

# Síndrome poliglandular autoinmune tipo 1. Presentación de un nuevo caso y manejo en el diagnóstico y seguimiento

---

## Introducción

Los síndromes poliglandulares autoinmunes (SPA) son raras endocrinopatías que se caracterizan por la coexistencia de al menos dos alteraciones de las glándulas endocrinas, basadas en mecanismos autoinmunes, a las que suelen unirse otras enfermedades no endocrinas.<sup>1</sup>

Se distinguen dos tipos principales de SPA, en función de la edad de presentación, el patrón hereditario y la clínica. El SPA tipo 1 suele ser de inicio en la infancia, y se define por la presencia de candidiasis mucocutánea crónica, hipoparatiroidismo adquirido e insuficiencia suprarrenal o enfermedad de Addison (EA). El SPA tipo 2 suele debutar más tardíamente, y lo caracterizan la enfermedad tiroidea autoinmune, unida a diabetes mellitus tipo 1 (DM1) y patología suprarrenal.<sup>2</sup> Existe un tercer subtipo, SPA tipo 3, descrito en adultos, que implica enfermedad tiroidea autoinmune, sin afectar a la glándula adrenal, hipoparatiroidismo ni candidiasis, y el SPA tipo 4, en el que coexisten dos o más patologías autoinmunes, sin cumplir criterios de cualquiera de las anteriores.<sup>3</sup>

## Caso clínico

Se trata de una paciente mujer, controlada en nuestro Hospital desde los 3 años y 11 meses de edad, tras presentar episodio de movimientos tónico-clónicos con trismus, cianosis labial y midriasis fija. Se realiza analítica en la que destaca calcemia de 5.5 mg/dl, instaurándose tratamiento con gluconato cálcico. La exploración física y neurológica de la paciente son normales a su ingreso.

Como antecedentes familiares destacan en la rama materna celiaquía (abuelo) y hipertiroidismo y diabetes insulino dependiente en la abuela. Entre los antecedentes personales, consta un ingreso en UCI pediátrica por deshidratación hiponatrémica secundaria a gastroenteritis aguda a los 9 meses.

Se realizan otras pruebas complementarias, en las que presenta normalización del calcio sérico, fósforo de 8.39 mg/dl, fosfatasa alcalina 748 UI/l, y disminución de la PTH intacta (5 pg/ml). Los niveles de 25-OH-D3 y 1-25(OH)<sub>2</sub> D3 son normales. Los parámetros del metabolismo óseo (hidroxiprolina en orina, osteocalcina sanguínea) están aumentados. En el balance renal el filtrado glomerular estimado es normal, con una calciuria de 1.03 mg/Kg/d. Los estudios cardiológico, oftalmológico, el TC creneal y el electroencefalograma resultan normales. La radiografía del carpo izquierdo indica una edad ósea acorde con su edad cronológica, y la densitometría ósea Z-score de +0,36 (104%).

Ante el diagnóstico de hipoparatiroidismo, al tratamiento con Caosina (carbonato cálcico) se añade Rocaltrol 25-OH-D3, presentando varios ingresos posteriores por crisis convulsivas por hipocalcemia.

A los 4 años de edad se aprecia moniliasis bucal que se trata con Mycostatin, recidivando en controles sucesivos, y se observa displasia ungueal.

Con 5 años y medio, se realiza analítica de control en la que destaca hipertransaminasemia, con GOT 662 U/l y GPT 1352 U/l, sin elevación de anticuerpos anti-LKM, anti Sm, y con serologías de virus hepatotropos negativas. La  $\alpha$ 1-antitripsina es normal, así como las pruebas de coagulación. En la biopsia hepática se objetiva hepatitis activa autoinmune (crónica periportal), y se inicia tratamiento con Azatioprina y Prednisona, a 2 mg/Kg/d. Actualmente con una dosis de Azatioprina de 75 mg/día.

A los 8 años de edad se observa alopecia areata, y 7 meses más tarde, se detecta glucemia basal de 120 mg/dl, con una hemoglobina glicosilada HbA1c de 6,7%. La prueba de sobrecarga a la glucosa presenta valores alterados, y los anticuerpos Anti GAD en límites altos de la normalidad.

Ante la sospecha de SPA tipo 1, se realiza el estudio genético del gen AIRE (*Autoimmunity regulator gene*), detectándose una mutación en homocigosis, C322fsX372. Su madre es portadora heterocigota de la mutación, no siendo posible el análisis genético al padre de la paciente.

