

Caso clínico: síndrome poliglandular autoinmune tipo II, forma de presentación en un paciente adulto

Nicolas Pereira C.⁽¹⁾, Carlos Rau M.⁽¹⁾, Verónica Araya Q.⁽²⁾

⁽¹⁾Estudiante de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

⁽²⁾Sección de Endocrinología, HCUCh.

SUMMARY Autoimmune Polyglandular Syndrome (APS) type II or Schmidt's Syndrome is diagnosed when a patient has adrenocortical deficiency with type 1 diabetes mellitus, chronic lymphocytic thyroiditis, or Graves' disease. The disease commonly manifests in the third or fourth decade. We present the case of a 45 yo male patient who manifested simultaneously at the moment of diagnosis, clinical and laboratory features of hypothyroidism, pernicious anemia and Addison disease. We discuss etiologic, clinical and biochemical aspects in type II APS.

INTRODUCCIÓN

Las primeras descripciones de los síndromes poliglandulares autoinmunes (SPA) fueron hechas en 1926 por Schmidt, quien mostró los hallazgos de la autopsia de dos pacientes que murieron por insuficiencia suprarrenal y en los que encontró destrucción de tiroides y corteza suprarrenal por infiltrado linfocitario.

Los SPA corresponden a una serie de enfermedades autoinmunes órgano-específicas y se dividen en dos grandes grupos, tipo I y II.

El SPA tipo I es poco frecuente y está determinado por una mutación en el gen que codifica para el factor de transcripción Regulador Autoinmune (AIRE) ubicado en el cromosoma 21. La falta de AIRE determina una disminución de la tolerancia

a los propios antígenos. Este síndrome se manifiesta desde la infancia y se caracteriza por candidiasis mucocutánea, hipoparatiroidismo, enfermedad de Addison e hipogonadismo.

El SPA tipo II tiene una prevalencia de 1.4 - 2 por 100.000, siendo tres veces más frecuente en mujeres, pudiendo presentarse a cualquier edad, pero con mayor frecuencia en pacientes de 30-40 años. Se caracteriza por la presencia de insuficiencia suprarrenal (IS) asociado con enfermedad tiroidea autoinmune (tiroiditis de Hashimoto o enfermedad de Graves) y/o diabetes mellitus tipo 1^(1,2). Además se asocia con otras enfermedades autoinmunes también órgano-específicas como el vitiligo, anemia perniciosa, alopecia e hipogonadismo, entre otras^(3,4) (Tabla 1). En el 50% de los casos, la insuficiencia suprarrenal es la primera alteración endocrina que se manifiesta^(5,6).

Tabla 1. Manifestaciones clínicas frecuentes del SPA tipo II.

Manifestación Clínica	Pacientes afectados (%)
• Insuficiencia suprarrenal autoinmune	100
• Enfermedad tiroidea autoinmune	69-82
• Diabetes mellitus tipo 1	30-53
• Vitiligo	4.5-11
• Gastritis crónica atrófica con o sin anemia perniciosa	4.5-11
• Hipogonadismo	4-9
• Hepatitis crónica autoinmune	4
• Alopecia	1-4

A diferencia del SPA tipo I, aún no se ha demostrado un defecto genético específico, pero se ha visto que aproximadamente un 50% de los pacientes con SPA tipo II tienen familiares que presentan trastornos de autoinmunidad. Los antígenos de histocompatibilidad, específicamente los haplotipos DR3(DQB*0201) y DR4(DQB1*0302) están fuertemente ligados con este trastorno y otros genes no HLA y factores ambientales podrían jugar un papel importante en su etiología⁽⁵⁻⁸⁾.

A continuación, se presenta el caso de un paciente sin el diagnóstico conocido de alguna endocrinopatía, que ingresó para estudio a nuestro Centro y en el cual finalmente se demostró un síndrome poliglandular autoinmune tipo II.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de un hombre de 45 años, sin antecedentes mórbidos personales ni familiares de importancia.

