

ISSN 0122-0667

REVISTA MEDICA

de Risaralda

Órgano de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Tecnológica de Pereira



Revista Médica de Risaralda
Vol 14 No 2 Noviembre de 2008
www.utp.edu.co
e mail: revistamedica@utp.edu.co



Fotografía de portada:

José Carlos Giraldo Trujillo

Comité Asesor del presente número:

- | | |
|---------------------------|---------------------------------|
| • Carlos Javier Osorio | Endocrinología |
| • Carmen Luisa Betancourt | Epidemiología |
| • Jorge Machado | Epidemiología |
| • Edwin Antonio Jáuregui | Medicina Interna, Epidemiología |
| • Claudia López Ortiz | Salud Ocupacional |
| • Alba Marina Sabogal | Gerencia Servicios Sociales |
| • Carlos Danilo Zapata V | Actividad Física y Salud |

La revista Médica de Risaralda es una publicación de la Facultad Ciencias de la Salud de la Universidad Tecnológica de Pereira.
www.utp.edu.co e-mail:revistamedica@utp.edu.co

Indexada por Colciencias en categoría C para la vigencia 2007-2009

© 2008 Facultad Ciencias de la Salud de la Universidad Tecnológica de Pereira.
Derechos Reservadas.

Edición 700 ejemplares

ÓRGANO DE LA FACULTAD
DE CIENCIAS DE LA SALUD
UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA
DE PEREIRA

Rector UTP
LUIS ENRIQUE ARANGO J.

Vicerrector Académico
JOSE GERMÁN LÓPEZ Q.

Vicerrector Administrativo
FERNANDO NOREÑA J.

Vicerrector de Investigaciones,
Innovación y Extensión
SAMUEL OSPINA MARIN

Decano Facultad de Ciencias de la Salud
SAMUEL EDUARDO TRUJILLO

Director
JOSE CARLOS GIRALDO T, Mg

COMITÉ EDITORIAL

Medicina Básica
JULIO CESAR SANCHEZ, PhD
JUAN CARLOS SEPÚLVEDA ARIAS, PhD
CARLOS A. ISAZA M.
JORGE ENRIQUE GÓMEZ MARÍN, PhD
(Universidad del Quindío)
ROBERT WILKINS, PhD
(Universidad de Oxford)
MARIA ELENA SANCHEZ, PhD
(Universidad del Valle)

Medicina Comunitaria
MARTA CECILIA GUTIERREZ, PhD

Semiología
JAIME MEJÍA C.

Psicogeriatría y Demencias
RAFAEL P. ALARCÓN V, Mg

Salud Mental
JORGE ENRIQUE ECHEVERRY CH.
JUAN CARLOS ARANGO LASPRILLA, PhD
(Universidad de New Jersey)

Medicina Interna
EDUARDO RAMÍREZ VALLEJO
DARÍO PATIÑO GUTIÉRREZ
JOSÉ FERNANDO GÓMEZ MONTES
(Universidad de Caldas)
GUSTAVO MONTEALEGRE LYNETT
(Universidad del Tolima)

Materno Infantil
JOSE WILLIAM LEÓN

Cirugía
LUIS ALBERTO MARÍN G.
JULIANA BUITRAGO J, Mg

Actividad Física y Salud
LUIS ALEJANDRO GUZMÁN D, Mg

Recreación
MARGARITA MARÍA CANO

Diseño, Diagramación
y fotografías separadores:
Centro de Recursos Informáticos
y Educativos - Sección diseño
diseno@utp.edu.co

Síndromes Poliendocrinos Autoinmunes

Marta E. Marín G.

Endocrinóloga. Docente Programa de Medicina, Universidad Tecnológica de Pereira.

Carolina Giraldo Villegas.

Estudiante de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica de Pereira.

Jesús Alfonso Martínez Castro.

Estudiante de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica de Pereira.

