulta de la disminución crítica, de origen autoinmune, tóxico, o viral de la masa de células beta pancreáticas, y su consecuente disfunción en la producción de insulina; por ello, característicamente los pacientes portadores de esta enfermedad dependen de la administración exógena de la hormona para sobrevivir y no responden al empleo de hipoglicemiantes orales. No obstante, algunos enfermos aún secretan insulina endógena 24 meses después del inicio clínico del padecimiento; en ellos, puede esperarse que ésta situación continúe indefinidamente y ésta capacidad, aún cuando la cantidad

de hormona producida sea muy pequeña, tiene una favorable influencia en el control metabólico y retarda significativamente las complicaciones propias de la enfermedad.

INCIDENCIA MD-1 EN FAMILIARES DE LOS PACIENTES



INCIDENCIA DE DIABETES MELLITUS TIPO I EN LOS FAMILIARES DE LOS PACIENTES

Esta variedad de diabetes se ha asociado con grupos antigénicos HLA específicos (complejo mayor de histocompatibilidad humana), particularmente HLA B-8, B-15, B-18, DR-3, DR-4, y en la población negra americana y africana, al Dw3 y Dw4, así como en general, al factor B de properdina, codificados por el cromosoma 6, identificado como el responsable

primero de la inmunidad en el humano. Tiene una tasa de concordancia de 25 a 50 % en gemelos idénticos, y su penetrancia genética es variable. Hasta 6 % de los hermanos de niños diabéticos desarrollan la enfermedad antes de los 16 años y alrededor de 30 % de los hermanos con HLA idéntico la tienen antes de los 30 años de edad. Srikanta, en 1983 hizo un estudio prospectivo con un seguimiento de 21 años en 24 gemelos monocigotos, inicialmente discordantes para DM-I; 18 de ellos fueron HLA DR3 o DR4 y, durante su seguimiento, 4 desarrollaron diabetes mellitus insulino-dependiente.

Se ha descrito con frecuencia el antecedente de infecciones virales previas al inicio clínico de la diabetes, sobretodo con los virus de la parotiditis, Coxsackie B-4, rubeola y citomegalovirus; incluso, algunos virus cultivados Coxsackie B-4 inoculados a ratones llegan a producir hiperglucemia. En 1985, Banatvala y cols. informaron la existencia de un brote de 8 casos de DM-I con edades de 12 a 63 años, asociados con infecciones diversas por virus Coxsackie del grupo B, con una clara coincidencia geográfica y temporal; sin embargo, en estudios posteriores solo se han podido demostrar títulos bajos de IgM específica contra el virus en forma aislada. No ha habido disminución de los títulos de anticuerpos en función del tiempo en los casos positivos, y hasta ahora el papel que los virus desempeñan como "gatillo" de la alteración inmune, no se ha podido demostrar con claridad.

Algunas sustancias químicas pueden también ser diabetogénicas, como el raticida VACOR y los compuestos N-nitroso, como ha podido observarse en las poblaciones en contacto frecuente con estos agentes, a largo plazo.

PAPEL DE LA AUTOINMUNIDAD EN LA DIABETES MELLITUS TIPO I:

Gepts desde 1910 describió los infiltrados de células pequeñas y redondas (posteriormente identificadas como linfocitos) en el tejido pancreático cercano a los islotes de células beta en 68 % de los sujetos a los que se realizaba autopsia durante la fase aguda de la enfermedad, anotando que en fases posteriores había atrofia y pérdida completa de ésta estirpe celular; a este cuadro histológico primero lo denominó insulinitis y se considera desde entonces la lesión básica en la génesis de la diabetes mellitus insulino-dependiente. Incluso se ha obtenido éxito parcial en la producción de lesiones inflamatorias en las células beta con la inmunización experimental con preparados de insulina en conejos y vacas con medio adyuvante de Freund, y estos cambios se han asociado a una disminución en el contenido glandular de la hormona. Además, se ha informado que los linfocitos periféricos de los diabéticos tipo I recientemente diagnosticados dañan a las células del insulinoma humano in vitro, y en una ocasión se ha podido transferir la enfermedad pasivamente con la administración de linfocitos periféricos de diabéticos I en fase temprana a ratones atímicos.

Nerup, desde el año de 1971 valoró la hipersensibilidad celular órgano-específica contra los componentes pancreáticos de 22 enfermos diabéticos por medio de la prueba de migración de leucocitos (LMT) in vitro, preparando un extracto homogeneizado de páncreas porcino en el cual se había inducido atrofia del

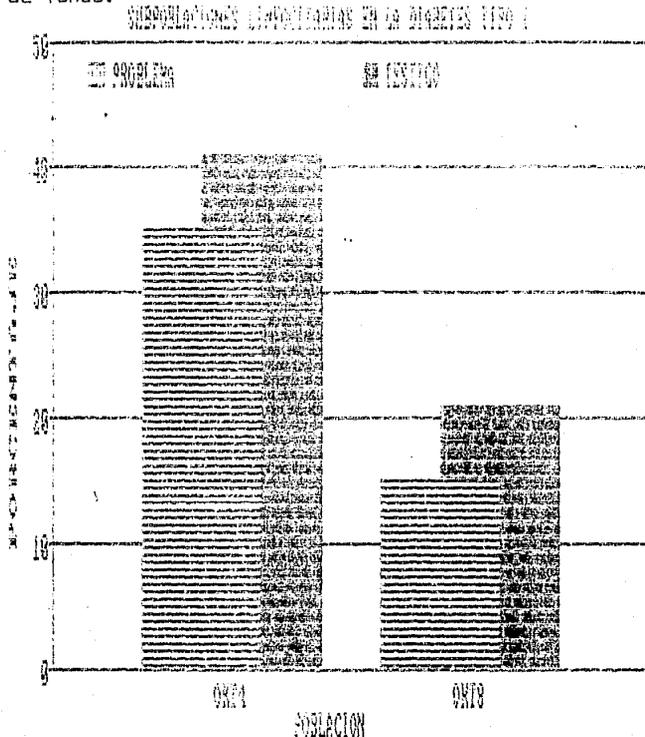
tejido exócrino con la ligadura previa del conducto pancreático, cerciorándose de eliminar el componente fibroso y conservando mitocondrias, vesículas microsomales, y fragmentos de colágena; hizo concentrados equiparables de hígado y riñón para probar la especificidad al órgano. In vivo, demostró un incremento definitivo en la reacción intracutánea al extracto en 6 diabéticos, característica del tipo de hipersensibilidad tardía celular en 4 de ellos y encontró simultáneamente anticuerpos circulantes ligados a la insulina, sin lograr producir con la hormona sólo, porcina o bovina, la misma reacción. Concluyó la existencia de hipersensibilidad, tanto celular como humoral, especie-no-específica, órgano-específica, contra diversos componentes antigénicos del páncreas de los diabéticos tipo I en forma independiente al tratamiento previo en los estadios tempranos de la enfermedad.

Las células T supresoras modulan la citotoxicidad, por lo que las anomalías de éste subtipo celular pueden dar como resultado citólisis. Se ha documentado citotoxicidad mediada por células, inhibición in vitro de la liberación de insulina, y aumento de células K con disminución en la actividad supresora linfocitaria y un aumento considerable en la positividad de células T ayudadoras, sobretodo en los adultos (hasta 92 % en mayores de 18 años).

