

5. Ong MW, Salota R, Reeman T, Lapsley M, Jones L. Artefactual 25-OH vitamin D concentration in multiple myeloma. *Ann Clin Biochem.* 2017;54:716–20.
6. Seedat F, Patel M, Phillip V, Mohamed F, Marais AD, Blackhurst DM, et al. Hyperlipidemic myeloma, a rare form of acquired dysbetalipoproteinemia, in an HIV seropositive African female. *Clin Chim Acta.* 2021;520:71–5.

Luis Francisco de Miguel-Rodríguez^{a,*},
Carla Francés-Artigas^a, María Paz Ribas-García^b,
Laura Pérez-Sánchez^c, Carlos Morillas-Ariño^a

^a Endocrinology and Nutrition, Hospital Universitari Doctor Peset, Av. Gaspar Aguilar 90, 46017 Valencia, Spain

^b Haematology, Hospital Universitari Doctor Peset, Av. Gaspar Aguilar 90, 46017 Valencia, Spain

^c Biochemistry Department, Hospital Universitari Doctor Peset, Av. Gaspar Aguilar 90, 46017 Valencia, Spain

* Corresponding author.

E-mail address: luis.demiguel.rodriguez@gmail.com
(L.F. de Miguel-Rodríguez).

<https://doi.org/10.1016/j.endinu.2023.12.005>
2530-0164/ © 2023 SEEN y SED. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Diabetes e ictericia en paciente joven. La importancia de las manifestaciones extrapancreáticas en la tipificación de la diabetes mellitus



Diabetes and jaundice in young patients. The importance of extrapancreatic manifestations in the typing of diabetes mellitus

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad muy prevalente con una amplia etiopatogenia. La DM tipo 2 es, con diferencia, la causa más frecuente de diabetes en el mundo, y supone 85-95% de los casos diagnosticados como diabetes¹. En su etiopatogenia intervienen, entre otros, factores genéticos fruto de la interacción de varios genes. Sin embargo, la diabetes monogénica es un trastorno clínicamente heterogéneo caracterizado por diabetes diagnosticada en edad temprana (< 30 años) con herencia autosómica dominante y autoinmunidad negativa. Los genes implicados controlan el desarrollo y la función de las células β -pancreáticas. Los estudios de prevalencia la estiman entre 1 a 5% del total de casos de DM² y la diabetes de inicio en adultos jóvenes (MODY) la forma más frecuente. La diabetes monogénica supone un reto diagnóstico dada su heterogeneidad y confusión con otros subtipos de DM, y está globalmente infradiagnosticada. La sospecha clínica es fundamental para indicar el estudio genético, siendo importante el estudio de posibles manifestaciones extrapancreáticas. El estudio genético nos permite realizar el diagnóstico preciso, iniciar el tratamiento personalizado y proporcionar consejo genético a los familiares. Por otra parte, la ictericia y la hiperbilirrubinemia asintomática son problemas clínicos frecuentes que pueden ser causados por una amplia variedad de trastornos, que incluyen la producción excesiva de bilirrubina, la conjugación alterada de la bilirrubina, la obstrucción biliar y la inflamación hepática³.

Presentamos el caso de un varón de 34 años en estudio por el Servicio de Digestivo por ictericia, sin antecedentes de interés salvo por un episodio de hipertransaminasemia autolimitada en 2013. No presentaba hábitos tóxicos y no recibía tratamientos crónicos. Destacaba ictericia cutánea progresiva, prurito y pérdida ponderal junto a coluria y acolia, sin fiebre ni dolor abdominal. Peso 82 kg, talla

