

## LA IMPORTANCIA DE CONTRIBUIR AL DIAGNÓSTICO EN ENFERMEDADES COMPLEJAS

### THE IMPORTANCE OF CONTRIBUTING TO THE DIAGNOSIS IN COMPLEX DISEASES

La diabetes es un síndrome heterogéneo en el cual coexisten variadas expresiones patogénicas y fenotípicas que tienen como característica común un estado de hiperglucemia crónico. Clásicamente se han descrito dos subtipos etiológicos principales: la diabetes mellitus tipo 1 (DM1), caracterizada por la destrucción autoinmune de las células  $\beta$  y la consecuente insulinodeficiencia, y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), asociada a insulinorresistencia y a una deficiencia secretoria relativa de insulina. En la actualidad se reconoce que esta subdivisión es una sobresimplificación grosera y que describe de modo muy escaso los mecanismos patogénicos y sus manifestaciones clínicas, y cómo pueden modificarse por factores genéticos y ambientales.

La clasificación de la diabetes se basó, primero, en la edad de comienzo, junto con la presencia de obesidad y síndrome metabólico o insulinodeficiencia y autoanticuerpos. La historia familiar es otro elemento importante para ayudar al diagnóstico. Sin embargo, ninguno de esos criterios permite la diferenciación absoluta. La clasificación puede resultar particularmente difícil en los adultos entre los 20 y los 50 años, en los que no sólo ocurren DM1 y DM2, sino también diabetes MODY (del acrónimo en inglés, *Maturity Onset Diabetes of the Young*) o formas secundarias de diabetes.

Si bien la obesidad y el síndrome metabólico han sido típicamente utilizados para el diagnóstico de DM2, en la actualidad son muy frecuentes en el mundo tanto en la población adulta como en los niños que desarrollan DM1. De este modo, más que confirmar la DM2, el valor diagnóstico de estos criterios radica, sobre todo, en su ausencia: los pacientes que no tienen sobrepeso y no presentan características del síndrome metabólico

no tendrían DM2 y deberían considerarse otros tipos de diagnóstico<sup>1</sup>.

Más aún, los pacientes con DM1 de comienzo en la adultez, por lo general, tienen función residual de célula  $\beta$  al momento del diagnóstico, lo que hace que la presentación clínica inicial sea similar a la DM2. Adicionalmente existe un subgrupo de pacientes con diagnóstico de DM2 que presenta marcadores de autoinmunidad pancreática, y que introduce el nombre de LADA (por sus siglas en inglés, *Latent Autoimmune Diabetes in Adults*). Hasta la fecha, aún se discute si LADA representa un subtipo de diabetes propio o es meramente un estadio en el proceso del desarrollo de la DM1 en los adultos<sup>2</sup>.

La presencia de uno o más autoanticuerpos contra el islote (GADA 65, IA2A, AAI y ZnT8) confirma el diagnóstico de DM1. Se ha demostrado que la presencia de anticuerpos contra GAD 65 predice la disfunción de la célula  $\beta$ , aún en personas clasificadas con DM2. La detección temprana de estos autoanticuerpos marcadores es importante para favorecer el diagnóstico precoz de las distintas formas de diabetes con componente autoinmune<sup>3</sup>.

La enfermedad celíaca (EC) es también un desorden autoinmune que, a diferencia de la diabetes en la que aún no se han identificado el/los antígenos desencadenantes, se caracteriza por el desarrollo de anticuerpos contra la proteína del gluten. La asociación diabetes-EC la describió inicialmente Walker Smith en el año 1969. La prevalencia de EC en pacientes con DM1 es entre cinco y siete veces mayor que en la población general (del 4 al 16% según las series en personas con diabetes comparado con el 0,3-1% en la población general)<sup>4</sup>.

