

Síndrome poliglandular autoinmune tipo 2 presentándose como emergencia endócrina – a propósito de un caso

Autoimmune Polyglandular Syndrome type 2 presenting as an endocrine emergency: a case report

Maria Ana Canelas¹, Catarina Machado², Olga Gonçalves¹; Gustavo Rocha²

¹Serviço de Medicina Interna do Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho, Porto, Portugal

²Serviço de Endocrinologia do Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho, Porto, Portugal

Resumen

Los síndromes poliglandulares autoinmunes son un grupo raro de endocrinopatías caracterizadas por la disfunción auto-inmune de una o más glándulas endócrinas, pudiendo afectar a otros órganos. Los dos tipos más comunes, tipo 1 y 2, tienen la Enfermedad de Addison (EA) como principal componente, pero la disfunción de la glándula suprarrenal puede no ser la primera manifestación. Las disfunciones auto-inmunes de las glándulas endócrinas son consideradas muchas veces como la “punta del iceberg”, ya que, en la mayoría de las veces coexisten otras patologías auto-inmunes. Los autores relatan el caso de una mujer de 56 años, admitida en el servicio de urgencias por un cuadro de náuseas, vómitos, dolor abdominal, hiponatremia y hiperpotasemia, y cuya investigación etiológica llevó al diagnóstico de síndrome poliglandular autoinmune tipo 2.

Palabras clave: síndrome poliglandular autoinmune, anemia perniciosa, insuficiencia de la suprarrenal, tiroiditis autoinmune.

Abstract

Polyglandular autoimmune syndromes are a rare and heterogeneous group of endocrine diseases characterized by autoimmune dysfunction of one or more endocrine glands, even though non-endocrine organs can also be affected. The two major autoimmune polyendocrine syndromes, type 1 and type 2, present Addison's Disease as a prominent component, although adrenal gland dysfunction is not usually the first manifestation. Autoimmune disorders of the endocrine glands are often regarded as the “tip of the iceberg” since they most often coexist with other autoimmune diseases, which may not be apparent at first sight. The authors report the clinical case of a 56 year old woman admitted to the emergency department with nausea, vomiting, abdominal pain, hyponatremia and hyperkalemia, whose etiological investigation led to the diagnosis of Polyglandular autoimmune syndrome type 2.

Keywords: polyglandular autoimmune syndromes, pernicious anemia, adrenal insufficiency, autoimmune thyroiditis.

Introducción

Los Síndromes Poliglandulares Autoinmunes (SPGA) son un grupo raro de poliendocrinopatías que resultan de una destrucción inmune-mediada y que cursan con la insuficiencia de múltiples glándulas endócrinas¹. Se caracterizan por la asociación de dos o más alteraciones funcionales/disfunciones autoinmunes específicos de órgano², y pueden ser clasificados en 4 tipos, descritos por *Neufeld* y *Blizzard*³.

El SPGA tipo 2 obliga a la presencia de la enfermedad de Addison (EA), verificándose insuficiencia aguda de la glándula suprarrenal (IAS), que ocurre por procesos humorales y mediados por células que llevan a la destrucción del córtex de la suprarrenal⁴. Cuando se asocia a Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) se denomina Síndrome de Carpenter, y cuando se asocia a Tiroiditis Autoinmune, Síndrome de Schmidt. El tipo 2 es el más prevalente, con una prevalencia estimada de 1.4 a 5.4 casos/100.000 habitantes⁵, con predisposición genética, ocurriendo entre los 30 e 40 años. Más frecuente en sexo femenino, con una ratio 3:1. La IAS es su manifestación principal, y muchas veces se presenta como emergencia endócrina, con alta tasa de mortalidad asociada.

La edad de presentación de este caso es poco frecuente, lo que puede hacer que el diagnóstico sea más difícil y con-

secuentemente retrasar el inicio del tratamiento, cursando con un *outcome* desfavorable. Además, existen pocos casos reportados debido a una gran variedad de presentaciones, por que los autores pretenden alertar de la posibilidad de este diagnóstico cuando un paciente se presente con una o más endocrinopatías.

