



Síndrome poliendocrino autoinmune tipo 2: la importancia de la sospecha clínica y el diagnóstico oportuno. Revisión de literatura y reporte de un caso

Autoimmune polyendocrine autoimmune syndrome type 2: the importance of clinical suspicion and timely diagnosis. Literature review and a case report

Víctor Morales Muñoz,^{*,‡} María José Sánchez Pérez,^{*,§} Federico Leopoldo Rodríguez Weber^{*,¶}

Citar como: Morales MV, Sánchez PMJ, Rodríguez WFL. Síndrome poliendocrino autoinmune tipo 2: la importancia de la sospecha clínica y el diagnóstico oportuno. Revisión de literatura y reporte de un caso. Acta Med GA. 2024; 22 (4): 302-306. <https://dx.doi.org/10.35366/117520>

Resumen

Los síndromes poliendocrinos autoinmunes (SPA) son una condición rara que incluye un grupo de manifestaciones derivadas de la pérdida de la tolerancia inmune en glándulas endocrinas, pudiendo también afectar órganos no endocrinos. En la actualidad, pueden estar divididos en formas monogénicas raras como el síndrome poliendocrino autoinmune tipo 1 (SPA1) y una variante poligénica más frecuente que es el tipo 2 (SPA2) o síndrome de Schmidt. Se presentan en la infancia o edad adulta y se caracterizan por la presencia de autoanticuerpos circulantes e infiltración linfocítica de tejidos u órganos que causan falla orgánica. Las manifestaciones clínicas son variadas y el retraso en el diagnóstico es frecuente.

Palabras clave: Schmidt, poliglandular, poliendocrino, hipotiroidismo, insuficiencia adrenal.

Abstract

Autoimmune polyendocrine syndromes (APS) are a rare condition that includes a group of manifestations derived from the loss of immune tolerance in endocrine glands and can also affect non-endocrine organs. Currently, they can be divided into rare monogenic forms, such as autoimmune polyendocrine syndrome type 1 (APS1) and a more common polygenic variant, type 2 (APS2) or Schmidt syndrome. They occur in childhood or adulthood and are characterized by circulating autoantibodies and lymphocytic infiltration of tissues or organs that cause organ failure. The clinical manifestations are varied, and delays in diagnosis are common.

Keywords: Schmidt, polyglandular, polyendocrine, hypothyroidism, adrenal insufficiency.

INTRODUCCIÓN

Los síndromes poliendocrinos autoinmunes (SPA) son una entidad rara caracterizada por la asociación de por lo menos dos insuficiencias glandulares mediadas por un mecanismo autoinmune. El primer síndrome fue nombrado en 1926 por Schmidt, quién describió la combinación de insuficiencia adrenal e hipotiroidismo con infiltración linfocítica en ambas glándulas.

El SPA1 se presenta como hipoparatiroidismo, candidiasis mucocutánea e insuficiencia adrenal autoinmune (enfermedad de Addison). Es una enfermedad rara autosómica recesiva causada por una mutación en el gen regulador autoinmune (AIRE), con una prevalencia estimada de apenas 1:100,000 casos en la mayoría de los países. Por otro lado, la combinación de insuficiencia adrenal autoinmune con enfermedad tiroidea autoinmune y/o diabetes tipo 1 definen al SPA2. En el caso del SPA3, éste se caracteriza por la presencia de enfer-

* Hospital Angeles Pedregal. Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle. Ciudad de México.

‡ Residente de segundo año de Medicina Interna.

§ Residente de primer año de Medicina Interna.

¶ Profesor adjunto de Medicina Interna.

Correspondencia:

Víctor Morales Muñoz

Correo electrónico: victor.morales0403@gmail.com

Aceptado: 16-02-2024.



edad tiroidea autoinmune y otra enfermedad autoinmune, excluyendo la insuficiencia adrenal y el hipoparatiroidismo.

El diagnóstico de SPA1 y SPA2 es clínico, pero la determinación de autoanticuerpos puede ser útil para la evaluación del riesgo de presentar la enfermedad y para confirmar la enfermedad autoinmune en algunos casos.¹⁻³

Se presenta el caso de un masculino de 15 años previamente sano en consulta de medicina interna que inicia con ataque al estado general e hiperpigmentación de piel y mucosas localizada en región gingival superior (Figuras 1 y 2), comisura bucal bilateral, articulación del codo bilateral (Figura 3) y articulaciones metacarpofalángicas (Figura 4). A nivel bioquímico un valor de hormona estimulante de la tiroides (TSH) 119.37 mUI/mL, T4 fracción libre (T4L) < 0.25 ng/dL, hormona adenocorticotrópica (ACTH) > 1,500 pg/mL, cortisol matutino 2.6 µg/L, hiponatremia 122 mmol/L e hiperpotasemia de 5.8 mmol/L. Se realizó ultrasonido tiroideo con datos sugestivos de tiroiditis y posteriormente se confirmó la presencia de anticuerpos antitiroglobulina (anti-Tg) y antiperoxidasa tiroidea (anti-TPO).

