

## CASO CLÍNICO: HERMANAS GEMELAS MONOCIGOTAS, DIAGNOSTICADAS CON DIABETES MELLITUS TIPO 1

### CASE: MONOZYGOTIC TWIN SISTERS, DIAGNOSED WITH DIABETES MELLITUS TYPE 1

*Univ. Rodrigo Simón Mariño Ortiz 1  
Univ. Kevin Luis Vaca Villanueva 2  
Univ. Nicole Katherine Zalles García 3*

*Fecha de Recepción: 07/11/16  
Fecha de Aprobación: 08/11/16  
Artículo Científico*

#### RESUMEN

La Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1) es una enfermedad metabólica, caracterizada por la destrucción de las células Beta de los islotes de Langerhans pancreáticos. Los últimos estudios la categorizan como una entidad poligénica y multifactorial, dependiente de factores biológicos endógenos y exógenos. En comparación con la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), su aparición es precoz, explicando sus complicaciones de inicio temprano.

La correlación genética evidenciada en gemelos no es completa, pues sólo corresponde al 50% en gemelos monocigóticos y es menor del 10% en dicigóticos. Aun así, en el seguimiento a largo plazo, la mayoría de los hermanos gemelos idénticos con DM1 eventualmente expresan autoanticuerpos anti-islotes y progresan a diabetes, aunque éstos pueden aparecer hasta 30 años después de que el primer gemelo desarrolle diabetes, lo que implica que la susceptibilidad persiste de por vida.

1. Estudiante de Medicina. Univalle Paz. rodrigomaor310793@gmail.com
2. Estudiante de Medicina. Univalle La Paz. kevinluis\_4@hotmail.com
3. Estudiante de Medicina. Univalle La Paz. coqui\_z24@hotmail.com

El siguiente es un caso clínico, referido a dos hermanas gemelas monocigotas de 25 años, diagnosticadas con Diabetes Mellitus tipo I, donde las condiciones medioambientales asociadas a factores genéticos manifestaron un fenotipo patológico, expresándose como cardiopatía acianótica y nefropatía entre otras. Se resalta la importancia del análisis clínico en este tipo de casos, para el análisis y estudio de las distintas patologías presentadas en ambas hermanas, con un comportamiento de desarrollo simultáneo y forma de presentación similar.

**Palabras clave:** Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1). Gemelas monocigotas. DM1-Factor genético.

#### ABSTRACT

Type 1 Diabetes Mellitus (DM1) is a metabolic disease, characterized by the destruction of beta cells of the islets of pancreatic Langerhans. Recent studies categorize it as a polygenic and multifactorial entity, dependent on endogenous and exogenous biological factors. Compared to Type 2 Diabetes Mellitus (DM2), its onset is early, explaining its early onset complications.

The genetic correlation observed in twins is not complete, as it only corresponds to 50% in monozygotic twins and is less than 10% in dizygotic twins. Even so, in the long-term follow-up, most identical twin siblings with DM1 eventually express anti-islet autoantibodies and progress to diabetes, although these can occur up to 30 years after the first twin develops diabetes, implying that susceptibility persists for life.

The following is a clinical case, referring to two 25-year-old monocitic twin sisters diagnosed with Type I Diabetes Mellitus, where the environmental conditions associated with genetic factors manifested a pathological phenotype, expressed as acyanotic heart disease and nephropathy among others. The importance of clinical analysis in this type of cases is highlighted for the analysis and study of the different pathologies presented in both sisters, with a simultaneous development behavior and similar presentation form.

**Keywords:** Diabetes Mellitus Type 1 (DM1). Monozygous twins. DM1-Genetic Factor.

#### INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1) es una enfermedad metabólica, caracterizada por la destrucción de las células Beta de los islotes de Langerhans pancreáticos. Los últimos estudios la categorizan como una entidad poligénica y multifactorial, dependiente de factores biológicos endógenos y exógenos (1). En comparación con la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), su aparición es precoz, explicando sus complicaciones de inicio temprano. Respecto al patrón de herencia de la DM1, existen estudios que muestran que la probabilidad de que ambos hermanos gemelos presenten esta enfermedad es del 5-25% según el número de antígenos HLA que compartan (2) (Tabla N° 1). Es claro que el diagnóstico precoz y el manejo adecuado de esta patología, disminuye la frecuencia de complicaciones agudas y crónicas, un claro ejemplo es la nefropatía diabética, constituida como la principal causa de muerte en este cuadro (3).