Caso

Mujer de 56 años, autónoma para las actividades de vida diaria, con antecedentes de gastritis crónica, dislipidemia, e hipotiroidismo de etiología no conocida tratada con levotiroxina. Acude al Servicio de Urgencias (SU) por un cuadro de dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea (5-6 deposiciones/día, sin productos patológicos), astenia, anorexia y pérdida ponderal de 13.9% de su masa corporal, en 3 meses. Se destacaba la realización de una salpingo-ooforectomía bilateral por laparoscopia antes del inicio del cuadro.

Con una historia clínica más detallada se destacaba además “*salt craving*” (avidez por la sal), con dos semanas de evolución, y consumo apenas de legumbres y fruta, y mayor intolerancia al frío. Los antecedentes familiares eran importantes ya que ambas sus hijas (de 26 y 30 años) tenían hipotiroidismo, también de etiología desconocida, y una de ellas, padecía además de vitíligo.

Al examen clínico presentaba mucosas pálidas y deshidratadas, apirética y perfil tensional bajo con **nadir** de 75-50mmHg. Se des-

tacaban áreas de hiperpigmentación de la piel, sobre todo a nivel de los pliegues cutáneos. La analítica general revelaba hiperpotasemia de 6.38mmol/L e hiponatremia de 125 mmol/L.

En los análisis destacaba anemia macrocítica normocrómica (con hemoglobina 10.2g/dL), sin otras alteraciones. Se inició de inmediato sueroterapia intensiva, y corrección de la hiperpotasemia. Dado haber alta sospecha de IAS, se procedió a **la coleta** de la Hormona Adrenocorticotrófica (ACTH) y cortisol, y se hizo la primera toma de hidrocortisona en dosis de *stress*. Los resultados del estudio de la ACTH y cortisol confirmaron la sospecha de IAS – Enfermedad de Addison.

Se realizó tomografía computarizada (TC) abdominal para evaluación de las suprarrenales, endoscopia digestiva alta (EDA) por sospecha de gastritis autoinmune, y ecografía tiroidea, además de un estudio analítico más amplio con las restantes hormonas.

Los resultados del estudio esclarecieron la etiología del Hipotiroidismo como un síndrome auto-inmune, con títulos elevados de Anticuerpos (Ac) anti-tiroideos y una ecografía sugestiva de tiroiditis; la etiología de la anemia, aunque tenía un déficit de vitamina B12, mostró también la positividad de los Ac anti-célula parietal y anti-factor intrínseco a favor de un cuadro de anemia perniciososa. Los resultados analíticos, de imagen y anatomo-patológicos más relevantes están descritos en la Tabla 1.

Así, y teniendo en cuenta la presencia de dos endocrinopatías (enfermedad de Addison y Tiroiditis autoinmune) se hizo el diagnóstico de Síndrome de Schmidt. El estudio de los Ac anti-carboxilasa y anti-21-OH, que confirmarían el diagnóstico, no fue efectuado por no estar disponible en nuestro laboratorio. Sin embargo, la clínica de la paciente, junto con las otras enfermedades auto-inmunes, hace altamente probable la hipótesis diagnóstica de SPA2 y son suficientes para firmar el diagnóstico, ya que la evaluación de estos Ac sería más académica y no cambiaría la actitud terapéutica. El estudio de los AC anti-suprarrenal en las hijas de la paciente sí que pueden tener interés dado la alta susceptibilidad genética a esta condición, y sabiendo además que padecían ambas de hipotiroidismo de etiología no esclarecida, y una de ellas también de vitiligo.

La paciente presentó una evolución favorable y fue dada de alta con tratamiento con hidrocortisona 20mg/día, fludrocortisona 100microg/día y levotiroxina sódica 0.1mg/día. Fue derivada a la consulta de Endocrinología y sesiones de grupo sobre la EA y sus emergencias asociadas.

