

CARTAS CIENTÍFICAS

Autoinmunidad pancreática en el diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 1: utilidad del anticuerpo anti transportador 8 del zinc y propuesta de valoración escalonada



Pancreatic autoimmunity in the diagnosis of type 1 diabetes: usefulness of anti-zinc transporter 8 antibody and proposed stepwise assessment

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) se caracteriza por una destrucción de origen autoinmune de la célula beta pancreática, por lo que, los marcadores de autoinmunidad pancreática son de utilidad en el diagnóstico de la enfermedad¹. Desde su identificación en 2007², el anticuerpo anti transportador 8 del zinc (anti-ZnT8) se ha establecido como uno de los marcadores de autoinmunidad ante islotes pancreáticos, junto con los anticuerpos anti glutamato decarboxilasa (anti-GAD) y los anticuerpos anti tirosina fosfatasa IA-2 (anti-IA-2)³. Sin embargo, su uso no cuenta con una distribución generalizada en los hospitales españoles. En abril de 2017 se incluyó en Asturias el anti-ZnT8 como parte del estudio autoinmune en DM1. El objetivo de este estudio es conocer el estado de la autoinmunidad pancreática en los diagnósticos de DM1, con especial atención a la utilidad del anti-ZnT8. Además, se estudia la propuesta de realizar la valoración de la autoinmunidad pancreática de manera escalonada.

Se han recogido datos de los pacientes diagnosticados de DM1 en Asturias desde la introducción de los anti-ZnT8 en el protocolo de valoración hasta diciembre de 2020. Los anticuerpos se han considerado positivos si sus títulos superaban: anti-GAD >10, anti-IA-2 >10 y/o anti-ZnT8 >20 unidades/ml, medido mediante ELISA de RSR (Cardiff, Reino Unido). Se ha estudiado cuántos de estos nuevos diagnósticos presentaban como único elemento de autoinmunidad anti-ZnT8, anti-GAD o anti-IA-2. Se han comparado las características clínicas de los pacientes con anti-ZnT8 con respecto a los negativos. Finalmente, la propuesta de valoración escalonada automatizada se establece con valoración inicial de anti-GAD, estudio posterior de anti-IA-2 en caso de anti-GAD negativos y análisis final de anti-ZnT8 si los dos anteriores son negativos. El estudio cuenta con la aprobación del Comité de Ética de la Investigación del Principado de Asturias (número de proyecto 2020.323).

De los 304 pacientes diagnosticados de DM1, el 94,41% presentaban autoinmunidad pancreática. La preva-

lencia de anti-GAD fue del 74,01%, anti-IA-2 del 45,07% y anti-ZnT8 del 48,03%. La distribución según grupos de edad se muestra en la [figura 1](#).

El 5,59% de los pacientes presentó como único anticuerpo positivo el anti-ZnT8, mientras que en el caso de anti-GAD y de anti-IA-2 fue del 31,58% y 6,91%, respectivamente. Por grupos de edad, representado en la figura, el 2,22% de los menores de 20 años presentaron autoinmunidad únicamente anti-ZnT8, el 5% de los pacientes entre 20 y 40 años y el 7,79% de los mayores de 40 años.

En los pacientes con autoinmunidad anti-ZnT8 la edad al diagnóstico fue inferior a aquellos sin anti-ZnT8, $32,76 \pm 22,76$ vs. $45,49 \pm 22,57$ años, $p < 0,0001$. No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en HbA1c al comienzo ($11,08$ vs. $11,17\%$, $p:0,811$); cetoacidosis diabética ($22,55$ vs. 30% , $p:0,679$); IMC ($22,17$ vs. $21,87$ kg/m², $p:0,511$); péptido-C ($0,99$ vs. $1,15$ ng/ml, $p:0,493$); antecedentes personales de enfermedad tiroidea autoinmune o enfermedad celíaca ($12,75$ vs. $11,27\%$, $p:0,818$); ni en antecedentes familiares de DM1 ($23,16$ vs. $27,69\%$, $p:0,579$).

En cuanto a la propuesta del estudio escalonado de la autoinmunidad pancreática, 225 de los 304 pacientes diagnosticados de DM1 presentaron autoinmunidad anti-GAD por lo que no se precisarían más estudios. De los 79 pacientes restantes, 45 presentaban positividad ante IA-2. Por lo tanto, si se realizara el análisis de manera escalonada se habría evitado el 74,01% de los estudios de anti-IA-2 y el 88,82% de los anti-ZnT8.

