

REPORTE DE CASO

Diabetes mellitus tipo 1 en una paciente con hepatitis c durante el tratamiento con interferón alfa. Primer caso comunicado en Cuba

Type 1 diabetes mellitus in patient with hepatitis c treated with interferon á. First case in Cuba

Dr. Catalino R. Ustariz García

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

El Interferón alfa (IFN-alfa), se utiliza junto a otros antivirales en el tratamiento de la hepatitis C crónica. Se han descrito alteraciones autoinmunes durante su uso, destacándose las enfermedades del tiroides y la diabetes mellitas tipo 1 (DM 1), entre otras. Se presenta el caso de una paciente con hepatitis C crónica que a los 6 meses de tratamiento con IFN-alfa y Ribavirina, manifestó síntomas graves de coma, cetoacidosis metabólica, hiperglucemia y deshidratación. Se diagnosticó el inicio de una DM 1 secundaria a la administración del IFN-alfa. No tenía antecedentes personales o familiares de factores genéticos predisponentes para el desarrollo de ésta enfermedad. Fue tratada en una Unidad de Urgencias Medicas, donde recibió medicamentos para el control de sus manifestaciones. Se suspendió la administración de IFN-alfa y se mantiene con tratamiento ambulatorio, aplicándose la insulina en dosis fraccionada, ajustada a los valores de glucemia.

Palabras clave: Hepatitis C. Interferón-alfa. Diabetes mellitus 1.

ABSTRACT

Interferon a (IFN-a), is used together with other antivirals in the treatment of chronic hepatitis C. Autoimmune disorders have been described during its use, particularly thyroid diseases and type 1 diabetes mellitus (DM1), among others. We report the case of a patient with chronic hepatitis C, showing severe symptoms of coma, metabolic ketoacidosis, hyperglycemia and dehydration after 6 months of treatment with IFN-a and ribavirin. The beginning of a secondary DM 1 at the administration of IFN-a was diagnosed. There was no personal or family history of genetic factors predisposing to the development of this disease. The patient was treated in an Emergency Medical Unit (MEU) where medication to control its manifestations was received. Administration of IFN-a was suspended and the ambulatory treatment is maintained, applying insulin in fractional doses adjusted to blood glucose values .

Key words: *hepatitis C, Interferon a (IFN-a), type 1 diabetes mellitus.*

INTRODUCCIÓN

Los Interferones (IFN), son glucoproteínas con diferentes efectos biológicos: actividad antiviral, antiproliferativa e inmunomoduladora.¹ El Interferón alfa (IFN-alfa), se utiliza en el tratamiento de las hepatitis B y C, entre otras enfermedades.² Durante su uso se han descrito alteraciones autoinmunes, destacándose las enfermedades del tiroides, la diabetes mellitus tipo 1 (DM 1), el lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoidea, entre otras.^{3, 4} En el caso de la DM 1, se reporta que el IFN-alfa produce un aumento de la respuesta inmune contra los antígenos de las células beta de los islotes pancreáticos, que ocasiona su destrucción y la consiguiente disminución en la producción de insulina. Se ha señalado que para el desarrollo de esta enfermedad son necesarias la predisposición genética y la influencia de factores ambientales.⁵⁻¹⁰ En este artículo se presenta el caso de una paciente con hepatitis C crónica, que desarrolló una DM a los 6 meses de recibir tratamiento con IFN-alfa.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente de 42 años de edad, blanca, y sexo femenino, con antecedentes de padecer de Angioedema Hereditario, con manifestaciones clínicas desde pequeña, por lo que ocasionalmente había recibido transfusiones de plasma fresco. En el año 2002 se le diagnosticó una hepatitis C crónica y el año 2011 comenzó tratamiento con Interferon alfa 2b recombinante (3 millones de unidades, 3 veces por semana) por vía intramuscular, y Ribavirina (1000 mg por día) por vía oral, presentando manifestaciones secundarias al IFN-alfa, que solo requerían tratamiento sintomático. A los 6 meses de indicado este tratamiento presentó dolor abdominal difuso de poca intensidad que fue considerado por la paciente debido al angioedema, por lo que utilizó

