

Presentación de casos

Síndrome poliglandular autoinmune endocrino tipo III asociado con lupus eritematoso sistémico

Carlos Cañas, César Jiménez, José Restrepo, Jorge Rojas, Nairo Cano, Juan Arteaga, Antonio Iglesias

El síndrome poliglandular endocrino autoinmune tipo III se define como la asociación de dos o más endocrinopatías de carácter autoinmune, exceptuando la enfermedad de Addison (por ejemplo, la asociación de diabetes mellitus insulino-dependiente y enfermedad tiroidea ya sea hiper o hipotiroidismo), y una enfermedad autoinmune no

endocrina. También puede incluir la anemia perniciosa, el vitiligo y la alopecia. Presenta además autoanticuerpos organoespecíficos circulantes e infiltrado linfocitario en las glándulas afectadas. Informamos el caso de una mujer de 31 años con diabetes mellitus insulino-dependiente, enfermedad de Graves, vitiligo, e insuficiencia ovárica, en el contexto de un síndrome poliglandular endocrino autoinmune tipo III, asociada a lupus eritematoso sistémico, manifestado por anemia hemolítica autoinmune, poliserositis, artritis, alopecia, anticuerpos antinucleares positivos, elevación de anticuerpos anticardiolipinas, prolongación de TTP y VDRL falsamente positivo.

Introducción

Los síndromes poliglandulares autoinmunes endocrinos (PGAS), constituyen un conjunto de disfunciones endocrinas de patogénesis autoinmunitaria, en las cuales varios factores genéticos, y otros posiblemente ambientales interactúan para su desarrollo (1). La asociación de un PGAS con otra enfermedad no endocrina también de carácter autoinmune es una condición infrecuente, en la que se presume que existen vías fisiopatogénicas comunes con blancos en diferentes sistemas u órganos (1). Se inicia así, una disfunción multiorgánica, con una morbilidad alta y una complejidad importante en su planteamiento terapéutico, el cual se ha limitado al reemplazo hormonal y control de las disfunciones orgánicas. Más recientemente se ha intentado la manipulación inmunológica que parte del conocimiento creciente de la patogé-

Dres. Carlos Cañas. César Jiménez: Residentes José Félix Restrepo: Profesor Asistente. Antonio Iglesias. Profesor Asociado. Unidad de Reumatología. Dres. Jorge Armando Rojas, Nairo Cano: Residentes de Medicina Interna, Dr. Juan Manuel Arteaga: Profesor Asistente. Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia. Santa Fe de Bogotá.

nesis de estas enfermedades (2). La asociación de alguna forma de PGAS y una enfermedad reumática de carácter autoinmune ha sido motivo de varios informes de casos en la literatura médica, no obstante, según nuestro conocimiento, dicha asociación con lupus eritematoso sistémico (LES), no ha sido informada. En el presente trabajo describimos una paciente recientemente valorada por nosotros con esta rara asociación, planteándose la presencia de una diátesis autoinmune particular.

Descripción del caso

Mujer de 31 años de edad, natural y procedente de Santafé de Bogotá, casada, dedicada a oficios domésticos, que ingresa al Hospital San Juan de Dios de Santafé de Bogotá en octubre de 1996, por cuadro clínico de 15 días de evolución consistente en disnea, astenia, adinamia, mareo y emesis precedida de náuseas. Ocho días antes palpitaciones, ortopnea, edema de miembros inferiores, palidez progresiva, e ictericia en escleras. Consultó al Hospital del Tunal donde le diagnosticaron "cor anémico", recibió transfusión de dos unidades de glóbulos rojos, y fue remitida a nuestra institución.

Antecedentes personales

Diabetes mellitus insulino-dependiente y vitiligo de tres años de evolución, amenorrea desde hace un año. Menarquia a los 13 años, G: 1 P:1 A: 0, parto hace seis años, cesárea por desproporción cefalopélvica sin complicaciones. Fumadora de uno a dos cigarrillos al día desde los 16 años hasta hace tres meses.

Antecedentes familiares

Padres consanguíneos (primos hermanos), abuela con diabetes mellitus.

Revisión por sistemas

Cefalea global de varios años de evolución, aumento de tamaño de la tiroides y alopecia de un año, pérdida de 7 kg. de seis meses, y dolor con cambios inflamatorios en articulaciones metacarpofalángicas, interfalángicas proximales y muñecas de dos meses de evolución.

