

Diabetes mellitus secundaria a enfermedad relacionada con la IgG4



Diabetes mellitus secondary to IgG4-related disease

La enfermedad relacionada con la IgG4 (ER-IgG4) es una entidad inmunomediada multisistémica que afecta preferentemente a páncreas, vesícula y vías biliares. Es una enfermedad infradiagnosticada y que requiere un alto índice de sospecha sobre todo en casos paucisintomáticos. La pancreatitis autoinmune (PAI) tipo 1 es el prototipo de afectación orgánica en la ER-IgG4. Las características clínicas típicas de la PAI-1 incluyen la ictericia obstructiva, dolor abdominal y pancreatitis aguda, aunque hasta un 15% de casos pueden tener un curso indolente¹; tiene un aspecto radiológico típico y el diagnóstico diferencial se realiza básicamente con el cáncer de páncreas. Excepcionalmente la diabetes mellitus (DM) puede ser la primera o única manifestación de PAI-1². La asociación entre la PAI-1 y el desarrollo de DM fue descrita inicialmente por Tanaka et al. en el año 2000³ y se ha descrito una prevalencia de DM del 21-70% en pacientes con PAI-1^{4,5}.

Caso clínico

Se trata de un varón de 58 años de edad, natural de Bolivia con antecedentes de DM tipo 2 de 4 años de evolución tratada con metformina en monoterapia con buen control metabólico (HbA1c < 7%) y una submaxilectomía derecha por un tumor de Küttner sin seguimiento ni estudio posterior. Fue derivado al servicio de Endocrinología por deterioro súbito del control glucémico. Al interrogatorio el paciente refería únicamente poliuria, polidipsia y pérdida de 9 kg de peso en las últimas 6 semanas, sin clínica gastrointestinal asociada. A la exploración física presentaba hipertrofia parotídea bilateral y de la glándula submandibular izquierda, así como discreto exoftalmos bilateral. La glucemia capilar en consulta era de 339 mg/dL y la HbA1c de 14%, por lo que se inició tratamiento con insulina en pauta bolo-basal. El estudio de autoinmunidad pancreática fue negativo. Se revisó el informe histopatológico de la pieza quirúrgica de submaxilectomía, el cual reportaba un infiltrado linfoplasmocítico denso, fibrosis estoriforme, una proporción de células IgG4+/IgG+ > 40% y > 10 células plasmáticas IgG4+/campo de

gran aumento. La determinación de inmunoglobulinas séricas demostró valores elevados de IgG total (1950 mg/dL, rango normal 700-1600 mg/dL) así como de la subclase IgG4 (757 mg/dL, rango normal 3-210 mg/dL). La tomografía axial computarizada (TAC) objetivó afectación multifocal del páncreas, respetando la desembocadura de los conductos pancreáticos y biliares a nivel de la cabeza pancreática (fig. 1). La tomografía por emisión de positrones (PET)-TC describió un aumento patológico de la actividad metabólica a nivel de cuerpo y cola del páncreas, con un notable engrosamiento difuso del parénquima, así como en la glándula submaxilar izquierda, próstata y ganglios axilares y mediastínicos (fig. 2, A). Una TAC de órbitas reveló aumento de tamaño (seudotumor) de ambas glándulas lagrimales. Los niveles de quimotripsina y elastasa fecal fueron normales, por lo que se descartó afectación del páncreas exocrino. Se estableció el diagnóstico de PAI-1 y por tanto de ER-IgG4. Se inició terapia combinada con prednisona (0,6 mg/kg de peso corporal con reducción gradual y progresiva de la dosis) junto con 2 dosis de rituximab (1000 mg, separadas 2 semanas entre sí). La hiperglucemia remitió paulatinamente, lo que permitió sustituir la insulina rápida por metformina y disminuir la insulina basal, manteniendo buen control glucémico (HbA1c de control 5,6%). Cuatro meses después de iniciado el tratamiento, la IgG4 sérica disminuyó a 248 mg/dL y el FDG-PET de control demostró una respuesta metabólica completa en la glándula submaxilar izquierda, adenopatías axilares/mediastínicas y cola/cuerpo del páncreas (fig. 2, B). Otros órganos frecuentemente afectados por la ER-IgG4, como pulmones, riñones y retroperitoneo, se mostraron indemnes en el estudio inicial y de seguimiento mediante PET-TC.