Quiniou-Debrie, en base a las anormalidades descritas en el sistema inmune dependiente del timo en la DM-I, y por los efectos benéficos que sobre éstas se ha tenido con suero antilinfocito, la radiación corporal total y otros inmunosupresores, estudió, en 1985, los subtipos de linfocitos periféricos usando sueros

monoclonales OKT en 56 diabéticos (43 adultos y 13 niños) comparando sus resultados con 20 sujetos normales y probando concomitantemente la inmunidad humoral anti-islote in vitro. Midió el nivel de timulina (factor sérico tímico), cuya disminución se ha visto en animales con linfocitopenia T, el desbalance de células T, y la inmunidad humoral anti-islotes y encontró que en los pacientes recientemente diagnosticados (menos de 30 días en 18 casos), el porcentaje de subtipos OKT4 y OKT8 estaba reducido con respecto a los controles (35 VS 41 % y 15 VS 21 % respectivamente). La depresión de OKT8 fue particularmente pronunciada en los niños y las pruebas para inmunidad celular fueron positivas hasta en 83 % de los sujetos recientemente diagnosticados como diabéticos. Se detectaron anticuerpos citotóxicos anti-islotes en 50 % de los casos. La timulina sérica sólo estuvo disminuída en 2 niños. Posteriormente, conforme avanza el curso de la enfermedad, se observó una marcada reducción de OKT3 (células T maduras), OKT4 (ayudadoras) y OKT8 (supresoras); la tasa media de OKT4/OKT8 fue normal o mayor al testigo: 2.10. En 11 enfermos hubo manifestaciones extra-pancreáticas de enfermedad autoinmune y en ellos la inmunidad celular anti-islote fue siempre positiva. El autor concluyó que la depresión de células T y su desbalance, depende en el diabético, de la duración de la enfermedad, que la inmunidad celular fue la anomalía mas frecuentemente vista en sus casos y que la disminución de la timulina fue rara. El incremento relativo e irregular de las células ayudadoras concomitantemente con una disminución de las supresoras en forma

temporal pueden ser una de las manifestaciones más tempranas de autoagresión en esta entidad, desconociéndose la razón que origina éste desbalance, aunque se supone una deficiencia tímica de fondo.



RELACION DE POBLACIONES LINFOCITARIAS EN LA DIABETES TIPO I DE RECIENTE INICIO CON RESPECTO A LA POBLACION TESTIGO

Culler usó 3.5 mg de anticuerpo CBL1 antiblasto monoclonal IV en infusión en un grupo de 4 niños con DM-I de reciente inicio, en base a la semejanza supuesta del origen de la enfermedad con el proceso de rechazo a injertos. Los estudios de los marcadores linfocitarios mostraron, en sus casos, porcentajes

normales de OKT3, OKT4, y OKT8; sin embargo, notó la existencia de un aumento significativo en la proporción de linfocitos T11+IA (células T que expresan un marcador de activación). Reportó que los valores de éste marcador después de la terapia aumentaban de la misma forma que se ha observado en el rechazo a injertos, y concluyó que existen distintas subpoblaciones linfocitarias implicadas en la patogénesis de la enfermedad.

De hecho, un indicio más de la relación autoinmune imperante en la diabetes mellitus insulino-dependiente es su asociación con enfermedades que se consideran de origen autoinmune, como diversas vasculitis, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, glomerulonefritis, un gran número de enfermedades hematológicas, hipoparatiroidismo, candidiasis mucocutánea y enfermedad autoinmune poliendocrina II (Enfermedad de Addison, tiroiditis de Hashimoto, miastenia gravis, anemia perniciosa, hipogonadismo, alopecia y vitiligo), que se asocia también con los grupos HLA BB y DR3 con diversos anticuerpos específicos. Todas éstas entidades clásicamente fluctúan y ocasionalmente remiten, pudiendo avanzar en mayor o menor grado en sujetos diferentes. Moore y Nielson han descrito la frecuente existencia de anticuerpos antitiroideos y anti-células parietales en grandes series de pacientes diabéticos sin enfermedad tiroidea o anemia perniciosa, notando una preponderancia mayor en la mujer, característica básica de los desórdenes autoinmunes primarios; varios autores incluso recomiendan la búsqueda intencionada y sistemática de éstas alteraciones en sus pacientes diabéticos tipo I adultos jóvenes. El incremento en la existencia de auto-

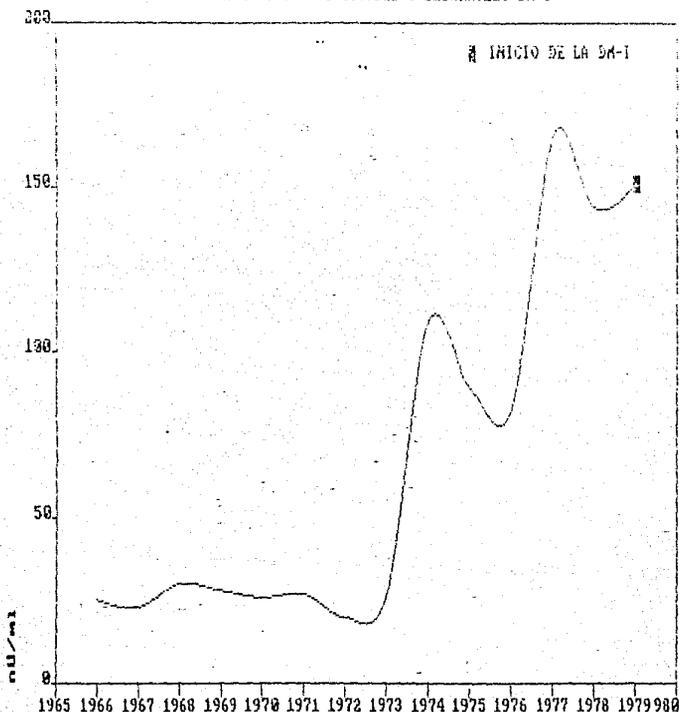
anticuerpos en la DM-I y la observación de que la duración de la enfermedad no tiene influencia en la frecuencia de su presentación, sugiere que las manifestaciones autoinmunes anotadas no son secundarias a la diabetes. Por otro lado, el trasplante pancreático de gemelos monocigotos con diabetes I, en quienes por ser HLA idénticos no se administran inmunosupresores, da como resultado en corto tiempo, la invasión tisular por células T activadas y macrófagos, con destrucción selectiva de las células beta y recidiva de la diabetes, mientras que aquellos que, a pesar de ser gemelos idénticos reciben azathioprina profiláctica, no muestran la infiltración descrita, ni recidiva.

La hipótesis actual sobre la génesis de la enfermedad se centra en el daño que un sujeto genéticamente susceptible sufre a causa de un proceso inmunológico exagerado y mantenido en los islotes beta de Langerhans con la producción de citólisis y formación de múltiples anticuerpos circulantes contra varios componentes celulares y su consecuente destrucción crónica con disminución en la producción de insulina.

Se ha visto que 80 a 85 % de los pacientes tienen anticuerpos antiinsulares y 42 % anticuerpos anti-insulina al momento del diagnóstico. Srikanta informó en 1985, la existencia de anticuerpos anti-insulínicos en el 31.6 % de los pacientes con anticuerpos anti-insulares, y que los valores de titulación de unos y otros anticuerpos son más elevados en los grupos que tienen los 2 marcadores simultáneamente. En su estudio, 21 de 135 sujetos de alto riesgo para desarrollar diabetes tipo I (gemelos monocigotos, parientes de primer grado, sujetos jóvenes

con glucosuria e hiperglicemia asintomática transitoria y pacientes con desórdenes autoinmunes múltiples sin diabetes) tuvieron a posteriori la enfermedad, incluyendo a 52 % de pacientes con anticuerpos anti-insulínicos, 27 % con anticuerpos anti-insulares y 58 % con ambos marcadores positivos. Se apreciaron valores más elevados de anticuerpos anti-insulina en los niños, sobretodo en los menores de 3 años.

