

11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

UNIDAD DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
CENTRO MÉDICO NACIONAL " 20 DE NOVIEMBRE "  
" LIBERACIÓN SOCIAL "  
ISSSTE

47  
zey



**ALTERACIONES INMUNOLÓGICAS INDUCIDAS  
POR VIRUS RELACIONADAS CON EL DESARROLLO  
DE DIABETES MELLITUS TIPO MODY**

**TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN  
MEDICINA INTERNA**

PRESENTA  
**DRA. ROSA MARÍA HERNÁNDEZ VELÁZQUEZ**

MÉXICO, D.F.

1995

FALLA DE ORIGEN





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).

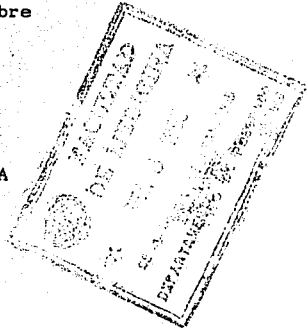
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

CENTRO MEDICO NACIONAL

20 de Noviembre

I S S S T E

INMUNOLOGIA



"ALTERACIONES INMUNOLOGICAS INDUCIDAS POR VIRUS RELACIONADAS  
CON EL DESARROLLO DE DIABETES MELLITUS TIPO MODY".

Presentó para obtener el  
Diploma Universitario en  
Medicina Interna:

ASESOR DE TESIS:

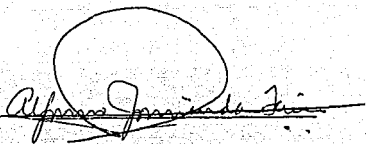
*Alfonso Javier Miranda Fera*

Dra. Rosa Ma. Hernández  
Velázquez.

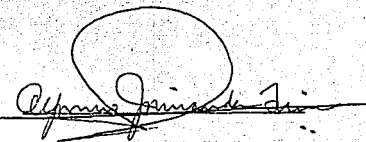
DR. ALFONSO JAVIER MIRANDA  
FERIA.  
México, D.F.  
(1993-1995).

*Alfonso Javier Miranda Fera*

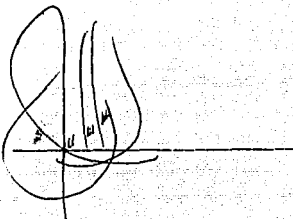
DR. ALFONSO JAVIER MIRANDA FERIA  
Profesor Titular del Curso  
Médico Jefe del Servicio de  
Inmunología.  
C.M.N. 20 de Noviembre. ISSSTE.



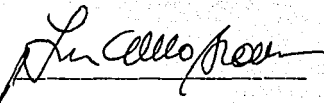
DR. ALFONSO JAVIER MIRANDA FERIA  
Médico Jefe del Servicio de  
Inmunología.  
C.M.N. 20 de Noviembre. ISSSTE.  
Asesor de Tesis.



DR. JESUS REY GARCIA FLORES  
Coordinador de Enseñanza  
e Investigación de la  
Subdivisión de Medicina Interna.  
C.M.N. 20 de Noviembre. ISSSTE.



DRA. AURA A. ERAZO VALLE  
Jefe de Investigación y  
Divulgación.  
C.M.N. 20 de Noviembre. ISSSTE.



DR. EDUARDO LLAMAS GUTIERREZ  
Coordinador de Enseñanza  
e Investigación.  
C.M.N. 20 de Noviembre. ISSSTE.



JEFATURA  
DE ENSEÑANZA

**A G R A D E Z C O :**

**A DIOS**

**Por guiar siempre mis pasos  
e indicarme el camino adecuado.**

**A MIS PADRES**

**Y**

**AL DR. ALFONSO JAVIER MIRANDA FERIA**

**Por su magnanimidad.**

## DEFINICION DEL PROBLEMA:

¿Existen alteraciones autoinmunes, desencadenadas por virus que favorezcan la aparición de diabetes mellitus tipo MODY y que estén relacionadas con el desarrollo de insulino-dependencia por destrucción de los islotes de Langerhans?

