

CASOS CLÍNICOS

## Cetoacidosis diabética reversible con metotrexato. Resistencia al tratamiento insulínico. Caso clínico

Victoria Novik A<sup>1,2,3</sup>, Jorge Vega S<sup>1,2,4</sup>,  
Verónica Carreño P<sup>5a</sup>, Macarena Lagos G<sup>6</sup>.

### *Diabetic ketoacidosis responsive to methotrexate in a patient with a mixed connective tissue disease*

*We report a 42 year-old woman with a hypothyroidism and a mixed connective tissue disease treated with prednisone and methotrexate. The patient had normal blood glucose levels but when the methotrexate dose was tapered, she presented a diabetic ketoacidosis that required up to 520 units of insulin per day. Due to the intensification of the mixed connective tissue disease symptoms, the doses of methotrexate and prednisone were increased again with a simultaneous normalization of serum glucose levels and glucose tolerance. In the following six months, when the dose of methotrexate was tapered again, the hyperglycemia reappeared and was again controlled increasing the dose. Thirty months after the episode of ketoacidosis, the patient was with a weekly dose of methotrexate, asymptomatic and with a normal glucose tolerance. Anti insulin antibodies were not detected and anti islet antibodies were indeterminate, due to interference with antinuclear antibodies. It is possible that the episode of ketoacidosis was unveiled by an autoimmune phenomenon (Rev Méd Chile 2007; 135: 87-91).*

**(Key words:** *Diabetic ketoacidosis; Mixed connective tissue disease; Methotrexate*)

Recibido el 10 de mayo, 2005. Aceptado el 19 de junio, 2006.

<sup>1</sup>Cátedra de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso. <sup>2</sup>Servicio de Medicina, Hospital Dr. Gustavo Fricke, Viña del Mar. <sup>3</sup>Departamento de Endocrinología.

<sup>4</sup>Cátedra de Nefrología, Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso. <sup>5</sup>Consultorio Brígida Zavala, Servicio de Salud Viña del Mar, Quillota. <sup>6</sup>Cátedra de Inmunología, Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso.

<sup>a</sup>Enfermera.

La cetoacidosis diabética grave puede ser la primera manifestación de una diabetes mellitus o aparecer después de su diagnóstico, frecuente-

mente asociada a una infección. Después de un episodio cetoacidótico, habitualmente, debe continuarse administrando insulina en forma permanente.

Comunicamos el caso de una mujer portadora de dos enfermedades autoinmunes, en tratamiento con corticoides y metotrexato (MTX), que al reducir la dosis de MTX, presentó un episodio de

*Correspondencia a:* Dra. Victoria Novik A. Asturias 1750 casa 6, Viña del Mar Alto. Chile. Teléfono: 32-485686. Fax: 32-675014. E mail: victorianovik@gmail.com

cetoacidosis diabética grave resistente a dosis elevadas de insulina. Al aumentar las dosis de MTX y corticoides pudo suspenderse la administración de insulina por normalización de la glicemia y de la tolerancia a la glucosa.

CASO CLÍNICO

Mujer de 42 años con antecedentes de tiroiditis crónica de Hashimoto, 3 partos normales, sin macrosomía y una enfermedad mixta del tejido conjuntivo (EMTC) diagnosticada en el año 2000, ante la aparición de una poliartritis de pequeñas articulaciones, esclerodactilia, fenómeno de Raynaud, miopatía, anticuerpos antinucleares (+) 1/5120 y anticuerpos antiENA (++++). Una tía era diabética tipo 2. Usaba levotiroxina 50 µg/día, prednisona 7,5 mg diarios y MTX 25 mg intramusculares semanales.

En diciembre de 2001, se espació la dosis de MTX a 25 mg cada dos semanas, apareciendo debilidad muscular progresiva, mialgias y posteriormente sed y poliuria. La glicemia fue 286 mg/dl (glicemias previas siempre normales), prescribiéndose dieta y glibenclamida 5 mg/día. Tres semanas después consultó en un Servicio de Urgencia por sed intensa. La glicemia fue 550 mg/dl con cetonemia (-). Se aumentó la glibenclamida a 10 mg/día e inició metformina 850 mg y antiinflamatorios. Una semana después, consultó nuevamente por vómitos, sed, poliuria, mialgias, artralgiyas y compromiso importante del estado general. Fue hospitalizada, destacando deshidratación marcada, normotensión y polip-

