

11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ

56

FRECUENCIA DE ANTICUERPOS ANTITIROIDEOS EN
PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO I

201350



[Firma manuscrita]

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD DE

PEDIATRIA MEDICA

PRESENTA

DRA. NORMA ANGELICA FLORES RUIZ

ASESOR DE TESIS: DR. LUIS MIGUEL DORANTES ALVAREZ

[Firma manuscrita]



MEXICO, D.F.

MARZO 2001



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

FRECUENCIA DE ANTICUERPOS ANTITIROIDEOS EN NIÑOS CON DIABETES

MELLITUS TIPO I.

Areteo de Capadocia en el año 70 A.C. descubrió esta enfermedad y le adjudicó el nombre de "Diabetes", del griego discurrir a través interpretándolo como un padecimiento en el que "la carne del cuerpo se elimina por la orina". **Thomas Willis** detectó, mediante su sabor el contenido de azúcar en la orina y le agregó el adjetivo de "mellitus", del latín miel. En 1921 con el descubrimiento de la insulina por **Banting** y **Best** en Canadá, se contó con un recurso para salvar la vida de muchos diabéticos; con lo cual se creyó haber encontrado la solución al problema; sin embargo sólo se logró un control parcial de las alteraciones metabólicas. Esto último permitió en la mayoría de los casos observar y conocer las complicaciones tardías, causa frecuente de morbi-mortalidad en la población diabética. (1)

Actualmente hay evidencia de que la diabetes es una enfermedad heterogénea, en términos de factores genéticos, ambientales e inmunológicos que la precipitan, de tal manera que pudiera hablarse de un síndrome diabético, con diferentes tipos de enfermedad que obedecen a varias etiologías.

Estudios recientes de inmunocitoquímica han demostrado detalles morfológicos de las células que componen el islote pancreático, al igual que cambios bioquímicos en la biosíntesis y secreción de sus hormonas. De igual forma, ha adquirido relevancia la interacción entre las secreciones de aparato digestivo y del páncreas, constituyendo el eje enteropancreático, siendo su objetivo evitar concentraciones altas de glucosa y otros nutrientes en la sangre en estado postprandial y promover su utilización metabólica.

La unidad endócrina del páncreas son los islotes de Langerhans el cual está compuesto aproximadamente por 5000 células endócrinas: alfa (productora de glucagon), beta (insulina), delta (somatostatina) y células F.

CLASIFICACION ETIOLOGICA DE LA DIABETES MELLITUS

- I. Diabetes mellitus tipo I :Destrucción de la célula beta por deficiencia absoluta de Insulina.
 - A. Mediación inmune
 - B. Idiopática.
- II. Diabetes mellitus tipo 2:Varia desde predominantemente resistencia a la insulina, con Relativa deficiencia de insulina hasta defecto en secreción con resistencia a la insulina.
- III. Otros tipos específicos:
 - A. Defectos genéticos de la función de la célula beta.
 - B. Defectos genéticos en la acción de insulina.
 - C. Enfermedad de la porción exócrina del páncreas.
 - D. Endocrinopatías.
 - E. Inducción química o por drogas.
 - F. Infecciones.
 - G. Formas poco comunes de mediación inmune
 - H. Otros síndromes genéticos asociados a diabetes
- IV. Diabetes mellitus gestacional.

FISIOPATOLOGIA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO I

Aunque se desconoce el mecanismo por el cual se destruye selectivamente las células beta, se ha podido establecer que además de la susceptibilidad genética existe un componente autoinmune, posiblemente desencadenado por un factor ambiental (infección viral).

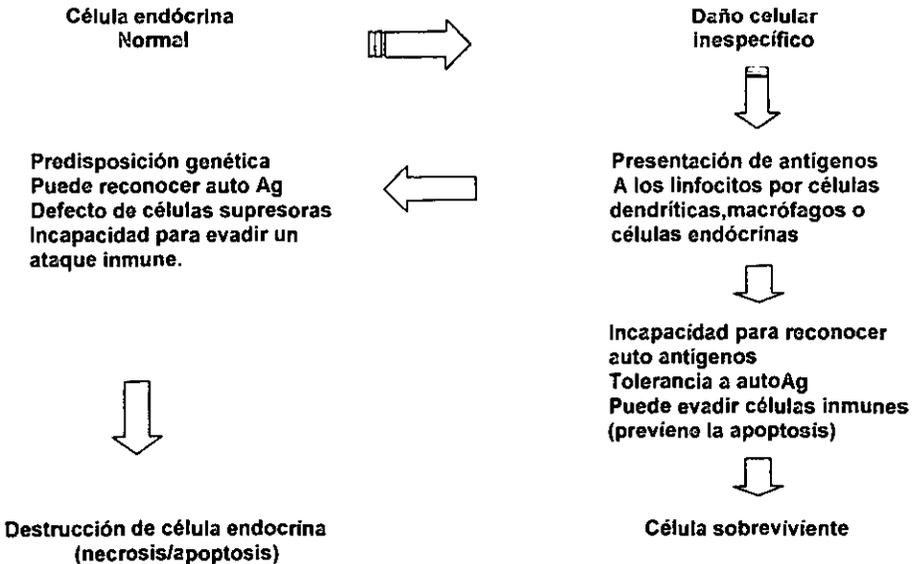
La capacidad genética para actuar como un factor determinante en el desarrollo de la enfermedad se puede expresar a través de la presencia de marcadores genéticos que confieren alta susceptibilidad (de 3 a 5 veces mayor) como son el HLA-B5, -B8, -B15, - B18, - DR3, - DR4, -DW3, -DW4 y el factor de proferdina. (2)

Existen marcadores de inflamación que actúan sobre los islotes del páncreas con un predominio de células mononucleares; lo cuál sugiere sensibilización a autoantígenos; los antígenos celulares incluyen a la descarboxilasa del ácido glutámico. También se han mencionado a partículas virales homólogos de proteínas pancreáticas, tales como virus coxsackie B4, virus influenza, rubeola y parotiditis.

Algunos Antígenos ambientales tales como la seroalbúmina bovina, también puede ocasionar una respuesta reactiva; inflamación no específica ocasionada por trauma o drogas pueden también iniciar una respuesta inmune que destruye la células beta. Figura 1.

En contraste con lo anterior existe una mayoría de individuos con marcadores genéticos para diabétes y en quienes la infección viral o la exposición a antígenos ambientales no produce una enfermedad autoinmune, lo cuál sugiere que la predisposición no es absoluta (3)

FIGURA 1. Proceso hipotético por el cual puede desarrollarse enfermedad endócrina autoinmune.



La autoinmunidad es la base patogénica de la mayoría de las alteraciones que afectan el sistema endócrino. Lo cual revela que mientras autoanticuerpos y elementos celulares inmunes han sido identificados, éstos se ven involucrados en la destrucción por un mecanismo inmunológico de las glándulas endocrinas o bien la simulación de mecanismos específicos y factores de susceptibilidad que desarrollan la enfermedad de manera no muy clara, determinando una secuencia de eventos inmunes e inflamatorios.

Witebsky y colaboradores formularon los siguientes criterios para definir una enfermedad autoinmune:

- 1.- Demostración de autoanticuerpos y/o respuesta mediada por células para autoantígenos.
- 2.- Reconocimiento de antígenos específicos hacia una respuesta autoinmune dirigida.
- 3.- Producción de anticuerpos para el mismo antígeno en animales experimentales.
- 4.- Aparición de cambios patológicos en tejidos correspondientes de un modelo animal.

