REVISTA ECUATORIANA DE CIENCIA, TECNOLOGÍA E INNOVACIÓN EN SALUD PÚBLICA
CÓDIGO ISSN 2588-0551
DOI: https://doi.org/10.31790/inspilip.v5i3.230

Artículo de revisión:

Síndrome poliglandular autoinmune tipo II, reporte de caso y revisión de la literatura

Type II autoimmune polyglandular syndrome, case report and literature review

Acceso Abierto

Citación

Cedeño R. et al. **Síndrome poliglandular autoinmune tipo II, reporte de caso y revisión de la literatura.** Revista científica INSPILIP V. (5), Número 3, Guayaquil, Ecuador.

El autor declara estar libre de cualquier asociación personal o comercial que pueda suponer un conflicto de intereses en conexión con el artículo, así como el haber respetado los principios éticos de investigación, como por ejemplo haber solicitado las autorizaciones de la institución donde se realizó el estudio, permiso para utilizar los datos, consentimientos informados y en caso de tratarse de estudio observacionales y ensayos clínicos, autorización de un CEISH, ARCSA, Medio Ambiente, entre otros, de acuerdo a la categoría. Además, la licencia para publicar imágenes de la o las personas que aparecen en el manuscrito. Por ello INSPILIP no se responsabiliza por cualquier afectación a terceros, tampoco el INSPI como entidad editora, ni el Editor, la responsabilidad de la publicación es de absoluta responsabilidad de los autores.

Cedeño Roberto German[a], drcedenoroberto@hotmail.com; Valdivieso Sonia Jara[b], judithvaldivieso1201@gmail.com; Jaramillo Ivanna Encalada [c], ivannaje@yahoo.es; Ochoa-Andrade Miguel[c,d], a8_miguel@hotmail.com

a) Hospital Dr. Abel Gilbert Pontón. Guayaquil, Ecuador.
b) Universidad de Guayaquil. Guayaquil, Ecuador.
c) Auditoría Médica. Hospital General del Sur de Quito. Quito, Ecuador.
d) Asistente en Investigación, Centro de Investigación Biomédica, Universidad Tecnológica Equinoccial. Quito, Ecuador.

Identificación de la responsabilidad y contribución de los autores:
Los autores declaran haber contribuido de forma similar en la idea original (RC), diseño del estudio (MOA), recolección de datos (SV, IJ), análisis de datos (SV, IJ), redacción del borrador y redacción del artículo (RC, MOA, SV, IJ).
Autor para correspondencia: Miguel Ochoa Andrade Email: a8_miguel@hotmail.com

Fecha de ingreso: 24/04/2021; **Fecha de aprobación:** 25/09/2021
Fecha de publicación: 05/01/2022

Resumen

Las enfermedades poliglandulares autoinmunes se constituyen por grupos de alteraciones endócrinas como consecuencia de la desregulación inmune. El síndrome poliglandular autoinmune tipo 2 (APS2) se considera una patología poco común, que se define por la asociación de insuficiencia suprarrenal o enfermedad de Addison con enfermedad tiroidea autoinmune, diabetes mellitus autoinmune tipo 1, además de otros trastornos. En consecuencia, los pacientes con diagnóstico de esta patología requieren un seguimiento regular y crónico. Cabe recalcar que predomina en el sexo femenino, entre los 20 a 40 años, las manifestaciones clínicas dependen de la glándula afectada. Resulta fundamental la divulgación de las características particulares con la finalidad de ayudar a una pronta detección, tratamiento eficaz y mejor pronóstico. Por lo expuesto, presentamos el caso de una paciente con diagnóstico de APS2, con la finalidad de ahondar en los conocimientos de esta patología, cuya sospecha es imprescindible para evitar consecuencias mortales.

Palabras clave: Poliendocrinopatías Autoinmunes, Enfermedad de Addison, Diabetes Mellitus Tipo 1, Enfermedad de Hashimoto, Enfermedad de Graves

Abstract

Autoimmune polyglandular diseases are constituted by groups of endocrine alterations as a consequence of immune dysregulation. Autoimmune polyglandular syndrome type 2 (APS2) is considered a rare pathology, defined by the association of adrenal insufficiency or Addison's disease with autoimmune thyroid disease, type 1 autoimmune diabetes mellitus, in addition to other disorders. Consequently, patients diagnosed with this pathology require regular and chronic monitoring. It should be emphasized that it predominates in the female sex, between 20 to 40 years of age, the clinical manifestations depend on the affected gland. The disclosure of the particular characteristics is essential in order to help early detection, effective treatment and better prognosis. Therefore, we present the case of a patient with a diagnosis of APS2, with the purpose of deepening the knowledge of this pathology, whose suspicion is essential to avoid fatal consequences.