## HIPOTESIS:

Si los pacientes con diabetes mellitus tipo MODY desarrollaran la enfermedad posterior a una infección viral que desencadenara autoinmunidad y destrucción parcial de los islotes de Langerhans, produciéndose como complicación una respuesta secretora de insulina baja y posteriormente insulino-dependencia; con el uso de esteroides u otro tipo de inmunosupresores (Azatioprina) y antivirales, modificaríamos el curso de la enfermedad.

## INDICE

Introducción.....	1 - 3
Justificación y Objetivos.....	4
Material y Métodos.....	5 - 6
Cédula de Recolección de Datos.....	7
Discusión.....	8 - 9
Bibliografía.....	10 - 12.

## INTRODUCCION.

La diabetes mellitus del adulto en jóvenes o tipo MODY (Maturity-onset diabetes of the young), se presenta en pacientes menores de 25 años (9-14 años de edad) con una edad máxima entre 30-35 años. Fue descrita en 1974 por Tattersall en una familia, en la cual el patrón y presentación de la diabetes eran inhabituales. Clínicamente, gran número de miembros de la familia tenían diabetes del adulto; sin embargo, muchos de ellos habían sido diagnosticados en la primera y segunda décadas de la vida y muchos de ellos permanecieron hiperglucémicos durante varios años, con una elevación estable de la glucosa sanguínea (1).

El estudio de ésta y otras familias reveló que el patrón de herencia es mendeliano, autosómico dominante (2, 15). Esto se dedujo porque había un patrón de tres generaciones de herencia directa, casi todos los individuos afectados tenían uno de los padres enfermo y la proporción de enfermos "sanos" en la descendencia de individuos afectados era aproximadamente 1:1. Desde esa fecha se han encontrado familias semejantes en diversas partes del mundo. A menos que exista gran número de miembros de la familia que puedan ser analizados, la separación entre estas familias y otros individuos con diabetes mellitus del adulto puede ser muy difícil. Clínicamente parecen ser indistinguibles.



En las descripciones originales, la prevalencia de neuropatía, retinopatía y aterosclerosis fueron característicamente muy bajos. Sin embargo en descripciones posteriores se observaron cambios vasculares crónicos frecuentemente. Actualmente se sabe que la micro y macroangiopatía se presenta con un patrón similar a la diabetes mellitus no insulino dependiente, y con frecuencia durante la edad madura o la vejez (3).

Este padecimiento no se asocia con ninguna distribución de HLA característica ni con obesidad. Sin embargo algunos estudios reportan del 25-55% de pacientes con obesidad (3).

Los reportes recientes han encontrado delección en el sitio del intrón 4 en el gen de la glucocinasa (gen 1p), como causa de la diabetes del adulto en jóvenes (4, 5, 6, 7, 8, 9).

La glucocinasa es una enzima que cataliza la formación de glucosa-6-fosfato y puede estar involucrada en la regulación de secreción de insulina e integración del metabolismo intermediario hepático (11).

No existe relación estrecha entre el gen de la fosfoenolpiruvatocarboxinasa y MODY (gen localizado en el cromosoma 20, banda q13.3) (10,11). No existe evidencia de mutaciones dentro o cercanas al gen que codifica la insulina (brazo corto del cromosoma 11) (12).

Existe una respuesta secretora de insulina baja y puede semejar a la diabetes mellitus tipo I en alguna etapa de la

enfermedad, pero el requerimiento de insulina ocurre después de varios años incluso décadas (13, 14).

## JUSTIFICACION.

En caso de que los pacientes con diabetes mellitus tipo MODY presentaran alguna alteración inmunológica y/o infección viral que pueda modificarse con tratamiento médico antes del desarrollo de la enfermedad o ya diagnosticada ésta, o antes de requerir tratamiento con insulina, disminuiríamos la morbilidad por este padecimiento; beneficiando así la salud del paciente y disminuyendo el gasto que esto genera al Sector Salud.

