

# Síndrome poliglandular autoinmune tipo 3 con compromiso hipofisiario en una paciente latinoamericana

## Polyglandular autoimmune syndrome type 3 with pituitary involvement in a Latin American patient

LUIS ANDRÉS DULCEY-SARMIENTO, JAIME ALBERTO GÓMEZ-AYALA, JUAN SEBASTIÁN THERAN-LEÓN, JUAN CAMILO MARTÍNEZ-MORALES, CARLOS JULIO HERNÁNDEZ-SARMIENTO, MARIA PAULA CILIBERTI-ARTAVIA, ÉDGAR CAMILO BLANCO-PIMIENTO, RAFAEL GUILLERMO PARALES-STRAUCH • BUCARAMANGA (COLOMBIA)

DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2024.3013>

### Resumen

**Introducción:** el síndrome poliglandular autoinmune (SPA) se define como la coexistencia de al menos dos tipos de enfermedades autoinmunes endocrinas. El SPA tipo 3 comprende enfermedades tiroideas autoinmunes y otras enfermedades autoinmunes que no incluyan enfermedad de Addison. Hasta el momento, solo se tenía reporte de un caso de SPA tipo 3 en Asia, combinado con reducción aislada de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) causada por enfermedad hipotalámica.

**Presentación del caso:** presentamos el caso de una mujer de la tercera década de la vida con antecedentes de enfermedad de Hashimoto de un año de evolución y diabetes tipo 1, que se presentó con hipotiroidismo e hiperglucemia los cuales se encontraban controlados, pero cursaba con amenorrea secundaria. Tras la prueba de estimulación con GnRH se realizó el diagnóstico amenorrea secundaria, atribuida a una posible hipotalamitis autoinmune y SPA tipo 3. El perfil HLA de nuestro paciente reportó el alelo DQB1\*0201 y el sitio del gen DRB1\*0301 y \*0803, DQ2 y DR8.

**Discusión:** este es el primer reporte en la literatura Latinoamericana de un SPA tipo 3 asociado a compromiso hipofisiario junto a los dos otros elementos diagnósticos. Se recomienda realizar la prueba de estimulación con GnRH ante pacientes con SPA combinado con amenorrea secundaria que no mejore pese al manejo de la patología tiroidea. El presente caso es anecdótico siendo pertinente la caracterización de esta patología en nuestras latitudes. (*Acta Med Colomb* 2024; 49. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2024.3013>).

**Palabras clave:** *autoinmune, genética, endocrinología.*

### Abstract

**Introduction:** polyglandular autoimmune syndrome (PAS) is defined as the coexistence of at least two types of autoimmune endocrine diseases. Polyglandular autoimmune syndrome type 3 comprises autoimmune thyroid diseases and other autoimmune diseases not including Addison's disease. Up until now, there was only one case report of PAS type 3 in Asia, coupled with isolated reduction of gonadotropin releasing hormone (GnRH) caused by pituitary disease.

**Case presentation:** we present the case of a woman in her 20s with a one-year history of Hashimoto disease and type 1 diabetes, who presented with controlled hypothyroidism and hyperglycemia, but experiencing secondary amenorrhea. Following the GnRH stimulation test, she was diagnosed with secondary amenorrhea attributed to possible autoimmune hypothalamitis and PAS type 3. Our patient's HLA profile reported the DQB1\*0201 allele and DRB1\*0301 and \*0803, DQ2 and DR8 gene sites.

**Discussion:** this is the first report in Latin American literature of PAS type 3 associated with pituitary involvement along with the other two diagnostic elements. A GnRH stimulation test is recommended for patients with PAS coupled with secondary amenorrhea which does not improve

Dr. Luis Andrés Dulcey-Sarmiento y Dr. Jaime Alberto Gómez-Ayala: Especialistas en Medicina Interna. Docentes Universidad Autónoma de Bucaramanga; Dr. Juan Sebastián Theran-León: Residente de Medicina Familiar, Universidad de Santander; Juan Camilo Martínez-Morales, Carlos Julio Hernández-Sarmiento, María Paula Ciliberti-Artavia y Édgar Camilo Blanco-Pimiento: Estudiantes de Medicina. Bucaramanga (Colombia).

Correspondencia: Dr. Luis Andrés Dulcey-Sarmiento. Bucaramanga (Colombia).

E-Mail: [luismedintcol@gmail.com](mailto:luismedintcol@gmail.com)

Recibido: 08/VIII/2023 Aceptado: 18/I/2024

despite thyroid disease treatment. This case is anecdotal, with the description of this disease being relevant to our region. (*Acta Med Colomb* 2024; 49. DOI: <https://doi.org/10.36104/ame.2024.3013>).