Aunque la evidencia es limitada (4 casos de PAI-1 con biopsia pancreática), se conoce que la DM asociada a PAI-1 es producida por la disminución de la masa de células beta y la supresión de su función por citocinas presentes en el microambiente pancreático⁶, además de una disminución neta de la secreción de insulina. No se ha observado correlación entre los niveles séricos de IgG4 y el desarrollo de DM en pacientes con PAI-1⁷. La corticoterapia induce una mejoría del control glucémico en pacientes con DM secundaria a PAI-1, fundamentalmente debido a un aumento de la secreción endógena de insulina⁸, y es más probable en aquellos casos en que la DM es diagnosticada concurrentemente con la PAI-1⁹ en comparación con los casos con DM preexistente, y también guarda relación con el grado de atrofia

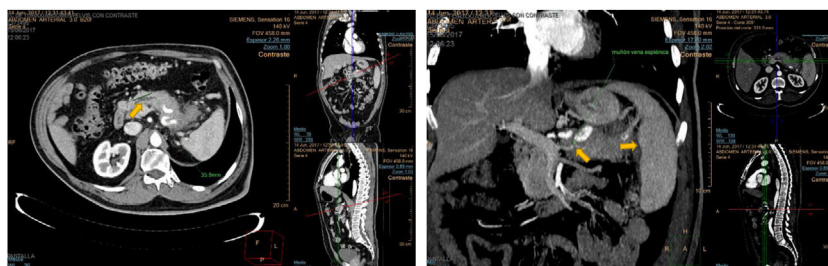


Figura 1 TAC abdominal simple y contrastada que objetiva una pancreatitis multifocal con afectación subtotal de la víscera. Una porción del cuello pancreático de unos 3,5 cm no está engrosada y muestra a su través un conducto pancreático dilatado e irregular. Se aprecia atrapamiento y oclusión de la vena esplénica derivándose el flujo venoso por colaterales y esplenomegalia homogénea de 16 cm.

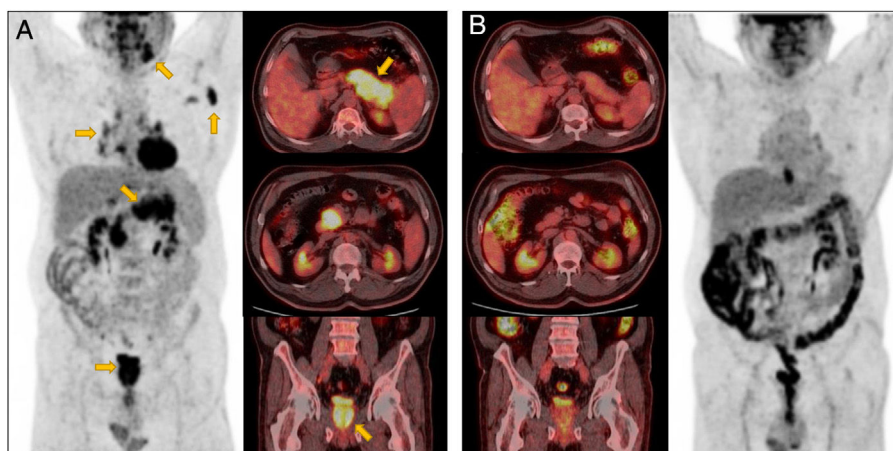


Figura 2 (A) Imágenes axiales y coronales de PET-TC que muestran afectación de múltiples órganos: glándula submaxilar izquierda, adenopatías axilares y mediastínicas, páncreas y próstata. (B) Las imágenes de la PET-TC de control después de 2 ciclos de tratamiento con rituximab y prednisona demostraron una respuesta metabólica completa en todas las ubicaciones previamente afectadas.

pancreática¹⁰, siendo menos probable la remisión de la DM en los casos con atrofia pancreática extensa. Tampoco se ha encontrado una relación entre los niveles séricos de IgG4 y las tasas de remisión o mejoría de la DM en pacientes con PAI-17.