Añadido a las manifestaciones clínicas de la paciente, a los 13 años de edad, se detectan niveles elevados de ACTH (87'3 pg/mL), con cortisol basal en límite de la normalidad (15'9 mcg/dL). En analítica de control presenta de nuevo ACTH elevado, 263 pg/mL, siendo el test de ACTH normal, por lo que parece que se encuentra ante una insuficiencia suprarrenal en estadio incipiente, y se inicia tratamiento con Hidroaltesona y Astonin (Fludrocortisona).

En la actualidad la paciente presenta una evolución satisfactoria.

## SPA tipo 1

El SPA 1, también conocido como APECED (*autoimmune polyendocrinopathy, candidiasis and ectodermal dystrophy*), suele comenzar a manifestarse en la infancia, alrededor de 3-5 años, o en la adolescencia.<sup>2</sup> Normalmente aparece primero la candidiasis, antes de los 5 años, aparece posteriormente el hipoparatiroidismo, antes de los 10, y finalmente la insuficiencia adrenal, antes de los 15.<sup>4</sup> La incidencia de este síndrome en la población general es de 1/100.000 habitantes por año<sup>2</sup>, siendo más alta la prevalencia entre los finlandeses (1:25.000), sardos (1:14.500) y judíos iraníes (1:9.000)<sup>5</sup>. También es relativamente común en el norte de Italia y en Suiza<sup>6</sup>, y en general en poblaciones caracterizadas por alto grado de consanguinidad o descendientes de pequeños grupos de fundadores.<sup>1</sup> Aunque clásicamente se ha dicho que en el SPA tipo 1, a diferencia del tipo 2, no había distinción por sexo, se ha visto que sí puede haber un predominio femenino, variando la proporción mujer-varón de 0'8:1 a 2'4:1.<sup>1</sup>

La primera manifestación suele ser la candidiasis, presente en el 70-80% de los pacientes<sup>2</sup>, generalmente limitada a la mucosa oral, como una forma leve de queilitis. Normalmente no se afecta más del 5% de la superficie corporal, pudiendo dar lugar a formas generalizadas en pacientes inmunodeprimidos.<sup>4</sup>

El hipoparatiroidismo está presente en 70-93%, y suele ser la primera alteración endocrina en producirse. Se ha descrito que su aparición varía en función del sexo, afectando al 98% de las mujeres, y sólo al 71% de los varones.<sup>4</sup> Puede dar lugar a complicaciones, como las crisis convulsivas secundarias a la

hipocalcemia, o incluso calcificaciones cerebrales y vasculares debidas al desbalance del metabolismo fosfocálcico.<sup>5,7</sup>

La insuficiencia adrenal o enfermedad de Addison en el SPA 1 tiene una prevalencia del 60-100%, normalmente de inicio antes de los 15 años, con un pico máximo alrededor de los 12.<sup>4</sup> La presencia de avidez por la sal, deshidratación con hiponatremia e hiperpotasemia y, sobre todo, la hiperpigmentación cutánea nos debe hacer sospechar la enfermedad.<sup>8</sup>

Otra manifestación de la enfermedad es el hipogonadismo hipergonadotropo, en 12%-60%, con una prevalencia tres veces mayor en las mujeres que en los hombres.<sup>4</sup>

La enfermedad tiroidea autoinmune es mucho menos frecuente en el SPA 1 que en el tipo 2, siendo la prevalencia de hipotiroidismo entre 3 y 10% según las series.<sup>9</sup>

Otras alteraciones: La DM1 estaría presente en alrededor del 18%. Son frecuentes las anomalías ectodérmicas, como la queratoconjuntivitis e hipoplasia del esmalte dental, así como el vitíligo y alopecia. Con menor frecuencia se encuentra déficit de GH como consecuencia de fallo hipofisario, gastritis atrófica y anemia perniciosa, hepatitis autoinmune, nefritis tubulointersticial, bronquitis e hipertensión pulmonar, el síndrome de Sjögren, LES, artritis reumatoidea, vasculitis o miastenia gravis.<sup>2,4,10</sup>

La herencia del SPA 1, a diferencia del tipo 2, es de carácter autosómico recesivo, asociada a mutaciones en el gen AIRE. Aunque se ha descrito una mutación en una familia italiana, de herencia autosómica dominante.<sup>4</sup> A pesar de la herencia monogénica, sin embargo, no se ha encontrado una relación entre el genotipo y el fenotipo, incluso dentro de miembros de la misma familia.<sup>11</sup>

El gen AIRE se localiza en el cromosoma 21q22.3 y se expresa mayoritariamente en el timo, ganglios linfáticos e hígado fetal, lo que denota el importante papel que tiene en el correcto funcionamiento del sistema inmunitario. Codifica para una proteína que interviene en procesos de autoinmunidad e inmunodeficiencia y, por tanto, explica la variedad de manifestaciones clínicas que constituyen el síndrome.<sup>6</sup> La ausencia de esta proteína da lugar a la defectuosa selección negativa de los linfocitos T autorreactivos, causando un ataque a los diversos órganos. Juegan, además, un papel fundamental en el SPA tipo 1 los anticuerpos frente a antígenos de los distintos órganos, fundamentalmente enzimas intracelulares (ver Tabla 1).<sup>4</sup>