nea. IMC: 27,3 kg/mt<sup>2</sup>. La piel de la cara estaba acartonada, enrojecida, violácea y tenía aspecto cushingoide. No existía acantosis nigricans. El tiroides se palpaba normal y el examen cardiopulmonar y abdominal era normal. Existía falta de fuerzas en las extremidades. La glicemia era 414 mg/dl, cetonemia (++) , hemoglobina glicosilada A<sub>1</sub>C 12%, existía acidosis metabólica (pH 7,0, bicarbonato 2,9 mEq/L) con lactacidemia normal, creatinina 1,3 mg/dl y potasio 2,6 mEq/L. Se administró insulina cristalina subcutánea y luego en bomba de infusión en dosis crecientes, hasta 520 unidades en 24 h, sin lograr controlar la hiperglicemia ni la cetoacidosis. Recibió bicarbonato de sodio y potasio. Se descartó la existencia de una infección. A pesar de la administración de grandes dosis de insulina cristalina, persistieron la hiperglicemia y la cetosis (Tabla 1). Se sospechó un mecanismo autoinmune en la génesis de su diabetes y se solicitaron anticuerpos antiinsulina (Clínica Mayo), que resultaron negativos y anticuerpos antiislotos pancreáticos, que fueron «indeterminados» por interferencia con los anticuerpos antinucleares (1:640). Los anticuerpos antimicrosomales tiroideos fueron positivos a un título 1:25.400.

Por intensificación de los síntomas osteoarticulares, se aumentó la dosis de prednisona a 60 mg diarios y se restableció la dosis de metotrexato de 25 mg semanales. A los 16 días de hospitalización, se obtuvo glicemias de 200 mg/dl y la paciente fue dada de alta en buenas condiciones, con indicaciones de insulina NPH y cristalina (158 U/día), MTX 25 mg/semanal, prednisona y levotiroxina 75 µg/día (TSH 10,4 µU/dl).

**Tabla 1. Glicemias, cetonemia y dosis de insulina cristalina utilizada durante la hospitalización en paciente con cetoacidosis resistente a la insulino terapia**

Día	1	2	3	4	5	6	8	9	13	16
Insulina	42	44	140	520	248	280	450	120	150	158
UI/ día	sc	sc	BI	BI	BI	BI+sc	BI	sc	sc	sc
Glicemia ayunas mg/dl	414	342	205	194	305	273	280	227	309	302
cetonemia	++	++	++	++	+	++	+	+	+	+
Datos				MTX				MTX		Alta

sc: subcutánea. BI: bomba de infusión continua. MTX: administración de una dosis de metotrexato de 25 mg.

Posterior al egreso, comenzó a reducirse progresivamente la cantidad de prednisona y de insulina, hasta suspenderla a los 15 días (usaba 40 mg de prednisona), por normalización de las glicemias. Al mes del alta, se practicó una curva de tolerancia a la glucosa que fue normal. La prednisona fue reduciéndose hasta llegar a 10 mg/día al mes del alta hospitalaria. Tres meses después, ante la ausencia de síntomas osteoarticulares y musculares, se espació la dosis de MTX a 25 mg cada 2 semanas, reapareciendo la hiperglicemia (291 mg/dl, posprandial). Se volvió a la administración semanal de MTX, normalizándose las glicemias. Seis meses después se intentó nuevamente espaciar la dosis de MTX produciéndose nuevamente hiperglicemias (180 mg/dl, ayunas), por lo cual se decidió mantener la inyección semanal de 25 mg asociada a los 10 mg de prednisona.

Ocho meses después del episodio de cetoacidosis, y estando en tratamiento con levotiroxina 100 µg/día, prednisona 10 mg/día, calcio, ácido fólico y MTX 25 mg semanal, se repitió la medición de los anticuerpos antiislotos, resultando negativos.

En su último control, la paciente se encontraba asintomática y normoglicémica con una dieta sin restricción de hidratos de carbono, utilizando 12,5 mg de MTX semanales. Una nueva curva de tolerancia a la glucosa resultó nuevamente normal, detectándose hiperinsulinemia leve (en ayunas 15,11 uU/dl (VN: 3-12,5) y a las 2 h 66,63 uU/dl: (VN: hasta 60)). Por ello se le recomendó restringir el aporte de hidratos de carbono en la dieta (Tabla 2).