EPIDEMIOLOGÍA

La insuficiencia adrenal ocurre principalmente en mujeres entre 30-50 años y la principal causa es insuficiencia adrenal autoinmune en 90%, y de estos casos, 60% se debe a un síndrome endocrino poliglandular.

En el SPA1, la incidencia se estima en 1 de cada 80,000 personas, siendo mayor en Finlandia con una incidencia de 1 de cada 25,000, en Cerdeña, Italia, siendo 1 de cada 14,000 y en Israel siendo en 1 de cada 9,000, con edad típica de presentación entre dos y 18 años.^{3,4}

El SPA2 es el más común, se estima que su prevalencia es de 1.4-2 por cada 100,000 personas al año y puede



Figura 1: Hiperpigmentación región gingival superior.



Figura 2: Hiperpigmentación comisura labial.

presentarse en pacientes de 20 a 60 años, siendo más común entre los 30 y 40 años, con mayor prevalencia en las mujeres, con una relación 3:1 en comparación a los hombres. De estos pacientes, en 50% la forma inicial de presentación es la insuficiencia adrenocortical y con mayor frecuencia se asocia a otro tipo de enfermedades autoinmunes.⁵

GENÉTICA

El gen vinculado al SPA1 es el gen AIRE que se expresa en el timo y en las células dendríticas y que además está implicado en la traducción de proteínas vinculadas con el desarrollo de las células T. Al no estar funcional el gen, las células T autorreactivas con especificidad para cierto tipo de antígenos escapan de la selección negativa de linfocitos autorreactivos y desencadenan la enfermedad autoinmune. A pesar de que el SPA1 es de herencia autosómica recesiva, se han reportado algunos casos de herencia autosómica dominante con una presentación que suele ser más leve.^{6,7}

La evaluación de familiares de primer grado es muy importante para la detección de casos adicionales. En México se realizó un estudio en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" que evaluó la utilidad del antígeno leucocitario humano (HLA) en la identificación del síndrome poliglandular autoinmune tipo 2 y el inicio de tratamiento temprano.⁸

MECANISMOS DE AUTOINMUNIDAD

El SPA1 es causado por una mutación en el gen AIRE, al haber una mutación en este gen existe un mecanismo de

tolerancia inmunológica mediado por las células T que genera autoanticuerpos órgano-específicos dirigidos a proteínas intracelulares.

Los anticuerpos producidos (anti-interferón-omega) son los más frecuentes en un 93%, en segundo lugar, los anti-21-hidroxilasa y anti-interleucina-22 en un 71%.

En el SPA2 se ven involucrados los mismos anticuerpos y además se han implicado genes del complejo mayor de histocompatibilidad (DR3-DQ2 y DR4-DQ8) localizados en el cromosoma 6, estos genes codifican a proteínas reguladores clave en sistema adaptativo e innato que confieren riesgo de enfermedad celíaca, diabetes tipo 1, enfermedad tiroidea autoinmune e insuficiencia adrenal primaria o autoinmune.⁹⁻¹¹

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El SPA1 se caracteriza por el desarrollo de al menos dos de tres componentes cardinales durante la infancia como son el hipoparatiroidismo, candidiasis mucocutánea e insuficiencia adrenal autoinmune.

Las manifestaciones clínicas tan variadas, la forma de presentación y el tiempo desde la aparición del primer síntoma hasta la aparición de una nueva manifestación en la infancia o en la edad adulta complica su diagnóstico. En este sentido, además de las mutaciones en el gen AIRE, contribuyen genes del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) y factores ambientales. En la mayoría de los pacientes con SPA1 la enfermedad se presenta en la infancia (entre 2-18 años), y de una forma más severa en comparación con los pacientes con SPA2.



Figura 3: Hiperpigmentación articulación del codo.



Figura 4: Hiperpigmentación articulaciones metacarpofalángicas.