Resumen

Los síndromes poliglandulares se caracterizan por la afección de varios órganos endocrinos asociados a una enfermedad autoinmunitaria. Se clasifican en cuatro grupos: síndrome poliglandular autoinmune tipo I (SPA-I) el cual está asociado a mutaciones en el gen regulador autoinmune (AIRE), más común en niños y comprende la asociación de candidiasis mucocutánea, hipoparatiroidismo e insuficiencia adrenal; el SPA-II asociado a un patrón genético (HLA DR3/DR4) es más común en adultos jóvenes y se caracteriza por insuficiencia adrenal asociada a enfermedad tiroidea autoinmune y/o diabetes mellitus tipo I; y el SPA-III comprende la enfermedad tiroidea autoinmune asociada a otra enfermedad que no sea hipoparatiroidismo o insuficiencia adrenal. SPA-IV es la combinación de enfermedades autoinmunes no incluidas en los grupos previos. En el presente artículo se hace un reporte de caso y se caracterizaran los cuatro grupos de síndromes en cuanto a epidemiología, forma de presentación y tratamiento.

Palabras claves: autoinmune, síndromes poliendocrinos, insuficiencia adrenal, hipoparatiroidismo, enfermedad tiroidea autoinmune, diabetes mellitus

Abstract

The Autoimmune Polyendocrine Syndromes, characterized by the affection of few endocrines organs associated to an autoimmune disease. They are classified in four groups, the Autoimmune Polyendocrine Syndrome type I which is related to the mutations of the autoimmune gen regulator (AIRE), which is more common in infants and cover the association and cover the association of chronic candidiasis, hypoparathyroidism and Addison's disease, The SPA type II associated to a genetic standard of HLA DR3/DR4, is common in young people and is characterized for the Addison's disease, associated to a autoimmune thyroid diseases and/or type 1 diabetes mellitus, the SPA III is related with autoimmune thyroid disease, associated to another disease, that is not hypoparathyroidism or Addison's disease, and the SPA IV is the combination of autoimmune diseases not included on the previous groups. In this article we made

a report of a case and the four groups of syndromes will be characterized by epidemiology and the presentation form.

Key Words: autoimmune, polyendocrine syndromes, adrenal insufficiency, hypoparathyroidism, autoimmune thyroid disease, type 1 diabetes mellitus.

Recibido para publicación: 23-10-2008

Aceptado para publicación: 28-11-2008

Reporte de caso

Paciente de 25 años, sexo femenino, con antecedente de diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial diagnosticadas dos años antes del ingreso. La paciente venía recibiendo tratamiento continuo con antihipertensivos (IECA e Hidroclorotiazida), con lo que se había mantenido estable la presión arterial. Los niveles de glicemia habían mantenido regularmente unas cifras normales, con exacerbaciones moderadas (en rango de diabetes) que se normalizaban rápidamente sin que la paciente requiriera para ello tratamiento farmacológico.

La paciente ingresa al Hospital Universitario San Jorge con una emergencia hipertensiva, cuya consecuencia fue edema pulmonar. Su cifra de tensión arterial registró 240/160 mmHg la cual fue controlada con nitroprusiato y furosemida, fue enviada a UCI donde presentó mejoría de su cuadro.

El examen físico después de superada la emergencia hipertensiva reveló aumento del panículo adiposo generalizado, con una circunferencia abdominal de 90cm y un IMC de 29. En cuello presentaba un bocio simétrico, firme, de consistencia cauchosa, no doloroso. No se encontraron más alteraciones al examen físico.

Se le realizaron pruebas de laboratorio para determinar función renal como posible causa de la hipertensión; sin embargo, el aortograma, la arteriografía renal selectiva y la ultrasonografía de riñones no mostraron hallazgos relevantes. Se le realizó cuadro hemático el cual salió normal, el BUN y la creatinina fueron medidos varias veces a lo largo de su estadía en el hospital y nunca presentaron alteración; las glicemias basales se mantuvieron en promedio de 150 mg/dl. Adicionalmente se le solicitó TSH la cual salió aumentada (7.8 mU/L; valor normal 0.4 a 4 mU/L) y una T4 libre que reportó 0.65 ng/dL (valor normal 0.7 a 1.85 ng/dl).