Key words: Autoimmune Poliendocrinopathies, Addison's Disease, Type 1 Diabetes Mellitus, Hashimoto's Disease, Graves's Disease

Introducción

Los síndromes poliglandulares están constituidos por dos o más alteraciones endócrinas inducidas por desregulación inmune en un mismo paciente (1,2), algunos de los cuales provocan insuficiencia o hiperactividad de la glándula endócrina afectada (3). Las primeras descripciones que asociaron enfermedad de Addison y enfermedad tiroidea autoinmune fueron realizadas por Schmidt en 1926 (síndrome poliglandular autoinmune tipo 2a), y posteriormente se agrupó la autoinmunidad tiroidea y la diabetes mellitus tipo 1 en lo que se describió como síndrome de Carpenter (síndrome poliglandular autoinmune tipo 2b) (4,5).

El APS2 se constituye por la triada conformada por el síndrome de Addison, diabetes mellitus tipo 1 y autoinmunidad tiroidea que puede ser tiroiditis de Hashimoto o enfermedad de Graves (6). Además, puede abarcar otros trastornos como hipogonadismo primario, miastenia gravis, enfermedad celíaca (3), vitiligo, alopecia, serositis y anemia perniciosa (4).

El APS2 presenta una incidencia de 1,4 a 4,5 casos por cada 100.000 habitantes (3). En particular se estima una incidencia en Europa de 11 a 14 casos por 100.000 habitantes (7). A diferencia del APS2a que se considera una patología rara, el APS2b es más frecuente debido a que el 20 % de los diabéticos tipo 1 presenta anticuerpos circulantes contra la tiroides (1). Ocurre con mayor frecuencia en el sexo femenino (8) en una proporción de 3 a 1 con respecto al sexo masculino (9), y con frecuencia en la segunda a cuarta década de la vida (3).

El APS2 se considera una enfermedad poligénica, que involucra factores genéticos y ambientales (6); la predisposición a padecer este síndrome se relaciona con los haplotipos HLA-DR3, HLA-DR4 (10), y los alelos HLA de clase II DQ2 y DQ8 (6). En efecto, deben investigarse autoanticuerpos tiroideos (antitiroglobulina, anti tiroperoxidasa), suprarrenales (anti-21-hidroxilasa o anti-17-hidroxilasa), componentes de las células de los islotes (GAD65, IA2, ZnT8); y enfermedad celíaca (transglutaminasa tisular y gliadina) (1).

Caso clínico

Se presenta el caso de una paciente de sexo femenino de 38 años, sin alergias documentadas, con antecedentes de hipotiroidismo subclínico (mayo/2015), anemia ferropénica secundaria a hiperplasia endometrial polipoidea (marzo/2016), diabetes mellitus (agosto/2016) en tratamiento con antidiabéticos orales, un mes después presentó cetoacidosis diabética, insuficiencia suprarrenal (mayo/2017) que debutó con hiperpigmentación en mucosas y piel; antecedentes ginecológicos: menarquia a los 11 años, ciclos menstruales cada 28 días por 8 días, dismenorrea, no gestas. Antecedentes patológicos familiares: madre diabetes mellitus tipo 2. Al examen físico: TA 100/60 milímetros de mercurio, FC 69 latidos por minuto, índice de masa corporal (IMC) 21 kg/m2, no ortostatismo, no pigmentación en piel o mucosas, tiroides 0B. Se realizaron exámenes complementarios laboratoriales (tabla 1).