GEMELOS MONOCIGOTOS. POSITIVIDAD Y DESARROLLO DM-I



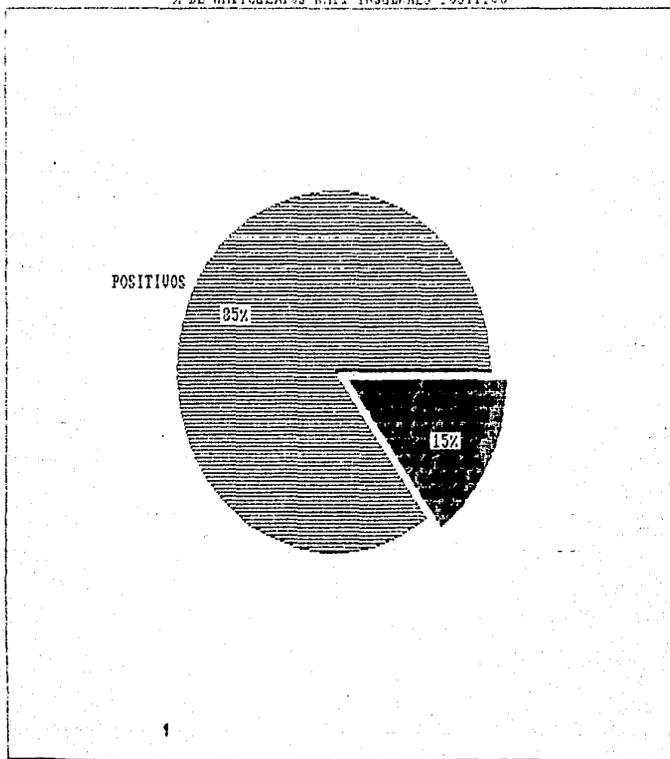
POSITIVIDAD DE ANTICUERPOS ANTI-INSULINA
Y DESARROLLO DE DM-I EN UN GEMELO MONOCIGOTO

1

En este trabajo, sólo 6 de 94 enfermos con ambos marcadores

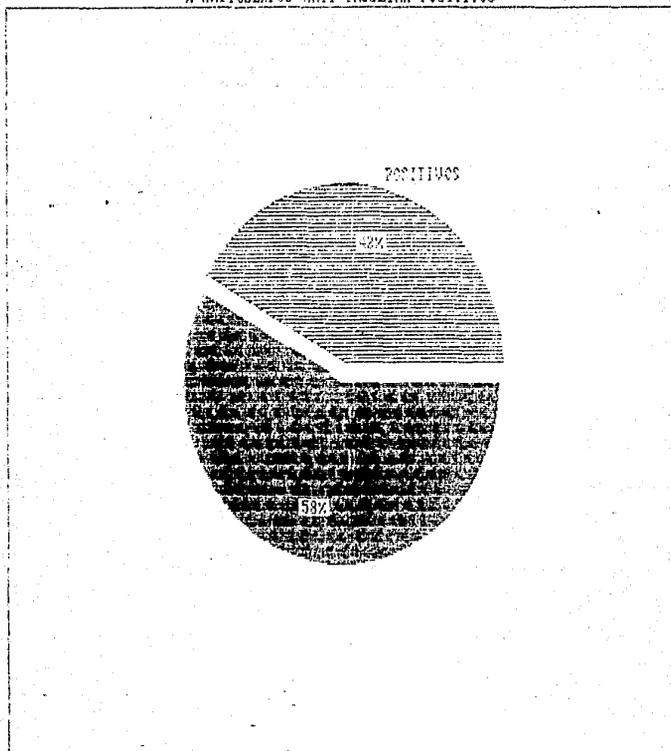
negativos se hicieron posteriormente diabéticos, por lo que el autor concluyó que en los sujetos con tendencia a desarrollar la endocrinopatía, la existencia de uno o más de estos anticuerpos, universalmente considerados como marcadores inmunes precoces, sugiere una tendencia a sufrir la diabetes en un plazo variable. Se ha observado que alrededor de 10 % de los familiares directos de los pacientes con DM-I presentan anticuerpos anti-islotos y 1.4 % de ellos desarrollan la enfermedad en los 3 años que siguen a su detección.

% DE ANTICUERPOS ANTI-INSULARES POSITIVO



PROPORCIÓN DE POSITIVIDAD DE ANTICUERPOS ANTI-INSULARES EN EL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO EN ENFERMOS CON DIABETES MELLITUS TIPO I

% ANTICUERPOS ANTI-INSULINA POSITIVOS

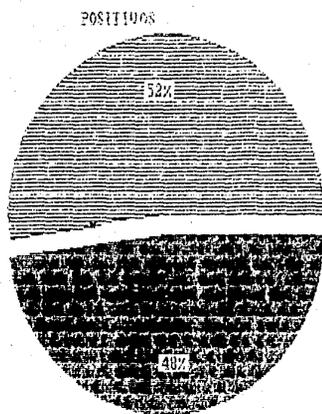


PROPORCION DE POSITIVIDAD DE ANTICUERPOS ANTI-INSULINA EN EL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO EN ENFERMOS CON DIABETES MELLITUS TIPO I

En efecto, desde 1974, se han encontrado por inmunofluorescencia indirecta anticuerpos anti-islotos beta del tipo de la IgG, algunos de los cuáles pueden fijar complemento, y predominan igualmente en las fases precoces de la enfermedad. Su persistencia se ha relacionado con la presencia del grupo HLA BB y otros problemas autoinmunes concomitantes. Se conocen por lo menos 2 tipos de anticuerpos anti-insulares circulantes, uno específico para la superficie de la célula de los islotes beta, y

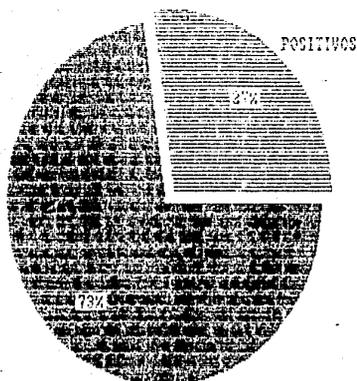
otro para los antígenos citoplasmáticos. Los primeros alteran la secreción de insulina in vitro y han podido detectarse hasta 8 años antes de que un enfermo sea manifiestamente diabético. Los gemelos idénticos de pacientes con DM-I que desarrollan éstos anticuerpos, generalmente no lo hacen en forma transitoria, y con el tiempo también desarrollan la enfermedad.

ALTO RIESGO, ANTI-INSULINA POSITIVOS

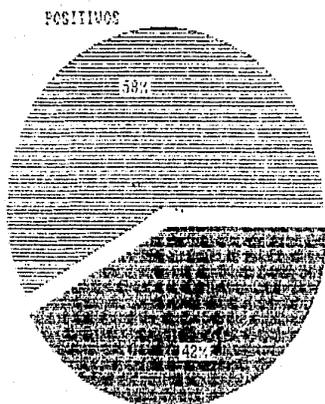


ANTICUERPOS ANTI-INSULINA POSITIVOS EN SUJETOS DE ALTO RIESGO (GEMELOS MONOCIGOTOS, PARIENTES EN PRIMER GRADO, SUJETOS JOVENES CON GLUCOSURIA E HIPERGLICEMIA ASINTOMATICA Y PACIENTES CON DESORDENES AUTOINMUNES MULTIPLES SIN D.M.)

ALTO RIESGO ANTI-INSULARES POSITIVOS



ANTICUERPOS ANTI-INSULARES POSITIVOS EN SUJETOS DE ALTO RIESGO (GEMELOS MONOCIGOTOS, PARIENTES EN PRIMER GRADO, SUJETOS JOVENES CON GLUCOSURIA E HIPERGLICEMIS ASINTOMATICA Y PACIENTES CON DESORDENES AUTOINMUNES MULTIPLES SIN D.M.)



ANTICUERPOS ANTI-INSULARES Y ANTI-INSULINA
POSITIVOS EN SUJETOS DE ALTO RIESGO

En 1985, Eisembarth y cols. puntulizaron que la naturaleza del antígeno blanco de los islotes es un gluco-lípido con residuos de ácido siálico, esencial para la unión del anticuerpo específico. Ahora bien, se ha descrito que algunos pacientes tratados con D-penicilamina desarrollan anticuerpos anti-insulina y anti-islotes en forma secundaria, los cuales desaparecen con la discontinuación de la droga, suponiéndose que ésta funciona ocasionalmente como hapteno.