Nuestro estudio muestra que en la mayoría de los diagnósticos de DM1 se confirma autoinmunidad pancreática. Anti-GAD es el anticuerpo con mayor prevalencia, destacando sobre anti-IA-2 y anti-ZnT8 a partir de los 20 años. Otros estudios señalan a anti-GAD como principal marcador de autoinmunidad pancreática en adultos⁴; por esta razón, el consenso de la American Diabetes Association y de la European Association for the Study of Diabetes para el diagnóstico de DM1 en adultos recomienda su estudio en primer lugar⁵.

La prevalencia de anti-ZnT8 en nuestra muestra se comporta de manera similar a la de anti-IA-2, con predominio en edad pediátrica y descenso en edad adulta, en conformidad con lo apreciado en otros estudios^{6,7}. Además, se ha informado de una negativización más rápida en anti-ZnT8 que con anti-GAD y anti-IA-2². Es un hecho a destacar que solamente el 5,59% de los pacientes presentaron como único anticuerpo anti-ZnT8, lo que indica que la gran mayoría de los pacientes se podría haber diagnosticado la DM1 sin necesidad de este.

La prevalencia de anti-ZnT8 es mayor a edades más tempranas, sin embargo, no se aprecian otras diferencias en las

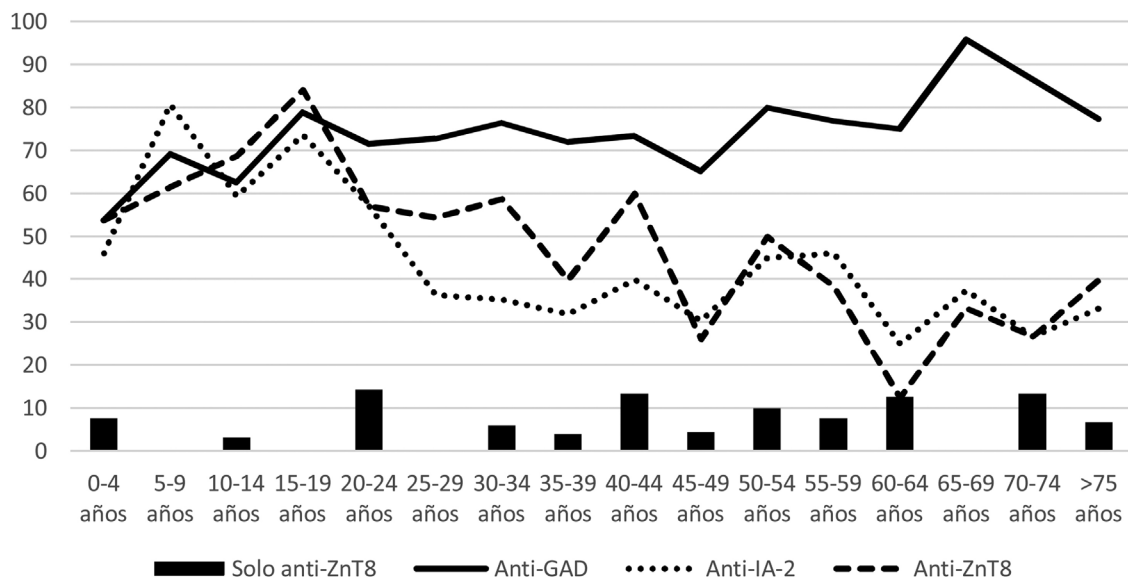


Figura 1 Prevalencia de autoinmunidad pancreática (líneas) y de autoinmunidad únicamente anti-ZnT8 (columnas) según edad en los pacientes diagnosticados de DM1 entre abril 2017 y diciembre 2020 en Asturias.

características clínicas de los pacientes con autoinmunidad anti-ZnT8 con respecto a aquellos sin anti-ZnT8, en línea con lo comentado en otros estudios que indican además que no hay cambios en el pronóstico de la enfermedad⁷⁻⁹.