medicación sintomática, pero el dolor se incrementó progresivamente. A estos síntomas se añadió poliuria y polidipsia, que aumentaron, y pasados 5 días con estas manifestaciones, se añadió obnubilación, toma de la conciencia e intranquilidad, y posteriormente toma del estado general y síntomas de deshidratación severa. Es llevada por sus familiares a un Servicio de Urgencias Médicas Hospitalaria, donde llegó en estado grave, comatosa, intranquila, deshidratada, polipnéica, taquicárdica y deshidratación severa. Se le diagnosticó hiperglucemia y acidosis metabólica, al detectarse valores elevados de glucemia (27 mmol/L), pH 7,019, pO₂ 135 mm Hg, PCO₂ 7,5 mm Hg, Na 131,1 mmol/L y Cl 113,9 mmol/L. Se le hicieron estudios evolutivos entre ellos Glucemia, Ionograma y Gasometría. Fue ingresada en la sala de Terapia Polivalente, posteriormente en la Sala de Medicina, y fue dada de alta a los 10 días de su ingreso, con tratamiento ambulatorio con insulina. Es atendida en consulta externa por especialistas de Endocrinología, que han ajustado las dosis de insulina de acuerdo a su evolución clínica y valores de glucemia. No ha recibido nuevamente tratamiento con IFN-alfa y además se atiende en consulta externa de Gastroenterología, y de Inmunología, con una evolución satisfactoria.

DISCUSIÓN

El IFN-alfa, se emplea junto a otros antivirales en el tratamiento de la hepatitis C crónica.² Se han descrito alteraciones autoinmunes secundarias al uso del IFN-alfa por la acción que ejerce sobre diferentes células y órganos, siendo el tiroides la principal célula diana autoinmunitaria asociada a su administración.⁴ La DM 1, es el resultado de un proceso autoinmune, su comienzo se caracteriza por la infiltración de los islotes pancreáticos por linfocitos y monocitos, así como por la hiperexpresión de los antígenos HLA del Complejo Principal de Histocompatibilidad.¹¹ También, se conoce que el IFN-alfa tiene una propiedad inmunomoduladora, que puede incrementar la resistencia a la insulina e inducir hiperglucemia.¹² El IFN-alfa podría ser un factor inductor de la respuesta inmune celular de tipo Th-1, que contribuiría al desarrollo de la DM 1, por activación de los linfocitos T CD 4 y destrucción de las células beta pancreáticas segregando interleucina 2 (IL-2), interferon gamma (IFN-gamma), y factor beta de necrosis tumoral (factor beta NT).¹² El tratamiento con IFN-alfa, amplificaría el fenómeno de destrucción autoinmune de estas células beta, con el incremento de una agresión inmunológica, produciéndose valores elevados de anticuerpos antiinsulina, los que se suman a otros marcadores de la inmunidad pancreática.⁶ Los principales marcadores pancreáticos autoinmunitarios descritos son los anticuerpos antiinsulina (IA, IA 2), los anticélulas de los islotes pancreáticos (ICA), y antigitamato descarboxilasa ácida (GAD), así como los antígenos HLA DR B1 y DQ B1, todos marcadores predisponentes de la DM-1.¹³⁻¹⁵ Sin embargo, por otra parte, algunas publicaciones indican el efecto beneficioso del IFN-alfa en el metabolismo de la glucosa, como una forma de destacar resultados contradictorios.¹⁶ Se plantea, además, que el IFN-alfa por su actividad inmunomoduladora, puede incrementar la resistencia a la insulina e inducir hiperglucemia.^{12,17-19} A pesar de los estudios realizados, el proceso exacto que provoca el desarrollo de la DM 1 en pacientes con hepatitis viral tratados con IFN-alfa no ha sido esclarecido completamente.²⁰ También, se ha descrito el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2 como complicación del