Tabla 1. Datos complementarios laboratoriales					
Leucocitos	5100	Glucosa basal	130 mg/dl	TSH	4.09uUI/ml
Hemoglobina	12.1 g/dl	**2 horas pp**	162 mg/dl	**T4 total**	7,34ug/dl
Hematocrito	36 %	**HbA1c**	7.1 %	**T3 libre**	3.27pg/ml
VCM	79 fL	**Insulina**	6	**T4 libre**	1.15ng/dl
Ferritina	3.12 ng/ml	**Peptido C**	1.5	**ANTI TPO**	424UI/ml
Reticulocitos	0.2 %	**Ac anti insulina**	3.36U/ml	**Cortisol am**	1,24ug/dl
AST	22 U/L	**Ac a nti células de los islotes**	534.7UI/ml	**ACTH**	871pg/ml
ALT	15 U/L	**Anti g lutamato descarboxilasa 65**	126.21 U/ml	**Estradiol**	92.3pg/ml
Creatinina	0.83 mg/dl	**Colesterol total**	140 mg/dl	**FSH**	10mUI/ml
Proteinuria 24h	126 mg/24h	**HDL**	72 mg/dl	**LH**	21.8mUI/ml
Aldosterona sérica	4,3ng/dl	**LDL**	58 mg/dl	**PTH**	55.7pg/ml
Renina plasmática	1,3ng/ml/h	**Triglicéridos**	94 mg/dl	**Fosforo sérico**	3,8 mg/dl
K (potasio)	4.2 mEq/L	**Prolactina**	13,3ng/ml	**Calcio total**	9 mg/dl
Na (sodio)	138 mEq/L	**Testosterona**	<0.0025	**Vitamina D**	19.2 ng/ml

Además, se realizaron exámenes de gabinete como densitometría ósea que evidenció osteopenia. En rayos X de manos se reportó desgaste de articulación metacarpo-falángica de dedos índices de ambas manos. Presenta el antecedente de valoración por psiquiatría a causa de un trastorno de ansiedad. Se encuentra en tratamiento con insulina glargina U100, administrándose 25 unidades internacionales subcutáneo en la mañana, insulina lispro 4-10-8 unidades internacionales subcutáneo precomidas, levotiroxina 50 mcg vía oral lunes a viernes, hidrocortisona 20 mg vía oral en la mañana y 5 mg vía oral en la noche. Por último, sertralina 25 mg vía oral cada día y alprazolam 0,25 mg cada 8 horas.

Consideraciones éticas

Para la realización y posterior exposición de este caso clínico, se contó con el consentimiento informado por parte de los familiares del paciente en el que autorizan la utilización de historia clínica, imágenes, exámenes de laboratorios y otro tipo de información acerca del paciente, con fines académico-científicos, así como la aprobación por parte de Docencia del Hospital Dr. Abel Gilbert Pontón. Toda la información del paciente será mantenida en el anonimato.

Discusión

El síndrome poliglandular autoinmune o poliendócrino autoinmune comprende algunas y diferentes condiciones, que pueden incluir enfermedades autoinmunes no endócrinas (11). La enfermedad de Addison ocurre concurrentemente con tiroiditis linfocítica crónica (Síndrome de Schmidt) en el 56 % de

los casos (12), y se acompaña de diabetes mellitus tipo 1A en el 3 % (12). El SPA tipo 2 no es una enfermedad común (11,13), la prevalencia se estima de 1.4 a 2 por 100.000 y una incidencia de 1 a 2 en 100.000 por año (13).

De hecho, se da en la edad adulta (4). El diagnóstico usualmente se realiza en pacientes entre 20 a 40 años de edad, y las mujeres presentan esta patología tres veces más que los hombres (12,15). Los familiares de primer grado de pacientes con SPA tipo 2 se encuentran en alto riesgo de desarrollar desórdenes autoinmunes (16).

Esta rara condición se caracteriza por la asociación de dos o más enfermedades autoinmunes (17), que incluye la enfermedad de Addison, enfermedad de Graves, tiroiditis autoinmune, hipotiroidismo primario, diabetes mellitus tipo 1A, hipogonadismo primario, hipopituitarismo, miastenia gravis, enfermedad celíaca y hepatitis crónica autoinmune (12). Además, pueden presentarse concomitantemente vitiligo, alopecia, serositis, síndrome de Sjögren, síndrome de hombre rígido y anemia perniciosa, pero no están incluidos en los criterios diagnósticos (11). La participación de las glándulas tiroides y suprarrenales se presentan con mayor frecuencia en aproximadamente el 50 % de los casos de SPA 2, (13). La insuficiencia adrenal es la anormalidad endócrina inicial (15), a pesar de ello el diagnóstico de Addison se considera tardío (14).