Presentamos el análisis retrospectivo de la evolución de la enfermedad en dos hermanas producto de embarazo gemelar monocigoto (no se conocen las condiciones y características del embarazo), diagnosticadas con DM1, cuyo manejo clínico requirió la máxima aplicación de pericia y capacidad de pronóstico por parte de los médicos tratantes; a pesar de esto las complicaciones se manifestaron de manera precoz y letal; el curso evolutivo de la enfermedad fomentó la revisión sobre el manejo actual de la DM1. Asimismo, representamos los grados de recomendación según la bibliografía, con letras mayúsculas: A; B; C; D; E; de diversos procedimientos tanto para el diagnóstico como para el tratamiento.

**Tabla N° 1. Población y riesgo de recurrencia para Diabetes Mellitus No Insulinodependiente y para Diabetes Mellitus Insulinodependiente**

Grupo	%
<b>DMNID</b>	
Población	4-5 (edades 20-74)
Familiares de primer grado	10-15
<b>DMID</b>	
Población	0,2
1 Alelo de alto riesgo (DR3 o Dr4)	0,25
HLA Dr3/3 o HLA DR4/4	0,75
Familiares	
Gemelos	7
No comparten antígenos	1
Comparten 1 antígeno	5
Comparten 2 antígenos	16
Comparten 2 antígenos DR3/4	20-25
Descendencia	4
Descendencia de la mujer afecta	2-2,5
Descendencia del varón afecto	5

Fuente: (2).

**Tabla N° 2. Niveles de evidencia de la American Diabetes Association (ADA)**

NE	Descripción
<b>A</b>	Clara evidencia de EC controlados con asignación aleatoria, generalizables bien realizados, que están adecuadamente conducidos, incluyendo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evidencia de un EC multicéntrico bien conducido</li> <li>• Evidencia de un meta-análisis que incorpora las calificaciones de calidad en el análisis</li> </ul> Evidencia no experimental convincente, es decir, la norma "todo o nada" desarrollada por el CEBM. Evidencia de apoyo de EC controlados bien realizados que están adecuadamente conducidos, incluyendo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evidencia de un EC bien realizado en una o más instituciones</li> <li>• Evidencia de una RS que incorpora las calificaciones de calidad en el análisis</li> </ul>
<b>B</b>	Evidencia de apoyo de estudios de cohortes bien realizados, que incluyen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evidencia de un estudio de cohortes prospectivo bien realizado o registro</li> <li>• Evidencia de un meta-análisis de estudios de cohortes bien realizado</li> </ul> Evidencia de apoyo de un estudio de casos y controles bien realizado
<b>C</b>	Evidencia de apoyo de estudios pobremente controlados o no controlados, que incluyen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evidencia de los EC con asignación aleatoria con defectos metodológicos menores, que pudieran invalidar los resultados</li> <li>• Evidencia de estudios observacionales con un alto potencial de el sesgo (como una serie de casos con comparación con controles históricos)</li> <li>• Evidencia de serie de casos o reporte de casos</li> </ul>
<b>E</b>	Consenso de expertos o experiencia clínica

Fuente: (4).

## CASO CLÍNICO

Se describe de forma comparativa los motivos de consulta, patologías y evolución desde el momento de su nacimiento hasta la actualidad. Se trata de dos mujeres, "a" y "b", producto de embarazo gemelar monocigoto, de 25 años, en la ciudad de La paz Bolivia, residentes de la misma ciudad.

En el caso de la paciente "a", se pudo tener acceso a la historia clínica desde el año 2002, a diferencia de su gemela "b", con historial desde el año 2010.

