

Anticorpos anti-ilhota pancreática e desenvolvimento de diabete em familiares de pacientes com diabete melito insulino-dependente

Islet cell autoantibodies and development of diabetes in relatives of patients with insulin-dependent diabetes mellitus

Mauro A. Czepielewski*

O surgimento de um paciente com diabete melito insulino-dependente (DMID) (ou diabete melito tipo I) desperta no seu contexto familiar a insegurança quanto à possibilidade de outros membros da família virem também a desenvolver o distúrbio. Nesse contexto, os diversos profissionais de saúde envolvidos na assistência a esses pacientes e familiares são habitualmente questionados a esse respeito, e o fato de não se dispor de respostas objetivas leva, freqüentemente, a expectativas inadequadas de eclosão de um novo caso de DMID.

Além de alertar para um diagnóstico precoce do DMID, evitando o quadro dramático da cetoacidose e do coma diabético, até recentemente pouco se poderia oferecer para um indivíduo considerado de "risco" para DMID. Mais recentemente, porém, tem se demonstrado claramente que o DMID apresenta uma fase pré-insulino-dependente na qual o fenômeno imunológico já está presente e extremamente ativo. A partir dessas observações, não estamos longe de oferecer alternativas terapêuticas que venham prevenir o desencadeamento da insulino-penia. Diante dessa perspectiva, torna-se ainda mais importante a definição exata de quais indivíduos apresentam ou não o referido risco.

Nesse sentido, já se analisaram extensamente os aspectos genéticos envolvidos na gênese do DMID, uma vez que o mesmo ocorre em múltiplos membros de uma família em 15% dos casos, sendo mais freqüente em gêmeos idênticos do que em gêmeos fraternos¹. Porém, essa ocorrência, isoladamente, não é útil para identificar indivíduos de risco, uma vez que, mesmo em gêmeos idênticos há uma chance somente de 25 a 50% para o gêmeo não afetado, e o irmão de um paciente com DMID apresenta um risco entre 6 e 10% para o desenvolvimento da doença^{1,2}. Assim sendo, a simples caracterização da exata relação genética de um paciente com seu familiar não é suficiente para a predição segura da eclosão da doença.

A partir da descrição de autoanticorpos anti-ilhota pancreática (*islet cell autoantibodies: ICA*) em pacientes

com poliendocrinopatias autoimunes e diabete mérito³, esses anticorpos passaram a ser detectados na grande maioria (65 a 100%) dos pacientes com DMID recém diagnosticado, demonstrando definitivamente o seu papel no desencadear da doença^{1,2}. Na medida em que em populações não-diabéticas esses anticorpos estão presentes em menos de 0,5% dos indivíduos, passou-se a sugerir a sua utilidade na detecção de familiares com risco para a moléstia. Nesse sentido, atualmente é de relativo consenso que 2 a 5% dos familiares em primeiro grau dos pacientes com DMID apresentam ICA positivo, sendo que destes somente 20 a 30% irão desenvolver a doença, muito embora apresentem um risco 50 a 500 vezes maior do que a população não diabética com ICA negativo². Além disso, títulos persistentemente elevados de ICA em crianças com familiares em primeiro grau de pacientes com DMID apresentariam um risco ainda mais elevado⁴. Títulos elevados de ICA estão associados também a anticorpos fixadores de complemento, que poderiam ser um marcador adicional¹.

Mais recentemente tem-se demonstrado também a presença de anticorpos anti-decarboxilase do ácido glutâmico (anti-GAD) em 84% dos pacientes com DMID recém diagnosticado, especulando-se que esses anticorpos possam, isoladamente ou associados aos ICA, ser utilizados com maior acurácia na identificação dos indivíduos de risco para DMID⁵.

Outra metodologia que tem sido utilizada no estudo do risco para DMID é a análise da fase rápida de secreção de insulina, que, uma vez comprometida, sugere uma chance de mais de 50% para DMID em 3 anos nos familiares ICA positivos¹.

O artigo de Gomes e cols.⁶ descreve um grupo de 8 familiares em primeiro grau de pacientes com DMID ICA-positivos e ICA-positivos para anticorpos fixadores de complemento, entre os quais, durante um tempo de seguimento de 3 anos, os autores observaram que 3 em 8 indivíduos desenvolveram DMID. Muito embora os autores não tenham estudado familiares ICA negativos e não tenham analisado a fase rápida da secreção de insulina, que poderia identificar pacientes numa fase com pequeno grau de falência na secreção de insulina, foi observada uma

Veja artigo relacionado na página 221

* Professor Adjunto Doutor - Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

freqüência de eclosão de DMID em 37,5% dos casos. Os autores demonstraram também uma relação entre elevados títulos de ICA e a eclosão do DMID, e um período de latência de 13 meses desde a primeira detecção dos ICA. Esses dados, escassos em nosso meio, confirmam os observados em outras populações descritas na literatura e reforçam a importância e a utilidade da metodologia descrita.

Novos dados dos ICA, juntamente com os anticorpos anti-GAD e a análise da fase rápida de secreção de insulina, deverão confirmar esses achados em nosso meio, tornando-os futuramente rotineiros na orientação de familiares de pacientes com DMID. Familiares de risco assim identificados poderão também se beneficiar de novas futuras terapêuticas que venham a evitar o desencadear definitivo da deficiência de insulina e de suas dramáticas conseqüências, especialmente em crianças e adolescentes.

Referências bibliográficas

1. Muir A, Schatz DA, Maclare NK. The pathogenesis, prediction, and prevention of insulin-dependent diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992; 21:199-219.
2. Diabetes 1996: Vital Statistics. American Diabetes Association 1996.
3. Botazzo GF, Florin Christensen A, Doniach D. Islet-cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies. *Lancet* 1974; 2:1279-83.
4. Riley WJ, Maclaren NK, Krischer J et al. A prospective study of the development of diabetes in relatives of patients with insulin-dependent diabetes. *N Engl J Med* 1990; 323:1167-1172.
5. Colman P, McNair P, Flemming E et al. What is the ideal antibody combination for identifying relatives destined to develop IDDM? 56th Annual Meeting and Scientific Sessions, American Diabetes Association, San Francisco, USA, 1996. Abstract nº 298.
6. Gomes MB, Silva Jr GR, Sarno EN, Vieira LMM, Marques EP e Chacra AR. *J pediatr (Rio J.)* 1996; 4:221-224.