Soeldner hizo ver que los sujetos que cambiaban su patrón inmune, de ser anticuerpo-negativos a anticuerpo-positivos así como quienes desarrollaban títulos progresivos y evolutivos de éstos, (situación denominada "conversión inmune") tendían a desarrollar la enfermedad con una frecuencia mayor que la población de control y en tiempos directamente proporcionales. En base a ésta observación, Wilkin, en 1985, consideró la posibilidad de tomar a los auto-anticuerpos insulínicos y anti-insulares como indicadores del el posterior desarrollo de DM-I en los portadores; sin embargo, puntualizó que no es posible esperar que predigan "per-se" el grado de depleción celular en instalación, y por consecuencia, tampoco cuando se establecerá clínicamente el síndrome diabético.

Se ha identificado una fase pre-clínica en la que ocurre una alteración en la fase primera de la secreción insulínica ante la administración de glucosa IV. La tasa de liberación de la hormona puede estar aumentada, aunque lo frecuente es un abatimiento global, con retardo en la instalación de la meseta de insulina, (por esta característica, algunos autores hablan de un dis-insulinismo inicial a la carga de glúcidos), evidenciando la problemática inmune en desarrollo antes de que la masa de células beta llegue a su umbral crítico y existan entonces manifestaciones francas de la enfermedad; es discutible si es o no válido hablar de una fase prediabética en ésta instancia, ya que las células beta en ese momento pueden responder a otros estimulantes como glucagon, arginina, o tolbutamida. Por consecuencia, puede hablarse de la existencia de un fenotipo diabético (clínicamente activo) y un genotipo diabético (pre-clínico).

EL TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR EN LA DIABETES MELLITUS INSULINO-DEPENDIENTE.

La rata BB es un modelo experimental idóneo, pues desarrolla diabetes mellitus espontáneamente al alcanzar la maduración sexual en 50 % de los casos y la inmunoterapia previene o cura la enfermedad en ella, habiéndose descrito con claridad el hallazgo de insulinitis. Además, 50 % de éstos animales hacen anticuerpos contra las células perietales y musculo liso y 10 % anticuerpos anti-tiroideos. Las ratas desarrollan anticuerpos contra la superficie de la célula beta pero no contra el citoplasma, y los trasplantes pancreáticos de animales compatibles dan como resultado la reaparición de la insulinitis con recaída de la diabetes, como se ha descrito en el hombre. A diferencia del humano, estos animales tienen linfocitopenia T. El trasplante de médula ósea, la timectomía neonatal, la ciclosporina A y globulina anti-linfocito, provocan la curación o la mejoría significativa en 30 % de los roedores tratados.

Se define como enfermedades autoinmunes a las situaciones patológicas que pueden ser curadas o prevenidas con inmunoterapia. Esto no es aún completamente válido en el caso de la diabetes mellitus insulino-dependiente; sin embargo, en base a los hallazgos mencionados, se ha pugnado por extrapolar y completar datos que apoyen la justificación de la inmunoterapia en las fases agudas y precoces de la DM-I en el humano; ya se ha demostrado que los inmunosupresores logran disminuir las células T activas transitoriamente, reapareciendo a sus niveles de base

al suspender el tratamiento. No obstante, el origen de la enfermedad puede ser muy heterogéneo y el índice riesgo/beneficio puede no ser aún favorable para la inmunoterapia, toda vez que el daño principal puede ya estar instalado en el momento del diagnóstico. Se han ensayado sobretodo glucocorticoides, interferon humano, levamisole, plasmaferesis, azathioprina, globulina antilinfocito y ciclosporina A, desafortunadamente sin haber logrado hasta ahora la curación de los pacientes; sin embargo, dado que se han obtenido logros significativos en el control de los enfermos y se han esclarecido muchas dudas a cerca de la naturaleza del origen de ésta enfermedad, he considerado de utilidad mencionar los trabajos que a mi juicio son más representativos y útiles al respecto.

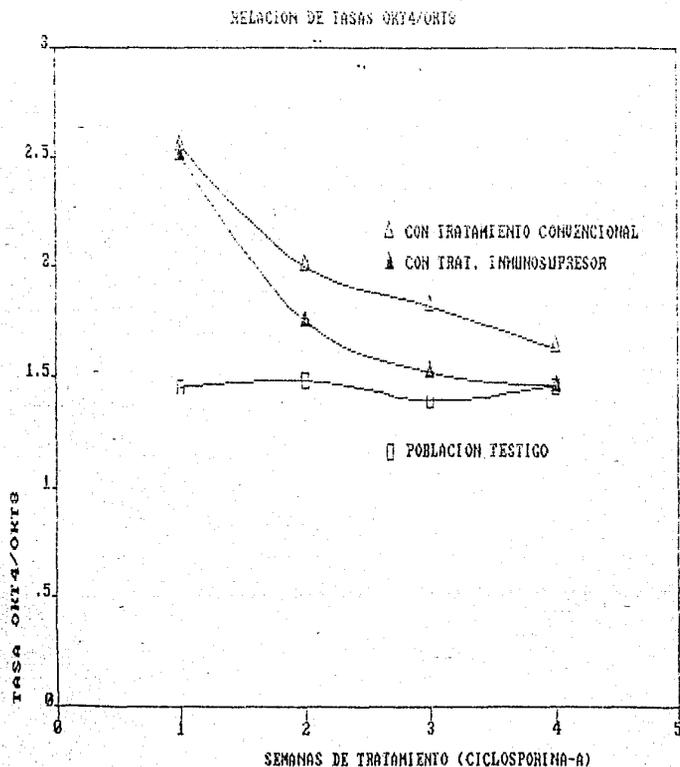
Desde el año de 1981, Elliot y Berryman describieron sus resultados con el empleo de prednisona (0.25 mg/kg-día por 12 meses con discontinuación paulatina a partir del décimo-tercer mes) en 17 niños de 2 a 13 años recientemente diagnosticados como portadores de diabetes mellitus insulino-dependiente, midiendo el péptido C urinario durante el tiempo de tratamiento y un año después. Los autores encontraron cifras significativamente mayores en el grupo tratado con esteroides en relación al grupo control de tratamiento convencional, independientemente a la depuración renal de péptido C individual. La edad al momento del diagnóstico pareció afectar la posibilidad de respuesta positiva, siendo ésta mayor en la población más joven. Los autores sugirieron que la prednisona preserva parcialmente la secreción endógena de insulina aunque no notaron diferencias en las cifras de glucagon, hormona de crecimiento, cortisol o insulina libre y

puntualizaron que los requerimientos insulínicos diarios fueron similares en ambos grupos, no habiendo tampoco disminución significativa en los títulos de anticuerpos anti-insulares. Propusieron que el efecto benéfico pudo relacionarse con la acción anti-inflamatoria, más que inmunosupresora de la prednisona.