Los postulados originales de Witebsky han sido revisados, los cuales son necesarios para establecer una enfermedad de tipo auto inmune:

- 1.-Una prueba directa tal como la transferencia de la enfermedad sin presencia de autoanticuerpos con células T reactivas.
- 2.- Evidencia indirecta basada en la reproducción de enfermedad autoinmune en animales de experimentación.
- 3.- Evidencia circunstancial de una prueba clínica distintiva tal como infiltración linfocitaria de los órganos afectados y la asociación con otras enfermedades autoinmunes, y la correlación con haplotipos particulares de HLA, o el beneficio de la terapia inmunosupresora.(4)

La diabetes mellitus insulino dependiente y otras enfermedades de naturaleza autoinmune se ven relacionadas, tal como la enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Addison, anemia perniciosa. Múltiples investigaciones han confirmado que estas alteraciones autoinmunes ocurren mas frecuentemente en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 que en la mayoría de la población.

La diabetes mellitus tipo 1 mostró múltiples asociaciones genéticas, relacionadas al gene localizado en el cromosoma 6 a nivel del complejo mayor de histocompatibilidad, pero otros genes en el cromosoma 11 y 4 se han considerado implicados en la susceptibilidad a la enfermedad.

ENFERMEDADES TIROIDEAS

Los pacientes diabéticos presentan alteraciones tiroideas autoinmunes con mayor frecuencia que la población general encontrándose autoanticuerpos entre el 7 % y el 40 % en relación a la población general; siendo mas frecuentes en pacientes femeninos que masculinos. Se han identificado anticuerpos microsomales contra una peroxidasa tiroidea, enzima que cataliza la iodación de residuos de tirosina en la tiroglobulina mas frecuentemente en pacientes con Diabetes. (6)

TIROIDITIS DE HASHIMOTO

La tiroiditis es el resultado de una respuesta inmune al daño y muerte de las células foliculares tiroideas, apareciendo en población genéticamente susceptible, desarrollándose después de una infección viral que inicia una respuesta inmune específica; la citotoxicidad de las células T, ocurre como respuesta a una destrucción celular que involucra la producción de anticuerpos y producción de citocinas incluyendo IL-4, IL-6, IL-21, IL-8 e IL-10. (3)

La peroxidasa tiroidea es un antígeno microsomal el cual se asocia a la actividad tiroidea La mayoría de los niños afectados son clínicamente eutiroideos y asintomáticos; las pruebas de funciones tiroideas son a menudo normales, en un inicio con elevación progresiva en los niveles de TSH y disminución de los niveles de T4 y T3 con incremento progresivo de TSH. La mayoría de los pacientes (90%) tiene anticuerpos antimicrosomales, mientras que menos del 50% tienen anticuerpos antitiroglobulina.

HIPOTIROIDISMO

Solo una pequeña proporción de pacientes diabéticos desarrollan un hipotiroidismo clínico el cual puede ser irreversible o seguido de un eutiroidismo explicado por una hiperplasia compensatoria de la glándula tiroidea; existen niveles bajos de T4 y altos de TSH, presentándose de 1 a 3 % de todos los pacientes diabéticos, con o sin autoanticuerpos tiroideos.

ENFERMEDAD DE GRAVES

Esta enfermedad se manifiesta como una hiperfunción tiroidea mas que destrucción tiroidea; las glándulas tiroideas se presentan hiperplásicas con incremento en la actividad celular folicular con una evidencia clara de autoinmunidad por infiltrado difuso linfocitario; aparece en sujetos genéticamente susceptibles. Sin embargo la mayoría de ellos presentan marcadores genéticos totalmente normales indicando la existencia de otros factores en la patogénesis, asociándose con factores emocionales infección viral o post-trauma lo que sugiere una inflamación inespecifica como resultado de una respuesta autoinmune.

Otros elementos genéticos se han implicado en el desarrollo de esta enfermedad incluyendo halotipos CTLA-4. El diagnóstico usualmente se hace después del desarrollo de la diabetes, solo en algunos casos la precede. Niveles séricos T4, T3, T4 libre T3 libre están elevados mientras que los de TSH están disminuidos. La presencia de anticuerpos microsomales es frecuente y la presencia de anticuerpos contra el receptor de TSH establece la causa de la enfermedad.(3)

ENFERMEDAD DE ADDISON

La atrofia adrenal idiopática es la causa más frecuente de enfermedad de Addison, siendo mas frecuente en el sexo femenino; revelando histológicamente fibrosis con residuos de células mononucleares y ocasionalmente células plasmáticas; existiendo una destrucción completa de la corteza adrenal con presencia de anticuerpos y complementos en las células glandulares.

Inmuno ensayos demostraron autoanticuerpos para la 17 hydroxilasa y 21 hydroxilasa, estas

alteraciones se han asociados con HLA clase II y antígenos DR3 y DR4

En pacientes con enfermedad de Addison se observó que la diabetes precedía en su mayoría a la insuficiencia adrenal. La prevalencia de diabetes en pacientes con enfermedad de Addison se presenta de un 10 a 17% con la presencia de HLA-DQ . (4)

SINDROMES POLIGLANDULARES

La combinación de múltiples endocrinopatías se les denomina síndromes poliglandulares:

Síndrome tipo 1 presenta endocrinopatías y candidiasis mucocutánea, desarrollándose ésta inicialmente y posteriormente un hipoparatiroidismo, presentando la mitad de los pacientes enfermedad de Addison observándose insuficiencia gonadal, alopecia y hepatitis crónica.

Síndrome tipo 2 presenta la combinación de diabetes mellitus , enfermedad tiroidea autoinmune y enfermedad de Addison, denominándose síndrome de SCHMIDT.

La prevalencia de este síndrome es rara ya que requiere la presencia de la enfermedad de Addison siendo del 50 al 75% de estos pacientes afectados por enfermedad tiroidea autoinmune; puede ocurrir en todas las edades y en ambos sexos pero es mas frecuente en mujeres de edad media.

Por definición la enfermedad de Addison se presenta de manera constante mientras que la enfermedad tiroidea se presenta en un 69% y la diabetes en un 52%. Otras enfermedades que se observan en menor proporción son la insuficiencia gonadal, el vitiligo, alopecia, gastritis crónica atrófica con o sin anemia perniciosa.(7)

A menudo este síndrome se presenta en varias generaciones de la misma familia con un patrón autosómico dominante, con la presencia de HLA- A1, B8 y DR3. Los anticuerpos anticorteza adrenal son detectados por inmunofluorescencia encontrándose de un 38 a 73%, anticuerpos productores de esteroides se encontraron en un 17% y anticuerpos antitiroideos en un 40%.

Síndrome tipo 3 se define como la asociación de enfermedad tiroidea autoinmune con otras 2 alteraciones autoinmunes, que pueden incluir diabetes mellitus, anemia perniciosa o una alteración autoinmune a un órgano no endócrino tal como la miastenia gravis, LES, Artritis reumatoide, síndrome de Sjogren; en ausencia de enfermedad de Addison y/o hipoparatiroidismo

Síndrome tipo 4 se le denomina así a la asociación que difiera de las categorías previas por ejemplo alopecia y/o vitiligo y diabetes mellitus, miastenia gravis y diabetes mellitus. (7)

JUSTIFICACION

Desde la decada de los 70's han surgido reportes en la literatura mundial que informan una prevalencia de enfermedades autoinmunes en pacientes con diabetes mellitus insulino-dependiente del 7.3% al 23.4% en comparación del 3 al 5% de la población general (8,9,10) y se ha identificado como factor de riesgo de enfermedad tiroidea a los anticuerpos microsomales (10) cuya especificidad antigénica ha sido identificada contra la peroxidasa tiroidea, una enzima que cataliza la yodación de residuos de tirosina en tiroglobulina, dichos anticuerpos son persistentes practicamente hasta que la glándula tiroidea llega a ser atrófica y no funcionante.