**Keywords:** *autoimmune, genetics, endocrinology.*

---

## Introducción

Los SPA son condiciones raras que se caracterizan por una actividad autoinmune contra múltiples órganos endocrinos, aunque también pueden verse afectados órganos no endocrinos (1). Las enfermedades endocrinas típicas incluyen diabetes mellitus tipo 1, enfermedad tiroidea autoinmune y enfermedad de Addison. Otras condiciones frecuentemente involucradas incluyen la enfermedad celíaca, alopecia, vitíligo, hipogonadismo, anemia perniciosa, etc.

Los SPA generalmente se clasifican en cuatro subtipos (2). El SPA tipo 1 se caracteriza por el desarrollo de al menos dos de los tres componentes cardinales que comprenden candidiasis mucocutánea crónica, hipoparatiroidismo y enfermedad de Addison. El SPA tipo 2, llamado también enfermedad de Schmidt consiste en enfermedad de Addison, enfermedad tiroidea autoinmune y diabetes mellitus tipo 1 todos de componente autoinmune. El SPA tipo 3 se define por la presencia de enfermedad tiroidea autoinmune y otras enfermedades autoinmunes endocrinológicas diferentes de la enfermedad de Addison. Finalmente, el SPA tipo 4 se refiere a dos o más trastornos autoinmunes específicos de órganos que no se ajustan a las características de SPA-1 ni SPA-3.

A continuación, presentamos el caso de una paciente con una rara combinación de deficiencia aislada de GnRH quien se encontraba con amenorrea lo cual sugiere enfermedad hipotalámica autoinmune y otras características del SPA tipo 3 asociado con enfermedad de Hashimoto y LADA. Hasta donde se tiene conocimiento, este es el primer caso descrito en Latinoamérica encontrándose un solo reporte en Asia de dicha asociación (3).

## Presentación de caso

Se trata de una mujer de la tercera década de la vida, quien presenta síntomas de amenorrea, disminución de la libido, aumento de peso, cifras de glucometrías y hemoglobina glicada elevada, junto con resultados de anticuerpos anti-microsomales, anti-tiroperoxidasa y anti-tiroglobina positivos confirmando el diagnóstico de tiroiditis de Hashimoto. Debido a las alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, se sospechó diabetes mellitus tipo 1, por lo cual se ordenaron los anticuerpos anti-descarboxilasa del ácido glutámico (GADA), anti-tirosina fosfatasa de membrana IA-2 y anti-insulina (IAA) los cuales fueron positivos. Por lo tanto, se realizó el diagnóstico adicional de diabetes mellitus tipo 1/LADA. La paciente comenzó con la terapia de insulina basal 1 vez al día, con una mejoría significativa de las cifras de glucometría, esto sucedió durante 2021.

La paciente tenía 12 años en el momento de la menarquia, con ciclos menstruales regulares. Tuvo un hijo nacido de

parto natural, negaba abortos. Sin embargo, en el último trimestre de 2022, comenzó a experimentar un nuevo trastorno del ciclo menstrual, caracterizado por amenorrea junto con una disminución significativa de la libido. La paciente no tenía antecedentes de enfermedades autoinmunes y tampoco había historia familiar de enfermedad endocrinológica ni autoinmune.

No había insuficiencia suprarrenal con niveles de cortisol 8 a.m. y 4 p.m. normales, así mismo, no había evidencia de hipocalcemia en los niveles de cortisol 8 a.m. ni 4 p.m. con valores del calcio ionizado dentro de la normalidad. La resonancia magnética contrastada de la glándula pituitaria no reveló la presencia de tumoraciones ni captación de contraste. Se encontró un descenso de los niveles de estradiol, FSH y LH con una respuesta nula de estos a la administración de la hormona gonadotrófica (GnH), lo que respaldó el diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrófico. Basado en dichas alteraciones, se decidió realizar un estudio genético, donde el genotipado HLA Clase II reveló la presencia del alelo DQB1\*0201 y DRB1\*0301-0803. Con base en el curso clínico y los hallazgos anteriores, la paciente fue diagnosticada con deficiencia aislada de GnRH y síndrome poliglandular autoinmune tipo 3 asociado con la enfermedad de Hashimoto y LADA.

## Discusión

El SPA tipo 3 es un tipo de SPA del adulto, definido como la combinación de enfermedad autoinmune tiroidea con otras enfermedades autoinmunes, excluyendo la enfermedad de Addison y el hipoparatiroidismo. El cuadro clínico de nuestra paciente inicia en el 2022, con alteraciones bioquímicas compatibles con un hipotiroidismo tipo Hashimoto y diabetes autoinmune. Posteriormente se encontraron hallazgos clínicos compatibles con un hipogonadismo hipogonadotrófico.