Discusión

Las disfunciones auto-inmunes de las glándulas endócrinas son consideradas muchas veces como la “punta del iceberg”, ya que, la mayoría de las veces coexisten con otras enfermedades auto-inmunes, que pueden no ser aparentes a una primera instancia.

En 1980, Neufeld e Blizzard^{4,6} organizaron y clasificaron estas condiciones clínicas, denominándolas de SPGA. El SPGA-2 es la forma más común, poligénica, y no tiene un patrón claro de herencia. Afecta sobre todo mujeres adultas y tiene formas de presentación clínica extraordinariamente heterogéneas². Para que el diagnóstico sea establecido es necesario la presencia de EA asociada a tiroiditis y/o DM1, pudiendo aún existir otras manifestaciones auto-inmunes *minor*, del foro endocrinológico o no⁶ (Tabla 2).

La asociación entre el Síndrome de Schmidt y la DM1 fue confirmada por *Carpenter* en una revisión de 142 pacientes con ese síndrome, que se diagnostica por la Tríada completa

Tabla 1. Resultados del estudio analítico y imagiológico

Estudio analítico		
Parametro	Resultado	Intervalo de referencia
Cortisol 8h (µd/L)	4.3	6.2-19.4
ACTH 8h (pg/mL)	>1250	0-46
TSH (uUI/mL)	0.60	0.27-4.2
T4 libre (ng/dL)	1.47	0.93-1.7
Ac anti-Tiroglobulina (UI/mL)	143.1	<1
Ac anti-Peroxidase Tiroide UI/mL	513,9	<9
Anti-Célula Parietal (UI)	60.1	<25
Ac anti-Factor Intrínseco (RU/mL)	162	<10
Vitamina B12 (pg/mL)	55,9	197-771
Ácido Fólico (ng/mL)	16.1	4.6-18.7
Exámenes de imagen		
Ecografía tiroidea	Contorno glandular regular y textura difusamente heterogénea, micronodular difusa, predominantemente hipoecogénica, sugestiva de tiroiditis.	
TC abdominal	Glándulas suprarrenales de normal configuración y pequeñas dimensiones, con brazos y región del cuerpo filiformes. No se identifican lesiones nodulares.	
EDA con biopsia gastrica	Gastropatía eritematosa. El examen anatomo-patológico fue compatible con gastritis crónica moderada a intensa, sin evidencia de actividad, y atrofia moderada a marcada	

con EA, DM1 y tiroiditis. Desde entonces se denomina Síndrome de Carpenter⁸.

En el caso de la paciente se presentó con la combinación más común: EA y tiroiditis, aunque sea rara en la 5ª década de la vida. Además, se sabe que el SPGA-2 ocurre, en general, en una secuencia particular, en que la DM1 ocurre antes de la Enfermedad de Addison. La tiroiditis es más variable pudiendo ocurrir antes, mientras o después².

*Bettlere et al.*¹⁰ describieron la prevalencia de los componentes del SPGA-2: EA y tiroiditis ocurren en 56% de los casos;

Tabla 2. Clasificación de los SPGA segundo Neufeld y Blizzard⁶

Tipo	Edad de inicio	Características clínicas
SPA-1	Infancia	Candidiasis mucocutánea crónica, hipoparatiroidismo crónico, EA (por lo menos 2 presentes).
SPA-2	Después de la 3ª década	EA (siempre presente), tiroiditis y/o DM1.
SPA-3	Después de la 3ª década	Tiroiditis asociada a otra enfermedad autoinmune (excluido - EA y/o hipoparatiroidismo).
SPA-3	Después de la 3ª década	Combinaciones que no incluyen los grupos previos.

EA y Enfermedad de Graves (EG) en 21%; EA y DM1 en 11%; EA, tiroiditis y DM1 en 9.6%; EA, EG y DM tipo1 en 2%.