En una investigación transversal efectuada en 216 pacientes con insuficiencia adrenal, menos del 50 % de los pacientes fue diagnosticado correctamente en el primer año después de la aparición de los síntomas, y el 20 % de los pacientes fue diagnosticado en un periodo mayor a 5 años (18). La señal más específica de insuficiencia adrenal primaria es la hiperpigmentación de la piel y mucosas, además de fatiga, anorexia, pérdida de peso y debilidad, hiponatremia, hipercalemia e hipoglicemia, y puede causar infertilidad debido a la anovulación crónica (19). Debido a la presencia de enfermedad de Addison, poco común y potencialmente mortal, los síntomas inespecíficos, el reconocimiento rápido y tratamiento temprano de la enfermedad resultan vitales (20,22). Otros autores informan que alrededor del 50 % de los pacientes presentan diabetes mellitus tipo 1 como primera manifestación de poliendocrinopatía, surgiendo después la tiroiditis autoinmune, a veces simultáneamente con la enfermedad de Addison (19).

En el síndrome poliglandular autoinmune por lo general, los tejidos y órganos comprometidos no comparten una molécula específica, pero adicional tienen diferentes moléculas que pueden ser objetivos en el momento que el sistema inmune falla (11). El síndrome poliglandular tipo 2 posee un fuerte componente genético (autosómica recesiva, autosómica dominante y poligénica), y ocurre en múltiples generaciones, en tanto que el tipo 1 ocurre en hermanos (11,14). En el SPA tipo 2 la modalidad de transmisión es compleja y poligénica con polimorfismos en los genes de la proteína tirosina fosfatasa no receptora tipo 22 y el antígeno 4 de los linfocitos T citotóxicos, y la presencia del genotipo HLA-DR4-DQ8 / HLA-DR3-Dq2 (11,13).

El diagnóstico concomitante de insuficiencia adrenal primaria y enfermedad tiroidea o diabetes tipo 1 (o ambas) no necesariamente confirma el diagnóstico de SPA tipo 2. Se requiere exponer una base autoinmune para los componentes del síndrome y confirmar el diagnóstico (15). La secuencia y el intervalo de tiempo entre la aparición clínica de los diferentes trastornos autoinmunes varía de forma considerable, y los anticuerpos circulantes asociados (ATPO en 80-90 %, ATG en 60-70 %, GADA, ICA en 80 %, anti 21-hidroxilasa pueden preceder a las manifestaciones clínicas por meses o años (11,21), pero en algunos casos pueden desaparecer después de varios años de evolución de la enfermedad (19).

A consecuencia que hasta el 50 % de los pacientes con insuficiencia adrenal autoinmune puede desarrollar SPA tipo 2, los adultos con esta afección deben someterse a pruebas de detección de patología tiroidea y diabetes cada cinco años. En tanto, que solo el 1 % de los pacientes con enfermedad de la tiroides desarrollará insuficiencia suprarrenal, por lo que la detección de rutina de otras enfermedades autoinmunes no es rentable (15).

El manejo es similar a otra disfunción endócrina de un solo órgano, requiere reemplazar las hormonas deficientes. Sin embargo, se presentan circunstancias especiales en las que el paciente necesita reflexionar que pueden comprometer la vida, como el desarrollo de una crisis addisoniana, por lo que requiere estabilización inicial y seguimiento cercano (12). En efecto, el reemplazo de la hormona tiroidea no debe disponerse hasta que se indiquen los glucocorticoides (14).

En definitiva, en el presente artículo informamos un caso poco común, síndrome triglandular autoinmune

completo, que debutó con tiroiditis autoinmunes, y posteriormente diabetes mellitus insulinodependiente e insuficiencia adrenal primaria, en ese orden secuencial. Por ello, se recalca la importancia de establecer oportunamente el diagnóstico y el tratamiento adecuado, con la finalidad de reducir la morbilidad y optimizar la calidad de vida.

Agradecimientos

Los autores agradecemos a la Revista Científica Digital INSPILIP, por su apertura al aporte académico científico de nuestro país.

Financiamiento

Fondos propios.

Conflictos de interés

Los autores declaramos ningún conflicto de interés.