Por lo tanto, anti-ZnT8 es un anticuerpo que en la mayoría de las ocasiones no aporta información adicional al diagnóstico de DM1, no se relaciona con características clínicas diferenciales en los pacientes y, de acuerdo con otros estudios, no supone cambios en el pronóstico. Estos hechos invitan a la reflexión y al estudio sobre la utilidad de su medida. Teniendo en cuenta que la presencia de un único marcador de autoinmunidad pancreática en una persona con diabetes mellitus indica etiología autoinmune y con ello el diagnóstico de DM1^{5,10}, se plantea la posibilidad de realizar el estudio de la autoinmunidad de manera escalonada. De este modo, anti-ZnT8 solo sería analizado en caso de negatividad de anti-GAD y anti-IA-2. En nuestra muestra se podría haber evitado el 88,82% de las valoraciones. Además, dada la prevalencia de anti-GAD, también se podrían evitar gran parte de las valoraciones de anti-IA-2. Esto permite aplicar la técnica de manera más eficiente y disminuir el gasto sanitario.

En conclusión, en la mayoría de los nuevos diagnósticos de DM1 se confirma la presencia de anticuerpos pancreáticos. Anti-GAD presenta la prevalencia más alta, especialmente en adultos. Anti-ZnT8 es de utilidad en un número limitado de pacientes y no se asocia a características clínicas diferenciales por lo que deben buscar medidas que aumenten la efectividad de su medida. La valoración de la autoinmunidad pancreática de manera escalonada puede ser una estrategia útil para reducir las pruebas realizadas de manera innecesaria y con ello ayudar al control del gasto sanitario.

Bibliografía

1. Achenbach P, Warncke K, Reiter J, Naserke HE, Williams AJK, Bingley PJ, et al. Stratification of Type 1 Diabetes Risk on the Basis of Islet Autoantibody Characteristics. *Diabetes*. 2004;53:384–92, <http://dx.doi.org/10.2337/diabetes.53.2.384>.
2. Wenzlau JM, Juhl K, Yu L, Moua O, Sarkar SA, Gottlieb P, et al. The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major autoantigen in human type 1 diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104:17040–5, <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0705894104>.
3. Lampasona V, Liberati D. Islet Autoantibodies. *Curr Diab Rep*. 2016;16:53, <http://dx.doi.org/10.1007/s11892-016-0738-2>.
4. Bravis V, Kaur A, Walkey HC, Goddard IF, Misra S, Bingley PJ, et al. Relationship between islet autoantibody status and the clinical characteristics of children and adults with incident type 1 diabetes in a UK cohort. *BMJ Open*. 2018;8:e020904, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2017-020904>.
5. Holt RIG, deVries JH, Hess-Fischl A, Hirsch IB, Kirkman MS, Klupa T, et al. The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2021;64:2609–52, <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-021-05568-3>.
6. Williams CL, Long AE. What has zinc transporter 8 autoimmunity taught us about type 1 diabetes? *Diabetologia*. 2019;62:1969–76, <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-019-04975-x>.
7. Rochmah N, Faizi M, Windarti SW. Zinc transporter 8 autoantibody in the diagnosis of type 1 diabetes in children. *Clin Exp Pediatr*. 2020;63:402–5, <http://dx.doi.org/10.3345/cep.2019.01221>.
8. Dahl ARM, Pittock SJ, Mb SJSP. Clinical Utility and Outcome Prediction of Early ZnT8-IgG Testing and Titer in Type 1 Diabetes. *Jcrpe*. 2022, <http://dx.doi.org/10.4274/jcrpe.galenos.2022.2022-4-16>.

9. Grace SL, Bowden J, Walkey HC, Kaur A, Misra S, Shields BM, et al. Islet Autoantibody Level Distribution in Type 1 Diabetes and Their Association With Genetic and Clinical Characteristics. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107:e4341–9, <http://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgac507>.
10. Winter WE, Pittman DL, Jialal I. Practical Clinical Applications of Islet Autoantibody Testing in Type 1 Diabetes. *JALM.* 2022;7:197–205, <http://dx.doi.org/10.1093/jalm/jfab113>.

Raúl Rodríguez Escobedo^{a,b,*}, Lourdes Mozo Avellaned^c,
Elías Delgado Álvarez^{b,d,e,f} y Edelmiro Menéndez Torre^{b,d,e,f}

^a Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospitales
Universitarios San Roque, Las Palmas de Gran Canaria,
España

^b Grupo de Investigación en Endocrinología, Nutrición,
Diabetes y Obesidad (ENDO), Instituto de Investigación del
Principado de Asturias (ISPA), Oviedo, Asturias, España

^c Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Central
de Asturias, Oviedo, Asturias, España

^d Centro de Investigación Biomédica en Red en
Enfermedades Raras (CIBERER), Madrid, España

^e Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital
Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España

^f Departamento de Medicina, Universidad de Oviedo,
Oviedo, Asturias, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: raulrodriguezescobedo@gmail.com
(R. Rodríguez Escobedo).

