



Caso clínico

Diabetes mellitus secundaria a anticuerpos en contra del receptor a insulina (Presentación de un caso)

Alma Vergara López,* Miguel Angel Guillén González,* Blanca Perla Quintero Castillo,* Herlindo Valdéz Salazar,*
Genaro Romero Valderrábano*

* Servicio de Endocrinología, CMN.
"20 de Noviembre" ISSSTE, México,
D.F.

Correspondencia:
Alma Vergara López
CMN 20 de Noviembre, Félix Cuevas
540, Col. Del Valle, Del. Benito Juárez,
C.P. 03100, Teléfono 52 00 03

Fecha de recepción: 17-Abril-2001
Fecha de aceptación: 23-Abril-2001

Resumen

Paciente femenino de 64 años de edad, sin obesidad y sin enfermedad inmunológica previa, fue diagnosticada como diabetes mellitus secundaria a anticuerpos en contra del receptor a la insulina. Inicia su padecimiento 8 años antes, en que se diagnosticó diabetes mellitus por cifras mayores de 11 mmol/L y síntomas clásicos, fue tratada con sulfonilureas. Un año después por descontrol, es catalogada como falla primaria a las sulfonilureas. Tratada con mezcla de Metformina y Glibenclamida por un año, sin mejoría. Un año después se cataloga como requiriente de insulina y es tratada a pequeñas dosis por frecuentes hipoglucemias. Diez meses después por el descontrol se emplea insulina rápida e intermedia sin buenos resultados. En esta época la paciente es internada en el hospital en 4 ocasiones por presentar hipoglucemias severas. Posteriormente es internada para demostrar que se trata de una diabetes lábil, confirmándose. Pero dos meses después vuelve a internarse por presentar oscilaciones marcadas en la glucosa, se midió insulina y péptido "C", siendo éstos elevados, se solicitan anticuerpos contra insulina y el receptor a insulina, siendo positivos. Se trata con azatioprina por 6 meses, sin resultados, posteriormente se trata con pulsos de ciclofosfamida sin resultados.

Palabras clave: Autoanticuerpos contra el receptor a insulina, resistencia a la insulina, azatioprina, ciclofosfamida.

Revista de Endocrinología y Nutrición 2001;9(1)Enero-Marzo.26-29.

Abstract

A 64-year-old, non-obese, with no previous immune-disease female patient was diagnosed to diabetes mellitus secondary to antiinsulin receptor antibodies. Her illness begun 8 years ago with diabetes mellitus was diagnosed by high blood glucose concentration higher than 11 mM/L and classical symptoms. She was treated with sulfonilurea. One year later, due to lack of control, it is catalogued as primary failure to sulfonilurea. After this result, she was treated with a mixture of Metformin and Glyburide for one year without improvement. One year later, she is catalogued as insulin requiring patient and treated with small doses, due to frequent hypoglycemia. Ten months later, due to irregular control, rapid-action insulin and NPH insulin were used without positive results. During this time, the patient had four hospital incomes due to severe hypoglycemia. Afterwards she is income to hospital to demonstrate that her illness is brittle diabetes, and is confirmed. However, two months later she is income again due to marked oscillations in the glucose. This time, insulin and c-peptide were analyzed, being both antibodies high. Due to this result, antiinsulin and antibodies insulin receptor, were analyzed, both were positive. It is treated with Azathioprine for 6 months, without positive results; subsequently it is treated with Ciclophosphamide without benefit pulses.

Key words: Antiinsulin receptor antibodies, insulin resistance, azathioprine, ciclophosphamide.
Revista de Endocrinología y Nutrición 2001;9(1)Enero-Marzo.26-29.

ANTECEDENTES

La resistencia severa a la insulina se presenta en dos formas, el tipo A, es debida a la alteración de la estructura de la insulina por substitución de algún aminoácido y otra en donde la alteración genética se encuentra en las moléculas del receptor o postreceptor; esta última es más frecuente en mujeres jóvenes y se manifiesta por hiperglucemia, hiperinsulinemia, masculinización y acantosis nigricans.¹ El tipo B corresponde a pacientes que forman anticuerpos (IGG) contra la insulina o contra el receptor y se acompañan de hiperglucemia, hiperinsulinemia, y acantosis nigricans.² La diabetes mellitus secundaria a anticuerpos en contra del receptor a insulina es una enfermedad relativamente rara, inicialmente descrita por Flier, 1975,^{3,4} en la que los paciente descritos tenían en común hiperglucemia, aunque en ocasiones en periodos cortos pueden presentar hipoglucemias. Posteriormente se describieron otros pacientes con hipo e hiperglucemias.⁵⁻⁷ Algunos de estos pacientes muestra resistencia al factor de crecimiento semejante a la insulina 1 (IGF1), se manifiesta por la severa acantosis nigricans. La mayoría de los pacientes descritos tiene otra enfermedad auto-inmune, predominando el lupus eritematoso sistémico (LES). Se han llevado a cabo, estudios para determinar el mecanismo por el cual los anticuerpos inhiben la acción de la insulina y del IGF1. En un trabajo reciente; se postula que los anticuerpos policlonales,