Bibliografía

1. Sperling M, Yau M. Autoimmune Polyglandular Syndromes. In: Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000–2017 Oct 29. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25905375/
2. Kahaly G, Lara F. Autoimmune polyglandular diseases. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2019; 33 (6). Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101344
3. Weissman D. Autoinmune Polyglandular Syndrome. xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference, Elsevier. 2007:1-5. Disponible en: https://doi.org/10.1016/B978-008055232-3.60766-4
4. Gupta AN, Nagri SK. Schmidt's syndrome - Case report. Australas Med J. 2012;5(6):292-5. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22848326/
5. Betterle C, Lazzarotto F, Presotto F. Autoimmune polyglandular syndrome Type 2: the tip of an iceberg? Clin Exp Immunol. 2004 Aug;137(2):225-33. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15270837/
6. Singh G, Jilial I. Polyglandular Autoinmune Syndrome, Type II (Carpenters, Schmidt). StatPearls. 2019. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525992/
7. Majeroni BA, Patel P. Autoimmune polyglandular syndrome, type II. Am Fam Physician. 2007; 75(5):667-70. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17375512/
8. Karamifar H, Dalili S, Karamizadeh Z, Amirhakimi G, Dalili H. Autoimmune polyglandular syndrome type 2: an unusual presentation. Acta Med Iran. 2010;48(3):196-7. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21137658/
9. Sabet A, Srinath R. Schmidt Syndrome. Jhons Hopkins Medicine. 2015.
10. Kırmızıbekmez H, Yeşiltepe Mutlu RG, Demirkıran Urgancı N, Öner A. Autoimmune polyglandular syndrome type 2: a rare condition in childhood. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2015;7(1):80-82. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4439899/
11. Arya P V A, Kumar J, Unnikrishnan D, Raj R. Case of autoimmune polyglandular syndrome type 2: how we uncovered the diagnosis. BMJ Case Rep. 2019; 12(2):e227187. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30814097/
12. Park K, Dimachkie D, Gruntmanis U. autoimmune polyglandular syndrome type ii as a cause of recurrent cardiac tamponade. AACE Clinical Case Rep. 2017; 3:e353-e356. Disponible en: https://www.aaceclinicalcasereports.com/article/S2376-0605(20)30431-4/pdf
13. Wang X, Ping F, Qi C, Xiao X. Delayed diagnosis with autoimmune polyglandular syndrome type 2 causing acute adrenal crisis: A case report. Medicine (Baltimore). 2016; 95(42):e5062. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5079318/
14. Majeroni B, Patel B. Autoimmune Polyglandular Syndrome, Type II. Am Fam Physician. 2007; 75:667-70. Disponible en: https://www.aafp.org/afp/2007/0301/afp20070301p667.pdf
15. Khalid N, Chhabra L, Ahmad SA, Umer A, Spodick DH. Case Report: Autoimmune Polyglandular Syndrome Type 2 Complicated by Acute Adrenal Crisis and Pericardial Tamponade in the Setting of Normal Thyroid Function. Methodist Debakey Cardiovasc J. 2015; 11(4):250-252. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28451060/
16. Bănică D, Frăţilă R, Sima A, Vlad A, Timar R. Autoinmune Polyglandular Syndrome Type 2 – A case report. Rom J Diabetes Nutr Metab Dis. 2014; 21(1):25-28. Disponible en: http://www.rjdnmd.org/index.php/RJDNMD/article/view/195/169
17. Bleicken B, Hahner S, Ventz M, Quinkler M. Delayed diagnosis of adrenal insufficiency is common:

a cross-sectional study in 216 patients. Am J Med Sci. 2010; 339(6):525-31. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20400889/

18. Urbina-Vázquez A, Rodríguez-Lobato E, Aquino-Matus J, Ramírez-Hobak L, Arenas R, Zacarías-Castillo R. Síndrome poliglandular autoinmunitario tipo II (síndrome de Schmidt): enfermedad de Addison y tiroiditis de Hashimoto asociado con vitiligo. Med. interna Méx. 2017; 33 (2): 241-245. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-48662017000200241&lng=es

19. Husebye ES, Allolio B, Arlt W, Badenhoop K, Bensing S, Betterle C, Falorni A, Gan EH, Hulting AL, Kasperlik-Zaluska A, Kämpe O, Løvås K, Meyer G, Pearce SH. Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency. J Intern Med. 2014; 275(2):104-15. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24330030/

20. Michels AW, Eisenbarth GS. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 (APS-1) as a model for understanding autoimmune polyendocrine syndrome type 2 (APS-2). J Intern Med. 2009; 265(5):530-40. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19382992/

21. Ali Y, Kozodoy N, Ali T. Polyglandular autoimmune syndrome type 2: diagnosed in the intensive care unit. Ther Adv Endocrinol Metab. 2013; 4(6):170-2. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3855831/

22. Vallianou N, Gounari P, Skourtis A. A case of autoimmune polyglandular syndrome type II presenting with adrenal crisis. Hippokratia. 2013; 17(2):191. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24376335/