En un estudio previo, aun no publicado, encontramos una frecuencia de 6.67%, de anticuerpos microsomales, sin embargo desconocemos la sensibilidad de estos estudios para predecir tiroiditis autoinmune por lo que se realiza en éste grupo anticuerpos antitiroideos especificos para determinar la frecuencia de enfermedad autoinmune.

Debido a que desconocemos la frecuencia real de enfermedad tiroidea en nuestra población de diabéticos y ante la necesidad de una detección precoz de dichas entidades para un mejor control metabólico se realizará este estudio cuya finalidad será determinar la frecuencia de dicha asociación por medio de un perfil tiroideo y la detección de anticuerpos microsomales. Así mismo, se evaluará el valor predictivo de los anticuerpos microsomales con enfermedad tiroidea en esta población.

Lo anterior será de gran importancia para el control subsecuente de los pacientes diabéticos, ya que la disfunción tiroidea tiene efectos en la homeostasis de la glucosa y al tratar oportunamente dicha disfunción se obtendrá un mejor control metabólico que disminuirá por ende las complicaciones crónicas inherentes en la evolución natural de la enfermedad.

OBJETIVOS:

1. Determinar la frecuencia de anticuerpos antitiroideos en la población de pacientes diabéticos insulino-dependientes que acuden a la Clínica de Atención de Niño Diabético Insulinodependiente (CANDI) del Departamento de Endocrinología del Hospital Infantil de México "Federico Gómez".
 - 1.1 Relacionar y comparar entre la muestra poblacional los hallazgos de anticuerpos microsomales y de anticuerpos antitiroideos.
2. Determinar la prevalencia de anticuerpos antitiroideos en dichos pacientes.
 - 2.1 Evaluar el valor predictivo de los anticuerpos antitiroideos con la enfermedad autoinmune.

HIPOTESIS

La población de pacientes diabéticos en edad pediátrica tienen una prevalencia mayor de enfermedades autoinmunes que la observada en la población general.

MATERIAL Y METODOS

Tipo de estudio: Es un estudio observacional, prospectivo, transversal y descriptivo.

Universo de trabajo: Se estudiarán a 104 pacientes subsecuentes y de recién diagnóstico (104 muestras de suero) con diabetes mellitus insulino dependiente que acuden al Departamento de Endocrinología del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" en el periodo comprendido de Junio de 1998 a Septiembre de 1998.

CRITERIOS DE LA MUESTRA

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus insulino dependiente.
- Edad de recién nacidos a dieciocho años.
- De ambos sexos.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con diabetes mellitus no insulino dependiente.
- Pacientes con enfermedad orgánica agregada
- Pacientes con desnutrición de tercer grado según la clasificación del Dr. Gómez.

Criterios de eliminación:

- Pacientes que no completen los estudios bioquímicos y de gabinete.

DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

Variabto independiente

1) Diabetes mellitus insulino dependiente (tipo 1)

Definición operacional: todos los pacientes diagnosticados de acuerdo a los criterios del Comité de expertos en el diagnosis y clasificación de la Diabetes Mellitus (11), por el Departamento de Endocrinología del Hospital Infantil de México "Federico Gómez".

Tipo de variable: cualitativa

Escala de medición: nominal

Variabtes dependientes

1) Alteración en la función tiroidea

Definición operacional: se definirá a todos los pacientes con resultados de perfil tiroideo que incluirá determinaciones de T3, T4 y TSH, por fuera de los rangos de normalidad reportados por el método de radio inmuno análisis (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles CA).

Tipo de variable: cuantitativa.

Escala de medición: numérica.

2) Anticuerpos Antitiroideos

Definición operacional: se definirá a todos los pacientes con resultado positivo por el método de ELISA para IgG, (Clark Laboratories, Inc., Jamestown NY), con una sensibilidad relativa del 100%, especificidad relativa del 97.7% y reproducibilidad del 98.2%.

Tipo de variable: cualitativo

Escala de medición: nominal.

Se determinaron los anticuerpos antitiroideos de todos los pacientes que resultaron positivos con el método de inmunofluorescencia que se describe a continuación.

PROCEDIMIENTO

1. Se realizará a todos los pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1 un cuestionario con sus datos generales y antecedentes epidemiológicos (ver anexo 1).
2. Todos los pacientes se explorarán físicamente por dos autores en busca de signos y síntomas de enfermedad tiroidea.
3. A todos los pacientes se les tomará una muestra de sangre para determinar hemoglobina glucosilada (Sigma Diagnostic, St Louis Mo.) y glucemia central para determinar el grado de control metabólico. De la muestra anterior, se guardará suero para congelar a -70°C para posteriormente procesar el perfil tiroideo que incluirá determinación de T3, T4 y TSH (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles CA) y anticuerpos Antitiroideos (Clark Laboratories Inc., Jamestown NY).

4. Una alícuota de suero se guardará a -70°C para posteriormente procesar anticuerpos anti-tiroides, hipófisis.

Las muestras para determinación de anticuerpos se obtendrán simultáneamente a la toma de la muestra basal para la CTIVG, separando el suero que se mantendrá en congelación a 70 grados centígrados hasta su procesamiento. La determinación de anticuerpos para el grupo estudio y control se hará en forma ciega para el patólogo, por el método de inmunofluorescencia indirecta para los ICA. Para ello se tomarán cortes de tiroides humano normal, sin presencia de alteraciones clínicas, bioquímicas o histológicas, primarias ni secundarias de éste órgano. Un fragmento de $0.7 \times 0.6 \times 0.5\text{cm}$ de tiroides se depositará en medio de inclusión para congelación de tejidos (Tissue Teck, Miles) cubierto con papel aluminio se almacenar en un frasco cerrado a -70°C (Revco) hasta su procesamiento. Se tomarán cortes por congelación en un criostato (American Optical) a 5 micras de espesor, se fijan con acetona durante 10 minutos, se lavan con una solución amortiguada de fosfato con pH de 7.4 al 0.3 molar (pbs), se incuban durante 60 minutos con el suero del paciente a temperatura ambiente, para posteriormente lavar las laminillas con solución PBS, se incubarán por 60 minutos con antisueros anti IgG, (Behring) como testigo, marcados con isotiocianato de fluoresceína para contrateñir con azul de Evan y se observan en un microscopio de luz ultravioleta (Orthoplan, Leitz). La intensidad de la fluorescencia se tabulará de 0 a +++ y se visualizará, si es posible, si la tinción es citoplásmica o de membrana.

RECURSOS

Materiales: El estudio se llevará a cabo en la Clínica de Atención del Niño Diabético Insulinodependiente (CANDI) del Departamento de Endocrinología del Hospital Infantil de México "Federico Gómez"

- La toma de la muestra de sangre se realizará en la CANDI, previa autorización de participación del estudio por los padres o tutores.
- El perfil tiroideo será realizado por una sola persona en el Laboratorio del Departamento de Endocrinología.
- Los anticuerpos microsomaes se realizarán por medio de un laboratorio externo y la muestra será pagada y llevada por los familiares.
La búsqueda de anticuerpos antitiroideos se realizó por un médico patólogo.