Stiller, desde 1983, informó sus primeras experiencias con el manejo de ciclosporina A (un inmunosupresor de reciente descubrimiento usado con frecuencia en los trasplantes cardiacos, renales y hepáticos, por su efectividad en la prevención de rechazo a injertos y su baja tasa de efectos indeseables, con el inconveniente de un alto costo) en la fase precóz de la diabetes mellitus tipo I, con buenas posibilidades de beneficio clínico y con bajo riesgo de complicaciones; usó el medicamento en 15 sujetos: 7 con menos de 6 semanas de evolución y 8 con 2 a 11 meses, con dosis inicial de 10 mg-kg-día con ajuste posterior para lograr niveles plasmáticos entre 100 y 200 ng/ml. Los 7 enfermos de inicio reciente disminuyeron sus requerimientos diarios de insulina en 50 % o más. Tres dejaron de usar insulina por 5, 7 y 17 semanas. En los enfermos control, (no recibieron ciclosporina A) solo 2 tuvieron una reducción significativa en el consumo insulínico. La dosis media de insulina a la cuarta semana de tratamiento fue de 0.7 ± 0.2 UI-kg-día contra 1.2 ± 0.16 UI-kg-día del grupo control. Luego de 3 a 6 semanas de tratamiento, los niveles plasmáticos de péptido C₁ (producto liberado en el rompimiento de pro-insulina a insulina endógena) habían aumentado de 0.19 ± 0.07 a 0.43 ± 0.19 pmol/ml y

los niveles de hemoglobina glucosilada (usada como un indicador global del control glucémico del paciente en los días previos a su determinación, con un ideal menor de 6 % (Hb1Ac)) disminuyeron de 13.4 ± 1.6 a 10.9 ± 1.0 %. Entre los diabéticos de más de 2 meses de evolución, no se apreció ningún caso de reducción de consumo de insulina más allá del 50 % y la dosis de aplicación media por día no cambió, aún cuando los niveles de péptido C basal aumentaron de 0.18 ± 0.09 a 0.28 ± 0.23 pmol/l luego de 3 a 8 semanas. Los niveles de hemoglobina glucosilada en ellos, no cambiaron. Los efectos colaterales incluyeron mínimo hirsutismo, hiperplasia gingival dolorosa y parestesias transitorias. Los autores concluyeron que el efecto benéfico de la ciclosporina A en fase temprana, se muestra por la disminución en los requerimientos de insulina, mejoría en el control metabólico, e incremento en los niveles de péptido C, presuponiendo la protección con la droga de la reserva pancreática restante una vez iniciada la autoagresión insular beta. Assan, en Francia, 2 años después uso éste inmunosupresor a dosis de 5 a 10 mg/kg-día por 2 a 8 meses en 12 diabéticos tipo I con un promedio de 49 días de inicio de la insulinoterapia, procurando llevar un control estricto de glucemia, y notó una caída global en el uso de insulina exógena de 46 ± 5 UI-día a 16 ± 4 UI-día en el séptimo mes de tratamiento contra 50 ± 3 UI-día y 38 ± 4 UI-día en los controles. Cuatro pacientes entraron en remisión completa por 4, 6, 6, y 7 meses (éstos enfermos no presentaron cetoacidosis al inicio de la enfermedad). Las necesidades insulínicas en 4 pacientes más cayeron en más de 50 %, mientras que en los 4 enfermos restantes, no hubo mejoría o remisión. El

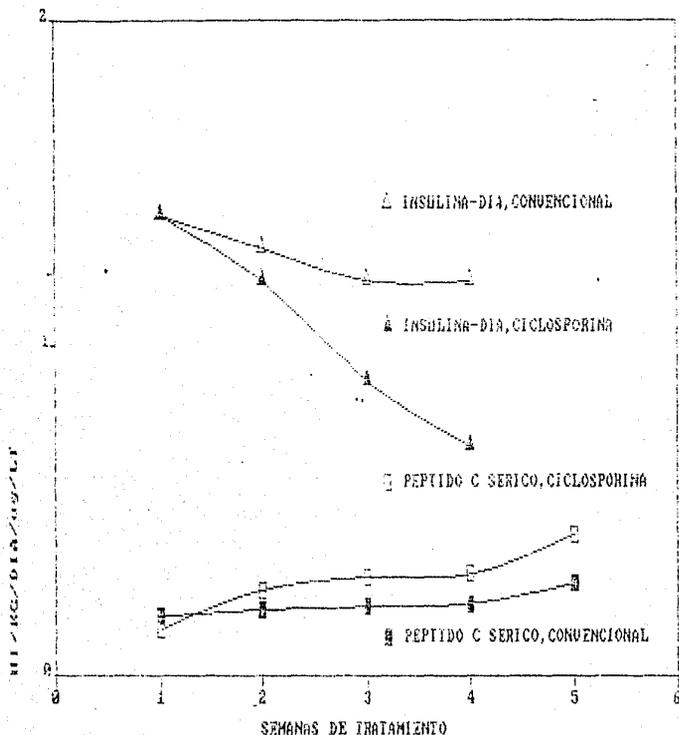
péptido C tanto en condiciones basales como en respuesta a la estimulación con glucagon, fue significativamente mayor en los sujetos que entraron en remisión. La función de los linfocitos OKT4 fue suprimida en todos los pacientes y la tasa OKT4/OKT8 disminuyó a la normalidad. Interesantemente, en el grupo control también disminuyó la tasa OKT4/OKT8 de 2.55 ± 0.30 a 1.63 ± 0.21 .



RELACION DE TASAS OKT4/OKT8 EN PACIENTES CON Y SIN TRATAMIENTO CON CICLOSPORINA EN RELACION A LA POBLACION TESTIGO

La autoinmunidad contra la célula beta, indicada por la inhibición de la liberación de insulina inducida por linfocitos en los islotes beta de ratón, también disminuyó en todos los casos de remisión. No hubo cambios consistentes en los títulos de anticuerpos anti-islotes beta. La tasa de remisión espontánea en los diabéticos no tratados fue del 6 % con duraciones de 8 a 12 meses y con inicio en el primer mes. Se vió suprimida la activación linfocitaria por fitohemaglutinina (usada como inductor de la activación inmune en forma experimental) y disminuyó la producción de interleukina II. La inmunosupresión aumentó gradualmente, llegando a su máximo a los 90 días; la dosis media sérica del medicamento en ése momento fue de 432 ± 51 ng/ml. La creatinina sérica mostró un incremento gradual moderado, 6 pacientes cursaron con dolor abdominal, parestesias e hipertricosis y en 2 hubo hipertrófia gingival dolorosa. No hubo infecciones, ni neoplasias, y se concluyó que mientras más tempranamente se inicie el manejo y mejor reserva pancreática conserven los pacientes candidatos, mejores resultados se obtienen a futuro, logrando al menos temporalmente, el control del desequilibrio inicial de la serie OKT4 linfocítica.

REQ. INSULINA Y PRODUCCION DE PEPTIDO C

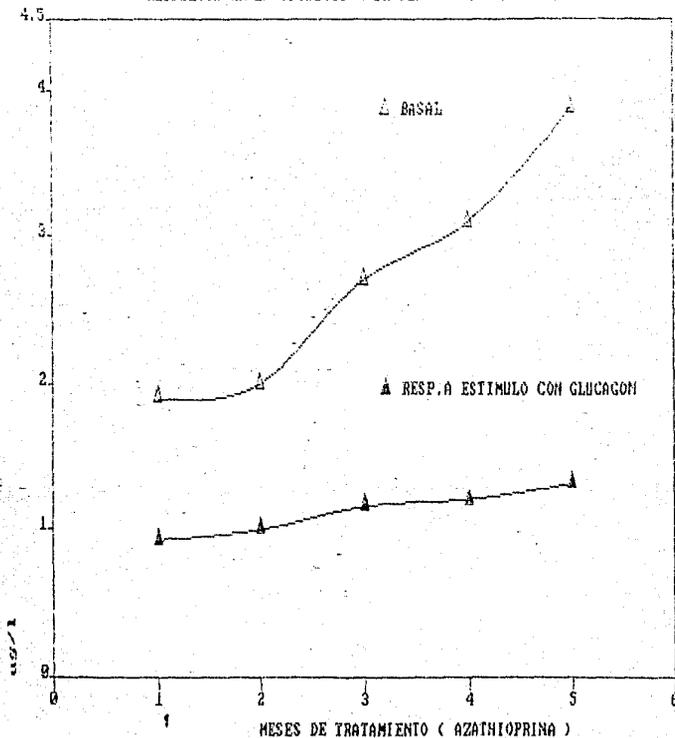


RESPUESTA EN REQUERIMIENTOS INSULINICOS Y PRODUCCION DE PEPTIDO C CON TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR Y CONVENCIONAL