tratamiento con IFN-alfa.²¹ Se ha sugerido, que en los pacientes con predisposición conocida a padecer DM 1 (insulino dependiente), el IFN-alfa debe ser administrado con precaución.¹⁹ En la literatura revisada se propone la realización de complementarios, para la evaluación de autoinmunidad pancreática, previos al inicio del tratamiento con IFN-alfa, para identificar los pacientes con riesgo elevado de desarrollar DM 1, además hacer seguimiento evolutivo de los valores de glucemia fundamentalmente durante los tres primeros meses del tratamiento.⁵ El primer caso de DM-1 asociado a la administración de IFN-alfa se describió en el año 1992.²² La prevalencia de la DM 1 de nueva aparición durante el tratamiento con IFN-alfa en pacientes con infección por el virus de la hepatitis C, es muy bajo, variando entre 0,1 y 0,7.²³ Hasta el año 2003 se habían reportado en la literatura solo 31 casos.²⁴ Estudios recientes han demostrado una relación entre la infección por el virus de la hepatitis C (VHC), y la diabetes mellitus, indicando que la diabetes pudiera representar otra manifestación extrahepática de esta infección.^{19,25} Se ha señalado que la DM 1 es una enfermedad causada por factores genéticos y ambientales, incluyendo las infecciones virales, tales como los rotavirus, enterovirus, rubeola, parotiditis, parvovirus, citomegalovirus y Epstein Barr, entre otros. Se plantean como probables mecanismos: la lisis celular, la activación de las células T autoreactivas, la disminución de las células T reguladoras y el mimetismo celular.²⁶ Por todo lo señalado anteriormente, se comprueba que la DM 1 es una enfermedad muy compleja, desencadenada por mecanismos diversos. Hasta donde hemos podido revisar, no hemos encontrado casos similares reportados en nuestro país. Por las alteraciones inmunes señaladas en la literatura por el uso del IFN-alfa, entre ellas el inicio de una DM 1, se plantea este mecanismo para explicarnos su inicio en está paciente. Dada la frecuente utilización del IFN-alfa, en el tratamiento de diferentes enfermedades y sus posibles complicaciones, que aunque no son frecuentes pueden ser muy graves, hemos considerado oportuno hacer la presentación de este caso debido al escaso número de publicaciones referidas a este tema.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vinagre I, Rigla M, Torres X, Enriquez J, Corcoy R. Aparición de diabetes mellitus tipo 1 durante el tratamiento con interferón alfa: dos casos clínicos. *Endocrinol Nutr* 2010; 57(8):393-5.
2. Mofredj A, Howaizi M, Grasset D, Licht H, Loison S, Devergie B, Demontis R, Cadranel JF. Diabetes mellitus during interferon therapy for chronic viral hepatitis. *Dig Dis Sci* 2002; 47(7): 1649-54.
3. Yuan-Yuan L, Bing-Yin S, Hui G. Abrupt onset of type 1 diabetes mellitus during recombinant interferon-alpha 2b therapy in a patient with chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2008 August 7; 14(29):4713-5.
4. Piquer S, Hernandez C, Enriquez J, Ross A, Esteban JI, Genesca J, Bonifacio E, Puig-Domingo M, Simo R. Islet cells and Thyroid antibody prevalence in patients with hepatitis C virus infection: effect of treatment with interferon. *J Lab Clin Med* 2001; 137(1): 38-42.