Síndromes Poliendocrinos Autoinmunes

El síndrome poliglandular (poliendocrino) autoinmune (SPA) se caracteriza por la insuficiencia de varios órganos endocrinos en presencia de una enfermedad autoinmune (1), la cual se genera por pérdida de la tolerancia, central o periférica, de los linfocitos T y B. En condiciones normales la tolerancia central se realiza mediante selección positiva o negativa dependiendo si los linfocitos presentan mucha o poca afinidad a los autoantígenos; ésta es llevada a cabo en el timo (LT) o médula ósea (LB). La tolerancia periférica es dada para los linfocitos T mediante 5 mecanismos: pérdida clonal (apoptosis por interacción fas/fasL), anergia (ausencia de la segunda señal coestimulante), supresión activa (LT CD8⁺), desviación inmunitaria (predominio de respuesta Th2 frente a Th1 aumentando así IL4 y disminuyendo el INF gamma), e ignorancia (nunca hay encuentro con el auto antígeno). La tolerancia periférica para los linfocitos B es dada en los tejidos periféricos en ausencia de células T; los linfocitos B pierden la capacidad de responder a los autoantígenos (anergia), son incapaces de activar tirosin quinasa como la Syk, y mantener un aumento sostenido del Ca⁺⁺ intracelular cuando es expuesto al antígeno. Además estas células pierden la capacidad de migrar a los folículos linfoides cuando son expuestas al autoantígeno y por tanto no son activadas y tampoco producen anticuerpos contra el mismo.

Cuando los anteriores mecanismos fracasan debido a una mutación en los genes reguladores, se presentan los síndromes poliendocrinos autoinmunes, de los cuales tenemos 4 grupos que se describirán a continuación (tabla 1).

Tabla 1. Características de los síndromes poliendocrinos autoinmunes

	SPA I	SPA II	SPA III	SPA IV
Prevalencia	Rara	Común	Común	Rara
Inicio	Niñez	Infancia y adultez	Adultez	Adultez
Genética	AIRE	Poligénica	Desconocido	Desconocido
Herencia	Autosómica recesiva	Autosómica dominante	Desconocido	Desconocido
Genotipo HLA	Diabetes (riesgo disminuye con HLA DQ6)	HLA DR3 y DR4	Desconocido	Desconocido
Fenotipo común	Enfermedad de Adison, candidiasis, hipoparatiroidismo	Enfermedad de Adison + diabetes mellitus tipo I y/o enfermedad tiroidea autoinmune	Enfermedad tiroidea autoinmune asociada a otra patología autoinmune	Combinación de enfermedades autoinmunes.

SPA Tipo I

El síndrome poliendocrino autoinmune tipo I es un desorden multiorgánico causado por mutaciones en el gen regulador autoinmune AIRE (1). Este síndrome se presenta más frecuentemente en la infancia; la relación mujer - hombre aun no es muy clara y tiene una prevalencia que varía de acuerdo con la ubicación geográfica. Los rangos de prevalencia están en 1:9000 en la comunidad judía iraní, 1:14400 en Finlandia, 1:25000 en Cerdeña (isla ubicada en el mediterráneo), 1:80000 en Noruega y 1:200000 en el norte de Italia (2).

Esta patología se hereda de forma autosómica recesiva y como se señaló, consiste en una mutación del gen AIRE que se encuentra en las células estromales de los órganos linfoides primarios y secundarios. Su alteración facilita el desarrollo de auto-anticuerpos dirigidos contra enzimas expresadas por los órganos blanco o directamente contra las células de los mismos.

Clínicamente se caracteriza por la presencia de insuficiencia adrenal primaria (enfermedad de Addison), candidiasis mucocutánea crónica e hipoparatiroidismo. Para su diagnóstico son necesarias dos de las tres condiciones previamente citadas. Puesto que este síndrome es consecuencia de la mutación de un gen regulador, los pacientes aumentan el riesgo de presentar otras manifestaciones de carácter autoinmune como enfermedad celiaca, vitiligo, hepatitis autoinmune, diabetes mellitus tipo I, alopecia, anemia perniciosa, atrofia ovárica y queratitis.

La candidiasis mucocutánea crónica es la primera en manifestarse aproximadamente en el 50% de los casos, con un pico de incidencia entre los 3 y los 6 años (2). Es causada por una respuesta insuficiente de los linfocitos T; sin embargo, los linfocitos B responden adecuadamente

y debido a esto la infección por *Cándida albicans* no llega a ser sistémica. Ya que esta enfermedad no está asociada con este síndrome, es tratada crónicamente sin encontrar remisión total de la infección y por ende de los síntomas.