Financiero: Hospital Infantil de México y los familiares de los pacientes.

ANALISIS ESTADISTICO

Los resultados se evaluarán por medio de la T de student, χ cuadrada de Mantel-Haenszel y los valores predictivos se calcularán con análisis Bayesiano (22).

CONSIDERACIONES ETICAS

Todos los participantes tendrán una carta de autorización firmada por los padres o tutores, explicándoles los motivos del estudio (ver anexo 1).

RESULTADOS

Observamos en el presente estudio, que la mayoría de nuestros pacientes tuvieron una edad de inicio de Diabetes Mellitus entre los 10 y 13 años, a su vez con un tiempo de evolución de la enfermedad hasta el momento del inicio del estudio en un 30%, menor de un año.

En cuanto a la prevalencia de sexo, la mayoría de nuestros pacientes son del sexo femenino, representando el 61% en comparación con el sexo masculino presentándose en el 39%.

En lo que respecta al desarrollo de sus características sexuales en base a la clasificación de Tanner, el mayor porcentaje se encuentra con Tanner 1 y 3, teniendo la mayoría de nuestros pacientes edades entre 13 y 14 años, pero tomando en cuenta que tenemos un gran número de pacientes dentro de los primeros 11 años de vida que presentan Tanner 1.

Con relación a sus percentiles de crecimiento, la mayoría se encuentran dentro de los parámetros normales promedio para la edad.

En el presente estudio, la mayoría de nuestros pacientes cursaron con antecedentes de Diabetes Mellitus, en su minoría con antecedentes de enfermedad tiroidea y en lo que respecta a la presentación de características clínicas de enfermedad tiroidea (piel seca, pelo seco, estreñimiento, etc.) sólo el 15% de la población lo presentaron.

Para continuar con el estudio de enfermedad tiroidea asociada a Diabetes Mellitus, el 7% tuvieron anticuerpos microsomales positivos y en la realización de anticuerpos antitiroideos por inmunofluorescencia, el 72% fueron positivos.

Coorrelacionando los resultados de los pacientes que presentaron anticuerpos microsomales positivos, lo cual corresponde al 6 %, encontramos que persiste la prevalencia en el sexo femenino, así como un grupo etario en rango de 8 a 16 años. El tiempo de evolución con la presencia de enfermedad, fue variable ya que habla de reciente diagnóstico hasta 4 años.

Cuando se trata de relacionar anticuerpos microsomales con datos de enfermedad tiroidea, solo uno presentó antecedentes de la misma, en otro paciente se desconocía y el resto fueron negativos; sin embargo en el 100 % de los casos hubo presencia de bocio, siendo el 50 % grado I, Ob 33 % y Oa 17 %. En lo que respecta a manifestaciones clínicas, el 66% las presentaron, principalmente estreñimiento, piel y cabello secos. Del total de los pacientes con anticuerpos microsomales positivos, todos presentaron anticuerpos antitiroideos positivos, habiéndose diagnosticado 3 (50%) de ellos con bocio hipotiroideo, 1 (17%) con enfermedad de Graves y 2 (33 %) sin diagnóstico. Tabla 1.

El resto de los pacientes con anticuerpos microsomales negativos, se dividieron en dos grupos: con anticuerpos antitiroideos positivos (68%) y negativos (32%). De los que tuvieron anticuerpos antitiroideos positivos, en su mayoría no presentaron manifestaciones clínicas de enfermedad tiroidea (94%), así como encontrándose sin diagnóstico; observándose en forma un poco más homogénea la presencia de bocio en un 42% en contraposición de los que no lo presentaron que fue de 58%. Observamos datos muy similares en los pacientes con anticuerpos microsomales negativos independientemente del resultado de los antitiroideos. Tablas 2, 3.

CONCLUSIONES:

Del presente trabajo se puede considerar que en el grupo de pacientes pediátricos con diabetes Mellitus tipo I estudiada en ésta ocasión, se presentaron en su mayoría con antecedentes de diabetes mellitus, no así en lo que se refiere a enfermedad tiroidea.

En lo que respecta a los anticuerpos, de todos nuestros pacientes, el 7% presentaron anticuerpos microsomales positivos y en su mayoría, representando el 72% presencia de anticuerpos antitiroideos por inmunofluorescencia con lo que podemos concluir que aunque al momento del diagnóstico el paciente no presente manifestaciones de enfermedad tiroidea, durante su evolución sí presenta datos clínicos de dicha enfermedad en un 15 a 17 %, observando cierta coorrelación con alteración con alteración en las pruebas de perfil tiroideo y consecuentemente con diagnóstico de hipotiroidismo predominantemente.

Así mismo aunque la mayoría no presentaron datos de enfermedad tiroidea (46 % con bocio de los cuales principalmente el grado Oa estuvo de manifiesto), se observó relación inversa con la presencia de anticuerpos antitiroideos.

Particularizando al grupo que presentó anticuerpos microsomales positivos y negativos; en el primero, con anticuerpos antitiroideos positivos hubo presencia de bocio en el 100 %; el cual fue de grado I en mayor porcentaje a diferencia de la población en general estudiada que presenta en un 71 % el grado OA. Así también, se observa de manera contraria la presencia de manifestaciones clínicas de enfermedad tiroidea en un 66 % de pacientes con anticuerpos microsomales positivos, no así en el promedio general que es sólo en el 15 %. De éste grupo de pacientes con anticuerpos microsomales positivos en el 67 % se integró diagnóstico de enfermedad tiroidea.

En el grupo de pacientes con anticuerpos microsomales negativos, los resultados en cuanto a presencia de manifestaciones clínicas y diagnóstico de enfermedad tiroidea se presentó en un porcentaje muy bajo, siendo casi semejante la presencia de bocio; independientemente de la determinación de anticuerpos antitiroideos positivos o negativos.

Por lo tanto si consideramos que la población de pacientes diabéticos en edad pediátrica, tienen mayor predisposición al desarrollo de enfermedades autoinmunes, en éste caso de enfermedad tiroidea, que la que se observa en la población general; considerando que la presencia de anticuerpos microsomales es una determinación sensible y específica para afirmar concomitantemente la existencia de enfermedad tiroidea.

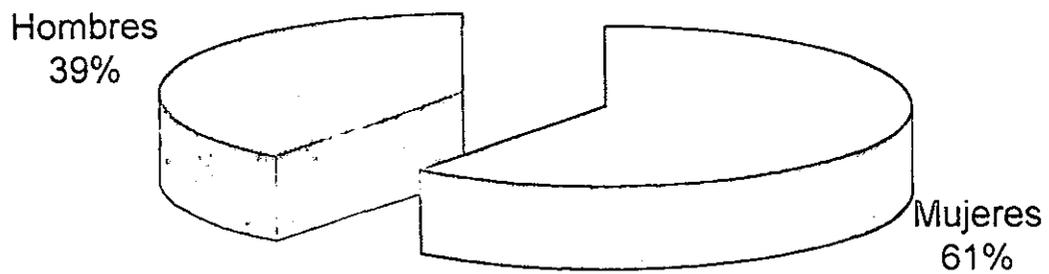
DISCUSIONES

Con la realización de éste trabajo, pudimos confirmar que en la población de pacientes diabéticos tipo I en edad pediátrica, independientemente de los antecedentes de enfermedad tiroidea, presentan características clínicas de la enfermedad no mayor al 20 %, pero por el contrario resultando positivos los anticuerpos antitiroideos en más del 70 % de los casos y los anticuerpos microsomales como se ha observado en algunos estudios preliminares, en un mínimo porcentaje.