En comparación con los pacientes con SPA2, los pacientes con SPA1 tiene un mayor riesgo de muerte por cáncer, crisis adrenal y por hipocalcemia en comparación con la población general, así como por otro tipo de condiciones inducidas por respuestas autoinmunes aberrantes como hepatitis, nefritis y neumonitis.

El SPA2 es mucho más frecuente en el sexo femenino y se caracteriza por al menos dos de tres endocrinopatías como son diabetes tipo 1, enfermedad autoinmune tiroidea e insuficiencia adrenal autoinmune. Otro tipo de condiciones autoinmunes que se pueden presentar son enfermedad celíaca, alopecia, vitíligo, insuficiencia ovárica primaria y anemia perniciosa.

Por lo general, la aparición de las manifestaciones ocurre en la adolescencia, más tarde que los pacientes con SPA1. Se menciona que la insuficiencia adrenal autoinmune está presente en la mitad de los pacientes al diagnóstico y en otros puede aparecer después de la enfermedad tiroidea autoinmune o de la diabetes tipo 1 y es importante resaltar que existen anticuerpos anti-21 hidroxilasa en casi 90% de los casos. Asociado a esto se presenta sintomatología por deficiencia de mineralocorticoide como hipotensión y alteraciones electrolíticas (hiponatremia e hiperkalemia). Se menciona que el signo más específico de insuficiencia adrenal autoinmune es la hiperpigmentación de la piel y mucosas como resultado de la elevación plasmática de proopiomelanocortina, precursora de la lipotropina beta,

corticotropina y de la melatonina que afecta a las áreas previamente pigmentadas y expuestas al sol.

El SPA3 puede ser difícil de diferenciar del SPA2 y se define como la presencia de enfermedad tiroidea autoinmune y otra enfermedad autoinmune excluyendo la insuficiencia adrenal autoinmune y el hipoparatiroidismo. Las enfermedades autoinmunes frecuentemente asociadas son diabetes tipo 1 (SPA tipo 3-A), enfermedad celíaca, anemia perniciosa (SPA tipo 3-B), vitíligo o alopecia (SPA tipo 3-C) o trastornos del colágeno y vasculitis (SPA tipo 3-D).

El síndrome poliendocrino autoinmune tipo 4 (SPA4) es mucho más raro que los anteriores y es la asociación de dos o más enfermedades autoinmunes órgano-específicas no incluidas dentro de los otros tipos.^{11,12}

DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico debe iniciarse midiendo la transcortina que es la globulina fijadora de corticosteroides para evidenciar una deficiencia en la misma, sin embargo, si no puede solicitarse o no se evidencia la deficiencia, deben tomarse niveles séricos de cortisol entre las 6:00-8:00 de la mañana. Los valores < 3 µg/dL son altamente sugestivos de insuficiencia adrenal y valores > 8 µg/dL excluyen el diagnóstico.

La prueba de estimulación con corticotropina es útil para insuficiencia adrenal primaria con una sensibilidad del 95% y especificidad del 97%. En esta prueba se administran de forma intramuscular o intravenosa 250 mg de ACTH y la medición 30-60 minutos después de cortisol. Es un resultado positivo cuando el valor de cortisol en la toma de control es < 14 µg/dL y se confirma el diagnóstico de insuficiencia adrenal midiendo los niveles de ACTH que se encontrarán elevados, en la insuficiencia adrenal primaria usualmente están > 100 pg/mL.

El SPA1 se caracteriza por candidiasis mucocutánea crónica, hipoparatiroidismo e insuficiencia adrenal autoinmune. Se ha propuesto la medición de anticuerpos antiinterferón (IFN- γ e IFS-alfa 2) con una sensibilidad del 86-98% y especificidad del 99% para detectar las mutaciones del gen AIRE.

En el SPA2, los anticuerpos de la corteza adrenal están elevados (anti 21-hidroxilasa), con alta sensibilidad y especificidad, además se asocia a enfermedad tiroidea autoinmune que se caracteriza por la presencia de anticuerpos antitiroglobulina (60-70%) y antitiroperoxidasa (80-90%), de igual forma se asocia al desarrollo de diabetes tipo 1 con anticuerpos contra enzima ácido glutámico descarboxilasa (anti-GAD65), antiinsulina (IAA), anticuerpos antiisletos pancreáticos (ICA) en el 80% y anticuerpos antitirosina fosfatasa (IA2), siendo este último el mayor predictor para diabetes tipo 1.

El diagnóstico concomitante con insuficiencia adrenal y enfermedad tiroidea autoinmune o diabetes no es confirmatorio de un SPA2.