## OBJETIVOS.

De existir correlación con la presencia de infección viral, se inducirá bloqueo de la replicación viral y dependiendo de la respuesta inmune de cada sujeto, se iniciará tratamiento antiviral y/o esteroideo a dosis anti-inflamatorias o inmunosupresoras, e incluso el uso de otros inmunosupresores (Azatioprina), para reducir la respuesta citotóxica que habitualmente desencadena en virus.

## MATERIAL Y METODOS.

Se realizará el estudio en pacientes con diagnóstico de diabetes tipo MODY, de los Servicios de Endocrinología y Pediatría el C.M.N. 20 de Noviembre ISSSTE. Determinaremos la presencia de anticuerpos en contra de los siguientes virus: Coxsackie B, rubéola, citomegalovirus, paroditis.

Se solicitarán anticuerpos en contra de las células de los islotes de Langerhans, en contra del receptor de insulina y en contra de la insulina. Subpoblaciones linfocitarias CD3, CD4, CD8, CD 19, linfocitos K y NK, inmunoglobulinas, complejos inmunes circulantes, complemento, biometría hemática completa y HLA.

Dependiendo de la respuesta inmune de cada paciente y del tipo de anticuerpos antivirales, se iniciará tratamiento antiviral o inmunosupresor ya sean esteroides y/o Azatioprina. De corroborarse incremento del CD8 citotóxico o del CD4 cooperador, se iniciarán esteroides a dosis inmunosupresoras o esteroides mas Azatioprina, respectivamente.

Si el paciente presenta títulos de anticuerpos antivirales compatibles con infección activa, sólo se prescribirán esteroides a dos anti-inflamatorias y antivirales.

Se harán tomas subsecuentes de los parámetros mencionados dependiendo del caso, citando a los pacientes cada 15 días para revisión en la CE del Servicio de Inmunología del C.M.N.

20 de Noviembre.

Posteriormente con la ayuda del Servicio de Endocrinología se valorará la respuesta secretora de la insulina a la hiperglucemia inducida y probablemente en un estudio prospectivo a largo plazo (10 años) podría valorarse cuántos de los pacientes desarrollaron insulino-dependencia, cuántos mejoraron de su respuesta secretora de insulina y cuántos presentaron micro y macroangiopatía.

Se excluirán del estudio los pacientes o padres de los pacientes que acepten el estudio, o quienes por otro padecimiento estén recibiendo antivirales o inmunosupresores.

CEDULA DE RECOLECCION DE DATOS:

1. Nombre del paciente.
2. Edad.
3. Sexo.
4. Antecedentes familiares de diabetes mellitus no insulino dependiente.
5. Tipo y dosis de tratamiento hipoglucemiantes antes y después del estudio.
6. Respuesta secretora de insulina antes y después del tratamiento.
7. Resultados de laboratorio antes y después el tratamiento:  
Anticuerpos antivirales: Coxsackie B, rubéola,  
citomegalovirus, parotiditis.  
Autoanticuerpos: En contra de células de islotes de Langerhans, en contra del receptor de insulina, en contra de insulina.  
Subpoblaciones linfocitarias: CD3, CD4, CD8, CD19.  
Linfocitos T: K y NK.  
Inmunoglobulinas: IgG, IgM, IgA.  
Complejos inmunes circulantes (CIC).  
Complemento: CH50, C3, C4.  
Biometría hemática completa.  
HLA.

## DISCUSION.

A diferencia de los pacientes con diabetes mellitus insulino dependiente, la variedad tipo MODY no se ha relacionado con HLA permisivo. Y se desconoce su asociación con infecciones virales, así como las reacciones citotóxicas secundarias, ya que como sabemos los virus son capaces de integrarse al genoma celular, exponiendo así antígenos virales completos sobre la superficie celular, o modificar los determinantes antigénicos normales de la célula (toma el mando de la síntesis de proteínas celular formando proteínas anormales, por lo tanto desconocidas para el sistema inmune). E incluso exponer determinantes antigénicos "ocultos" o "secuestrados" al lesionar la célula blanco, produciéndose de este modo: Autoanticuerpos mas complemento (Mecanismo de daño tipo II), en donde estará indicado el uso de esteroides y Azatioprina. O montando una respuesta predominantemente celular con reacción de citotoxicidad (LTK), o de citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos (NK), mecanismo de daños IV y VI respectivamente, requiriendo en este caso el uso de medicamentos anti-interleucina 2.