Debemos enfatizar, que los resultados se presentan dispares al tratar de comparar el grupo de pacientes con diabetes mellitus en general, que al grupo de pacientes específicamente con anticuerpos microsomales positivos, de los cuales en su mayoría manifiestan datos clínicos, bocio y diagnóstico de enfermedad tiroidea.

Más sin embargo es importante considerar que los pacientes diabéticos en rango de edad de 9 a 13 años, es el grupo predominante y de manera muy similar de los 11 a los 13 años se presentan los pacientes con enfermedad tiroidea, esto nos hace pensar que independientemente de la susceptibilidad genética, efectivamente existe un factor ambiental que sugiere la sensibilización a autoantígenos condicionando así una respuesta inmune que podría iniciarse al mismo tiempo tanto para diabetes mellitus como para enfermedad tiroidea y que más sin embargo la mayoría no presenta datos clínicos a pesar de que se observa respuesta inmunológica con la presencia de anticuerpos y muy probablemente durante la evolución de la diabetes, puedan desarrollar enfermedad tiroidea.

PREVALENCIA DE SEXO



TIEMPO DE EVOLUCION

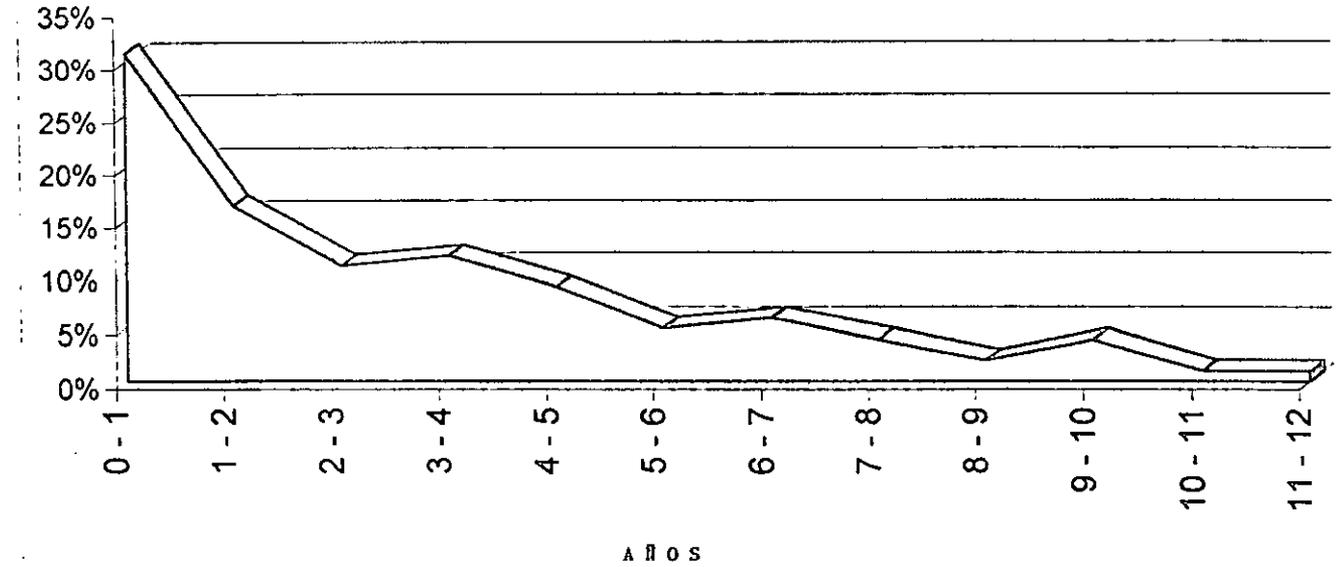
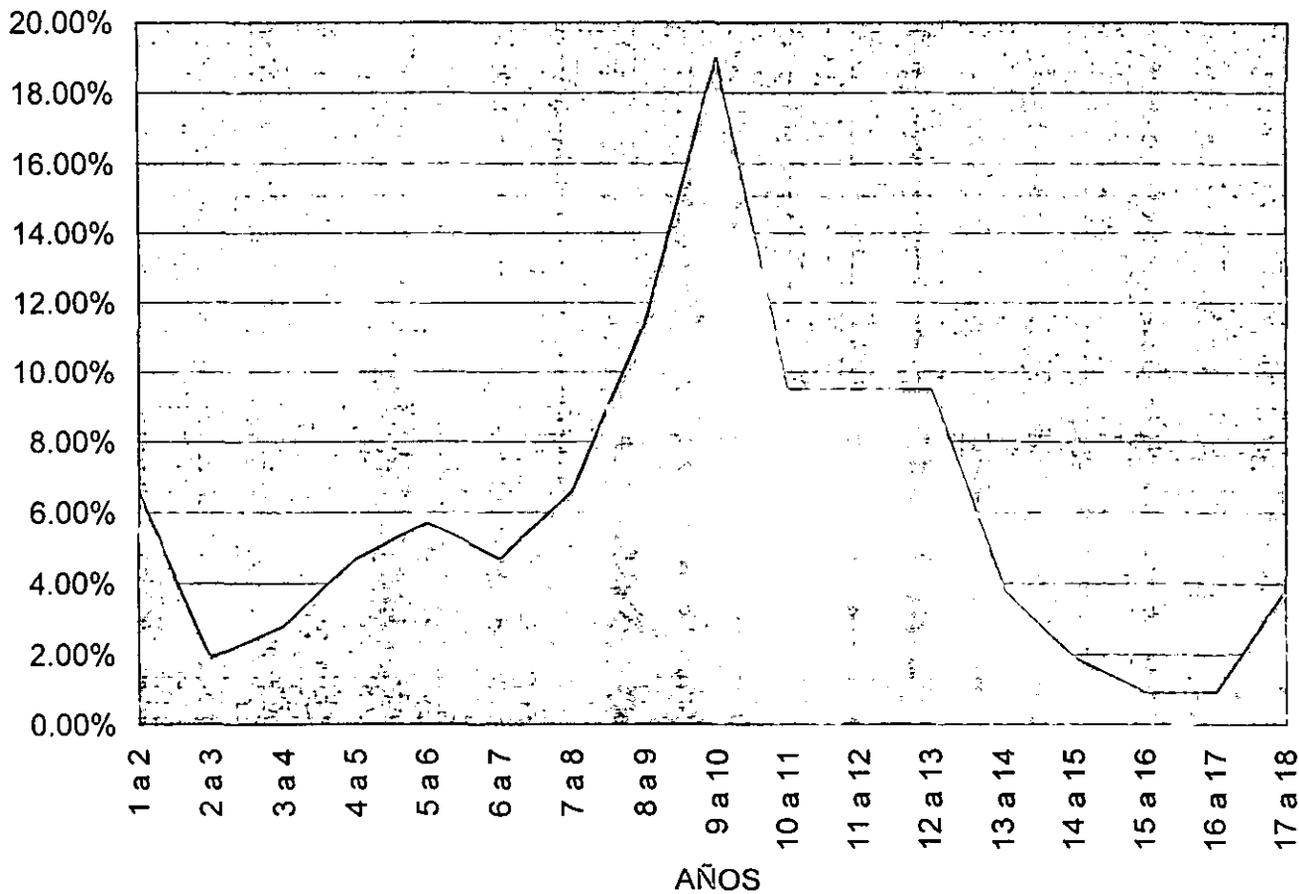