interactúan, principalmente con la subunidad β , bloquean la unión de la insulina e impiden la activación de la subunidad β , la auto fosforilación y la fosforilación de los sustratos, además de inducir la regulación a la baja de los receptores de insulina. La resistencia a IGF1 se supone es debida a la inhibición de la auto-fosforilación y la fosforilación de los sustratos. El tratamiento está dirigido a disminuir los anticuerpos, por lo que se ha empleado la plasmaféresis seguida de pulsos de ciclofosfamida, teniendo en cuenta que tal tratamiento es transitorio a menos que se auto limite la formación de los anticuerpos.

CASO REPORTADO

Paciente femenino de 64 años de edad, sin antecedentes familiares de diabetes mellitus. Inicia su padecimiento en 1992, (Figura 1) a la edad de 56 años, en que presenta poliuria, polidipsia y polifagia, con glucemia elevada por lo que se hizo el diagnóstico de diabetes mellitus. Se inicia inmediatamente tratamiento con sulfonilurea (tolbutamida), debido al control errático, un año después, en 1993, se cambia la tolbutamida por glibenclamida y se agrega metformina, teniendo en un principio estabilidad en las cifras de glucosa, pero sin tener un control adecuado, un año después, en 1994, debido a las amplias fluctuaciones con este tratamiento, se inicia insulina humana NPH, empleando dos aplicaciones, antes del desayuno 20 UI y antes de acostarse 10 UI, seis meses después por tener persistir con descontrol, en 1995 se emplea insulina

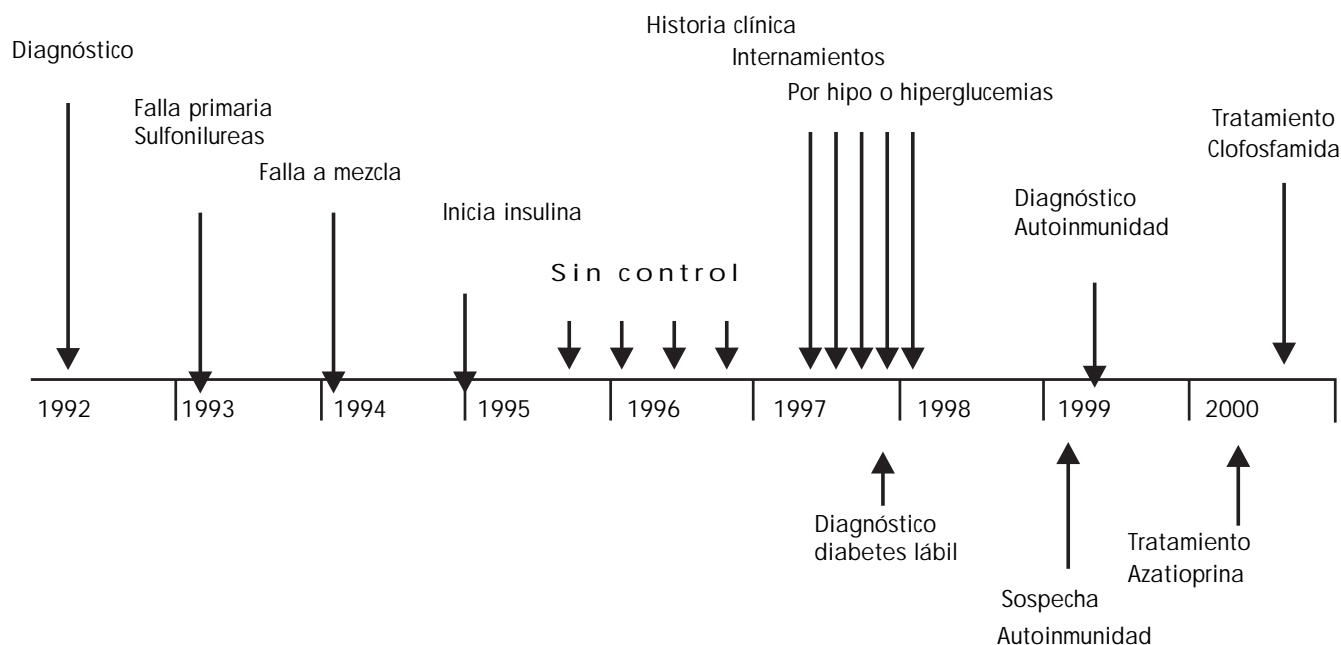


Figura 1. Esta gráfica muestra el caso en el tiempo y las intervenciones que se llevaron a cabo.