DISCUSIÓN

La DM tipo 1 (DM1) se caracteriza por la destrucción de las células beta de los islotes pancreáticos, disminuyendo la secreción de insulina y puede asociarse a otras enfermedades autoinmunes<sup>1-4</sup>. Esta paciente, portadora de tiroiditis de Hashimoto y enfermedad mixta del tejido conectivo, desarrolló una DM con características del tipo 1, hiperglicemia asociada a cetoacidosis, pero no por la falta de insulina sino por un impedimento a la acción de la insulina humana aportada. Hubo una clara relación temporal entre la reducción en la dosis de MTX y la aparición de la hiperglicemia, como también entre su aumento y la respuesta a la acción de la insulina, incluso con normalización de la tolerancia a la glucosa. Esta relación pudo observarse nuevamente cuando al disminuir la dosis de MTX, hubo reaparición de la hiperglicemia y ésta desapareció al aumentar la dosis del inmunosupresor. Dada la naturaleza autoinmune de la DM tipo 1, se ha intentado usar drogas inmunosupresoras como ciclosporina y azatioprina en pacientes recientemente diagnosticados, con el fin de detener la agresión sobre las células de los islotes<sup>5-8</sup>. En ellos se ha demostrado un efecto beneficioso, aumentando la capacidad secretoria de insulina, disminuyendo los requerimientos de insulina exógena. Sin embargo, éste ha sido transitorio y con efectos secundarios que han limitado su uso posterior<sup>9</sup>. Se han empleado también anticuerpos monoclonales anti CD3, tanto en modelos murinos como en humanos, demostrándose una reducción del deterioro en la producción de insulina y un mejor control metabólico

**Tabla 2. Evolución de glicemias posalta, en relación a dosis de inmunosupresores**

Tiempo posalta	15 días	*30 días	90 días	100 días	6 meses	7 meses	8 meses	*30 meses
Glicemia ayunas (mg/dl)	98	70	182	96	180	100	96	85
Glicemia posprandial (mg/dl)	124	102	291	116	200	146	128	104
Metotrexato mg/semana	25	25	25 cada 2 semanas	25	25 cada 2 semanas	25	25	12,5
Prednisona mg/día	40	10	10	10	10	10	10	10

\*: Prueba de tolerancia a la glucosa normal.

en los primeros dos años de su uso<sup>10-12</sup>. Buckingham y cols, investigaron si una dosis baja de MTX (5 mg/m<sup>2</sup>/semanales) podía prolongar la fase de remisión después del inicio de los síntomas de la DM<sup>19</sup>. Midieron la producción endógena de insulina y péptido C cada 3 meses en ayunas y postestímulo en pacientes recientemente diagnosticados como DM1, con anticuerpos ICA positivos y observaron que el uso de MTX no consiguió prolongar la sobrevivencia de los islotes<sup>13</sup>. Ello hizo desestimar la idea de utilizar al MTX como una droga útil en la frenación de los mecanismos autoinmunes presentes en la DM1. Los efectos inmunosupresores del MTX son ejercidos primariamente a través de su acción antiproliferativa en la división rápida de las células inmunes<sup>14</sup>. La dosis de MTX recibida por nuestra paciente (25 mg/m<sup>2</sup>/semanales) fue mayor que la utilizada en ese estudio.

No hemos encontrado publicaciones de casos similares al que comunicamos, sino que por el contrario, se ha asociado el uso del MTX con la aparición de hiperglicemia en pacientes con leucemia<sup>15</sup>.

En la paciente que presentamos, se pensó inicialmente que la diabetes se debía a la presencia de anticuerpos antiinsulina exógena<sup>3</sup>, pero la medición de estos anticuerpos resultó negativa.

La ausencia de ICA circulantes en pacientes que se presentan con síntomas clásicos de DM tipo 1, aumenta la posibilidad de otras formas de diabetes, incluyendo la DM tipo 2<sup>9</sup>. En los últimos años se ha descrito la diabetes «atípica», que suele presentarse

en adolescentes o adultos jóvenes, sin marcadores inmunológicos de DM tipo 1 y que debutan con cetoacidosis diabética grave. Contrariamente a lo ocurrido con nuestro caso, ellos responden a la insulina y son eficientemente manejados posteriormente con hipoglicemiantes orales<sup>16</sup>. Esta forma de diabetes se caracteriza por la insulinoresistencia y la hiposecreción de insulina.

Otra posibilidad es que este caso se trate de un síndrome de insulinoresistencia y acantosis nigricans tipo B. Este ocurre en mujeres de edad media, portadoras de acantosis nigricans y diabetes, que requieren altas dosis de insulina para su manejo y en las cuales se encuentran anticuerpos antirreceptores de insulina<sup>17</sup>. Estos anticuerpos no fueron medidos en nuestra paciente, por no tener acceso a esa técnica. Sin embargo, nuestra paciente no tenía acantosis nigricans y presentó una cetoacidosis, la cual no está descrita en esta forma de diabetes<sup>4,17,18</sup>.

En suma, no logramos precisar el mecanismo por el cual esta paciente hizo una DM con características de tipo 1, pero con una gran resistencia al aporte de insulina exógena y que revirtió con una dosis semanal de MTX. Pensamos que debió existir algún mecanismo inmunológico involucrado, fundamentalmente por el contexto autoinmune de sus comorbilidades y por la clara respuesta a la administración de MTX. Es probable que los autoanticuerpos estuvieran dirigidos contra epítopes no conocidos de la insulina o de su receptor, lo que no nos permitió detectarlos con los *kits* comerciales actualmente disponibles.