A su ingreso refiere un cuadro de dos meses de evolución caracterizado por compromiso del estado general, fatigabilidad, disnea progresiva hasta CF III, sensación febril y baja de peso no cuantificada. Consulta en el Servicio de Urgencia del Hospital Clínico de la Universidad de Chile, donde al examen físico destaca: conciente, bradipsí-

quico, fascies abotagada, IMC: 26 kg/m², presión arterial de 116/69 mm Hg, frecuencia cardiaca de 96 por minuto, frecuencia respiratoria de 22 por minuto, temperatura axilar de 37°C. Se evidencia piel pálida y seca, con tinte caroténico e hiperpigmentación de nudillos, líneas palmares y antebrazos. Escleras ictéricas, macroglosia, sin melanoquias. El tiroides se palpa aumentado de tamaño, más o menos 30 g, consistencia firme y finamente granular. Al examen cardiaco se ausculta un soplo mesosistólico IV/VI en foco aórtico y mitral, no irradiado. La palpación de abdomen fue normal y el examen neurológico también.

En los exámenes de laboratorio (Tabla 2) destacaba: pancitopenia con anemia macrocítica y neutrófilos hipersegmentados, LDH muy aumentada. Se solicitó test de Coombs directo e indirecto que resultaron negativos.

La evaluación hematológica demuestra niveles de vitamina B12 disminuidos, niveles de ácido fólico en sangre normales, mielograma: megaloblastosis medular; endoscopía digestiva alta: atrofia de la mucosa gástrica. La ecografía abdominal muestra esplenomegalia de 12.5 cm. Se diagnostica anemia perniciosa. Se transfunden 2 unidades de glóbulos rojos y se inicia tratamiento con vitamina B12. La evaluación endocrinológica demuestra hipotiroidismo primario por clínica y presencia de T4 libre disminuida con TSH de 19.6 mUI/L. Los anticuerpos antitiroperoxidasa (ATPO) se encuentran intensamente positivos. Se indica iniciar tratamiento con levotiroxina sódica una vez descartada una insuficiencia suprarrenal. Para esto se solicita cortisol plasmático matinal que resulta dentro del rango normal bajo (6,7 mg/dl), por lo que se realiza test de ACTH rápido que resulta en una respuesta subnormal (Tabla 2).

Evoluciona favorablemente, por lo que es dado de alta con las siguientes indicaciones: cortisol vía oral 10 mg AM y 10 mg PM, levotiroxina 50 µg/día vía oral y vitamina B 12, 1 ampolla IM semanal.

Tabla 2. Resultados de las pruebas de laboratorio en el caso clínico presentado.

Variable	Rango Normal	Ingreso	Día 3	Alta
Hematocrito (%)	40-54	16.6	23.9	30
Hemoglobina (gr/dl)	13.5-17	5.9	8.3	9.6
VCM (fl)	82-95	114.5	99.6	105
CHCM (g/dl)	32-36	35.6	34.7	32
Reticulocitos (%)	0.5-1.5		0.7	12
Leucocitos (/ul)	4000-10000	5610	3400	3300
Plaquetas (/ul)	150000-400000	114000	76000	68000
VHS (mm/hr)	0-15	2	2	20
Glucosa (mg/dl)	74-100	115		97
LDH (U/L)	313-618	18254		
Sodio (mEq/L)	137-145	146	141	
Potasio (mEq/L)	3.5-5.1	3.5	3.6	
TSH (mIU/L)	0.465-4.68	19.6		
T4 libre (ng/dL)	0.78-2.19	0.44		
T3 (ng/mL)	0.97-1.69	0.93		
AntiTPO (UI/ml)	0-2.0		>1000	
Test de Coombs directo	negativo	negativo		
Test de Coombs indirecto	negativo	negativo		
Niveles vitamina B12 (pg/ml)	239-931		158	
Niveles de ácido fólico	5.3-14.4		13.6	
Test de ACTH (Synacthen 250 µg IM)	0 min.	30 min.	60 min.	
Cortisol (5-25 µg/dl)	6.6	16.3	20	

En el primer control ambulatorio, paciente impresionada con fascies menos edematosa, sin tinte caroténico ni hiperpigmentación. La TSH se encuentra dentro del rango normal.