Claro está que de determinarse la presencia de una infección viral, el tratamiento inicial será un antiviral, que se elegirá dependiendo del reporte de anticuerpos antivirales, además de un anti-inflamatorio (esteroides a dosis bajas 0.3mg/Kg en días alternos), para evitar la lesión que conlleva el proceso de reparación (fibrosis), posterior al proceso de

inflamación, que es el que más secuelas deja.

Buscamos con este escrutinio actuar de manera temprana para disminuir la morbilidad de estos pacientes.

ESTA VEZ NO DEBE  
SALIR DE LA BOLSITA...



## BIBLIOGRAFIA.

1. Williams R.H. Tratado de Endocrinología 6a. Ed. Interamericana. 1984, 824-825.
2. Hatter, cols. Linkage of type 2 diabetes to the glucokinase gene. Lancet 1992; 339: 1307-1310.
3. Rifkin H. Diabetes Mellitus: Teoría y Práctica. 4a. Ed. Elsevier. 1990; 348-350.
4. Bowden D.W. cols. Linkage analysis of maturity-onset diabetes of the young (MODY): Genetic heterogeneity and nonpenetrance. Am. J. Hum. Genet. 1992; 50 (3): 60-78.
5. Sun H., cols. Deletion of the donor splice site of intron 4 in the glucokinase gene causes maturity-onset diabetes of the young. J. Clin. Inves. 1993; 92: 1174-1180.
6. Shimada H., Makino H., Hashimoto N., Taira M. Type 2 (non insulin dependent) diabetes mellitus associated with a mutation of the glucokinase gene in a japanese family. Diabetologia 1993; 36: 433-437.
7. Cook J. I. cols. Linkage analysis of glucokinase gene with NIDDM in Caucasian pedigrees. Diabetes. 1992; 41: 1495-1500.

8. Fajans S.S., Bell G.I., Bowden D.W. MODY: A model for the study of the molecular genetics of NIDDM. *J. Lab. Clin. Med.* 1992; 119: 206-210.
9. Permutt M.A., Chiu K.C., Tanizawa Y. Glucokinase and NIDDM. A candidate gene that paid off. *Diabetes.* 1992; 41: 1367-1372.
10. Stoffel M., Xiang K.S., Espinosa R., Cox N.J., Le-Beau M.N., Bell G.I. cDNA sequence and localization of polymorphic human cytosolic phosphoenolpyruvate carboxykinase gene (PCK1) to chromosome 20, band q13.31: PCK1 is not tightly linked to maturity-onset diabetes of the young. *Hum. Mol. Genet.* 1993; 2: 1-4.
11. Vionnet N., cols. Nonsense mutation in the glucokinase gene causes early-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature.* 1992; 356: 721-722.
12. O'Rahilly S., cols. Multipoint linkage analysis of the short arm of chromosome 11 in non-insulin dependent diabetes including maturity onset diabetes of youth. *Hum. Genet.* 1992; 89: 207-212.
13. Velho G., cols. Primary pancreatic beta-cell secretory defect caused by mutations in glucokinase gene in kindreds of maturity onset diabetes of the young. *Lancet* 1992; 340: 444-448.

14. Wilson J.D. Textbook of Endocrinology 8a. Ed. W.B. Saunders Company. 1992; 1270-1288.
15. Froguel P., Velho G., Passa P., Cohen D. Genetic determinants of type 2 diabetes mellitus: Lessons learned from family studies. Diabete-Metab. 1993; 19: 1-10.