#### REFERENCIAS

1. MATEIKOVA-BEHANOVA M, ZAMRAZIL V, VONDRA K, VRBIKOBA J, KUCERA P, HILL M ET AL. Autoimmune thyroiditis in non-obese subjects with initial diagnosis of type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Invest* 2002; 25: 779-84.
2. BANIN P, PERRETTA R, RAVAIOLI E, DE SANCTIS V. Regression of autoimmunity and abnormal glucose homeostasis in an adolescent boy with silent celiac disease. *Acta Paediatr* 2002; 91: 1141-3.
3. DEVENDRA D, EISENBARTH GS. Immunologic endocrine disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111 (2 Suppl): S624-36.
4. BRUCE DH, BERNARD W, BLACKARD WG. Spontaneous disappearance of insulin-resistant diabetes mellitus in a patient with collagen disease: a case report, with review of the literature for conditions associated with insulin resistance. *Am J Med* 1970; 48: 268-72.
5. BOUGENERES PF, CAREL JC, CASTANO L, BOITARD C, GARDIN JP, LANDAIS P ET AL. Factors associated with early remission of type I diabetes in children treated with cyclosporine. *N Engl J Med* 1988; 318: 663-70.
6. DUPRE J, KOLB H. Cyclosporin-induced remission of IDDM after early intervention-association of 1 year of cyclosporine treatment with enhanced insulin secretion. *Diabetes* 1988; 37: 1574-82.

7. SILVERSTEIN J, MACLAREN N, RILEY W, SPILLAR R, RADJENOVIC D, JOHNSON S. Immunosuppression with azathioprine and prednisone in recent-onset insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1988; 319: 599-604.
8. COOK JJ, HUDSON I, HARRISON LC, DEAN B, COLMAN PG, WERTHER GA ET AL. A double-blind controlled trial of azathioprine in children with newly-diagnosed type I diabetes. *Diabetes* 1989; 38: 779-83.
9. NARENDRAN P, ESTELLA E, FOURLANOS S. Immunology of type 1 diabetes. *Q J Med* 2005; 98: 547-56.
10. HEROLD K, HAGOPIAN W, AUGER JA, POUMIAN-RUIZ E, TAYLOR L, DONALDSON D ET AL. Anti-CD3 monoclonal antibody in new-onset type I diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2002; 346: 1692-8.
11. HEROLD K, GITELMAN S, MASHARANI U, HAGOPIAN W, BISIKIRSKA B, DONALDSON D ET AL. A single course of anti-CD3 monoclonal antibody hOKT3y1 (Ala-Ala). Results in improvement in C peptide responses and clinical parameters for at least 2 years after onset of type 1 diabetes. *Diabetes* 2005; 54: 1763-9.
12. GALE E. Can we change the course of beta-cell destruction in type 1 diabetes? *N Engl J Med* 2002; 346: 1740-2.
13. BUCKINHAM BA, SANDBORG CI. A randomized trial of methotrexate in newly diagnosed patients with type 1 diabetes mellitus. *Clin Immunol* 2000; 96: 86-90.
14. DJALILIAN AR, NUSSENBLATT RB. Immunosuppression in uveitis. *Opht Clin of North Am* 2002; 15: 496-506.
15. WEISER MA, CABANILLAS ME, KONOPLEVA M, THOMAS DA, PIERCE SA, ESCALANTE CP ET AL. Relationship between the duration of remission and hiperglicemia during induction chemotherapy for acute lymphocytic leucemia with a hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone/methotrexate-cytarabine regimen. *Cancer* 2004; 100: 1179-85.
16. RADDATZ V, DURRUTY P, BRIONES G, LÓPEZ G, SOTO N, GARCÍA DE LOS RÍOS M. Subtipos «no clásicos» de diabetes mellitus. *Rev Méd Chile* 2001; 129: 853-60.
17. KAHN CR, FLIER JS, BAR RS, ARCHER JA, GORDEN P, MARTIN MM ET AL. The syndromes of insulin resistance and acantosis nigricans. Insulin-receptor disorders in man. *N Engl J Med* 1976; 294: 739-45.
18. MOLLER DE, FLIER JS. Insuline resistance-mechanism, syndromes, and implications. *N Engl J Med* 1991; 325: 938-48.

#### *Agradecimientos*

Agradecemos a los Drs. Renato Jiménez C y Cecilia Georgi J, reumatólogos del Servicio de Medicina del Hospital Dr. Gustavo Fricke, la colaboración en la recopilación de datos en relación a la enfermedad de base de la paciente, así como en el manejo de ésta.