El hipoparatiroidismo usualmente se presenta en más del 80% de los pacientes y por lo general antes de los 15 años. Se manifiesta con parestesias, hiperexcitabilidad neuromuscular, hipotensión, malabsorción y esteatorrea (3). En las pruebas de laboratorio se encuentra hipocalcemia, hiperfosfatemia, y bajo calcio en orina. Recientemente se han identificado auto anticuerpos contra el auto antígeno NACHT leucine-rich-repeat protein 5 (NALP5) expresado en la paratiroides (1).

La insuficiencia adrenal se presenta entre los 6 meses y los 40 años, con un pico de incidencia

a los 14.6 años. La prevalencia de esta enfermedad asociada al SPA tipo I está entre el 22 y el 100% (2). Los signos y síntomas serán descritos en el SPA tipo II.

El tratamiento está dirigido a cada una de las patologías por separado. Sin embargo, se debe hacer un seguimiento a los pacientes en el tiempo, para evitar recaídas e identificar de forma temprana nuevas patologías asociadas al cuadro.

SPA TIPO II

El síndrome poliendocrino autoinmune tipo II es causado por la mutación de múltiples genes y se ha asociado a ciertos alelos HLA. Se presenta con mayor frecuencia en adultos; las mujeres son las más afectadas con una relación mujer/hombre 3:1 y una edad media de presentación a los 35 años. Tiene una prevalencia aproximada de 1.4-4.5 por 100.000 habitantes (4). La enfermedad de Addison es la patología condicionante de este síndrome y tiene una incidencia de 5 por 100000 habitantes en Estados Unidos y 11-14 por 100000 en Europa (5).

El SPA II se hereda de forma autosómica dominante pero con penetrancia incompleta. El HLA juega un rol condicionante en la repuesta de los linfocitos T a los antígenos y se han asociado diferentes alelos del HLA a múltiples síndromes autoinmunes. En pacientes con SPA II hay una prevalencia aumentada de HLA/DR3 (DQB*0201) y DR4 (DQB1*0302) (2, 5).

Clínicamente se manifiesta por insuficiencia adrenal (siempre debe estar presente), enfermedad tiroidea autoinmune, y/o diabetes mellitus tipo 1. Junto con estas patologías pero en menor proporción se pueden presentar otras enfermedades autoinmunes al igual que en el SPA I.

La insuficiencia adrenal (enfermedad de Addison) se encuentra en el 100% de los pacientes diagnosticados con SPA II. Se manifiesta con síntomas comunes como fatiga, debilidad, anorexia, náuseas y vómito y menos comunes dolor abdominal, ansias de sal, diarrea, constipación y síncope. Entre los signos se presentan pérdida de peso, pigmentación cutánea mucosa, hipoglucemia e hipotensión (5), esta última como signo más importante y frecuente. En las pruebas de laboratorio se encuentra hiponatremia, hiperpotasemia e hipocloremia (esto debido al déficit de mineralocorticoides, glucocorticoides y aldosterona); también se puede encontrar hipoglucemia y alteraciones de las pruebas de función hepática. El diagnóstico se realiza mediante la medición de los niveles de cortisol entre las 6 y las 8 am; si estos se encuentran menores a 3 µg confirma el diagnóstico. Además existe otro método diagnóstico llamado Test de estimulación con ACTH, que consiste en inyectar al paciente 250 µg de ACTH sintética vía intramuscular o intravenosa, después de 30-60 minutos se le miden los niveles de cortisol en plasma los cuales deben estar menores a 14 µg/dl para realizar el diagnóstico. Esta prueba tiene una sensibilidad del 95% y una especificidad del 97% (5), lo que da una muy buena confiabilidad. Se han identificado en las glándulas adrenales auto anticuerpos contra la enzima 21-hidroxilasa la cual es necesaria para la producción de cortisol y aldosterona.

La enfermedad tiroidea autoinmune se presenta entre el 69 y el 82% (6) de los casos de SPA II, siendo su presentación clínica más común la tiroiditis de Hashimoto, la cual se diagnostica por la determinación en suero de anticuerpos anti-peroxidasa y anti-tiroglobulina.

La diabetes mellitus tipo 1 ocurre en el 30 al 52% de los casos de SPA II (7) y puede ser de instauración aguda o crónica en la que recibe el nombre de tipo LADA (diabetes autoinmune latente del adulto).

Tanto en el SPA I como en el SPA II, cada una de las enfermedades se trata de forma convencional. Cabe recordar que primero se debe tratar la insuficiencia adrenal antes que el hipotiroidismo, pues si se hace de forma contraria se precipita una crisis adrenal.