DISCUSIÓN

Este paciente presentaba una anemia perniciosa, hipotiroidismo primario por tiroiditis crónica de Hashimoto e insuficiencia suprarrenal primaria inicial, lo que es concordante con un síndrome poliglandular autoinmune Tipo II.

El SPA tipo II es más frecuente que el SPA tipo I y a diferencia de éste, suele manifestarse en la edad adulta. Se diagnostica cuando el paciente tiene insuficiencia suprarrenal o enfermedad de Addison con tiroiditis crónica o enfermedad de Graves y diabetes mellitus tipo 1^(1,2). Tiene un patrón de herencia autosómica dominante de penetrancia incompleta, pudiendo presentarse con un amplio espectro de pato-

logías autoinmunes en padres, hermanos e hijos^(4,9). Por lo tanto, la historia familiar de falla poliglandular en generaciones anteriores, sirve como un índice para la evaluación y seguimiento de los pacientes. En el caso que presentamos, no existe el antecedente familiar actual de alguna endocrinopatía autoinmune diagnosticada, pero se encuentra en proceso el estudio dirigido de sus familiares directos.

En diversos estudios se ha descrito que la mitad de los pacientes que presentan insuficiencia suprarrenal autoinmune pueden llegar a desarrollar un SPA tipo II, y ésta puede preceder hasta en 20 años a la aparición del compromiso poliglandular^(10,11). Sin embargo, también se debería buscar dirigidamente y en forma rutinaria, en pacientes con diabetes tipo 1 y/o tiroiditis autoinmune o enfermedad de Graves, los síntomas y signos de insuficiencia suprarrenal.

La presencia de manifestaciones extra endocrinas como vitiligo o anemia perniciosa, también son indicadores de autoinmunidad y los pacientes que los presentan, siempre deberían ser evaluados desde el punto de vista endocrinológico. En este paciente, el motivo de consulta fue principalmente la sintomatología derivada de la anemia severa que presentaba. El hallazgo de una LDH muy elevada orientó al diagnóstico de anemia perniciosa ya que es en este tipo de anemia donde se encuentra más aumentada debido a la hemólisis intramedular. La demostración de megaloblastosis medular, atrofia de mucosa gástrica y niveles disminuidos de vitamina B12, confirmó el diagnóstico y llevó finalmente a la demostración de la tiroiditis crónica y la IS.

Uno de los hechos prominentes en el SPA es la presencia de anticuerpos circulantes contra autoantígenos presentes normalmente en los órganos endocrinos relacionados con el síndrome. Los autoanticuerpos pueden estar presentes mucho tiempo antes de que la enfermedad se haga evidente y, por lo tanto, son predictores de la evolución a enfermedad clínica^(5,13).

Desde el punto de vista diagnóstico, se debe realizar la detección de anticuerpos circulantes: para confirmar la naturaleza autoinmune de la enfermedad, para identificar aquellos pacientes afectados por una endocrinopatía autoinmune que puedan desarrollar un compromiso poliglandular y para estudiar a los familiares de pacientes afectados incluso, cuando son asintomáticos.

Los anticuerpos que pueden ser detectados son: anti 21 hidroxilasa, enzima que participa en la vía esteroideogénica suprarrenal; antitiroideos: ATPO, antiislote; GAD65; anti células parietales de la mucosa gástrica y menos frecuente, anti factor intrínseco. Un título negativo no descarta la posibilidad de desarrollar la enfermedad a futuro y se recomienda un seguimiento cada 1 a 5 años^(4,9,11,13-17).

En nuestro medio los anticuerpos, exceptuando los antitiroideos, no se encuentran disponibles en todos los laboratorios y por su costo económico, no son medidos en forma rutinaria en la gran mayoría de los casos. Por esto, no contamos con esta información en nuestro caso.

Los pacientes que presentan anticuerpos positivos deben ser evaluados desde el punto de vista funcional con medición de hormonas tiroideas, glicemia, hemograma.