Harrison en 1985, informó los resultados del empleo de Azathioprina a dosis de 2 mg/kg/día en 13 pacientes con DM-I de reciente detección; 8 fueron tratados por 12 meses, 3 por 6 meses y en 2 el tratamiento tuvo que suspenderse por efectos adversos. Al año, 7 pacientes tratados tuvieron diversos grados de remisión con niveles significativamente mayores de péptido C, tanto basales como con la estimulación con glucagon, en relación al grupo control (1.98 ± 0.52 y 3.88 ± 0.34 VS 0.93 ± 0.52 y $1.32 \pm$

0.85 ug/lit respectivamente), así como una disminución en la persistencia de anticuerpos citoplasmáticos insulares. Desafortunadamente las remisiones no persistieron durante el seguimiento de 1 a 2 años, pero, no obstante, los enfermos que recayeron requirieron entonces de menos insulina para su control (14 ± 5.7 UI-día). Un paciente hizo linfocitopenia y otro trombocitopenia en las primeras 2 semanas de tratamiento, y requirieron la discontinuación del fármaco por 2 semanas con reinicio a la mitad de la dosis. En un caso hubo diarrea y alopecia asociados al tratamiento.

RESPUESTA EN LA PRODUCCION DE PEPTIDO C SERICO



RESPUESTA EN LA PRODUCCION DE PEPTIDO C SERICO BASAL Y POSTERIOR A ESTIMULO CON GLUCAGON DURANTE EL TRATAMIENTO CON AZATHIOPRINA

Leslie, también en 1985, informó su experiencia en 5 casos de DM-I de menos de 6 meses de evolución tratados con Azathioprina, 150 mg-día, con reducción a 100 mg-día a los 2 meses, y prednisolona 150 mg-día de inicio, reduciendo a 20 mg-día al décimo día y a 7.5 mg-día a los 3 meses, así como globulina anti-linfocito, 15 infusiones en 3 semanas. Además, 3 pacientes se sometieron a plasmáferesis en 9 ocasiones durante los primeros 21 días de evolución, removiendo plasma a razón de 1.0 a 1.5 litros en cada vez. Cuatro de ellos tuvieron anticuerpos citoplásmáticos fijadores de complemento. En 2 pacientes el tratamiento se suspendió por considerarlo fallido, y 8 años después sus requerimientos insulínicos son de más de 0.5 UI-kg-día. Los 3 enfermos sometidos a plasmáferesis dejaron de requerir insulina para su control e incluso uno de ellos tuvo curvas de tolerancia a la glucosa normales en 11 ocasiones, sin embargo, todos recayeron luego de 9, 12, y 26 meses. Un paciente desarrolló anemia aplástica por azathioprina, misma que remitió al suspender la droga. El autor se cuestionó la posibilidad de que la remisión vista coincidiera con el periodo denominado de Honeymoon (que tiene una presentación variable en la diabetes mellitus y que se asocia a una mejoría espontánea en las cifras de glicemia y requerimientos de insulina en un periodo limitado de tiempo) y piensa que si la inmunosupresión se hubiera continuado, posiblemente se hubiera podido lograr una remisión más duradera.

CONCLUSIONES:

Desafortunadamente, la mayor parte de los diabéticos tipo I son menores de edad (pico mayor de incidencia entre los 12 y 14 años) y ni ellos ni sus padres pueden asimilar tempranamente el significado de la enfermedad, ni de las implicaciones que conlleva el tratamiento, como son el riesgo siempre presente de efectos indeseables por un lado, y por el otro, la posibilidad de remisión o mejoría clínica y bioquímica. Por esta razón, el médico debe valorar detenidamente los pros y contras de los inmunosupresores, ya que hasta ahora no es posible afirmar con exactitud la magnitud del beneficio a esperar con su empleo, y sus riesgos son directamente proporcionales a la intensidad del tratamiento y su duración. Se ha visto que los glucocorticoides producen hipertensión arterial, catarata retro-lenticular, detención del crecimiento, miopatía, úlcera péptica, osteoporosis, y cambios conductuales. La globulina antilinfocito puede provocar anafilaxia, trombocitopenia, leucopenia, enfermedad del suero y otros, y se han mencionado ya en el texto los efectos indeseables de azathioprina y ciclosporina, por ejemplo.

Todos los inmunosupresores, por definición, pueden provocar infecciones severas de origen bacteriano, viral, fúngico o por protozoarios, así como cáncer. En efecto, la incidencia de neoplasias malignas informada con estos tratamientos es de 2 a 8%, 100 veces la esperada para la población general, tanto por disminución de la vigilancia inmune como por un posible aumento en la oncogenicidad viral.

Posiblemente la inmunoterapia es, aún hoy, prematura; se ignora la duración óptima a seguir, y no se ha encontrado todavía un agente seguro y específico que pueda ser enteramente útil para éstos enfermos. Ante ésta situación, no podemos sino cuestionarnos sobre si la vida del diabético en la década actual, con los métodos contemporáneos de control de la glucemia, y la esperanza siempre en puerta del trasplante pancreático, es o no, mejor que vivir sin diabetes pero con el riesgo de las complicaciones a corto y largo plazo de la inmunoterapia. "Frum non nocere".

Aparentemente, volvemos vivamente a las palabras casi proféticas que pronunciara Joslin desde 1916, 6 años antes del descubrimiento de la insulina y que en nuestros días siguen siendo válidas del todo: "El mejor tratamiento de la diabetes mellitus debiera dirigirse sin duda a la detección temprana de los casos y a la prevención del desarrollo de la enfermedad en los sujetos susceptibles de padecerla". Indudablemente queda mucho por aprender de esta interesante enfermedad, y justamente en base a lo plasmado con anterioridad, esta recopilación de datos y análisis tiene por objeto sembrar la semilla para el futuro conocimiento y su aplicación en pro del tratamiento de los pacientes con esta enfermedad. Actualmente, en la mayor parte de los países que desarrollan investigación médica formal, se trabaja intensamente para determinar con mayor claridad las causas que desencadenan el padecimiento; una vez conocidas éstas, será más viable combatirlas y prevenirlas con el fin de mejorar substancialmente la calidad de vida de los miles de personas que padecen diabetes mellitus insulino-dependiente en el mundo.

CASOS CLINICOS :

CASO 1

G.H.G. Paciente masculino de 24 años, gemelo homocigoto de un enfermo diabético tipo I de 4 años de evolución, ambos HLA DR3, quién mostró la existencia de anticuerpos anti-insulares positivos desde 1 año después del diagnóstico de su hermano. Tuvo en su seguimiento con exámenes periódicos completos, una depresión progresiva en la primera fase de la secreción de insulina por la carga de glucosa IV, aún conservando valores de glucemia en ayunas normales. El enfermo tuvo un episodio de mononucleosis infecciosa y dos meses después de su resolución completa, comenzó a presentar poliuria, polidipsia y polifagia, con pérdida de peso de hasta 11.5 Kg y cetonuria, documentandose entonces, hiperglucemia franca, en promedio, 225 mg-dl, la cual tuvo una adecuada respuesta al tratamiento con insulina. Actualmente ambos hermanos son vistos periódicamente y su diabetes es controlada de manera satisfactoria como pacientes externos.

Este caso ilustra por un lado, la posibilidad de inicio de la diabetes tipo I después de una enfermedad viral, y por el otro, y más probablemente, una clara tendencia genética a padecerla por ser gemelo idéntico. Se asume como válida esta idea, toda vez que el paciente tuvo, como se ha descrito ya, una disminución marcada en la fase primera de secreción insulínica en la curva de tolerancia a la glucosa IV, y tenía un marcador sérico positivo desde 3 años antes del brote clínico de la enfermedad. Es de mencionarse también la concordancia descrita al grupo HLA DR3.

CASO 2.