SPA TIPO III

Este síndrome es caracterizado por enfermedad tiroidea autoinmune (tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, tiroiditis asintomática, mixedema idiopático, oftalmopatía endocrina) (2) asociada a cualquier

otro desorden autoinmune. Este síndrome es el más común puesto que puede presentarse la sola enfermedad tiroidea (SPA III - incompleto) o asociada (SPA III - completo). Es de resaltar que un 10 a 30% de los pacientes con enfermedad autoinmune poseen enfermedad tiroidea autoinmunitaria.

SPA TIPO IV

Asociación de enfermedades autoinmunes, no incluidas en los grupos previos.

Conclusión del caso

Datos como la edad de la paciente, el sexo, la enfermedad tiroidea (hipotiroidismo) y las características del bocio, hacen pensar en una etiología autoinmunitaria. Además, la obesidad que presenta la paciente acompañada de resistencia a la insulina, pudo haber precipitado el cuadro de una diabetes tipo 1, lo cuál deja dudas en cuanto a sí, el diagnóstico previo que tenía la paciente de diabetes mellitus tipo 2, sea el correcto.

En esta paciente es necesario confirmar el compromiso autoinmunitario de la enfermedad tiroidea (tiroiditis de Hashimoto) y de la diabetes mellitus tipo I, para lo cual se deben solicitar anticuerpos anti peroxidasa (TPO) y anticuerpos anti descarboxilasa del ácido glutámico (GAD) para cada una de las patologías respectivamente.

De confirmarse la etiología autoinmune, reforzaría el diagnóstico de un síndrome poliendocrino autoinmune tipo III, lo que permitiría un mejor enfoque y tratamiento tanto de las patologías que componen el síndrome como de condiciones asociadas, entre las que se encuentra la HTA.

No se puede descartar tampoco la asociación entre Diabetes Mellitus 2 y enfermedades tiroideas que pueda estar presente en la paciente, especialmente por la presencia de obesidad central e HTA. Sin embargo, llama la atención la evolución que han tenido las cifras de glicemia con exacerbaciones agudas de las mismas seguidas de normalización, lo cuál se observa frecuentemente en la diabetes mellitus 1 del adulto de curso lento (LADA). La ausencia de cetoacidosis no descarta esta última posibilidad. Se concluye por lo tanto que el diagnóstico definitivo dependerá del estudio de anticuerpos en la paciente.

Referencias bibliográficas

1. Alimohammadi M, Bjorklund P, Pontynen N, Szinnai G, Shikama N, Keller M. Síndrome Poli endocrino Autoinmune tipo I y NALP5, un Auto antígeno paratiroideo. New England Journal of Medicine, 2008; 358: 1018-28.
2. Betterle C, Zanchetta R. Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS). Acta Bio Medica, 2003; 74: 9-33.
3. Shoback D. Hipoparatiroidismo. New England Journal of Medicine, 2008; 359: 391-403.
4. Betterle C, Lazzaroto F, Presotto F. Autoimmune poliglandular síndrome Type 2: the tip of an iceberg. Clin Exp Immunol, 2004; 137: 225-233.

5. Majeroni B, Parag P. Autoimmune Polyglandular Syndrome, Type II. American Academy of Family Physician, 2007; 75: 667-70.
6. Pearce E, Farwell A, Braverman L. Tiroiditis. New England Journal of Medicine. 2003; 348: 2646-55.
7. Queiroz M. Diabetes Mellitus tipo I en un contexto de Poliendocrinopatías Autoinmunes. Arq Bras Endocrinol Metab, 2008; 52(2):198-204.

Bibliografía

1. Melo M. Tiroiditis Autoinmunitaria. Acta Medica Portuguesa. 2006; 19: 387-394.
2. Greenspan F, Gardner D. Endocrinología básica y clínica. 5 ed. Manual Moderno S.A; 2003.
3. Eisenbarth G, Gottlieb P. Síndromes Poliendocrinos Autoinmunes. New England Journal of Medicine, 2004; 350: 2068-79.
4. Kasper D, Braunwald E, Fauci SA, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (ed). Harrison Principios de Medicina Interna. 16 ed. Mc. Graw Hill (USA); 2006

Diseño:



Centro de Recursos
Informáticos y Educativos
"Tecnología al Servicio de sus ideas"