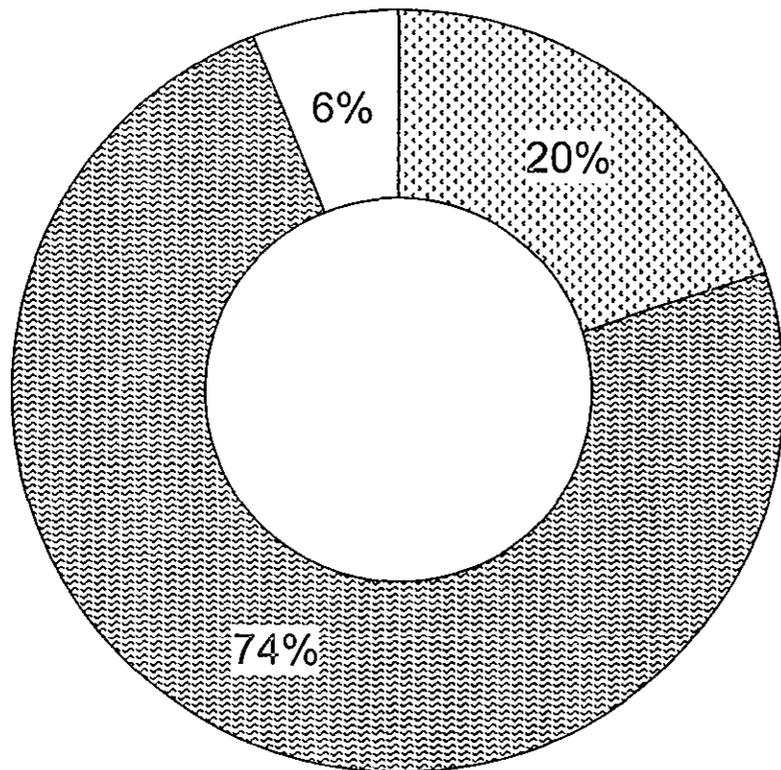
GRAFICO 2

SI

EDAD INICIAL

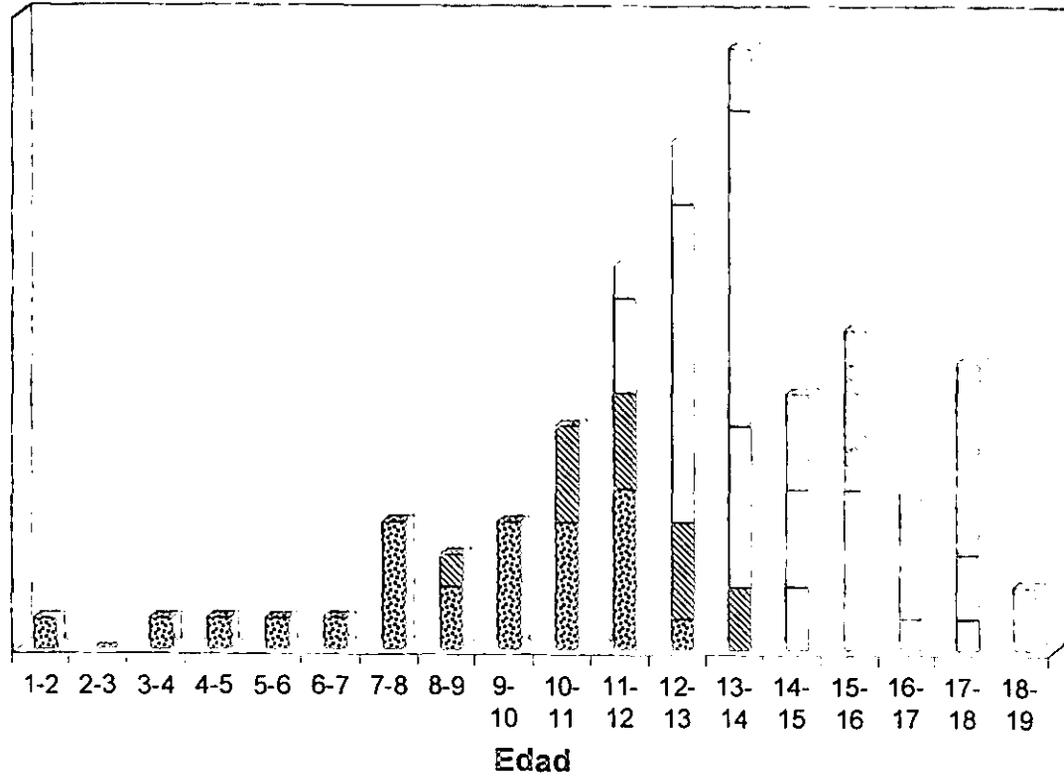


PERCENTILAS DE CRECIMIENTO



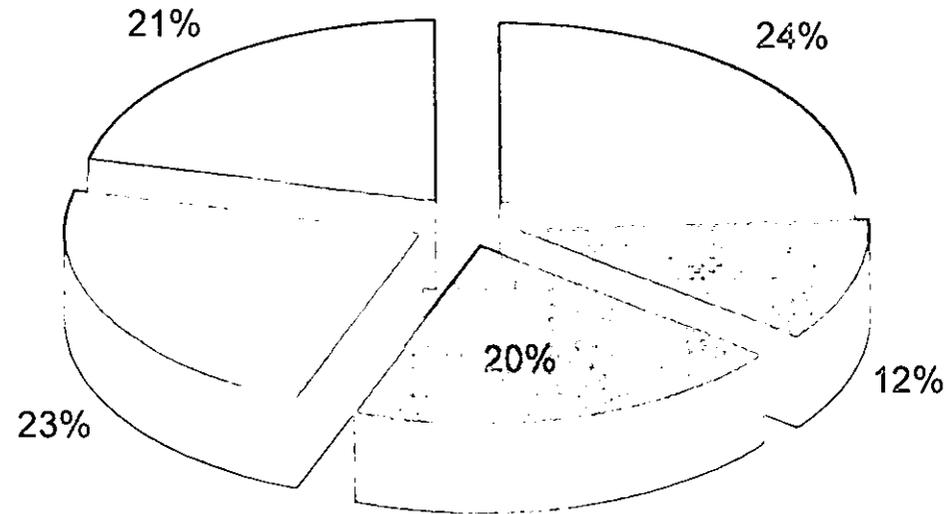
- Menor de 25
- Mayor de 25 y menor de 90
- Mayor de 90

EDAD VIS TANNER



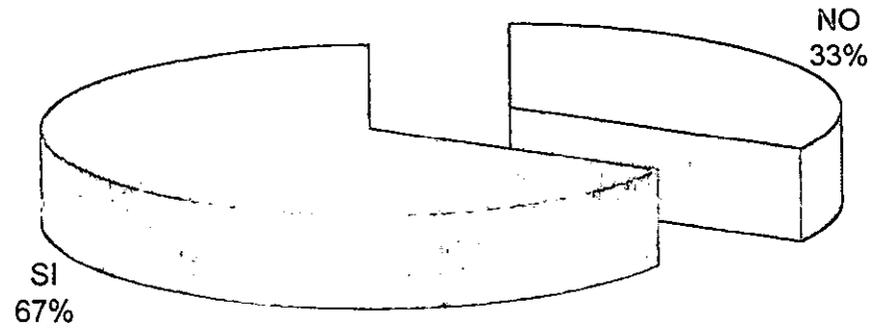
■ Tanner 1 ■ Tanner 2 □ Tanner 3 □ Tanner 4 □ Tanner 5