5. Bottazzo GF, Dean BM, Mc Nally GM, Mc Kay EH, Swift PGF, Gamble DR. In situ characterisation of autoimmune phenomena and expression of HLA molecules in the pancreas in diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1985 Aug; 313(6): 353-60.
6. Betterle C, Fabris P, Zanchetta R, Pedini B, Tositti G, Bosi E, et al. Autoimmunity against pancreatic islets and other tissues before and after interferon-alpha therapy in patients with hepatitis C virus chronic infection. *Diabetes Care* 2000, 23(8): 1177-81.
7. Seifarth C, Benninger J, Bohm BO, Wiest-Ladenburger U, Hahn EG, Hensen J. Augmentation of the immune response to islet cell antigens with development of diabetes mellitus caused by interferon-alpha therapy in chronic hepatitis C. *Z Gastroenterol* 1999 Mar; 37(3):235-9.
8. Fabris P, Betterle C, Greggio NA, Zanchetta R, Bosi E, Biasin MR, et al. Insulin-dependent diabetes mellitus during alpha-interferon therapy for chronic viral hepatitis. *J Hepatol* 1998 Mar; 28(3):514-7.
9. Eibl N, Gschwantier M, Ferenci P, Eibl MM, Weiss W, Schernthaner G. Development of insulin-dependent diabetes mellitus in a patient with chronic hepatitis C during therapy with interferon-alpha. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001 Mar; 13(3): 295-8.
10. Atkinson Ma, Elsenbarth GS. Type 1 diabetes mellitus: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet* 2001; 358(9277): 221-9.
11. Foulis AK, Farquharson MA, Meager A. Immunoreactive alpha-interferon on insulin-secreting beta-cells in type 1 diabetes mellitus. *Lancet* 1987; 2(8573): 1423-7.
12. Koivisto VA, Peklonen R, Cantal K. Effect of interferon on glucosa tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes* 1989; 38(5): 641-7.
13. Shiba T, Morino Y, Tagawa K, Fujino H, Unuma T: Onset of diabetes with high titer anti-GAD antibody after INF therapy for chronic hepatitis. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 30(3):237-41.
14. Fattovich G, Betterle C, Brollo L. Autoantibodies during alpha-IFN therapy for chronic hepatitis B. *J Med Virol* 1991;34(2): 132-5.
15. Todd JA, Bell JI, Mc Devitt HO. HLA-DQB gene contributes to susceptibility and resistance to insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature* 1987; 329:599-604.
16. Konrad T, Vicini P, Zeuzem S, Toffolo G, Briem D, Lormann J, et al. Interferon-alpha improves glucose tolerance in diabetic and non-diabetic patients with HCV-induced liver disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999; 107(6): 343-9.
17. Imano E, Kanda T, Ishigami Y. Interferon incidences insulin resistance in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1998; 28: 189-93.

18. Gray H, Wreighit T, Stratton I M, Alexander G J, Turner R C, O Rahilly S. High prevalence of hepatitis C infection in Afro- Caribbean patients type 2 diabetes and normal function tests. *Diabet Med* 1993; 12: 244-9.
19. Everhart J A. Confluences of epidemics. Does hepatitis C cause type 2 diabetes. *Hepatology* 2001, 33: 762-3
20. Soultati AS, Dourakis SP, Alexopoulou A, Deutsch M, Archimandritis AJ. Simultaneous development of diabetic ketoacidosis and hashitoxicosis in a patient treatment with pegylated interferon-alpha for chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2007; 13(8): 1292-4.
21. Chedin P, Cahen-Varsaux J, Boyer N. Non-insulin-dependent diabetes mellitus developing during interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C. *Ann Internal Med* 1996 Sep; 125(6): 521.
22. Fabris P, Betterle C, Floreani A, Gregio NA, De Lazzari F, Naccarato R, et al. Development of type 1 diabetes mellitus during interferon alfa therapy for chronic HCV hepatitis. *Lancet* 1992 Aug ; 340(8818): 548.
23. Recasens M, Aguilera E, Ampurdanes S, Sanchez Tapias JM, Simó O, Casamitjana R, et al. Abrupt onset of diabetes during interferon alpha therapy in patients with chronic hepatitis C. *Diabetes Med* 2001 Sept; 18(9): 764-7.
24. Betterle P, Floreani A, Tisitti G, Vergani D, de Llala F, Betterle C. Review article: Type 1 diabetes mellitus in patients with chronic hepatitis C before interferon therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18(6): 549-58.
25. Masan AL, Lam JV, Hoang N. Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1999; 29:329-33.
26. Van der Werf N, Kroese FG, Rozing J. Viral infections as potential triggers of type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2007; 23: 169-83.

Recibido: 9 de octubre de 2012.

Aprobado: 20 de noviembre de 2012.

Dr. Catalino R Ustariz García. Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba. E mail: custariz@hemato.sld.cu