Examen físico

Regular estado general, consciente, afebril, hidratada, con palidez mucocutánea, ictericia escleral y disnea leve. PA: 150/80 mmHg, FC: 136 por minuto, FR: 20 por minuto, T: 37°C; peso: 52 kg; piel: alopecia difusa en cuero cabelludo, axilas y región púbica, máculas hipopigmentadas correspondientes a vitiligo en dorso de manos y pies. Cabeza y cuello: proptosis ocular bilateral, aumento difuso de la tiroides no dolorosa sin soplos (OMS III). Boca: queilitis angular. Cardiopulmonar: taquicardia, soplo mesosistólico grado III/VI en todos los focos; ruidos respiratorios normales. Abdomen: blando, depresible, sin masas ni megalias e indoloro a la palpación. Ginecológico: genitales internos y externos normales. Neurológico: alerta, orientada, pares craneanos normales, fuerza muscular normal, hiperreflexia osteotendinosa generalizada, tremor distal, sensibilidad conservada tanto superficial como profunda.

Paraclínicos

Glicemia al ingreso: 583 mg/dL, nitrógeno ureico: 11 mg/dL, creatinina: 0,5 mg/dL, ALT: 50

U/L, AST: 31 U/L, fosfatasa alcalina: 150 mg/dL, BD: 1 mg/dL, BT: 7 mg/L, ácido úrico: 3,2 mg/dL, colesterol: 53 mg/dL, triglicéridos: 69 mg/dL, calcio: 8,23 hemoglobina: 4,7 g/L, hematocrito: 16,1%, leucocitos: 4.600/mm³ (neutrófilos: 70%, linfocitos: 29%, monocitos: 1%) plaquetas: 139.000/mm³, reticulocitos: 11% VSG:71. Coombs directo: positivo, ácido fólico y vitamina B12 normales. TP: 20 seg, TTP: 55 seg. VDRL: reactivo 2 dils, FTA-ABS negativo. Ac antinucleares (ANAs): positivos 1:640 con patrones moteado y citoplasmático, anti-DNA: negativo, ENAs: negativos, anticardiolipinas: IgG: 21 Gpl (CN:0-23) e IgM: 50,7 Mpl (CN: 0-11), C3: 37,9 mg/dL (CN: 85-193), C4: menos de 9,9 mg/dL (CN: 12-36). Endocrinología: TSH: 0,07 UI/mL (CN:0,33-5), T4:25,9 ug/dL (CN:4,5-12), T3 total: 5,4 ng/mL (CN:0,57-1,76), calcio ionizado: 1,2 mmol/L (CN:1,16-1,32), ACTH y Cortisol AM-PM normales, Ac. antitiroglobulina: positivo- índice del paciente: 5,28 (valor negativo: <1), Ac. antimicrosomales: positivo - índice del paciente: 7,11 (valor negativo: <1), Ac. antifactor intrínseco: no detectable, Ac. antiadrenales y antiovario: negativos. Imagenología: radiografía de tórax evidencia pequeño derrame pleural izquierdo, y la ecocardiografía evidencia derrame pericárdico pequeño.

Diagnósticos

PGAS tipo III (DMIR. enfermedad de Graves, vitiligo) asociado a LES, amenorrea secundaria.

Tratamientos:

Insulina NPH y corriente en un esquema de multidosis, predni-

solona 60 mg/día, azatioprina 100 mg/día, metimazol 30 mg/día con una evolución satisfactoria y rápida de todos los componentes de su enfermedad. En un control ambulatorio al mes, se redujo la dosis de prednisona a 40 mg/día, con miras a su reducción gradual. Quedó planteado el tratamiento con ciclosporina en caso de falla en la respuesta.

Discusión

El concepto de "síndrome de insuficiencia poliglandular" o de "síndrome poliglandular autoinmune" surgió de la descripción de insuficiencia suprarrenal asociada a anemia perniciosa, realizada por Thomas Addison en 1849 (3). Años más tarde, Claude y Gourgeot a partir de su revisión sobre "las insuficiencias poliglandulares", que incluían tiroides, páncreas, gónadas, suprarrenales e hipófisis anterior; surgieron hipótesis de un proceso fisiopatológico común subyacente (1). Evidencias posteriores como el hallazgo de infiltrado mononuclear en los casos de bocio descritos por Hashimoto en 1912 (4), y de insulinitis en la diabetes mellitus insulino-dependiente o tipo I en 1940 por Von Meyenburg (5), hicieron pensar en la naturaleza "inflamatoria" o "inmune" de los síndromes de insuficiencia glandular. Schmidt informó en 1986 dos casos de pacientes que habían presentado enfermedad de Addison no tuberculosa, en la que con la atrofia suprarrenal coexistía la infiltración linfocítica de la glándula tiroides. Esta asociación, descrita posteriormente por varios autores recibió el nombre de síndrome de Schmidt y se relacionó con otras

deficiencias hormonales como diabetes mellitus insulino-dependiente y falla ovárica primaria (1).

