



Reporte de caso

## Endocrinopatía múltiple autoinmune

### Autoimmune polyendocrinopathy

Mariana Barrera MD<sup>a</sup>  
William Rojas MD<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Facultad de Medicina, Semillero de Endocrinología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC, Colombia.

<sup>b</sup>Servicio de Endocrinología, Hospital de San José, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

#### RESUMEN

Los autoanticuerpos son proteínas producidas en el organismo por la inducción de un antígeno propio del individuo el cual no reconocen y rechazan. Su aparición en sangre puede iniciarse tiempo antes de la presentación de síntomas o signos. El deterioro funcional de dos o más glándulas es una afectación endocrinológica múltiple que puede asociarse con otras patologías autoinmunes no endocrinas, tales como vitiligo, alopecia areata, gastritis autoinmune y anemia perniciosa. Se clasifica en tres síndromes poliendocrinos autoinmunes (SPA). En Europa la incidencia del tipo I es menor a 1:100000 por año y los 2 y 3 varían entre 1–2:100000 por año. Colombia no cuenta con registros que permitan calcularla. Se reporta el caso de un hombre de 18 años diagnosticado con hipotiroidismo autoinmune, a los 15 años de edad debutó con cetoacidosis diabética y a los 17 con posterior aparición de vitiligo. El manejo inicial se realizó con levotiroxina sódica y análogos de insulina. Este caso corresponde a un SPA tipo IIIA, ya que cursa con hipotiroidismo autoinmune, diabetes mellitus y como último hallazgo cronológico la asociación con vitiligo. La detección de una endocrinopatía autoinmune en pacientes jóvenes debe alertar sobre la posible existencia de un SPA.

*Palabras clave:* endocrinopatía múltiple autoinmune, síndrome poliglandular autoinmune, vitiligo, diabetes tipo 1, hipotiroidismo autoinmune.

© 2020 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.  
Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

#### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

*Historia del artículo:*  
Fecha recibido: abril 23 de 2019  
Fecha aceptado: julio 18 de 2019

*Autor para correspondencia.*  
Dra. Mariana Barrera  
mnvalencia@fucsalud.edu.co

*DOI*  
10.31260/RepertMedCir.01217273.1025

**ABSTRACT**

Autoantibodies are blood proteins produced in response to and counteracting a specific antigen. Autoantibodies may be present before signs and symptoms occur. A polyendocrinopathy is characterized by the coexistence of at least two endocrine glands insufficiency and may be associated with another non-endocrine autoimmune illness including vitiligo, alopecia areata, autoimmune gastritis and pernicious anemia. It is classified into three types of autoimmune polyglandular syndromes (APS). In Europe the incidence of APS-1 is less than one new case per 100000 persons per year and the incidence of the other two APS types vary between 1 to 2 new cases per 100000 persons per year. APS incidence in Colombia cannot be estimated due to lack of records on this subject. We report the case of an 18-year-old male with autoimmune hypothyroidism diagnosed at 15 years of age, with onset of diabetic ketoacidosis at 17 followed by vitiligo. Therapy with levothyroxine 100 mcg daily and insulin glargine 10 units daily did not yield successful correction of APS in the patient. This patient was affected by APS- IIIA, characterized by the association of autoimmune hypothyroidism, diabetes mellitus and vitiligo, as the last manifestation. Detecting an autoimmune polyendocrinopathy in young patients should raise the suspicion of APS.

*Key words:* autoimmune polyendocrinopathy, autoimmune polyglandular syndrome, vitiligo, type 1 diabetes, autoimmune hypothyroidism

© 2020 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**INTRODUCCIÓN**

La aparición de autoanticuerpos circulantes y el deterioro funcional de dos o más glándulas es una afectación endocrinológica múltiple que puede estar asociada con otras patologías autoinmunes no endocrinas. Dependiendo de su presentación se clasifica en tres tipos de síndromes poliendocrinos autoinmunes (SPA). Se han sugerido varias hipótesis que explican la patogénesis, una es la derivación de estos órganos de una misma capa germinal y la expresión de antígenos específicos contra esta. Otra alude a agentes externos que comparten epítopes con un antígeno en común en diferentes tejidos endocrinos.<sup>1,2</sup>

