

Catlab Informa 25

Febrer 2012

Proves incorporades a Catlab pel diagnòstic de la Diabetis Mellitus tipus 1

La Diabetis Mellitus (DM) tipus 1 és una malaltia autoimmunità crònica organespecífica en individus predisposats genèticament, possiblement iniciada per exposició a certs factors ambientals. En una resposta immune secundària, precedida d'una reacció citotòxica mitjançant cèl·lules T, es generen anticossos contra les cèl·lules de l'illot pancreàtic (ICA), com són els anticossos antiglutàmic decarboxilasa-65 (**anti-GAD**), antigen associat al insulinoma (**anti-IA-2**) i els anti-insulina (**anti-IAA**)

El GAD catalitza el pas de glutamat a àcid gamma amino-butíric (GABA), un dels principals neurotransmissors inhibitoris. Existeixen dos enzims, un que principalment s'expressa en neurones (de 67 kDa) i l'altre es troba en teixits no nerviosos com les cèl·lules beta dels illots pancreàtics (65 kDa).

Els anti-GAD65, junt amb els anti-IA-2 i els anti-IAA, generen una progressiva destrucció de les cèl·lules beta. L'estudi d'aquests diferents autoanticossos permeten juntament amb l'estudi de l'estat metabòlic, dur a terme una millor valoració del pacient, ja que el diagnòstic clínic (la triada clàssica de poliúria, polidipsia, polifàgia o pèrdua de pes) pot no tenir lloc fins molts anys després d'iniciat el procés, permetent avançar el diagnòstic fins i tot a la fase presintomàtica i prehiperglucèmica.

Actualment una hiperglucèmia aïllada generalment no és indicativa de diabetis, però associada a la presència d'anticossos anti-IAA, anti-GAD, anti-IA2 ó anti-ICA, ens alerta d'una evolució a DM en un temps indeterminat. El risc és més gran com més gran sigui el nombre d'anticossos presents. La seva presència ens dirigeix a la Diabetis tipus 1, ja que la tipus 2 i la Mody (diabetis infantil del tipus de l'adult) no tenen autoanticossos. La determinació d'aquests autoanticossos és útil per al cribatge de prediabetis, presentant la majoria de pacients anticossos anti-GAD i anti-IA2. Es recomana realitzar les

dues determinacions (anti-GAD i anti-IA2) simultàniament per augmentar la sensibilitat de l'estudi. Aquests autoanticossos els trobem en el 90% de pacients diabètics. A més, els anti-GAD65 poden arribar a precedir en 10 anys a l'aparició de la simptomatologia de la DM-1, sent útils per:

- L'estudi de familiars de pacients amb DM-1.
- El monitoratge de pacients trasplantats de pàncrees.
- Per replantejar-ne el seguiment de pacients amb DM-2 mal diagnosticats i que necessitarien una reavaluació.

Els anti-ICA es detecten per Immunofluorescència indirecta (IFI), són de classe IgG i s'utilitzen cada vegada menys per varis motius: poca sensibilitat per l'elevat nombre de falsos negatius que s'obtenen, es necessiten teixits frescos de pàncrees humans on l'antigenicitat es perd ràpidament i es una tècnica poc objectiva ja que es observador dependent. Els resultats es titulen i es transformen en unitats JDF (Juvenile Diabetes Foundation), considerant positius els sèrums que presenten més de 40 unitats JDF.

Per l'anàlisi dels IAA el procediment de RIA (Radioimmunoassaig) segueix sent la tècnica recomanada per a la seva determinació, per això els derivem a un laboratori extern per al seu estudi ja que no disposem de les instal·lacions per realitzar aquest procediment que presenta tants inconvenients per la qual cosa està sent substituït per tècniques més inoqües.

Per a l'anàlisi dels anti-GAD i anti-IA2, les tècniques d'ELISA (Enzimimmunoassaig) són ja superiors al RIA degut a l'utilització d'antígens purificats en els nous equips diagnòstics i per aquesta raó hem incorporat recentment la seva determinació a Catlab.

Els anticossos anti-GAD es realitzen al nostre laboratori per tècnica d'ELISA (RSR) en un termini no superior a 3 setmanes. El procediment utilitzat mostra una sensibilitat del 90% i una especificitat del 96% segons DASP (Diabetes Standardization Program) sent aquestes superiors a la de RIA com ja s'ha comentat. Es considera positiu a partir de 5 u/mL amb un límit de detecció mínim de 0,57 u/mL

Per a la determinació dels anticossos anti-IA-2 també utilitzem un ELISA del mateix fabricant (RSR), on es requereix una incubació overnight (16-20 hores en fred). Aquest procediment segons l'estudi DASP proporcionat pel fabricant, té una especificitat del 99% i una sensibilitat del 63% amb un límit de detecció mínima de 1.25 u/mL. Es consideren positius, valors per sobre o

iguals de 7.5 u/mL.

Bibliografia.

Ludvigsson J, Krisky D, Casas R, Battelino T, Castaño L, Greening J, Kordonouri O, Otonkoski T. ANTI-GAD65 Antigen Therapy in Recently Diagnosed Type 1 Diabetes Mellitus N Engl J Med February 2012; 366:433-442

Kawwaski E, Nakamura K, Kuriya G, Satoh T, Kuwahara H, Kobayashi M, Abiru N. Autoantibodies to Insulin, Insulinoma-Associated Antigen-2, and Zinc Transporter 8 Improve the Prediction of Early Insulin Requeriment in Adult-Onset Autoimmune Diabetes J Clin endocrinol Metab, February 2010, 95(2):707-713

Krischer P, Cuthbertson D, Yu L, Orban T, Maclaren N, Jackson R, Winter W, Schatz D, Palmer J, Eisenbarth G. Screening Strategies for the Identification of Multiple Antibody- Positive Relatives of Individuals with Type 1 Diabetes J Clin Endocrinol Metab, January 2003, 88(1):103-108

Dra. Montse Alsina
Responsable Immunologia
CATLAB
Tel 628.19.29.92
malsina@catlab.cat

Paco Pujalte
Immunologia
CATLAB
Tel. 93.748.56.00 - ext. 5035
fpujalte@catlab.cat