Luego, aparecieron en la literatura muchas versiones sobre estos síndromes identificados con múltiples epónimos; sin embargo, en 1980 Neufeld y col (6), desarrollaron un esquema de clasificación, que ha servido para su mejor comprensión. En dicho esquema, los PGAS se dividen en tres tipos: el tipo I que aparece en la infancia e incluye hipoparatiroidismo, disfunción tiroidea (hiper o hipotiroidismo), falla ovárica e insuficiencia suprarrenal, asociada a candidiasis mucocutánea y vitiligo. En inglés se le conoce como APECED (autoimmune polyendocrinopathy, candidiasis and ectodermal dystrophy), observándose una forma de herencia autosómica recesiva. El tipo II, mucho más común y antiguamente conocido como "síndrome de Schmidt", es la asociación de diabetes mellitus insulino-dependiente, enfermedad tiroidea, insuficiencia suprarrenal y vitiligo, con una herencia autosómica dominante. Se han descrito además casos con hipoparatiroidismo y alopecia areata (2). El tipo III presenta al menos dos glándulas endocrinas comprometidas, exceptuando la insuficiencia suprarrenal, y como hecho frecuente, una patología autoinmune no endocrina.

Poco se conoce de la etiología primaria de estas enfermedades, aunque se admite una base genética e inmunológica. En los órganos blanco se aprecia infiltrado inflamatorio con patrones de compromiso de los tipos humoral y celular (1). De los PGAS tipo II y III se conocen asociaciones

con algunas moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad, siendo las más importantes las HLA DR3 y DR4, que pueden coexistir en algunos casos (1). En el PGA II se ha observado una frecuencia mayor de HLA-A1 y B8 (1). La autoinmunidad de las células beta pancreáticas se asocia con el haplotipo DR3-DQB1*0302 (5). Sin embargo, es importante recordar que el alelo DR y el haplotipo extendido HLA-A1 B8 DR3 son muy frecuentes en la población caucásica, por esta asociación mencionada es motivo de estudios. Estos hallazgos que comprenden parte de la patogenia son similares a los observados en otras enfermedades autoinmunes que producen daños en otros sistemas. Las asociaciones entre un PGAS y otra enfermedad autoinmune de un sistema diferente al endocrino es infrecuente. En la literatura se han informado casos esporádicos, por ejemplo de PGAS I, y hepatitis activa crónica (7), PGAS II y trombocitopenia (8), o PGAS III y enteropatía por sensibilidad al gluten y sarcoidosis (9). La asociación con enfermedades colagenovasculares también es muy baja. Recientemente se informó el caso de una paciente con PGAS tipo III y AR (10), y otro caso asociado con miositis intersticial (11). Se podría postular que existe una predisposición genética partiendo de la asociación que comparten por ejemplo la PGAS TIPO III y la AR con el HLA-DR4. No encontramos en la literatura informes de PGAS tipo III con LES espontáneo, siendo posiblemente nuestro caso el primero que se informa. Con respecto a la susceptibilidad me-

diada por moléculas HLA, podría darse un patrón inmunogenético particular, que ameritaría estudios posteriores.

La participación de una disregulación de la red idiotipo-anti-idiotipo originada en la presencia de un antígeno endógeno o exógeno (por ejemplo, virus como la rubéola coxsackie, citomegalovirus, o antígenos de la dieta), podría ser una hipótesis interesante para estudiar en estos pacientes, dado su gran polimorfismo autoinmune. Esto llevaría a la participación de diversos tipos de anticuerpos que tendrían efectos diferentes en la patogénesis de la enfermedad. Algunos de ellos bloquean receptores como el de la insulina siendo su expresión clínica la diabetes mellitus insulino dependiente (12), otros estimulan receptores como el de la TSH en la glándula tiroidea y se desarrolla un hipertiroidismo (12). Otro grupo de anticuerpos generan toxicidad directa celular, como los dirigidos contra los melanocitos ocasionando el vitiligo, o a través de un daño mediado por la activación local del complemento se genera una condición clínica como la anemia hemolítica (12). Podría plantearse además la existencia de un determinante antigénico y/o la producción de un idiotipo común que se expresara partiendo de diferentes órganos endocrinos. Apoya una teoría de este tipo el hecho de que utilizando gammaglobulina humana como agente terapéutico, las reacciones de la red idiotipo-anti-idiotipo que generan autoinmunidad, pueden bloquearse y mejorar tanto el perfil clínico como inmunológico de los