Estudios previos sobre este tipo de patología han confirmado la frecuente coexistencia de DM1 y enfermedad autoinmune tiroidea en pacientes con SPA (4). Por otro lado, normalmente hay un intervalo de tiempo de muchos años entre el diagnóstico de la primera y la segunda enfermedad entre los pacientes con SPA (5, 6). En cuanto a la secuencia de alteraciones endocrinas que se manifiesta en el SPA tipo 3, se ha reportado que en el 60% de los pacientes con SPA tipo 3 la alteración tiroidea es más probable que ocurra antes de la DM1, con un tiempo promedio de siete años (3).

En la cohorte de componentes de enfermedades autoinmunes en pacientes con SPA establecida por Martin PHansen et al. (7), el inicio de la DM1 fue más temprano (promedio de 27.5 años), mientras que otras enfermedades aparecieron con un rango de edad de 36.5-40.5 años. Otros estudios han

demostrado que la edad promedio de aparición de DM1 en pacientes con enfermedad de Hashimoto es de 34 años, con una incidencia de 0.78% (8).

También debemos considerar que el diagnóstico actual del paciente como SPA tipo 3 podría ser temporal. Los pacientes con SPA tipo 3 pueden eventualmente desarrollar la enfermedad de Addison y ser reclasificados como SPA tipo 2 (9). Además, la asociación de enfermedades autoinmunes endocrinas se atribuye principalmente a una susceptibilidad genética común. SPA tipo 3 a menudo se observa en individuos de la misma familia. Un estudio de 10 familias con SPA encontró que uno de cada siete parientes tenía una enfermedad autoinmune no diagnosticada (9).

Con base en las alteraciones encontradas en las gonadotrofinas se consideró hipogonadismo secundario. Para confirmar si la disminución en el nivel de GnH se debía a la disfunción pituitaria o a una disfunción secundaria del hipotálamo, realizamos la resonancia magnética de su glándula pituitaria, que mostró resultados normales. Hasta el momento, se ha identificado hipogonadismo secundario en algunos pacientes con SPA, pero la mayoría de ellos se consideraban causados por hipofisitis autoinmune (10–12) o mal control de la enfermedad de Hashimoto (13).

Los casos clínicos de amenorrea resultantes de disfunción hipotalámica/deficiencia de GnRH son desencadenados en su mayoría por mutación génica, tumor, infiltración, traumatismo, etc (14). Clínicamente, es difícil identificar si el hipogonadismo secundario se atribuye a enfermedades hipotalámicas o hipofisarias porque es difícil detectar directamente las hormonas secretadas por el hipotálamo. Barran et al. informaron sobre dos pacientes con deficiencia aislada de gonadotropina después de la pubertad (10).

Finalmente, se consideró que la disminución de la hormona gonadal se debía a una hipofisitis autoinmune. Adicionalmente, la resonancia magnética de su glándula pituitaria no encontró lesiones como un tumor, desviación del tallo pituitario, inflamación o infiltración. Por lo tanto, la lesión podría estar localizada en el hipotálamo y era racional sospechar que la deficiencia aislada de GnRH se originaba en el hipotálamo.

La causa de la disfunción aislada de GnRH en nuestro caso probablemente se atribuyó a autoinmunidad. Dada la propiedad de autoinmunidad multiorgánica del SPA tipo 3, no es de extrañar que los pacientes con estas enfermedades sean propensos a la afectación del hipotálamo. Si bien, los anticuerpos anti-pituitarios pueden contribuir al diagnóstico de hipofisitis linfocitaria de origen autoinmune, no existe todavía una recomendación de rutina para su utilización. Los anticuerpos contra la pituitaria no son considerados buenos marcadores de enfermedad, debido a las dificultades que presentan los métodos bioquímicos de detección y porque aún no se conoce con certeza los antígenos involucrados.

Es bien conocido que el SPA tipo 3 es un tipo de enfermedad asociada al HLA (15,16). Muchos estudios han indicado que los haplotipos DR3-DQB1\*0201 y DR4-DQ\*0302 de

HLA contribuyen al síndrome poliglandular autoinmune tipo 3 (17). El perfil HLA de nuestra paciente manifestó el alelo DQB1\*0201 y el sitio del gen DRB1\*0301 y \*0803, y los genotipos correspondientes fueron DQ2 y DR8. Se ha informado ampliamente que DQ2 se correlaciona con SPA (15). En cuanto al haplotipo HLA-DR8, estudios previos informaron las asociaciones potenciales entre la cirrosis biliar primaria, la hepatitis autoinmune y los resultados del trasplante de hígado (17, 18). También está significativamente relacionado con los pacientes diagnosticados de Hashimoto con inmunoglobulinas inhibitoras de la unión de tirotrópina y posiblemente relacionado con el gen de susceptibilidad que produce anticuerpos bloqueantes del receptor de TSH (18).