182 cm, IMC 24,76 kg/m². Analítica con glucosa 151 mg/dL, LDH 248 UI/L (140-180 UI/L), AST 111 UI/L (8-33 UI/L), ALT 309 UI/L (4-36 UI/L), GGT 375 UI/L (6-28 UI/L), fosfatasa alcalina 269 UI/L (44-147 UI/L), bilirrubina total 14,8 mg/dL (0,1-1,2 mg/dL), bilirrubina directa 9,6 mg/dL (< 0,3 mg/dL), ferritina, alfa-1-antitripsina y cupremia normales, con autoinmunidad hepática negativa. Hemograma y coagulación normales. Ecografía abdominal incluyendo la vía urinaria normal. Colangiografía con hígado normal y atrofia del cuerpo pancreático. Biopsia hepática con signos de colestasis sin inflamación ni fibrosis. Las analíticas durante el ingreso mostraban hiperglucemias en ayunas (154 y 160 mg/dL) diagnósticas de DM, con HbA1c 5,5%. Dada esta discordancia se amplió el estudio a los dos meses con glucemia basal en aumento (224 mg/dL) y HbA1c también en aumento (7,1%), péptido C (PC) 2,24 ng/mL (0,81-3,85), autoinmunidad con Ac antiGAD negativos y Ac antiIA2 14,1 U/mL (normal < 7,5 U/mL) y elastasa fecal baja (103, normal > 200). Ácidos biliares en sangre elevados (> 200, normal < 10).

Se inicia terapia con insulina glargina a razón de 0,2 UI/kg/día (16UI) ante el debut diabético y, tras haber descartado las entidades etiológicas más frecuentes de colestasis (obstrucción de vías biliares, colangitis esclerosante, cirrosis biliar primaria), se solicitó un panel de 75 genes relacionados con colestasis y síndromes asociados, dando como resultado una delección parcial del brazo largo del cromosoma 17 (17q12) que abarca el gen HNF1B, gen responsable de diabetes MODY-5 y que podría explicar el cuadro hepatobiliar. Se instauró tratamiento con ácido ursodesoxicólico 500 mg cada ocho horas, pancreatina 25.000 UI, ocho comprimidos diarios, e insulina ultrarrápida para correcciones. En la revisión a los ocho meses, en tratamiento con 12 UI de insulina basal sin requerir correcciones de insulina ultrarrápida, presentaba HbA1c 5,9% y el PC se mantuvo conservado (1,79 ng/mL).

En nuestro paciente, la aparición de colestasis coincidiendo con el diagnóstico de diabetes constituye una manifestación infrecuente con muy pocos casos descritos en la literatura⁴, pero a tener en cuenta para su correcta tipificación. Por ello, hemos incluido en el diagnóstico diferencial las colestasis genéticas que se asocian a DM (fig. 1), como la colestasis intrahepática benigna recurrente tipo 1, aunque ninguno de los genes implicados estaba mutado en nuestro paciente. Como sucede en este caso, la etiopatogenia de la diabetes puede no ser evidente al debut. La

COLESTASIS INTRAHEPÁTICA FAMILIAR PROGRESIVA (PFIC)

- Enfermedad autosómica recesiva
- Mutaciones en proteínas de secreción biliar.
- Hiperbilirrubinemia.
- Elevación ácidos biliares séricos.

Tipo I. Enfermedad de Byler

- Mutación en FIC1 (gen ATP8B1).
- ↑ FA, ↓GGT.
- Colestasis recurrente -> Permanente -> **Fallo hepático.**
- Afectación extrahepática (pancreatitis, diarrea...)

Tipo II. Síndrome de Byler

- Mutación en BSEP (gen ABCB11).
- ↑ FA, ↓GGT.
- **Cirrosis** en la 1ª década.

Tipo III.

- Mutación en MDR3 (gen ABCB4).
- ↑ FA, ↑ GGT.
- Evolución a **cirrosis** con **HTP** (característico).

COLESTASIS INTRAHEPÁTICA BENIGNA RECURRENTE (BRIC)

- Enfermedad autosómica recesiva
- Mutaciones en proteínas de secreción biliar.
- Hiperbilirrubinemia.
- Elevación ácidos biliares séricos.

Tipo I.

- Mutación en proteína FIC1 (gen ATP8B1, crom 18q21-22).
- ↑ FA, ↓GGT.
- Colestasis recurrente leve.
- **No progresión a cirrosis.**
- **Afectación extrahepática** (DM, pancreatitis, litiasis renal...).