A.C.H. Mujer de 20 años, en quién se detectaron anticuerpos anti-insulares positivos desde 1974, momento en que su hermana geméla fue diagnosticada como portadora de DM-I, ambas HLA DR4. Se le realizó curva de tolerancia a la glucosa IV 7, 5, y 4 años antes del inicio clínico de su diabetes, mostrando una disminución progresiva y acentuada en el pico inicial de la respuesta insulinica. Las curvas de tolerancia a la glucosa oral a los 7 y 5 años antes del inicio de la enfermedad mostraron solo una discreta intolerancia a carbohidratos; la secreción de insulina en estas pruebas mostró una lenta elevación inicial y un pico tardío. Su glucemia en ayunas fue normal hasta 1981, cuando en forma súbita comenzó a desarrollar una marcada hiperglucemia sintomática en ayunas (208 mg-dl), glucosuria y cetonuria, la pérdida de peso fue escasa y la terapia con insulina mejoró rápida y radicalmente su cuadro. Actualmente desarrolla sus labores estudiantiles en forma normal y en sus revisiones periódicas, conserva un buen control metabólico.

Nuevamente, observamos una geméla idéntica de una enferma con DM-I, y apreciamos por un lado, la existencia de auto-anticuerpos contra las células beta de Langerhans y el llamado disinsulinismo inicial en las curvas de tolerancia a la glucosa IV aun cuando las glucemias en ayunas son normales y cuando clínicamente no hay evidencias de la enfermedad. Corroboramos el hallazgo de tipo HLA DR4 y vemos que 7 años despues la paciente debuta ya clínicamente. Los hallazgos primeros ya traducían de alguna forma el daño que se gestaba a nivel pancreático de origen autoinmune en una paciente

genéticamente susceptible y que, al alcanzarse el umbral crítico en la reserva pancreática, afloró ya definitivamente, la enfermedad con sus signos y síntomas clásicos.

CASO 3.

J.G.T. Mujer de 19 años, sana hasta la edad de 16, época en que comenzó con aumento de volumen en cuello y datos iniciales de hiperfunción tiroidea, diagnosticada como portadora de tiroiditis de Hashimoto y tratada a base de corticoesteroides (1.5 mg-kg-día de prednisona) con esquema de reducción y betabloqueadores. Al segundo mes de evolución comenzó a presentar hallazgos de hipofunción glandular y requirió del empleo terapéutico de T3 y T4, con lo que se logró un satisfactorio equilibrio metabólico. Un año más tarde, la enferma nuevamente presentó pérdida de peso y polifagia, sospechándose de primera instancia, sobredosificación de hormonas tiroideas; sin embargo, se notó poliuria y cetonemia con cetonuria encontrando hiperglucemia, motivo por el que se inició insulino-terapia logrando un control aceptable de su diabetes. La determinación de HLA mostro tipo BB. En el momento actual se encuentra estable de sus enfermedades tiroidea y pancreática y desarrolla sus actividades habituales sin problema.

Esta es una mujer joven que cursó con una tiroiditis de Hashimoto como manifestación primera de autoinmunidad y que posteriormente desarrolló diabetes mellitus tipo I. Podría

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

pensarse que el empleo de esteroides a dosis altas provocó la hiperglucemia posterior; sin embargo, para cuando ésta se presentó, se había descontinuado el medicamento. Por otro lado, por la tendencia a la cetosis y la dependencia a la insulina, el comportamiento es de tipo I y la existencia del tipo HLA BB; apoya fuertemente autoagresión. En ésta paciente será indispensable un buen seguimiento para vigilar el brote de manifestaciones de autoinmunidad a otro nivel posteriormente.

CASO 4.

E.G.A. Mujer de 24 años, quién a la edad de 21 presentó aparentemente sin ningún estímulo desencadenante, ictericia, coluria y anemia progresiva, por lo que ameritó su hospitalización; se encontró con reticulocitosis y elevación de DHL así como hiperbilirrubinemia pre-hepática y prueba de Coombs directa positiva, con lo que se hizo el diagnóstico de anemia hemolítica por "anticuerpos calientes". Se inició tratamiento con prednisona (1 mg/kg-día) por 2 semanas, durante las cuales la hemólisis se controló satisfactoriamente. Se comenzó un esquema de reducción gradual de esteroides sin reactivación del cuadro; sin embargo, cuando la enferma recibía aún 10 mg-día de prednisona, se iniciaron somnolencia, astenia, pérdida ponderal, poliuria y cetonuria, concomitantes con hiperglucemia de hasta 325 mg/dl y datos de deshidratación moderada, por lo que fue nuevamente hospitalizada iniciándose tratamiento con insulina con adecuados resultados metabólicos. En la actualidad recibe danazol

e insulina y no ha tenido reactivación hemolítica, ni nuevo descontrol de su diabetes.

En esta paciente desafortunadamente no fué posible realizar la caracterización HLA, sin embargo, ante la evidencia de ser una mujer joven que presentó inicialmente un episodio de hemólisis por autoinmunidad y que después desarrolló diabetes mellitus con tendencia a la cetosis, es de esperarse que ésta sea una consecuencia del terreno de autoinmunidad presente en la enferma. Nuevamente vemos la administración previa de esteroides, y en este caso aún en curso cuando se presentaron los síntomas y signos diabéticos, pero como se ha comentado ya, las características clínicas son concordantes con una diabetes mellitus tipo I y no con un tipo III por drogas. La paciente tiene tendencia a desarrollar enfermedades autoinmunes y ameritará de un seguimiento médico estricto y constante en lo futuro.

CASO 5.

G.R.E. Paciente masculino de 30 años, el cual se conoce diabético desde la edad de 14 años por marcada hiperglucemia, deshidratación, poliuria, polidipsia, postración, cetonemia y cetonuria, que requirieron de insulina para su control, tuvo una pérdida ponderal de 6 kg que recuperó en forma satisfactoria paulatinamente. Su control metabólico fue difícil por la existencia de grandes requerimientos insulínicos (hasta 85 UI-día) y repetidas crisis de hipoglucemia concomitantes, usándose esquema

de aplicación en tercios con insulina intermedia y simple matutina y vespertina. 7 años mas tarde, el paciente comenzó a presentar hipotensión sintomática, astenia, adinamia, despeñes diarreicos frecuentes y marcada indiferencia con anorexia y nueva pérdida ponderal. Sus estudios revelaron hiponatremia con hiperkalemia y las determinaciones tanto de cortisol sérico como de 17 cetos y 17 hidroxisteroides urinarios mostraron niveles bajos con ACTH elevada. La tomografía de las glándulas suprarrenales mostró hipotrofia bilateral y las pruebas para rastreo de tuberculosis, histoplasmosis y coccidioidomicosis fueron negativas. Con éstos resultados se estableció el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal primaria y se inició tratamiento a base de dieta rica en sal, desoxicorticosterona y dosis bajas de prednisona con lo que hubo una respuesta satisfactoria. El paciente es visto periódicamente como externo y su estado metabólico ha permanecido estable. No fue posible realizar caracterización HLA .

Éste paciente es un diabético tipo I de difícil control, quizá en relación con la existencia de anticuerpos anti-insulina circulantes, pues aunque no se efectuó esa determinación, los altos requerimientos de la hormona por día apoyan la posibilidad mencionada. En el enfermo tampoco fué posible realizar la determinación de antígenos HLA; sin embargo, la coexistencia posterior con insuficiencia suprarrenal, en ausencia de tuberculosis o micosis, habla en favor de etiopatogénia autoinmune de base. Llama la atención aquí que el enfermo sea de sexo masculino, pues si bien no es lo habitual asociar padecimientos autoinmunes múltiples en hombres, éste hallazgo no lo descarta. En lo futuro será de utilidad realizar HLA , anticuerpos anti-

insulina y anti-adrenales. Los anticuerpos anti-islotos pueden o no estar presentes por el tiempo de evolución de la enfermedad.

CASO 6.