La medición de cortisol matinal suele no ser un parámetro muy útil, salvo cuando se encuentra bajo 3 µg/dl, valor que es altamente sugerente de falla suprarrenal. La gran mayoría de los casos, en etapas iniciales pueden presentar niveles dentro del rango normal a normal bajo, lo que puede llevar a omitir el diagnóstico. Por esto, algunos autores recomiendan la medición de ACTH plasmática u hormona corticotropa, a primera hora de la mañana y a las 20.00 h, que en estos casos se encontraría por sobre 75 y 55 pg/ml respectivamente⁽¹²⁾. Como la medición de ACTH es muy dependiente de las condiciones de toma y preparación de la muestra, preferimos utilizar como test diagnóstico confirmatorio, la medición de cortisol basal y postestímulo con 250 µg de ACTH de acción rápida^(18,19). Consideramos una respuesta normal, un valor de cortisol sobre 20 µg/dl a los 30 y a los 60 minutos post estímulo. Esta prueba se aplica cada vez que los valores de cortisol matinal descienden bajo la media del rango normal. En este paciente, el cortisol basal matinal se encontraba en el límite normal bajo, pero el test de estímulo con Synacthen® fue subnormal de acuerdo a estos criterios. Aunque el patrón de oro para el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal es la falta de elevación del cortisol después de inducir una hipoglicemia con insulina, por los riesgos asociados, esta prueba prácticamente no se utiliza y se acepta a la prueba con 250 µg de ACTH de acción rápida, como método de confirmación del diagnóstico de insuficiencia suprarrenal primaria.

La medición de actividad de renina plasmática tomada en posición supina también es útil en el diagnóstico de IS inicial. En estos casos, se encuentra aumentada debido a la disminución de los niveles de aldosterona. Las alteraciones electrolíticas, hiperkalemia e hiponatremia, generalmente son tardías y en etapas tempranas de la enfermedad pueden estar normales como lo observado en nuestro paciente.

El hipogonadismo, aunque es menos frecuente que en SPA I, también puede manifestarse en el SPA II, fundamentalmente porque hasta un 30% de estos pacientes pueden presentar anticuerpos contra la 17 hidroxilasa, enzima que también interviene en la vía esteroideogénica gonadal⁽²⁰⁾. Por lo tanto, se debe interrogar siempre acerca de la aparición de oligomenorrea, amenorrea secundaria o infertilidad que pueden ser manifestación de una falla ovárica o testicular. La medición de FSH aumentada y estradiol disminuido en mujeres y LH elevada y testosterona disminuida en hombres, confirma el diagnóstico.

También con poca frecuencia, en los pacientes con SPA I y II, pueden detectarse anticuerpos marcadores de enfermedad celiaca como los anti transglutaminasa; sin embargo, los pacientes con SPA II no manifiestan síndrome de malabsorción.

En cuanto al tratamiento del SPA tipo II, éste se debe enfocar individualmente dependiendo de las insuficiencias que estén presentes. Es importante destacar que en los pacientes como el nuestro, que presentan IS e hipotiroidismo, el tratamiento con hormona tiroidea no debe preceder al tratamiento de sustitución con cortisol, ya que el primero puede precipitar una hipotensión severa y crisis suprarrenal debido a la acción estimuladora de la tiroxina sobre el metabolismo del cortisol a nivel hepático⁽²¹⁾.

En suma, este caso ilustra las manifestaciones de autoinmunidad características del SPA II presentes en un paciente adulto.