La EA es la causa auto-inmune más frecuente de IAS, responsable del 60-90% de los casos⁹. Para la confirmación diagnóstica es necesario el estudio con Ac anti-célula del córtex de la supra-renal y Ac anti-21-OH, que deberán ser positivos. En nuestro caso no se buscaron por los motivos arriba mencionados.

La actuación de factores ambientales desencadenantes (infecciones virales, drogas, tabaco, alimentos) en individuos genéticamente predispuestos resulta generalmente en una ruptura de la tolerancia inmunológica, resultando en una IAS⁹. En este caso la intervención quirúrgica, y el estrés fisiológico asociado, podría haber sido el *trigger*, dado la relación temporero-causal.

Se estima que un cuarto de los pacientes con una única disfunción endócrina puede llegar a desarrollar otras enfermedades auto-inmunes⁷. Así, en estos casos, los clínicos tienen que estar más alerta, ya que se observa una alta tasa de mortalidad cuando no hay un diagnóstico y tratamiento precoz.

Estos enfermos necesitarán un tratamiento de sustitución hormonal "*ad eternum*" y vigilancia, ya que siempre existirá la posibilidad de desarrollar una otra enfermedad auto-inmune⁷. La tasa de supervivencia y calidad de vida, están frecuentemente reducidas en comparación con la población general⁹, lo que es mayoritariamente atribuible a la EA.

Recurrir a marcadores de auto-inmunidad puede ayudar a predecir el riesgo de otras enfermedades auto-inmunes y establecer de forma más precoz el diagnóstico de otros componentes del SPGA, incluso antes de que el déficit sea total. Esto puede condicionar un abordaje terapéutico de estos enfermos más individualizado, traducándose en un mejor pronóstico⁹.

Bibliografía

- Dittmar M, Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes: immunogenetics and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;Jul;88(7):2983-2992.
- Trence DL, Morley JE, Handwerger BS. Polyglandular autoimmune syndromes. *Am J Med* 1984; 77:107.
- Neufeld M, Maclaren NK, Blizzard RM. Two types of autoimmune Addison's disease associated with different polyglandular autoimmune (PGA) syndromes. *Medicine (Baltimore)* 1981 Sep;60(5):355-362.
- Gupta AN, Kaniyo orNagri S. Schmidt's Syndrome --- Case Report. *AMJ* 2012, 5, 6, 292---295. <http://dx.doi.org/10.4066/AMJ.2012.987>
- Chen QY, Kukreja A, Maclaren NK. The Autoimmune Polyglandular Syndromes. In: De GrootLJ Jameson JL, eds. *Endocrinology*, 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2001: 587-99.
- Neufeld M, Blizzard RM. Polyglandular autoimmune diseases. In: *Symposium on Autoimmune Aspects of Endocrine Disorders*. Pinchera A, Doniach D, Fenzi GF, Baschieri L. (Eds). Academic Press, New York, 1980: 357-65.)
- Palange, Pankaj Bindusar et al. Polyglandular Autoimmune Syndromes Type II (Schmidt's Syndrome) - Case Report. *International Journal of Biomedical Research*, [S.l.], v. 5, n. 6, p. 432-434, jun. 2014. ISSN 0976-9633
- Carpenter CC, Solomon N, Silverberg SG, Bledsoe T, Northcutt RC, Klienenberg JR, et al. Schmidt's syndrome (thyroid and adrenal insufficiency): a review of the literature and a report of fifteen new cases including ten instances of coexistent diabetes mellitus. *Medicine (Baltimore)* 1964 Mar;43:153-180.
- Causes of primary adrenal insufficiency (Addison's disease) em https://www.uptodate.com/contents/causes-of-primary-adrenal-insufficiency-addisons-disease?source=history_widget; consultado a 04/09/2017
- 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 Jun;23(3):327-364.