El síndrome poliendocrino tipo I se caracteriza por insuficiencia adrenal, hipoparatiroidismo y candidiasis mucocutánea, su etiología es secundaria a mutaciones halladas en el gen regulador de autoinmunidad (AIRE) ubicado en el brazo corto del cromosoma 21, con presentación de herencia monogénica autosómica recesiva.<sup>3,4</sup> El tipo II también llamado síndrome de Schmidt, se define como la asociación de insuficiencia suprarrenal primaria, enfermedad tiroidea autoinmune y/o diabetes mellitus tipo I (DMT1). Se han identificado mutaciones en el complejo de genes HLA (clase I, clase II, clase III), localizado en el cromosoma 6, así mismo se han identificado otros genes no-HLA relacionados tales (MICA5.1, PTPN22, CTLA4, VNTR).<sup>5</sup> Actualmente se define como una enfermedad poligénica y multifactorial. En el tipo III hay enfermedad tiroidea autoinmune, DMT1 y otros componentes asociados en menor grado como fallo gonadal, vitiligo, alopecia y anemia perniciosa. Se ha planteado dados múltiples reportes la posibilidad de penetrancia incompleta y llama la atención el posible rasgo autosómico dominante. Al igual que la anterior entidad es una enfermedad

poligénica. Se han identificado mutaciones en cromosomas 6,2,1 y X (HLA II, CTLA-4, PTPN2, FOXP33).<sup>6</sup> Se divide en subtipos, IIIA tiroiditis autoinmune con DM, IIIB tiroiditis autoinmune con anemia perniciosa que puede acompañarse de vitiligo, IIIC tiroiditis autoinmune con alopecia areata o vitiligo y otras enfermedades autoinmunes organoespecíficas (hipogonadismo, artritis reumatoide, síndrome de Sjörgen, sarcoidosis, enfermedad celiaca o miastenia gravis) y IIID con tiroiditis autoinmune asociada con enfermedades del colágeno y vasculitis.<sup>7-10</sup>

**Tiroiditis autoinmune o de Hashimoto:** es la enfermedad autoinmune que más se asocia con DMT1, cursa con concentraciones elevadas de TSH, disminución de T4 libre, conduce a la aparición de síntomas como aumento de peso, bocio simétrico, caída del cabello, estreñimiento, fatiga y depresión entre otros. Se diagnostica mediante la demostración de anticuerpos contra tiroglobulina y peroxidasa tiroidea. Más de 50% de los pacientes diabéticos con anticuerpos antitiroideos (aTPO) progresan a enfermedad autoinmune tiroidea. La presencia de anticuerpos contra la enzima ácido glutámico descarboxilasa (GAD) se relaciona con la asociación de tiroiditis y diabetes. Otros factores que se demuestran en esta asociación de dos patologías son edad, género femenino y duración de la diabetes. La expresión de HLA DR3, DR4 y DR5 contribuye a la susceptibilidad genética.<sup>9</sup>

**Diabetes tipo 1:** es una enfermedad mediada por autoanticuerpos que ocasionan la destrucción de las células B pancreáticas productoras de insulina. Varios

factores genéticos se han relacionado, pero en especial las alteraciones en el complejo de genes HLA en el cromosoma 6p21. Dentro del curso de esta patología encontramos la infiltración de linfocitos y macrófagos en la glándula, la aparición de autoanticuerpos contra las células de los islotes a menudo años antes del diagnóstico de diabetes, así como anticuerpos contra insulina, el transportador de Zinc ZNT8 y la enzima ácido glutámico descarboxilasa (GAD), que se asocian con la aparición de autoinmunidad general. Se estima que 15% a 30% de los pacientes con DMT1 pueden desarrollar tiroiditis autoinmune y hasta un tercio un síndrome poliglandular.<sup>3,9</sup>

**Vitiligo:** es una alteración de la piel caracterizada por áreas despigmentadas resultantes de la pérdida de melanocitos epidérmicos subsecuente a la aparición de anticuerpos contra ellos. Dentro del aspecto genético encontramos la expresión de HLA DRB1, DR4 al igual que en tiroiditis autoinmune. Presenta alta asociación con anticuerpos antitiroideos positivos (antiTPO y antiTg). Su presencia en el SPA tipo 3 se acompaña de DMT1, alopecia areata, tiroiditis autoinmune y la gastritis autoinmune.<sup>8</sup>

#### PRESENTACIÓN DEL CASO

Hombre de 18 años, natural y procedente de Bogotá, sin antecedentes de importancia ni trastornos autoinmunitarios. Su cuadro clínico inició a los 14 años presentando diagnóstico de bajo peso y talla para la edad con carpograma 3 años por debajo de la edad cronológica, razón por la cual se realizan estudios de extensión que evidenciaron disminución en los niveles de TSH, T4 libre y presencia de aTPO y aTg que llevaron al diagnóstico de hipotiroidismo autoinmune y al tratamiento sustitutivo con levotiroxina sódica. Presentó cetoacidosis diabética a los 17 años que requirió hospitalización, que respondió al manejo médico con análogos de insulina; 9 meses después hubo aparición de lesiones cutáneas hipo pigmentadas en manos y cuello que al ser valoradas por dermatología se confirmó el diagnóstico de vitiligo. En la actualidad está en manejo con levotiroxina sódica y análogos de insulina.