pacientes con enfermedades autoinmunes (13). Se ha informado el efecto benéfico de este tipo de terapia en el PGAS (13). La participación de la inmunidad celular también es importante; se acepta que en una enfermedad autoinmune como PGAS, existe una disregulación en la respuesta, con la cual se pierde la autotolerancia y se genera una reacción contra lo propio (2). En este sentido la realización de terapias inmunosupresoras contra este tipo de inmunidad también resulta benéfica. Se han informado respuestas terapéuticas satisfactorias con el uso de ciclosporina-A, en pacientes con SPAE (14).

Summary

Type III polyglandular autoimmune syndrome is defined as the association of two or more endocrinopathies except Addison's disease. (Ex. insulin dependent diabetes mellitus, thyroid gland affection as hyper or hypothyroidism) and a non endocrinological immune disease, rheumatological or not. Less common manifestations include pernicious anemia, vitiligo and alopecia. Circulating organ-specific auto antibodies are detected in blood as well as lymphocyte infiltrate in the affected glands. We report the case of a 31 year old female patient with insulin dependent diabetes mellitus, Graves disease, vitiligo and precocious menopause in the context of a type III polyglandular autoimmune syndrome, associated to systemic lupus erythematosus (with autoimmune hemolytic anemia, polyserositis, alopecia, arthritis, positive antinuclear antibodies, eleva-

ted anticardiolipin antibodies, prolonged PTT and false positive VDRL). This association would be the first one reported in the medical literature.

Referencias

1. **Deftos LJ, Catherwood BD, Bone III, HG.** Pluriglandular endocrine insufficiency syndrome. En Felig G, Baxter JD, Broadus AF, Frohman LA. *Endocrinology and Metabolism*. 2nd Ed. McGraw-Hill Book Company NY 1987: 1678-1680.
2. **Baker Jr. JR.** Síndromes poliglandulares autoinmunes. En Sities DP, Terr AI, Parlow TG (Eds). *Inmunología básica y clínica*. 8a. edición. Manual Moderno. México DF, 1996:539-541.
3. **Gaunt R.** History of the adrenal cortex. In Greep RO, Astwood EB (Eds) *Handbook of physiology. Endocrinology, Section 7.* Washington DC. *American Physiology Society* 1975; 6: 1.
4. **Singer PA.** Chronic thyroiditis. *The Medical Clinical of North America* 1991;75:70.
5. **Skiler JS.** Immune intervention studies in insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev* 1987; 3: 1017.
6. **Neufeld M, Mac Laren NK, Blizzard RM.** Autoimmune polyglandular syndromes. *Pediatr Ann* 1980; 9:154.
7. **Michele TM, Fleckenstein J, Sgrignoli AR, Thulavath PJ.** Chronic active hepatitis in the type Y polyglandular autoimmune syndrome. *Postgrad Med J* 1994; 70: 128-131.
8. **Csaszar T, Patakfalvi A.** Polyglandular autoimmune syndrome type II. *Orv Hetil* 1993;134:1591-1593.
9. **Papadopoulos KI, Hallengren B.** Polyglandular autoimmune syndrome type III associated with coeliac disease and sarcoidosis. *Postgrad Med J* 1993; 69: 72-75.
10. **Rodríguez Quiroz F, Berrón Pérez R, Ortega Martell JA, Onuma Takane E.** Type III polyglandular autoimmune syndrome. Report of a case. *Allergol-Immunopathol-Madr* 1995; 23: 251-253.
11. **Heuss D, Engelhardt A, Gobel H, Neundorfer B.** Myopathological finding in interstitial myositis in type II polyglandular autoimmune syndrome. *Neurol Res* 1995; 17: 233-237.
12. **Flood P.** Network interactions in Medicine. En Sigal LH, Ron Y (Eds) *immunology and inflammation*. McGraw-Hill Inc. NY 1994: 178-179.
13. **Antonelli A, Gambuzza C, Alberti B, Saracino A, Melosi A, Agostini S, Blunda P, Baschieri L.** *Clin Ter* 1992; 141: 43-48.
14. **Csaszar T, Patakfalvi A.** Treatment of polyglandular autoimmune endocrine syndrome with cyclosporin-A. *Acta Med Hung* 1992; 49:187-193.