Glucemias en el ingreso del 20 - 26 de febrero de 1997

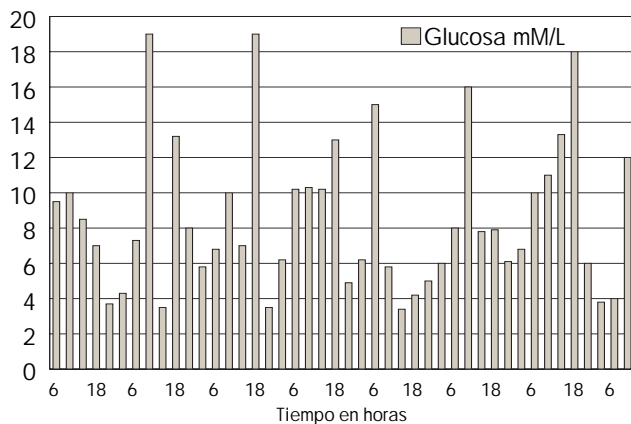


Figura 2. Se grafican los resultados de las glucemias capilares cada 6 horas en 7 días en su primer internamiento con objeto de educar al paciente, las líneas continuas gruesas marcan los valores normales, se observan las glucosas normales e hiperglucemias con dosis fija de insulina.

combinada NPH/Rápida, 20/14 antes del desayuno y 8/4 antes de la cena, en los siguientes años, entre 1996 y 1998 es internada en 4 ocasiones por presentar hiperglucemia severa, con deshidratación, pero sin cetoacidosis. En uno de los internamientos, en enero de 1997, con la misma dosis de insulina 20 UI en ayunas y 5 UI antes de acostarse se encuentran las siguientes glucemias de ayuno 5.2, 2.8, 13.1, 6.5, 17.1 y 12.3 mM/L, (*Figura 2*).

Un mes después vuelve a ingresar al Hospital por descontrol observándose, con la dosis de insulina de 20 UI en ayunas y 8 UI antes de acostarse, variaciones importantes, (*Figura 3*).

A pesar de las instrucciones sobre la dieta y la aplicación de insulina, persisten las hiper e hipoglucemias, pero sin poner en peligro su vida o dar origen a otros

Glucemia con dosis bajas de insulina 16 - 22/11/99

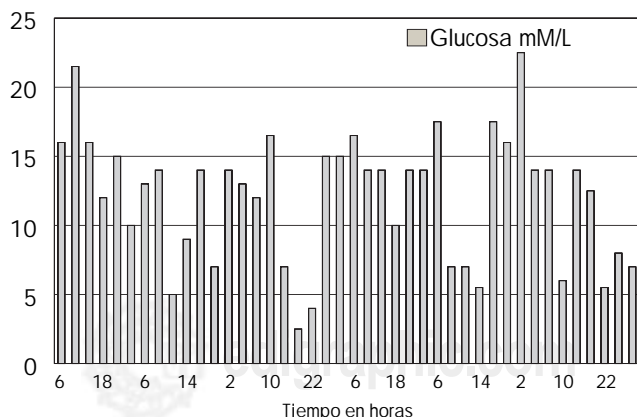


Figura 3. En su segundo internamiento, se presentan las mismas oscilaciones con 16 UI de insulina NPH.

Determinaciones en un periodo de ayuno
sin insulina 12/01/2000

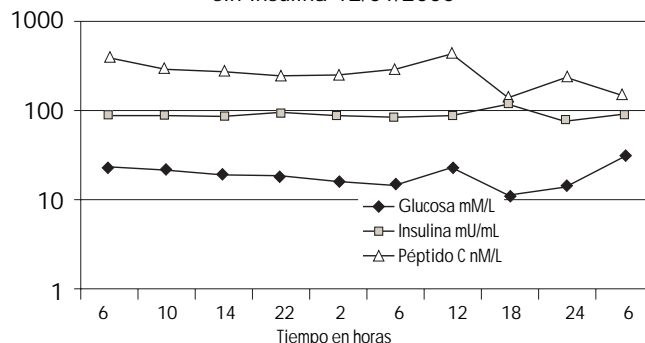


Figura 4. Con el paciente con 24 horas de haberse aplicado 20 U de insulina NPH y en ayunas se tomaron muestras cada 4 h por 24 h. Se muestran las concentraciones de glucosa, que se encuentran oscilando entre 10 y 20 mmol/L, la insulina entre 90 y 110 mU/L y el péptido "C" entre 600 y < 120 pmol/L, tomados en ayuno y sin aplicación de insulina en 24 horas.