En los antecedentes heredo familiares de importancia, la madre cursó con hipertensión arterial controlada, un hermano mayor falleció por complicaciones de DM1 (no se especifica la complicación) y un hermano menor aparentemente sano.

Ambas, presentaron desde su nacimiento y a lo largo de su desarrollo, diferentes condiciones patológicas de importancia, en periodos coincidentes y de un curso evolutivo similar. Dentro de los diagnósticos de importancia cabe mencionar que fueron producto de un parto prematuro, no se conoce el dato del tiempo gestacional, diagnosticadas con cardiopatía congénita acianótica.

Diabetes Mellitus tipo 1, diagnosticada en ambos casos a los 4 años (1995). Los cuadros debutan con DM1 descompensada. En el caso de la paciente "a" con hipoglucemia de 25 mg/dl., siendo internada por una semana con tratamiento y restablecimiento de su condición. Posteriormente, en el año 2009, la paciente presenta complicaciones de nefropatía diabética e hipertensión arterial no controlada, ambos cuadros tratados; por último, en el año 2015 padece de úlcera infectada en miembro superior derecho y celulitis en miembro superior derecho, ambas clínicamente resueltas. En el proceso evolutivo, durante los controles por medicina interna, los valores de glicemia fluctuaron en el rango de 48-356 mg/dl teniendo como promedio en la mayoría de las consultas un valor de 180mg/dl.

En el caso de la paciente "b" no se encontró el registro del debut, pero se confirma el diagnóstico de DM1 a través de antecedentes familiares de la paciente "a" y posteriores controles. Las complicaciones de esta paciente se presentan en 2010 con

cetoacidosis diabética y datos de enfermedad renal crónica, ambas clínicamente controladas. Los controles por medicina interna reportaron valores de glicemia que fluctuaban entre 37-215 mg/dl teniendo un predominio de valores por debajo de la normalidad.

Hipotiroidismo, diagnosticado en la paciente "a" en el año 2006 y en la paciente "b" el año 1997, ambos confirmados por laboratorios de hormona Tirotrópica (TSH) y manifestaciones clínicas, tratado con levotiroxina a dosis de 50 ug/día.

la hipercolesterolemia en ambos casos se diagnosticó en 2011.

La hipertensión arterial crónica y la enfermedad renal crónica en la paciente "a" fueron diagnosticadas en el año 2013; y en la paciente "b" en el año 2010. Por último, se documenta la muerte de la paciente "b" en el año 2014 por referencia de la madre y su hermana, por complicaciones de la enfermedad renal crónica.

## DISCUSIÓN

La DM1 es una enfermedad autoinmune crónica que caracteriza por la destrucción de las células B pancreáticas, llevando a la deficiencia absoluta de insulina. La correlación genética evidenciada en gemelos no es completa, pues sólo corresponde al 50% en gemelos monocigóticos y es menor del 10% en dicigóticos (5). Aun así, en el seguimiento a largo plazo, la mayoría de los hermanos gemelos idénticos con DM1 eventualmente expresan autoanticuerpos anti-islotas y progresan a diabetes, aunque éstos pueden aparecer hasta 30 años después de que el primer gemelo desarrolle diabetes, lo que implica que la susceptibilidad persiste de por vida (6).

### Insulina

Es muy importante tomar en cuenta los valores y el comportamiento de la Insulina, descrito de acuerdo a las siguientes tablas (Tablas N° 2, 3 y 4).

**Tabla N° 3. Recomendaciones generales para la insulino terapia que se debe acercar a la individualización**

Dieta variada, horarios, suplementos Ejercicio “no asfixiante y adaptable” Insulinas premezcladas Insulinas con más de 12 a 24 h de acción efectiva Intercalar insulinas “rápidas” para simular los “picos” prandiales Buscar una conducta clínica que se acerque a la fisiológica: “rápidas” pre o postalimento y secreción basal continua Evitar las posibles hipoglucemias, pero estabilizando la HbA1c y la calidad de vida
---

Fuente: (7).