Tipo II.

- Mutación en proteína BSEP (gen ABCB11, crom 2q24).
- ↑ FA, ↓GGT.
- Colestasis recurrente leve. Asociado a colelitiasis.
- **No progresión a cirrosis.**
- **Sin afectación extrahepática.**

Figura 1 Enfermedad colestásica de origen genético: diagnóstico diferencial.
Fuente: modificado de Jansen et al.⁶.

presencia de Ac antiA2 positivos orienta a un origen autoinmune, el estudio genético a una etiología monogénica y la atrofia pancreática con insuficiencia pancreática exocrina (IPE) el reciente debut diabético a una diabetes del páncreas exocrino. La identificación del mecanismo patogénico predominante estará marcada por la evolución clínico-analítica del paciente en el tiempo y guiará el manejo terapéutico. En este caso nos decidimos por mantener el tratamiento insulínico en pauta basal dado el buen control metabólico obtenido, el reciente debut diabético, la buena adaptación del paciente a la terapia y al considerar la evolución incierta dada la etiopatogenia múltiple.

La mutación del gen HNF1B localizado en el cromosoma 17 está asociada con la diabetes MODY-5. La delección de 17q12, que abarca el gen de HNF1B, origina un fenotipo denominado síndrome RCAD (quistes renales y diabetes), caracterizado por una alteración congénita del desarrollo renal que puede manifestarse desde el periodo prenatal con riñones grandes e hiperecogénicos, asociando una nefritis tubulointersticial crónica que se manifiesta con insuficiencia renal lentamente progresiva con sedimento urinario no patológico. Sin embargo, nuestro paciente no presentaba manifestaciones renales. Este síndrome puede asociar también displasia quística renal, atrofia pancreática con IPE, DM tipo MODY-5, trastornos del neurodesarrollo (particularmente del habla) y trastornos del espectro autista, malformaciones genitourinarias y del árbol biliar causando colestasis, aplasia de Müller en mujeres, macrocefalia, rasgos faciales dismórficos leves (frente alta, ojos hundidos y mejillas llenas) e hipercalcemia transitoria⁵.

Con este caso pretendemos destacar la importancia de realizar un diagnóstico diferencial amplio de diabetes en función de las características del paciente. Las manifestaciones extrapancreáticas que pueden asociarse deben aumentar nuestra sospecha de diabetes monogénica.

Bibliografía

1. Federación Internacional de la Diabetes. Atlas de la Diabetes. Octava edición. Update 2017. [consultado Ene 2018]. Disponible en: <http://www.diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html>.
2. Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med* [Internet]. 2001;345(13):971–80.
3. García-Romero R, Morlan-Herrador L, Ros-Arnal I, Miramar MD, Molera-Busons C. Intrahepatic cholestasis, sometimes benign recurrent. *Gastroenterol Hepatol*. 2021;44(10):719–20, <http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2020.10.015>.
4. Kettunen JLT, Parviainen H, Miettinen PJ, Färkkilä M, Tamminen M, Salonen P, et al. Biliary anomalies in patients with HNF1B diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2017;102(6):2075–82.
5. Roehlen N, Hilger H, Stock F, Gläser B, Guhl J, Schmitt-Graeff A, et al. 17q12 deletion syndrome as a rare cause for diabetes mellitus type MODY5. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(10):3601–10.
6. Jansen PL, Müller M. The molecular genetics of familial intrahepatic cholestasis. *Gut*. 2000;47:1–5. <https://doi.org/10.1136/gut.47.1.1>

Víctor José Simón Frapolli*, Miguel Damas Fuentes, Silvia Maraver Selfa, María José Picón César y Francisco José Tinahones Madueño

Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: victorsimonfrapolli.med@gmail.com (V.J. Simón Frapolli).

<https://doi.org/10.1016/j.endinu.2023.12.003>
2530-0164/ © 2023 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.