Incidencia de Tanner

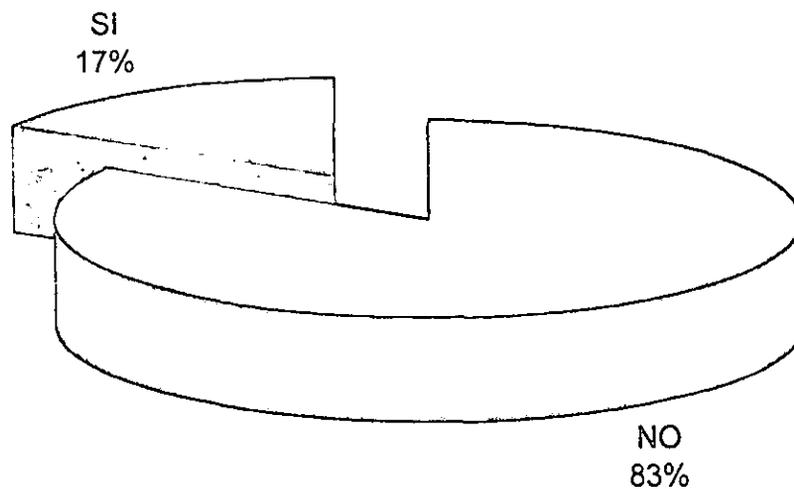


□ Tanner 1 □ Tanner 2 □ Tanner 3 □ Tanner 4 □ Tanner 5

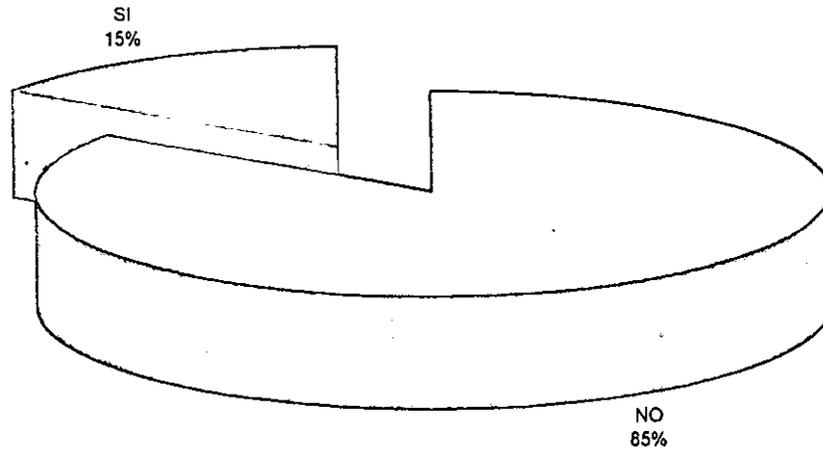
ANTECEDENTES DE DM



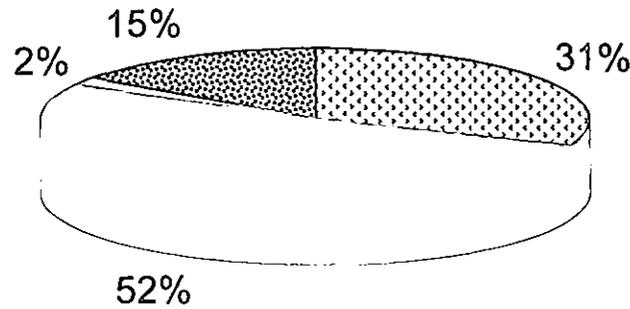
ANTECEDENTES DE ENFERMEDAD TIROIDEA



Cuadro clinico de Enfermedad Tiroidea



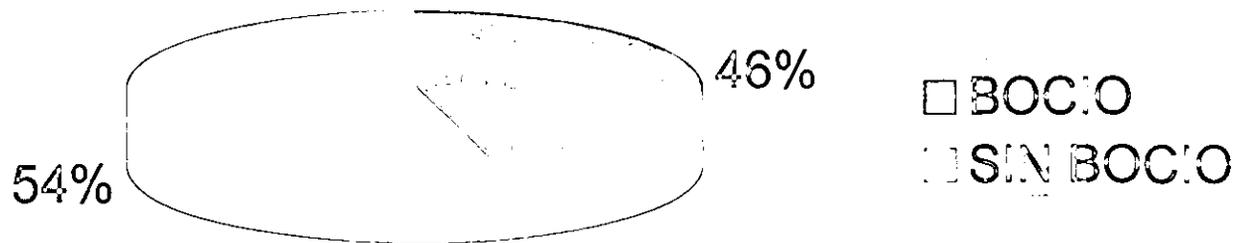
ANTECEDENTES DE DM Y ENFERMEDAD TIROIDEA



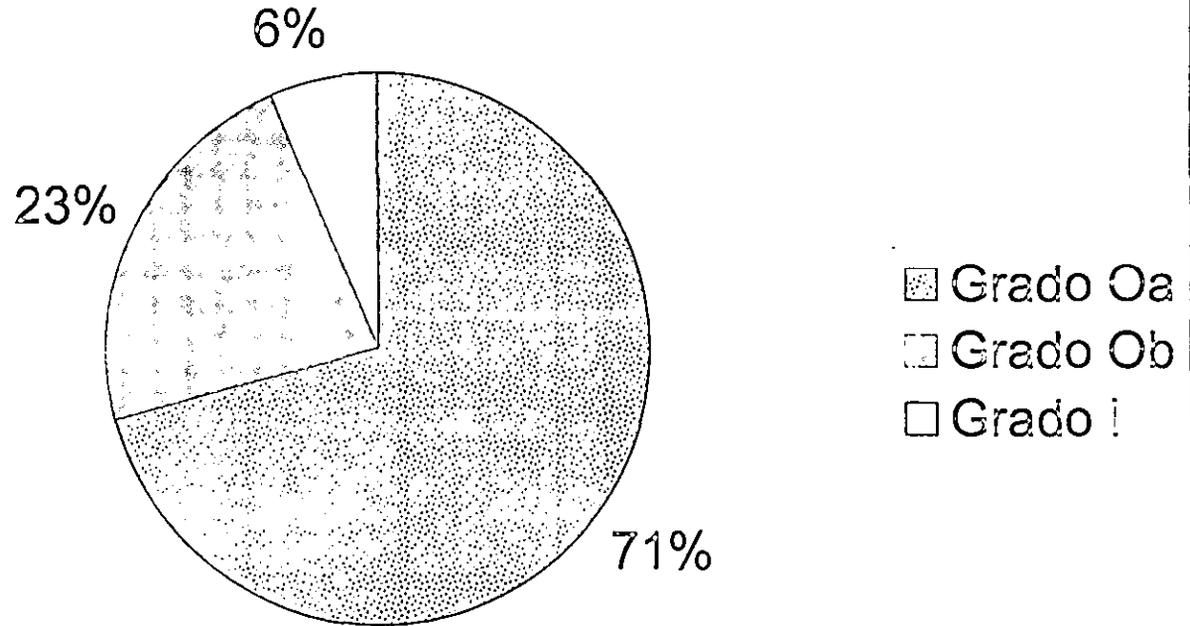
- Ningun antecedente
- De DM sin enfermedad tiroidea
- De enfermedad tiroidea sin DM
- De enfermedad tiroidea y DM