#### DISCUSIÓN

El diagnóstico de SPA se realiza con hallazgos clínicos y químicos característicos de disfunción específica glandular en dos o más órganos endocrinos, que pueden estar asociados con afecciones autoinmunes no endocrinas como enfermedad celiaca, gastritis autoinmune, vitiligo, alopecia areata y anemia perniciosa.<sup>7</sup> El SPA tipo III debe ser corroborado con anticuerpos contra TPO, antiTg y TSH (tiroiditis autoinmune), células B pancreáticas, insulina

y contra la enzima glutamato descarboxilasa, además de glicemia en sangre y hemoglobina glicosilada (DMT1). Deben descartarse patologías asociadas como artritis reumatoide, alopecia, sarcoidosis y vitiligo, el cual se diagnostica por medio de hallazgos bajo la luz de Wood y biopsia. Otros factores pronósticos y de riesgo de la aparición de PAS son la historia familiar de enfermedad autoinmune, sin embargo, como en el caso anterior, no siempre se encuentra presente. Otros hallazgos genéticos como haplotipos HLA DR3, DR4 y DR5, alteraciones en la maduración y receptores de células T predisponen a la aparición de desórdenes autoinmunes. El cuadro clínico del caso se inició como una tiroiditis aislada, que se acompaña hasta en un 30% con diabetes. Con la aparición simultánea de estas dos patologías es posible diagnosticar el fenotipo más prevalente de PAS que es el III, al cual se le atribuyen mutaciones de varios genes en los que se encuentran HLA, PTPN2, CTLA-4 y FOXP33. Algunas que también se han visto implicadas en SPA II. No obstante, pueden surgir otros trastornos que exigen reclasificar el subtipo de PAS III, ya que es factible la predisposición genética autoinmune con expresividad variable en la clínica, dado que se ha propuesto patrón autosómico dominante con penetrancia incompleta, a diferencia del tipo I que claramente es definido con patrón autosómico recesivo con un único gen implicado (AIRE).

El control estricto con exámenes paraclínicos puede disminuir las complicaciones de patologías incipientes. En el paciente la diabetes debutó con una complicación como fue el estado cetoacidótico, que sin tratamiento oportuno produce resultados desfavorables para el individuo como edema cerebral, derrame pleural, arritmias, septicemia y pancreatitis entre otros, con secuelas importantes e incluso la muerte.

A pesar de que la asociación de diabetes e hipotiroidismo autoinmune es prevalente en mujeres, también se presenta en hombres.<sup>11</sup> Cuando no hay antecedentes familiares su aparición no solo depende de la susceptibilidad del individuo sino que es multifactorial, cualquier infección, medicación o incluso factores psicológicos puedan desencadenarlo,<sup>11</sup> en algunos casos puede obedecer a una mutación donde los padres sean portadores asintomáticos.<sup>12</sup>

El tratamiento del síndrome radica fundamentalmente en el control sintomático y paraclínico de cada una de las entidades asociadas. El hipotiroidismo no tratado complica el cuadro clínico del paciente con disminución del metabolismo basal, lo que conlleva a ganancia de peso e incluso mal control de otras patologías como diabetes mellitus, hiperlipidemia y enfermedad coronaria entre otras. El pilar del tratamiento consiste en el remplazo hormonal. Se debe considerar que un manejo subóptimo del hipotiroidismo aumenta la sensibilidad a la insulina, disminuye la captación de glucosa intestinal e incrementa la liberación hepática.<sup>12</sup>

El tratamiento del vitiligo se realiza con corticosteroides, inhibidores de calcineurina y fototerapia con radiación

UVB si es generalizado, como se efectuaría en pacientes con vitiligo aislado salvo que estos presentan mejor respuesta a la terapia convencional. Es recomendable determinar anticuerpos antitiroideos cada 3 años en personas con vitiligo aislado.<sup>2,11,13</sup> Por otro lado las alteraciones de crecimiento se correlacionan con el hipotiroidismo descontrolado ya que desencadena inhibición del crecimiento,<sup>12</sup> circunstancia evidenciada en este paciente.

## CONCLUSIONES

El caso presentado corresponde a un síndrome poliglandular tipo IIIA, ya que cursa con hipotiroidismo autoinmune, diabetes mellitus y como último hallazgo cronológico la asociación con vitiligo. El hipotiroidismo autoinmune se relaciona de manera estrecha con DMT1 aumentando su riesgo de aparición. Esta relación se condiciona por un fondo genético en donde existe alteración de la respuesta inmunológica destacándose la perturbación del gen de HLA y otros genes no-HLA mencionados antes, por lo que es necesario evaluar la pertinencia de tamizaje mediante pruebas metabólicas con periodicidad anual para pacientes con diagnóstico de enfermedad autoinmune tiroidea, con el fin de descartar si hay alteración en metabolismo de carbohidratos y/o diabetes, ya que si se omite esto se retrasa el diagnóstico y el tratamiento lo que podría traducirse en aparición de complicaciones y aumento de la morbilidad de la población tal y como se vio en el caso clínico presentado, donde el paciente debutó con una complicación de diabetes después de 2 años de diagnóstico de hipotiroidismo.