**Tabla N° 4. Guía de consejo y movilidad de los límites del autocontrol para el paciente y de vigilancia por el especialista**

	Objetivos	Sincronización
Ayuno	80-120 mg/dl (... > 70 y < 100)	Comprobar durante una marcha para evaluar la insulina basal
Antes de la comida	70-130 mg/dl	Comprobar antes de cada comida para evaluar la dosis en bolo
Máximo tras comida	< 180 mg/dl	Comprobar 2 h después de una comida para confirmar el bolo correcto
22:00-6:00 h	80-120 mg/dl (madrugada > 70)	Comprobar a la hora de acostarse o de madrugada para realizar ajustes a la insulina basal*

\*2:00-4:00 h si se sospecha hipoglucemia nocturna.

Fuente: (7).

**Tabla N° 5. Guía de consejo y movilidad de los límites del autocontrol para el paciente y de vigilancia por el especialista**

	Sulfonilureas + Insulina*	Metformina + Insulina*
Principio fisiopatológico	- Sulfonilureas: estimulan la secreción de insulina - Insulina nocturna: ↓ la glucemia basal al inhibir la producción hepática de glucosa	- MET: ↓ producción hepática de glucosa y aumentan la sensibilidad a la insulina - Insulina nocturna: ↓ la producción hepática de glucosa
Descenso adicional de la HbA <sub>1c</sub>	0,7-1,1% cuando la insulina se añade al tratamiento con SU	1,1-2,5%
	I-α-glucosidasas** + Insulina	TZD + Insulina*
Principio fisiopatológico	Mejoría del control metabólico y disminución de los requerimientos insulínicos al mejorar la glucemia posprandial	Mejoría del control metabólico y disminución de los requerimientos insulínicos al mejorar la sensibilidad a la insulina
Descenso adicional de la HbA <sub>1c</sub>	0,69% cuando los I-α-glucosidasas se añaden al tratamiento insulínico	0,8-1,4% cuando las TZD se añaden al tratamiento insulínico

\*La forma más efectiva y recomendable de iniciar el tratamiento insulínico en los pacientes ya tratados con SU o MET es mediante una dosis de insulina nocturna.

\*\*Inhibidores de las alfa-glucosidasas.

Fuente: (7).

### Hipertensión arterial

La presión arterial (PA) debe tomarse en cada visita y, en aquellos pacientes que presenten una cifra elevada, debe confirmarse repitiendo la medición un día diferente. El objetivo de PA sistólica (PAS) debe ser  $< 140$  mmHg y el de PA diastólica (PAD)  $< 80$  mmHg (8); en el caso se observa que la aparición de la Hipertensión fue precoz, quizá como componente importante de la patología renal, que inicialmente puede ser silente.

### Tratamiento

Los pacientes con cifras de PA  $> 120/80$  mmHg deben recibir las recomendaciones adecuadas sobre estilos de vida para reducir la PA (Grado de recomendación B) (8).

En los pacientes con PA  $> 140/80$  mmHg confirmada, además de modificación en el estilo de vida (MEV), se debe comenzar el tratamiento farmacológico para conseguir los objetivos de PA (Grado de recomendación B). Se debe incluir un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o un antagonista de los receptores de la angiotensina (ARA II). Si no se tolera el de una clase, se debe sustituir por la otra. (Grado de recomendación C). Si con esta pauta no se alcanzan los objetivos, se puede asociar un calcio antagonista (amlodipino) o un diurético tiazídico para aquellos pacientes con un filtrado glomerular estimado (FGe)-MDRD  $> 30$  ml/min por  $1,73$  m<sup>2</sup>, o un diurético de asa en aquellos con FGe-MDRD  $< 30$  ml /min por  $1,73$  m<sup>2</sup>. (Grado de recomendación C). Si se utilizan IECA, ARA II o diuréticos, deben vigilarse los niveles de creatinina y el FGe. (Grado de recomendación E) (8).

### Dislipidemias

Se recomienda realizar un perfil lipídico, al menos una vez al año, en la mayoría de los pacientes con DM (Grado de recomendación B) En aquellos con valores lipídicos de bajo riesgo (colesterol asociado a LDL [c-LDL]  $< 100$  mg/dl, c-HDL  $> 50$  mg/dl y triglicéridos  $< 150$  mg/dl) es suficiente con repetir el análisis cada dos años (Grado de recomendación E).