REFERENCIAS

1. Maclaren NK, Riley WJ. Thyroid, gastric, and adrenal autoimmunities associated with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1985;1:34-8.
2. Anderson MS. Autoimmune endocrine disease. *Curr Opin Immunol* 2002, 14:760-4.
3. Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:2068-79.
4. Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocr Rev* 2002;23:327-64.
5. Betterle C, Volpato M, Greggio AN, Presotto F. Type 2 polyglandular autoimmune disease (Schmidt's syndrome). *J Pediatr Endocrinol Metab* 1996;9(suppl1):113-23.
6. Eisenbarth GS, Wilson PW, Ward F, Buckley C, Lebovita H. The polyglandular failure syndrome: disease inheritance, HLA type, and immune function. *Ann Intern Med* 1979;91:528-33.
7. Maclaren NK, Riley WJ. Inherited susceptibility to autoimmune Addison's disease is linked to human leukocyte antigens-DR3 and/or DR4, except when associated with type I autoimmune polyglandular syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62:455-9.
8. Robles DT, Fain PR, Gottlieb PA, Eisenbarth GS. The genetics of autoimmune polyendocrine syndrome type II. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002;31:353-68.
9. Myhre AG, Undlien DE, Lovas K, Uhlving S, Nedrebo BG, Fougner KJ, et al. Autoimmune adrenocortical failure in Norway: autoantibodies and human leukocyte antigen class II associations related to clinical features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:618-23.
10. Söderbergh A, Winqvist O, Norheim I, Rorsman F, Husebye ES, Dolva O et al. Adrenal autoantibodies and organ-specific autoimmunity in patients with Addison's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;45:453-60.
11. Yu L, Brewer KW, Gates S, Wu A, Wang T, Babu SR et al. DRB1*04 and DQ alleles: expression of 21-hydroxylase autoantibodies and risk of progression to Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:328-35.
12. Ketchum CH, Riley WJ, Maclaren NK. Adrenal dysfunction in asymptomatic patients with adrenocortical autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;58:1166-70.
13. Furmaniak J, Kominami S, Asawa T, Wedlock N, Colls J, Smith BR. Autoimmune Addison's disease--evidence for a role of steroid 21-hydroxylase autoantibodies in adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1517-21.
14. Tuomi T, Bjorses P, Falorni A, Partanen J, Perheentupa J, Lernmark A et al. Antibodies to glutamic acid decarboxylase and insulin-dependent diabetes in patients with autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1488-94.
15. Burman P, Mardh S, Norberg L, Karlsson FA. Parietal cell antibodies in pernicious anemia inhibit H⁺, K⁺-adenosine triphosphatase, the proton pump of the stomach. *Gastroenterology* 1989;96:1434-8.
16. Song YH, Ma JY, Mardh S, Liu T, Sjostrand E, Rask L et al. Localization of a pernicious anaemia autoantibody epitope on the alpha-subunit of human H,K-adenosine triphosphatase. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:122-7.

17. Winqvist O, Karlsson FA, Kampe O. 21-Hydroxylase, a major autoantigen in idiopathic Addison's disease. *Lancet* 1992;339:1559-62.
18. Nye EJ, Grice JE, Hockings GI, Strakosch CR, Crosbie GV, Walters MM et al. Comparison of adrenocorticotropin (ACTH) stimulation tests and insulin hypoglycemia in normal humans: low dose, standard high dose, and 8-hour ACTH-(1-24) infusion tests. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3648-55.
19. Abdu TA, Elhadd TA, Neary E, Clayton RN. Comparison of the low dose short Synacthen test (1 µg), the conventional dose short synacthen test (250 µg), and the insulin tolerance test for assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with pituitary disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:838-43.
20. Seissler J, Schott M, Steinbrenner H, Peterson P, Scherbaum WA. Autoantibodies to adrenal cytochrome P450 antigens in isolated Addison's disease and autoimmune polyendocrine syndrome type II. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999;107:208-13.
21. Graves L III, Klein RM, Walling AD. Addisonian crisis precipitated by thyroxine therapy: a complication of type 2 autoimmune polyglandular syndrome. *South Med J* 2003;96:824-7.

CORRESPONDENCIA

Dra. Verónica Araya Quintanilla
Sección de Endocrinología, Departamento de Medicina
Hospital Clínico Universidad de Chile
Santos Dumont 999, Independencia, Santiago
Fono: 978 8430
Fax: 777 6891
E-mail: varaya@redclinicauchile.cl