## Conclusión

Este es el primer reporte de un paciente con SPA tipo 3 complicado con reducción aislada de GnRH posiblemente causada por las lesiones autoinmunes del hipotálamo, lo que nos recordó que el hipotálamo no está exenta de afectación en el proceso autoinmune general. Los clínicos que valoran pacientes con SPA que manifiestan amenorrea secundaria no explicada por disfunción tiroidea, suprarrenal o diabetes deben hacer una vigilancia ante la nueva aparición de otras alteraciones endocrinas autoinmunes.

## Referencias

1. **Perniola R, Fierabracci A, Falorni A.** Autoimmune Addison's Disease as Part of the Autoimmune Polyglandular Syndrome Type 1: Historical Overview and Current Evidence. *Front Immunol* [Internet]. 2021 [citado 7 de abril de 2024];12. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2021.606860/full>
2. **Tian S, Xu B, Liu Z, Liu R.** Autoimmune polyglandular syndrome type III associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-mediated crescentic glomerulonephritis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(7):e19179.
3. **Jiang Q, Wu T, Zhang Y, Wang S, Wang L, Su W, et al.** Case Report: A Rare Case of Coexisting of Autoimmune Polyglandular Syndrome Type 3 and Isolated Gonadotropin-Releasing Hormone Deficiency. *Front Immunol*. 14 de septiembre de 2021;12:734685.
4. **Silajdzija E, Bliddal S, Borgwardt L, Rossing M, Jarlov A, Nielsen CH, et al.** Severe weight loss in a hypothyroid patient as an acute presentation of autoimmune polyglandular syndrome type II. *Hormones (Athens)*. 2022;21(2):317-22.
5. **Büyükcelik M, Keskin M, Keskin Ö, Bay A, Demircioğlu Kılıç B, Kor Y, et al.** Autoimmune Polyglandular Syndrome Type 3c with Ectodermal Dysplasia, Immune Deficiency and Hemolytic-Uremic Syndrome. *Jerpe*. 2014;6(1):47-50.
6. **Frommer L, Kahaly GJ.** Autoimmune Polyendocrinopathy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2019;104(10):4769-82.
7. **Hansen MP, Matheis N, Kahaly GJ.** Type 1 diabetes and polyglandular autoimmune syndrome: A review. *World J Diabetes*. 2015;6(1):67-79.
8. **Guarnotta V, Pillitteri G, Gambino G, Radellini S, Vigneri E, Pizzolanti G, et al.** Levothyroxine and insulin requirement in autoimmune polyglandular type 3 syndrome: a real-life study. *J Endocrinol Invest*. 2021;44(7):1387-94.
9. **Eisenbarth GS, Wilson PW, Ward F, Buckley C, Lebovitz H.** The Polyglandular Failure Syndrome: Disease Inheritance, HLA Type, and Immune Function. *Ann Intern Med*. 1979;91(4):528-33.
10. **Barran Ariel L., Kelch Robert P., Marshall John C.** Isolated Gonadotrope Failure in the Polyglandular Autoimmune Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 1985;312(24):1535-40.
11. **Bokhari SA, Khan PM, Al Jabri K, Galal M.** Polyglandular Autoimmune Syndrome III with Hypoglycemia and Association with Empty Sella and Hypopituitarism. *Saudi J Med Med Sci*. 2017;5(1):71-3.
12. **Sajjadi-Jazi SM, Soltani A, Enayati S, Kakavand Hamidi A, Amoli MM.** Autoimmune Polyglandular Syndrome Type I: a case report. *BMC Medical Genetics*. 2019;20(1):143.
13. **Takahashi K, Anno T, Matsuda A, Kimura Y, Kawasaki F, Kaku K, et al.** Case

Report: Onset of Type 1 Diabetes Mellitus in a Patient With Ulcerative Colitis and Sjogren's Syndrome Under Euthyroid Hashimoto's Thyroiditis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:836102.

14. **Hodé AK, Dédjan H.** Autoimmune thyroiditis - track towards autoimmune polyendocrinopathy type III. *Arch Clin Cases*. 2021;6(4):109-11.
15. **Husebye Eystein S., Anderson Mark S., Kämpe Olle.** Autoimmune Polyendocrine Syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(12):1132-41.
16. **Savvateeva EN, Yukina MYu, 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.
17. **Inoue H, Yamada K, Fujii A, Tomonari T, Mizuno K, Mita K, et al.** A Patient with Fulminant Myasthenia Gravis Is Seropositive for Both AChR and LRP4 Antibodies, Complicated by Autoimmune Polyglandular Syndrome Type 3. *Intern Med*. 2020;59(17):2177-81.
18. **Yukina M, Erofeeva T, Nuralieva N, Andreeva T, Savvateeva E, Dudko N, et al.** Novel Gene Mutations Regulating Immune Responses in Autoimmune Polyglandular Syndrome With an Atypical Course. *J Endocr Soc*. 2021;5(8):bvab077.