Otra medida para el diagnóstico y prevención de morbilidades dentro del SPA es medir aTPO, TSH, T4 en pacientes diabéticos como tamizaje al menos una vez por año con el fin de iniciar tratamiento oportuno dada la estrecha relación de estas dos entidades. Asimismo, es recomendable realizar esta prueba en pacientes que presentan vitiligo, pues se reporta una relación hasta del 30% entre esta y tiroiditis autoinmune. Por otra parte, la presencia del antígeno GAD (ácido glutámico descarboxilasa) aumenta la propensión a afectar la inmunidad general, por lo cual sería más específico medir su concentración para prevenir y sospechar la existencia de alguna enfermedad dentro del espectro de la autoinmunidad.

La detección de endocrinopatía autoinmune en pacientes jóvenes nos debe alertar sobre la posible existencia de un síndrome poliendocrino. Es recomendable tener en cuenta la asociación de entidades para realizar búsqueda activa de las mismas, confirmando diagnósticos de manera oportuna e iniciando el manejo para disminuir la morbimortalidad. La DM1 es la enfermedad con más incidencia como comorbilidad junto con la tiroiditis, por lo cual es justificable el estudio serológico, un 50% podrían estar presentando un síndrome autoinmune.

## CONFLICTO DE INTERÉS

Ninguno de los autores recibió alguna remuneración o ayuda financiera para desarrollar el trabajo. No existe ningún conflicto de intereses por parte de alguno de los autores.

## REFERENCIAS

- Hansen MP, Matheis N, Kahaly GJ. Type 1 diabetes and polyglandular autoimmune syndrome: A review. *World J Diabetes*. 2015;6(1):67-79. doi: 10.4239/wjd.v6.i1.67.
- Zuluaga-Sepulveda MA, JIMenez-Tamayo SB. Síndrome poliglandular autoinmune asociado a vitiligo. *CES Medicina*. 2013;27(2):227-33.
- Shikama N, Nusspaumer G, Holländer GA. Clearing the AIRE: On the Pathophysiological Basis of the Autoimmune Polyendocrinopathy Syndrome Type-1. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2009;38(2):273-88. doi: 10.1016/j.ecl.2009.01.011.
- Capalbo D, Giardino G, Martino LD, Palamaro L, Romano R, Gallo V, et al. Genetic basis of altered central tolerance and autoimmune diseases: a lesson from AIRE mutations. *Int Rev Immunol*. 2012;31(5):344-62. doi: 10.3109/08830185.2012.697230.
- Michels AW, Gottlieb PA. Autoimmune polyglandular syndromes. *Nat Rev Endocrinol*. 2010;6(5):270-7. doi: 10.1038/nrendo.2010.40.
- Dittmar M, Kahaly GJ. Genetics of the autoimmune polyglandular syndrome type 3 variant. *Thyroid*. 2010;20(7):737-43. doi: 10.1089/thy.2010.1639.
- Ferreira-Hermosillo A, Molina-Ayala MA. Enfermedades autoinmunitarias asociadas a diabetes mellitus tipo 1A. *Rev méd Chile*. 2015;143(8):1042-9.
- Capo A, Amerio P. Polyglandular autoimmune syndrome type III with a prevalence of cutaneous features. *Clin Exp Dermatol*. 2017;42(1):61-3. doi: 10.1111/ced.12984.
- Van den Driessche A, Eenkhoorn V, Van Gaal L, De Block C. Type 1 diabetes and autoimmune polyglandular syndrome: a clinical review. *Neth J Med*. 2009;67(11):376-87.
- Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes. *Eur J Endocrinol*. 2009;161(1):11-20. doi: 10.1530/EJE-09-0044.
- Wémeau J-L, Proust-Lemoine E, Ryndak A, Vanhove L. Thyroid autoimmunity and polyglandular endocrine syndromes. *Hormones (Athens)*. 2013;12(1):39-45. doi: 10.1007/BF03401285
- Ben-Skowronek I, Michalczyk A, Piekarski R, Wysocka-Lukasik B, Banecka B. Type III Polyglandular Autoimmune Syndromes in children with type 1 diabetes mellitus. *Ann Agric Environ Med*. 2013;20(1):140-6.
- Stinco G, Buligan C, Grimaldi F, Valent F, Patrone P. Serological screening for autoimmune polyendocrine syndromes in patients with vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol: JEADV*. 2012;26(8):1041-2. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04209.x.