internamientos. Y es hasta marzo de 1999, a los 63 años, en que presenta una hipoglucemia severa y a partir de este momento las hipoglucemias nocturnas son más frecuentes e intensas que le impiden conciliar el sueño. Por lo que se decide internarse para su estudio considerándola una diabetes lábil, durante su estancia persistió con grandes oscilaciones no obstante las dosis bajas de insulina. Por estas grandes variaciones, se decidió estudiar los niveles de glucosa, insulina y péptido "C" en un periodo de ayuno sin aplicación de insulina, (*Figura 4*).

Con estos resultados, se establece que la paciente tiene cifras elevadas de insulina y péptido "C", con lo que se lleva a cabo el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 inestable. Los niveles altos de péptido "C" y de insulina, implican una alta resistencia a la insulina, por lo que se sospecha de anticuerpos bloqueadores en contra del re-

Glucemias con aplicación de insulina 20/8 UI 05/06/2000

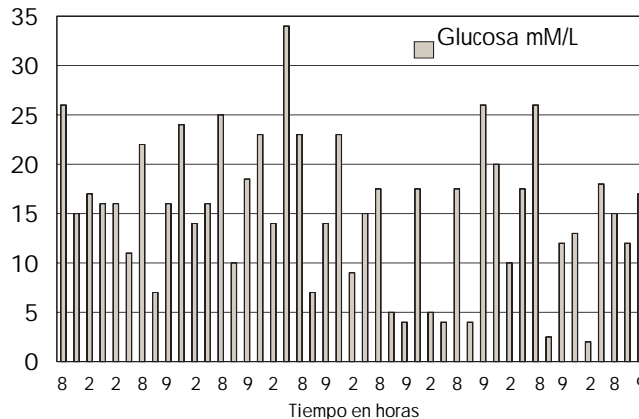


Figura 5. Esta gráfica muestra las oscilaciones de glucosa después del tratamiento con azatioprina 100 mg cada 12 horas y un mes después de pulsos de ciclofosfamida.

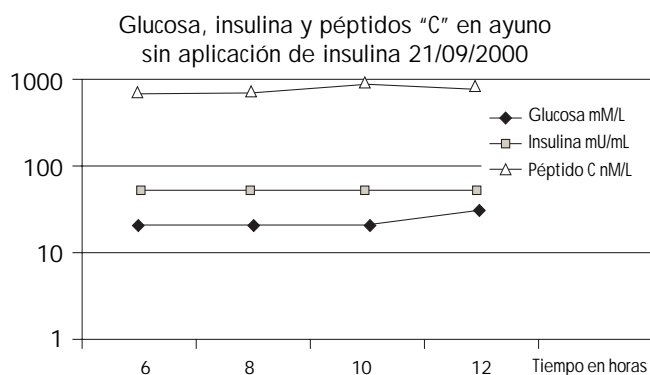


Figura 6. Muestra la persistencia de glucosa, insulina y péptido "C" elevados no obstante los tratamientos instalados, en un periodo de ayuno y sin aplicación de insulina 24 horas antes.

ceptor a insulina. Se lleva a cabo la determinación encontrándose positivos los anticuerpos contra el receptor y de insulina en 93, siendo normal < 0.5. Lo que apoya la sospecha diagnóstica de diabetes mellitus secundaria a anticuerpos bloqueadores en contra del receptor.

El 01/02/00 se inicia tratamiento con azatioprina 100 mg cada 12 horas, por espacio de 6 meses sin respuesta, ya que los niveles de glucosa permanecen altos y continúan las hipoglucemias a dosis bajas de insulina. Un mes después de iniciado el tratamiento en ayuno y sin aplicación de insulina se determinó insulina, péptido "C" y glucosa (Figura 5).