La insuficiencia adrenal primaria es un componente importante del SPA2 que puede llegar a poner en peligro la vida del paciente. Si bien es poco frecuente y requiere un alto índice de sospecha, sus manifestaciones clínicas inespecíficas pueden retrasar el diagnóstico por meses o años, pudiéndose llegar a presentar como una crisis adrenal debido a un diagnóstico tardío o erróneo.^{12,13}

PRONÓSTICO

La detección de una mutación del gen AIRE obliga a un seguimiento de por vida y ante la sospecha de un SPA es importante realizar una historia familiar completa y anamnesis detallada dirigida a la detección de enfermedades autoinmunes.

Las principales causas de mortalidad en pacientes con SPA1 es la enfermedad cardiovascular, seguida de neoplasias y de enfermedad respiratoria. En cuanto a las neoplasias, se habla del cáncer de cavidad oral, de piel y del aparato genital masculino.

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) recomienda realizar cribado de otras enfermedades autoinmunes al momento del diagnóstico de DT1 en el SPA2.

En pacientes con SPA2 se recomienda monitorizar niveles de TSH anualmente cuando los anticuerpos antitiroideos son positivos y cada cinco años si son negativos y la TSH es normal.^{13,14}

ANTICUERPOS MONOCLONALES Y EL SPA

El tratamiento con inhibidores del punto de control inmunitario, como el nivolumab en el melanoma avanzado y otros tipos de cáncer, se ha asociado al desarrollo de enfermedades autoinmunes. De las glándulas endocrinas afectadas se incluye la tiroides, islotes pancreáticos, hipófisis y las glándulas adrenales.¹⁵

REFERENCIAS

- Husebye ES, Anderson MS, Kampe O. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med*. 2018; 378 (12): 1132-1141.
- Majeroni BA, Patel P. Autoimmune polyglandular syndrome, type II. *Am Fam Physician*. 2007; 75 (5): 667-670.
- Fernández Miró M, Colom Comí C, Godoy Lorenzo R. Autoimmune polyendocrinopathy. *Med Clin (Barc)*. 2021; 157 (5): 241-246.
- González-Macías NA, Rojas-García W. Síndrome de Schmidt: reporte de caso y revisión de literatura. *revistaendocrino.org* [Internet]. [citado el 4 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://revistaendocrino.org/index.php/rcedm/article/download/611/801?inline>
- 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.

6. Smith RK, Gerrits PM. A rare case of autoimmune polyglandular syndrome type 2 in a child with persistent fatigue. *Glob Pediatr Health*. 2019; 6: 2333794X19845074.
7. Bacal A, Mathew GM, Pyle JM, Pauwaa S, Kazi M. Cardiac tamponade as initial presentation of autoimmune polyglandular syndrome type 2. *AACE clinical case reports*. 2018; 4 (3): 195-198.
8. Bermeo-Cabrera J, Reza-Albarrán AA, Granados J, Morales JJ, González JAG, Doño SH et al. Polyglandular syndrome type 2 in a Mexican family and its association with human leukocyte antigen. *Clin Case Rep*. 2018; 7 (1): 79-82.
9. Navarrete-Tapia U. Síndrome poliglandular autoinmune. *Rev Med Hosp Gen Méx*. 2013; 76 (3): 143-152.
10. Savvateeva EN, Yukina MY, Nuralieva NF, Filippova MA, Gryadunov DA, Troshina EA. Multiplex autoantibody detection in patients with autoimmune polyglandular syndromes. *Int J Mol Sci*. 2021; 22 (11): 5502.
11. Bruserud O, Oftedal BE, Wolff AB, Husebye ES. AIRE-mutations and autoimmune disease. *Curr Opin Immunol*. 2016; 43: 8-15.
12. Takata M, Nomura M, Yamamura K, Muto M, Komori T, Otsuka A et al. Autoimmune polyendocrine syndrome type 3, characterized by autoimmune thyroid disease, type 1 diabetes mellitus, and isolated ACTH deficiency, developed during adjuvant nivolumab treatment. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2022; 18 (4): 481-482.
13. Kahaly GJ, Frommer L. Autoimmune polyglandular diseases. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019; 33 (6): 101344.
14. Kahaly GJ, Frommer L. Polyglandular autoimmune syndromes. *J Endocrinol Invest*. 2018; 41 (1): 91-98.
15. Zhao Z, Wang X, Bao XQ, Ning J, Shang M, Zhang D. Autoimmune polyendocrine syndrome induced by immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Cancer Immunol Immunother*. 2021; 70 (6): 1527-1540.