GRAFICO 10

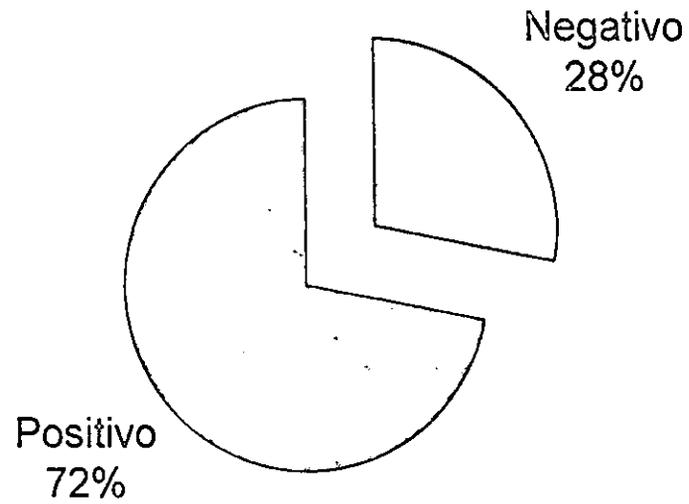
PRESENCIA DE BOCIO



GRADO DE BOCIO



Anticuerpos fluorescentes



GRUPO DE PACIENTES CON ANTICUERPOS MICROSOMALES POSITIVOS

TABLA 1

EDAD	SEXO	EVOLUCIÓN ANTEC. TIROIDEOS		MANIFESTACIONES CLINICAS	BOCIO	PRUEBAS TIROIDEAS	AC. MICROSOMALES	AC. ANTITIROIDEOS
11a	F	8m	NO	Piel y cabello seco	Grado I	Normales	Positivos	Positivos
8a	F	Recién Dx	NO	NO	Grado I	Normales	Positivos	Positivos
12a	F	5a	NO	Estreñimiento	Grado Ob	T4 baja TSH alta	Positivos	Positivos
15a	M	4a	?	NO	Grado Oa	Normales	Positivos	Positivos
16a	M	7m	SI	Piel y cabello seco, estreñ.	Grado I	T3,T4 altas, TSH baja	Positivos	Positivos
11a	F	1a	NO	Estreñimiento	Grado Ob	T3,T4 altas, TSH baja	Positivos	Positivos

TABLA 2

PACIENTES CON ANTICUERPOS MICROSOMALES NEGATIVOS Y ANTITIROIDEOS POSITIVOS.

	SI	NO
AC ANTITIROIDEOS	100 %	---
MANIF. ENF. TIROIDEA	6 %	94 %
DIAGNÓSTICO	12 %	88%
BOCIO	42 %	58 %

TABLA 3

PACIENTES CON ANTICUERPOS MICROSOMALES NEGATIVOS Y ANTITIROIDEOS NEGATIVOS

	SI	NO
AC. ANTITIROIDEOS	---	100 %
MANIF. ENF. TIROIDEA	29 %	81 %
DIAGNÓSTICO	16 %	84 %
BOCIO	48 %	52 %

ANEXO 1

**HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGIA
PROTOCOLO DIABETES Y ENFERMEDADES AUTOINMUNES**

HOJA RECOLECCION DE DATOS.

Nombre:

Registro:

Fecha Nacimiento:

Edad:

Sexo:

Dirección:

Teléfono:

Tutor:

Peso:

Talla:

TA:

DIABETES

Fecha Dx DMID:

Años evolución:

Antecedentes diabéticos:

No. hermanos y edades:

Dosis insulina:

Glucemia capilar:

Glucemia:

HbA1c:

Microalbuminuria:

Crece en percentila:

TIROIDES

Antecedentes familiares:

Datos clínicos distiroidismo:

¿Tiene bocio?

Grado:

Gammagrama:

USG tiroides:

BAAF:

Perfil tiroideo:

Anticuerpos microsomales:

Otros estudios hormonales:

Llenar por el investigador:

P. tiroideo

Ac's microsomales

Suero autoanticuerpos

Suero testigo

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

ANEXO 2

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ" DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGIA

CARTA DE AUTORIZACIÓN

Estoy enterado de que mi hijo (a) _____ padece de diabetes mellitus insulino dependiente y se me ha explicado en forma clara y verbal en que consiste dicha enfermedad.

El médico tratante me ha informado que una proporción de enfermos diabéticos también pueden tener una enfermedades autoinmunes, solicitándome ingrese a un protocolo de estudio en el que se realizarán diversas pruebas de laboratorio con el fin de detectar dicha asociación. Se me han explicado ampliamente los procedimientos que se realizarán, así como los beneficios, consecuencias y posibles riesgos; con garantía de recibir respuestas a preguntas y aclaraciones en cualquier momento.

Estoy de acuerdo en permitir la extracción de 3 ml de sangre a mi hijo (a) para realizar un perfil tiroideo y anticuerpos microsomales tiroides.

Es de mi conocimiento que seré libre de retirar a mi hijo (a) de esta investigación en el momento que lo desee, sin que esto afecte o le sea negado la atención médica necesaria para su tratamiento en esta Institución.

ACEPTO (PADRE O TUTOR)

TESTIGO

Nombre y firma

Nombre y firma

TESTIGO

Nombre y firma

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Flores, Diabetes Mellitus, Endocrinologia, 1992, 3ª edición; 487-562.
- 2.- Thorsby E, Undlien D. The HLA associated predisposition to type 1 diabetes and other autoimmune diseases. J Pediatr. Endocrinol. Metab. 1996; 9 : 75-88.
- 3.- Baker JR. , Jr. MD. Autoimmune endocrine disease. JAMA 1997; 278: 1931-1937.
- 4.- Presotto F, Betterle C. Insulin-dependent diabetes mellitus: A constellation of autoimmune diseases. J Pediatr Endocrinol Metab. 1997; 10: 455-469.
- 5.- Lorini R, Scaramuzza A, Vitali L i cols. Clinical aspects of Coeliac disease in children Wit insulin- dependent diabetes mellitus. J Pediatr Edocrinol metab. 1996; 9 : 101-111.
- 6.- Lorini R, Scaramuzza A, Vitali, D'Annunzio. IDDM and autoimmune thyroid disease in the pediatric age group. J Pediatr. Endocrinol. Metab. 1996; 9 : 89-93.
- 7.- Betterle C, Volpato M, Greggio AN, Presotto F. Type 2 polyglandular autoimmune disease (Schmidt's Syndrome). J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 1996; 9 : 113-123.
- 8.- McKenna MJ, Herskowitz R, Wolfsdorf JI. Screening of thyroid disease in children with IDDM. Diabetes Care 1990; 13:801-803.
- 9.- Perros P, McCrimmon RJ, Shaw G, Frier BM. Frequency of thyroid dysfunction in diabetic patients: value of annual screening. Diabetic Medicine 1995; 12:622-627.
- 10.- Prina LM, Webber G, Meschi F y col . Prevalence of thyroid autoantibodies and thyroid autoimmune disease in diabetic children and adolescents. Diabetes Care 1994; 17:782-3.
- 11.- The expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 1997; 20: 1183-1195.