Después de 6 meses de tratamiento, por ser inefectivo se inician pulsos de 500 mg de ciclofosfamida y 500 mg de sulfato de mercaptoetano (MENZA), y se agrega ondacitron (antagonista de la serotonina). Después de 3 meses de tratamiento no se observa mejoría y una nueva determinación de glucosa, insulina y péptido "C" persisten en las mismas concentraciones, no obstante que los niveles de anticuerpos contra el receptor e insulina se han negativizado (Figura 6).

La paciente persiste con grandes oscilaciones en los niveles de glucosa (Figura 5).

COMENTARIO

Las características de los pacientes con resistencia a la insulina tipo B, son la edad, mayor de 40 años, la resistencia a la cetosis, el comportamiento como una diabetes frágil (lábil) y su alta resistencia a la insulina y desde el punto de vista del laboratorio se encuentra elevación de insulina, péptido "C" y Pro insulina. El otro síndrome auto inmune cursa con hipoglucemias frecuentes en presencia de anticuerpos antiinsulina, aun en pacientes que nunca se han aplicado insulina, en este caso no hay anticuerpos contra el receptor, los niveles de insulina son muy elevados y las hipoglucemias son frecuentemente posprandiales.¹⁰ Ante un paciente que inicia con hiperglucemia después de los

40 años y que tiene falla primaria a sulfonilureas y resistencia a la insulina con diabetes frágil debe sospecharse este trastorno en presencia de anticuerpos en contra de insulina o del receptor. El diagnóstico se basa en los niveles elevados de insulina, péptido "C" e hiper o hipoglucemias en ayuno con o sin aplicación de insulina y se corrobora con la determinación de anticuerpos contra la insulina o el receptor de insulina. También debe sospecharse en pacientes con otro tipo de auto inmunidades, predominantemente con LES. En este paciente la cantidad de anticuerpos contra el receptor se desconoce, debido a que en la técnica empleada no se diluyó el suero para saber el título de anticuerpos. Sin embargo, por la resistencia moderada que presenta, deben de ser bajos y que la mayor parte del tiempo se comportan como bloqueadores. Los tratamientos empleados en los pacientes publicados han empleado plasmaféresis para eliminar los anticuerpos circulantes, seguidos de inmunosupresores como prednisona y ciclofosfamida. En el paciente descrito los dos tratamientos empleados no han sido efectivos. No obstante, que la formación de anticuerpos es baja y la resistencia a la insulina moderada. El peligro en estos pacientes son las hipoglucemias severas que los incapacita y los hace dependientes o los puede llevar a la muerte.

BIBLIOGRAFÍA

1. Taylor SI, Grunberg G, Marcus-Samuels B. Hypoglycemia associated with antibodies to insulin receptor. *NEJM* 1982; 307: 1422-426.
2. Khan CR, JS Flier, Bar RS, Archer JA, Gordon P, Martin NM. The syndromes of insulin resistance and acantosis: Insulin receptors disorders in man. *NEJM* 1976; 294: 739-745.
3. Flier JS, CR Khan, J Roth, RS Bar. Antibodies that impair insulin receptor binding in unusual diabetic syndrome with severe insulin resistance. *Science* 1975; 190: 63-69.
4. Flier JS, CR Khan, J Roth. Receptors, antireceptor antibodies and mechanisms of insulin resistance. *NEJM* 1979; 300: 413-419.
5. Moller DE, RE Ratner, DG Borenstein. Autoantibodies to the insulin receptor as a cause of autoimmune hypoglycemia in systemic lupus eritematosus. *Amer J Med* 1988; 84: 334-38.
6. Bruce RJ, FQ Nuttall. Auto-immune hypoglycemia. *Endocrinol Metabol Clin North Am* 1999; 98: 603-09.
7. Auclair M, Vigoroux C, Dbois-Mouthon C, et al. Antiinsulin receptor autoantibodies induce receptors to constitutively associate with insulin receptor substrate-1 and -2 and cause severe cell resistance to both insulin and insulin-like growth factor. *I* J Clin Endocrinol Metab* 1999; 44: 3197-206.
8. Koichi K, K Kamahura, Y Nishina, A Goto, et al. Successful immunosuppressive therapy in insulin resistance diabetes caused by anti-insulin receptor auto antibodies. *J Clin Endocr Metab* 1977; 44: 15-22.
9. Ericksson JW, Folewin J, Bremil T, Fredricksson C, et al. Successful treatment with plasmapheresis, cyclophosphamide and cyclosporin A in type B syndrome of insulin resistance. *Diabetes Care* 1988; 21: 1217-223.
10. Gill GV, S Lucas, LA Kent. Prevalence and characteristics of brittle diabetes in Britain. *QJM* 1996; 89: 839-34.