Es necesario conocer las manifestaciones clínicas de la ER-IgG4 para incluirla en el diagnóstico diferencial de muchos síntomas comunes, así como no excluir las causas menos habituales ante una hiperglucemia severa súbita sin otra causa aparente, a fin de evitar la morbilidad asociada a procedimientos diagnósticos y terapéuticos innecesarios.

Bibliografía

- Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, Kawa S, Mino-Kenudson M, et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: Guidelines of the international association of pancreatology. *Pancreas*. 2011, <http://dx.doi.org/10.1097/MPA.0b013e3182142fd2>.
- Yamada T, Hiraoka E, Miyazaki T, Sato J, Ban N. Diabetes as first manifestation of autoimmune pancreatitis. *Am J Med Sci*. 2017, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjms.2016.08.022>.
- Tanaka S, Kobayashi T, Nakanishi K, Okubo M, Murase T, Hashimoto M, et al. Corticosteroid-responsive diabetes mellitus associated with autoimmune pancreatitis. *Lancet*. 2000, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02684-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02684-2).
- Vujasinovic M, Valente R, Maier P, von Beckerath V, Haas SL, Arnelo U, et al. Diagnosis, treatment and long-term outcome of autoimmune pancreatitis in Sweden. *Pancreatol*. 2018, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pan.2018.09.003>.
- Miyamoto Y, Kamisawa T, Tabata T, Hara S, Kuruma S, Chiba K, et al. Short and long-term outcomes of diabetes mellitus in patients with autoimmune pancreatitis after steroid therapy. *Gut Liver*. 2012, <http://dx.doi.org/10.5009/gnl.2012.6.4.501>.
- Tanaka S, Kobayashi T, Nakanishi K, Okubo M, Murase T, Hashimoto M, et al. Evidence of primary b-cell destruction by T-cells and b-cell differentiation from pancreatic ductal cells in diabetes associated with active autoimmune chronic pancreatitis. *Diabetes Care*. 2001, <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.24.9.1661>.

- Miyazawa M, Takatori H, Shimakami T, Kawaguchi K, Kitamura K, Arai K, et al. Prognosis of type 1 autoimmune pancreatitis after corticosteroid therapy-induced remission in terms of relapse and diabetes mellitus. *PLoS One*. 2017, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0188549>.
- Noguchi K, Nakai Y, Mizuno S, Isayama H, Hirano K, Kanai S, et al. Insulin secretion improvement during steroid therapy for autoimmune pancreatitis according to the onset of diabetes mellitus. *J Gastroenterol*. 2020, [101007/s00535-019-01615-4](https://doi.org/10.1007/s00535-019-01615-4).
- Nishimori I, Tamakoshi A, Kawa S, Tanaka S, Takeuchi K, Kamisawa T, et al. Influence of steroid therapy on the course of diabetes mellitus in patients with autoimmune pancreatitis findings from a nationwide survey in Japan and Research Committee on Intractable Pancreatic Diseases, the Ministry of Health and Welfare of Japan. *Pancreas*. 2006, <http://dx.doi.org/10.1097/01.mpa.0000202950.02988.07>.
- Masuda A, Shiomi H, Matsuda T, Takenaka M, Arisaka Y, Azuma T, et al. The relationship between pancreatic atrophy after steroid therapy and diabetes mellitus in patients with autoimmune pancreatitis. *Pancreatol*. 2014, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pan.2014.07.005>.

David Males-Maldonado^{a,*}, Laura Mola Reyes^a, Alba Martín González^a, Adolfo Gómez Grande^b y Sonsoles Guadalix Iglesias^a

^a Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^b Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: md.males@gmail.com (D. Males-Maldonado).

<https://doi.org/10.1016/j.endinu.2020.11.007>
2530-0164/ © 2021 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.