<https://doi.org/10.1016/j.endinu.2023.02.001>
2530-0164/

© 2023 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los
derechos reservados.

Riedel's thyroiditis with life-threatening presentation: Diagnosis and therapeutic challenges



Tiroiditis de riedel con presentación potencialmente mortal: desafíos diagnósticos y terapéuticos

Riedel's thyroiditis (RT) is a fibrosclerotic disease characterised by thyroid parenchyma replacement by fibrosis, which extends to near structures. It usually presents as a firm anterior cervical mass with gradual development of compressive symptoms, and requires differential diagnosis with malignant disease. RT management focuses on symptom control.^{1,2}

We report the case of a 68-year-old woman who presented with acute dyspnoea, stridor and extreme generalised asthenia, while swimming.

Her personal history included rheumatoid arthritis, mitochondrial myopathy, hiatal hernia and glaucoma. She denied previous knowledge of thyroid disease, dysphonia or dyspnoea, but she did mention having the occasional need to cut smaller food portions while eating due to dysphagia for solids.

In the emergency department, acute global respiratory failure due to a diffuse goitre, which compromised the tracheal lumen, was identified. She required transient non-invasive ventilation, which restored oxygen saturation, and allowed further oxygen therapy via facial mask. Right tracheal deviation was firstly identified on chest X-ray. A voluminous goitre with intrathoracic extension (Fig. 1a) and a significant reduction in tracheal lumen with a minimal tracheal diameter of 3 mm × 10 mm were identified on a chest computed tomography (CT) scan (Fig. 1b). Surgical treatment was proposed, and an exploratory cervicotomy was performed. During surgery, a fibrous thyroid gland highly adherent to adjacent structures was identified, which suggested a diagnosis of RT. Considering differential diagnosis with anaplastic thyroid carcinoma, intraoperative patholo-

gic examination was performed, which also suggested RT. A decompressive isthmectomy was performed. The histopathologic report described thyroid tissue and surrounding soft tissues with infiltration by spindle cell proliferation, in a stroma with large collagen fibres, moderate lymphoplasmacytic inflammatory infiltrate and low eosinophil count; spindle cells had little nuclear pleomorphism and no mitoses were observed (Fig. 1c). In the immunohistochemistry study, focal positivity was observed for smooth muscle actin; there was negativity for cytokeratins AE1/AE3, TTF-1 (Fig. 1d), thyroglobulin, MDM2, ROS-1, pS100, desmin and CD34; (IgG)4+/IgG+ ratio did not suggest IgG4-associated disease. Analysis by FISH, with probes for detection of structural rearrangements of the ALK gene (Vysis ALK Break Apart FISH Probe Kit) did not reveal the rearrangement of the gene. A diagnosis of IgG4-related thyroid disease was excluded, given the histological and clinical absence of suggestive features. The definitive diagnosis was Riedel's thyroiditis and corticosteroid therapy with intravenous prednisolone (100 mg/d) was started. Due to sustained compressive symptoms and oxygen need, a rigid bronchoscopy was performed five days after surgery and documented persistent extrinsic tracheal compression, with 70% lumen reduction. An endotracheal prosthesis restored tracheal lumen calibre and allowed resolution of symptoms. The patient was discharged two days after tracheal prosthesis placement, medicated with prednisolone per os 80 mg/d, and did not require oxygen therapy.

After one month of follow-up, thyroid parenchyma replacement by fibrosis led to hypothyroidism, which was successfully treated with levothyroxine. Glucocorticoid-induced diabetes was treated with insulin.

At four months of follow-up in the endocrinology clinic, she remained asymptomatic, had good response to thyroid hormone replacement with levothyroxine, and no phosphocalcic metabolism disorders were present. Prednisolone was gradually reduced to 20 mg/d. Tracheal prosthesis warranting airway safety and a reduction in thyroid size were documented by CT scan (Fig. 1e). After 10 months of diagnosis and glucocorticoid treatment, further thyroid size