Se deben llevar a cabo MEV para mejorar el perfil lipídico, centradas en la reducción de grasas saturadas, grasas trans e ingesta de colesterol; incremento de ácidos grasos omega 3, de alimentos

ricos en fibra, así como en esteroles y estanoles vegetales; pérdida de peso (si está indicada) y aumento de la actividad física (Grado de recomendación A) (3).

Independientemente de los niveles lipídicos basales, se añadirán estatinas en pacientes diabéticos de mayor riesgo (4):

1) Con enfermedad cardiovascular (ECV) demostrada (Grado de recomendación A).

2) Sin ECV, mayores de 40 años, y que tengan uno o más factores de riesgo cardiovasculares (FRCV) como historia familiar de ECV, hipertensión arterial, tabaquismo, dislipemia o albuminuria (Grado de recomendación A).

3) En pacientes con menos riesgo (sin ECV y menores de 40 años), en los que el c-LDL continúa por encima de  $100$  mg/dl tras MEV o en aquellos con múltiples FRCV, podría considerarse añadir tratamiento con estatinas (Grado de recomendación C).

4) El objetivo primario en diabéticos sin ECV es un cLDL  $< 100$  mg/dl (Grado de recomendación B).

5) En los individuos con ECV, se puede considerar un objetivo más estricto, de c-LDL  $< 70$  mg/dl (Grado de recomendación B).

6) Otra alternativa como objetivo terapéutico es la reducción de c-LDL del 30-40 % respecto al basal, para aquellos pacientes que con el tratamiento de estatinas a la dosis máxima tolerada no alcanzan los objetivos propuestos (Grado de recomendación B).

### Manejo de la Nefropatía (8)

Se debe optimizar el control de glucemia y de PA para reducir el riesgo o enlentecer la progresión de la nefropatía (Grado de recomendación A); a pesar del manejo integral en las pacientes del caso descrito, las lesiones a nivel renal fueron irreversibles, agravando las demás manifestaciones y causando el fallecimiento, lo cual recuerda que un aspecto importante es realizar seguimiento minucioso de los indicadores de función renal. Se debe realizar un análisis de excreción urinaria de albúmina con periodicidad anual, empezando en el momento del

diagnóstico en los pacientes con DM2 y a los cinco años del diagnóstico en los pacientes con DM1 (Grado de recomendación B).

#### **Tratamiento (8)**

En pacientes con PA normal y albuminuria < 30mg/24 h, no se recomienda el uso de IECA ni ARA II para la prevención de la nefropatía diabética (Grado de recomendación B).

Ambos, IECA o ARA II (pero no en combinación), están recomendados para el tratamiento de pacientes (salvo embarazadas) con albuminuria moderadamente elevada (30-299 mg/24 h) (Grado de recomendación C) o en niveles más altos (> 300 mg/24 h) (Grado de recomendación A).

En pacientes con DM y nefropatía diabética (albuminuria > 30 mg/24 h), no se recomienda reducir la ingesta de proteínas habitual porque no modifica el valor de la glucemia, ni el riesgo cardiovascular, ni el curso en la caída del filtrado glomerular (FG) (Grado de recomendación A).

Si se utilizan IECA, ARA II o diuréticos, deben vigilarse los niveles de creatinina y potasio sérico. (Grado de recomendación E). Debe continuarse analizando la excreción urinaria de albúmina para vigilar tanto la respuesta al tratamiento como la progresión de la enfermedad (Grado de recomendación E).

Cuando el FGe es < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, deben evaluarse las posibles complicaciones de la enfermedad renal crónica.

Debe considerarse la derivación a consulta especializada cuando la etiología de la enfermedad renal no esté clara, cuando haya dificultad en el

manejo o en enfermedad renal avanzada (8).