Ambas enfermedades son desórdenes poligénicos en los cuales hay más de 30 loci descritos

asociados que contribuyen a la susceptibilidad genética. La EC puede presentarse con un amplio rango de manifestaciones gastrointestinales y extraintestinales, sin embargo, entre los pacientes diabéticos con diagnóstico de EC, entre el 60 y el 70% son asintomáticos o con síntomas mínimos<sup>5</sup>.

Existe acuerdo general acerca de la necesidad de pesquisa de la EC en los pacientes con DM1, generalmente al momento del diagnóstico y luego cada 1-2 años, según las diferentes recomendaciones<sup>6,7</sup>.

Si bien el diagnóstico definitivo de la EC se realiza mediante el estudio histopatológico en biopsias de yeyuno, los test serológicos para la detección de ciertos anticuerpos representan una alternativa útil para el diagnóstico y el seguimiento de los pacientes celíacos. La herramienta de diagnóstico más ampliamente aceptada es la determinación de anticuerpos IgA antitransglutaminasa. En los pacientes con deficiencia de IgA deberían usarse anticuerpos de clase IgG específicos para EC.

En general, la pesquisa de EC se recomienda en los niños con DM1, no obstante, algunas guías proponen extenderla a los adultos con DM1 (NICE, *British Society of Gastroenterology*, *American College of Gastroenterology*).

En esta edición, Bombicino y su grupo proponen el desarrollo de un novedoso método de inmunoensayo basado en citometría de flujo para la detección simultánea y discriminativa, en un único análisis, de dos de los principales marcadores

de autoinmunidad involucrados en la diabetes autoinmune (GADA e IA-2A) y el más prevalente en enfermedad celíaca (tTgA). En este estudio inicial, en una población de niños con diabetes y un grupo de sujetos controles, la eficacia y eficiencia del método fueron comparables a los métodos de referencia y de consenso internacional. Por su diseño, esta herramienta analítica permite la detección de autoanticuerpos de todas las clases y subclases de inmunoglobulinas, aspecto interesante para la pesquisa de EC en los pacientes con deficiencia de IgA (bastante frecuente en la población con enfermedades por autoinmunidad). Además de utilizar pequeñas muestras de sangre (muy importante en la población pediátrica), disminuir costos y tiempo operativo, y la posibilidad de incorporarlo en laboratorios de mediana/baja complejidad que posean citómetro de flujo, resultará una estrategia de enorme ayuda para el *screening* poblacional a gran escala<sup>8</sup>.

**Dra. Miriam Tonietti**

*Médica pediatra, especialista en Nutrición*

*Magíster en Diabetes*

*Hospital Infantil Dr. Ricardo Gutiérrez*

## BIBLIOGRAFÍA

1. Tuomi T, Santoro S, Caprio S, et al. The many faces of diabetes: a disease with increasing heterogeneity. *Lancet* 2014; 383: 1084-94.
2. Chiang J, Kirkman M, Laffel L, et al., on behalf of the type 1 diabetes sourcebook Authors. Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2014; 37:2034-2054.
3. Rolandsson O, Hampe S, Sharp S, et al. Autoimmunity plays a role in the onset of diabetes after 40 years of age. *Diabetologia* 2020; 63:266-277.
4. Camarca ME, Mozzillo E, Nugnes R, et al. Celiac disease in type 1 diabetes mellitus. *Ital J Pediatr* 2012; 38:10.
5. Tsouka A, Mahmud FH, Marcon MA. Celiac disease alone and associated with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 61:297-302.
6. Standards of Medical Care in Diabetes-2016: summary of revisions. *Diabetes Care* 2016; 39 (Suppl 1):S4-5.
7. Clinical Practice Consensus Guidelines. Other complications and associated conditions in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes* October 2018; 19 (Suppl 27): 275-286.
8. Bombicino S, Sabljic A, Faccinetti N, et al. Inmunoensayo multiplex para el diagnóstico simultáneo de diabetes mellitus autoinmune y enfermedad celíaca. *Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes* 2020; Vol. 54 N° 1: 3-14.