H.R.T. Paciente femenina de 27 años en la actualidad, quién a la edad de 24, después de un episodio febril inespecífico de 5 días de duración con malestar general, astenia y anorexia, tratado empíricamente a base de antibióticos de amplio espectro sin mejoría aparente, durante su convalecencia, presentó lesiones cutáneas violáceas en la cara externa del brazo izquierdo, con induración periférica y contornos bien definidos, abollonados, sin descamación y acompañada de dolor a la palpación y al roce de la ropa. 2 días después aparecieron pequeñas flictenas centrales que al romperse liberaban líquido sero-hemático escaso. Con éste cuadro la enferma fué valorada en medio hospitalario, y la biopsia en huso de piel mostró vasculitis con trombosis de pequeños vasos, importante infiltrado linfocitario y áreas extensas de necrosis. Concomitantemente se registraron cifras de glucemia de 154 mg/dl, sin síntomas de diabetes, que se atribuyeron al estado tóxico secundario. Se inició tratamiento a base de bajas dosis de prednisona (0.3 mg-kg-día) y azathioprina 1.5 mg-kg-día, por 2 semanas. La evolución general fué satisfactoria y la lesión dérmica se circunscribió y tendió a la curación dejando sólo hiperpigmentación residual, sin embargo, hacia el final de la tercera semana, la paciente mostró deterioro

gradual, deshidratación, cetoacidosis, e hiperglucemia hasta de 406 mg-dl, requiriendo de rehospitalización para hidratación, corrección de desequilibrio ácido-base y aplicación de insulina. A su egreso de la unidad, la enferma requería de la aplicación de 32 UI de insulina intermedia y completaba su esquema de acuerdo con requerimientos evaluados con glucometro. Su evolución desde entonces ha sido aceptable; ha presentado descontrol leves por transgresión dietética y stress, y no ha presentado recaída de las manifestaciones cutáneas, ni datos de autoinmunidad a otro nivel.

Esta paciente representa un cuadro interesante. El episodio febril descrito pudo relacionarse con una virosis o bien ser la manifestación primera de los cambios vasculíticos que posteriormente aparecerían en el brazo izquierdo. Desafortunadamente no se contó con pruebas de laboratorio y gabinete que apoyaran la etiopatogénia autoinmune, pero la adecuada respuesta terapéutica a los inmunosupresores sugiere indudablemente ésta posibilidad, así como el hecho de tratarse de una mujer joven. Una vez más vemos un cuadro de diabetes con tendencia a la cetoacidosis concomitantemente a un evento posiblemente autoinmune, pues ya la paciente manifestaba cifras de hiperglucemia a su ingreso al hospital. El cuadro florido de descompensación metabólica siguió al tratamiento inmunosupresor, que seguramente no fue suficiente ni en cantidad, ni en duración, e incluso, el brote severo de descontrol no ocurrió sino una semana después de la discontinuación completa de los inmunosupresores, sugiriendo algún efecto protector de base.

COMENTARIO FINAL :

Este trabajo se pensó inicialmente como un estudio prospectivo, multicéntrico, con la finalidad de demostrar, en la población mexicana, la utilidad de los tratamientos inmunosupresores en las fases tempranas de la diabetes tipo I; sin embargo, debido a las dificultades técnicas que entrañaba el trabajo y a las limitaciones económicas, conjuntamente con las múltiples consideraciones éticas que tuvieron que ponerse de manifiesto a los enfermos, hubo de realizarse éste como una revisión de la literatura e ilustración breve de casos comentados. Su finalidad primordial es despertar el interés sobre el tema y sentar las bases primeras para trabajos posteriores que acrecienten el conocimiento de la enfermedad en beneficio de los pacientes con ésta enfermedad.

Es de mencionarse que en nuestro país existen muchas limitaciones de carácter formativo y financiero para el adecuado diagnóstico y seguimiento de los enfermos con padecimientos autoinmunes, como se ha podido constatar ampliamente en los casos clínicos descritos. Esta situación habrá de ir cambiando paulatina y lentamente conforme el enfoque médico con que se aprecian la mayor parte de los problemas de salud en nuestro medio, comience a considerar formalmente la participación de la inmunidad en su génesis y cuando los recursos destinados a los estudios especializados en la materia, sean más amplios.

Como hemos podido apreciar a lo largo de éste escrito, mucho se ha avanzado en el abrupto terreno inmunológico, poniendo en evidencia mecanismos no pocas veces sutiles e

insospechados de agresividad y daño propiciados por el enemigo invisible y silencioso que todos llevamos dentro desde la concepción, y que así como generalmente actúa en nuestra defensa contra una gran gama de agentes nocivos, puede provocar caos y auto-destrucción. Todavía ignoramos una enorme cantidad de pormenores implicados en ésta disyuntiva que confunde al organismo, pero indudablemente con el transcurso del tiempo, serán conocidos íntegramente muchos de los hechos que ahora nos intrigan al respecto.

Dr. Germán Figueroa Castrejón.

BIBLIOGRAFIA:

1. CAHILL G. Insulin-dependent Diabetes Mellitus. The initial lesion. N Engl J Med 1981; 304: 1454-64
2. ROSSINI A. Immunotherapy for insulin-dependent diabetics ? N Engl J Med 1983; 308: 333-5
3. CAHILL G. Summary of a workshop on immunosuppression in the management of type I diabetes mellitus (IDDM). N Engl J Med 1983; 309: 1199-1200.
4. STILLER C. Cyclosporine for treatment of early type I diabetes: preliminary results. N Engl J Med 1983; 308: 1226-7.
5. ELLIOT R. Partial preservation of pancreatic beta-cell function in children with diabetes. LANCET 1981; I: 1-4.
6. EISENBARTH G. Immunotherapy of type I diabetes mellitus. Ann Intern Med 1985; 102: 846-8.
7. LESLIE R. Immunosuppressive therapy in diabetes. LANCET 1985; I: 516.
8. HARRISON L. Increase in remission rate in newly diagnosed type I diabetic subjects treated with azathioprine. DIABETES 1985; 34: 1306-8.
9. ASSAN R. Metabolic and immunological effects of cyclosporine in recently diagnosed type I diabetes mellitus. LANCET 1985; I: 67-71.
10. NERUP J. Antipancreatic cellular hypersensitivity in diabetes mellitus. DIABETES 1971; 20: 424-27.
11. IRVINE R. Autoantibodies in diabetes. LANCET 1970; I: 193-4.
12. POWERS A. Autoimmunity to islet-cells in diabetes mellitus. Ann Intern Med 1983; 30: 533-44.
13. BERGMAN R. Assessment of insulin sensitivity in vivo. Endocrine Reviews 1985; 6: 45-85.
14. WHITTINGHAM J. Diabetes mellitus, autoimmunity and ageing. LANCET 1970; I: 763-6.

15. EISENBARTH Diabetes Juvenil. Clin Pediatr Norteamérica Vol. 3, 1984 Interamericana
16. N.D.D.G. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. DIABETES 1979; 28: 1039-57.
17. MAC CUISE A. Autoimmunological aspects of Diabetes Mellitus. Clin Endocrinol Metab 1975; 4: 435-71.
18. SOELDNER J. Insulin-dependent diabetes mellitus and autoimmunity: islet-cell autoantibodies, insulin autoantibodies, and beta-cell failure. N Engl J Med 1985; 313: 893.
19. QUINIOU-D. Anti-islet cellular and humoral immunity, T cell subsets, and thymic function in type I diabetes. DIABETES 1985; 34: 373-9.
20. ODUGBESAN O. Coxsackie B virus and juvenile-onset insulin -dependent diabetes. LANCET 1985; I: 455.
21. WILKIN T. Predicting Insulin-dependent diabetes mellitus. LANCET 1985; II: 1279-80.
22. CULLER F. Immunospecific therapy for type I diabetes mellitus. N Engl J Med 1985; 313: 695.