#### **CONCLUSIONES**

La baja frecuencia de descripción clínica local y nacional en casos referidos a embarazos gemelares y el comportamiento de la enfermedad, impulsa a realizar revisiones bibliográficas y correlacionar los datos del historial clínico y manejo, para poder brindar atención protocolizada con búsqueda minuciosa de complicaciones en caso de DM1, más aún si se trata de pacientes que comparten predisposición genética y factores medioambientales similares (1) (5) (8).

El manejo de los procedimientos y protocolos terapéuticos se basaron en los Protocolos de atención del hospital La Paz, acordes a evidencia internacional en el manejo de DM1 (3).

El historial familiar, análisis del entorno de desarrollo y la inferencia de susceptibilidad genética, son de gran importancia en el seguimiento y pronóstico de la enfermedad. El caso descrito muestra claramente este proceso evolutivo, con una fuerte presión de herencia y manifestación precoz de complicaciones (8).

#### **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Se elaboró la presentación del caso clínico siguiendo los procedimientos adecuados de bioética en investigación, con la correspondiente autorización de la madre y de la hermana de la paciente para utilizar los datos de su historial clínico, así como la autorización de los directivos del Hospital La Paz para proporcionarnos el acceso a las mismas.

#### **AGRADECIMIENTOS**

Al Dr. Ramiro Landívar, diabetólogo, Dr. Freddy Jaldín, Director del Hospital La Paz.

#### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- (1) TOMISLAV M.; Desorden genético (complejo) Multifactorial y Poligénico. News Medical. 2015
- (2) TURNPENNY P. Elements of medical genetics. Edición 14. Philadelphia. 2012.
- (3) Guías ALAD sobre diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 con medicina basada en la evidencia 2013. Revista ALAD. 2013 (Acceso en: agosto 2016). Guías ALAD 2013; (Cap. 4 y 5 Prevención y control de la diabetes 28 – 39).

- 4) MANTEROLA C. Jerarquización de la evidencia: Niveles de evidencia y grados de recomendación de uso actual. (Consulta: agosto de 2016). Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_art-text&pid=S0716-10182014000600011](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_art-text&pid=S0716-10182014000600011);
- 5) GÓMEZ A.; Genética. Diabetes Mellitus tipo 1. Versión 1. Colombia: Ed. Endocrino.org. 2015 (Consulta: Agosto, 2016) p.13 - 14. Disponible en: [http://www.endocrino.org.co/wp-content/uploads/2015/10/Fisiopatologia\\_de\\_la\\_Diabetes\\_Mellitus\\_Tipo\\_1\\_AM\\_Gomez.pdf](http://www.endocrino.org.co/wp-content/uploads/2015/10/Fisiopatologia_de_la_Diabetes_Mellitus_Tipo_1_AM_Gomez.pdf)
- 6) GÓMEZ A.; Pronóstico y conclusiones. Diabetes Mellitus tipo 1. Versión 1. Colombia: Ed. Endocrino.org. 2015 (Consulta: Agosto, 2016) p.15 - 16. Disponible en: [http://www.endocrino.org.co/wp-content/uploads/2015/10/Fisiopatologia\\_de\\_la\\_Diabetes\\_Mellitus\\_Tipo\\_1\\_AM\\_Gomez.pdf](http://www.endocrino.org.co/wp-content/uploads/2015/10/Fisiopatologia_de_la_Diabetes_Mellitus_Tipo_1_AM_Gomez.pdf)
- 7) ESCOBAR F.; Guías clínicas en diabetes mellitus tipo I (tablas). Revista de Endocrinología y nutrición. Hospital. Hospital San Cecilio. Universidad de granada. Granada España. Endocrinol Nutr. 2016;56(Supl 4):15-7. Disponible en: <http://www.elsevier.es> el 23/08/2016/ Guías clínicas en diabetes mellitus tipo I.
- 8) IGLESIAS R.; BARUTELL L.; Resumen de las recomendaciones de la American Diabetes Association (ADA) 2014 para la práctica clínica en el manejo de la diabetes mellitus. Diabetes Práctica 2014;05(Supl Extr 2):1-24 (Acceso en: agosto 2016). Disponible en: <http://www.diabetespractica.com/suplementos/publicacion.40.html>