Además de este gen, se ha asociado el SPA con un aumento de la frecuencia HLA-A28, HLA-A3 y HLA-DQ6 con respecto a la población general.<sup>12,13</sup>

Para el diagnóstico de la enfermedad se requieren al menos dos de las 3 manifestaciones principales (candidiasis, EA o hipoparatiroidismo).<sup>3</sup> Sin embargo, en el estudio de familiares de pacientes afectados, sólo se requiere una de ellas. Recientemente se ha propuesto además que el análisis genético y los anticuerpos antiinterferón, presentes en la enfermedad, deben ser criterios diagnósticos.<sup>4,14</sup> El diagnóstico diferencial de la enfermedad deberá hacerse con otros síndromes autoinmunes como el síndrome IPEX (disfunción inmuno-poliendocrinopatía-enteropatía ligada a X) y el SPA tipo 2.<sup>14</sup>

Para el screening de los familiares de pacientes se recomienda el estudio de anticuerpos específicos, y si se detectan, los consiguientes test funcionales. En

caso de negatividad de los tests, debería realizarse estudio de manera anual.<sup>3</sup> La presencia de autoanticuerpos circulantes puede preceder en años a la aparición de déficits endocrinológicos.<sup>15</sup> Aunque no está recomendado el estudio prenatal, debería ofrecerse a las familias consejo genético, dada la herencia autosómica recesiva del síndrome.<sup>14</sup>

Los SPA deben ser diagnosticados en etapas tempranas, dada su alta morbimortalidad.<sup>5</sup> Si se reconoce precozmente, las alteraciones endocrinas pueden ser tratadas con tratamiento sustitutivo. En caso de EA, el tratamiento es la hidrocortisona; si existe DM será necesaria insulina, hormona tiroidea en caso de tiroiditis...<sup>2</sup> El tratamiento deberá tener el objetivo de preservar la calidad de vida, siendo necesarias en muchas ocasiones además apoyo psicosocial.<sup>5</sup>

Tabla 1. Antígenos en el SPA1 y su correspondiente enfermedad<sup>2,4</sup>

<b>Manifestación clínica</b>	<b>Antígeno</b>
<b>Insuficiencia adrenal</b>	21 hidroxilasa, 17 hidroxilasa, P450scc
<b>Hipogonadismo</b>	P450scc, 17 hidroxilasa, TSGA10
<b>Hipoparatiroidismo</b>	Receptor sensible al calcio
<b>Hipotiroidismo</b>	Peroxidasa tiroidea, tiroglobulina
<b>DM1</b>	Islotes pancreáticos, GAD65
<b>Alteraciones gastrointestinales</b>	TPH, HDC, GAD65
<b>Hepatitis autoinmune</b>	AADC, CYP1A2, CYP2AC
<b>Gastritis</b>	H+/K+-ATPasa, factor intrínseco.
<b>Enfermedad celiaca</b>	Transglutaminasa, gliadina
<b>Patología pulmonar</b>	KCNRG
<b>Vitiligo</b>	Tirosinasa, melanocito
<b>Alopecia</b>	TH, fenilalanina hidroxilasa
<b>Candidiasis</b>	IL -17A, IL-17F, IL-22

scc: desmolasa del citocromo P450, GAD65: ácido glutámico decarboxilasa 65, TPH: triptofano hidroxilasa, HDC: histidina decarboxilasa, AADC: L-aa aromáticos decarboxilasa, CYP1A2 y CYP2AC: citocromos P450 1A2 y 2A6, TH: tirosina hidroxilasa

## Bibliografía

---

- <sup>1</sup> Dittmar M, Kahaly GJ. Polyglandular Autoimmune Syndromes: Immunogenetics and Long-Term Follow-Up. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(7):2983-92
- <sup>2</sup> GJ Kahaly. Polyglandular Autoimmune Syndromes. *Eur J Endocrin* 2009.161:11-20
- <sup>3</sup> Pun T, Chandurkar V. Growth Hormone Deficiency, Short Stature, and Juvenile Rheumatoid Arthritis in a Patient with Autoimmune Polyglandular Syndrome Type 1: Case Report and Brief Review of the Literature. *ISRN Endocrin* 2011. Volume 2011, Article ID 462759, 5 pages
- <sup>4</sup> Guimarães Weiler F, Dias-da-Silva MR, Lazaretti-Castro M. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1: case report and review of literatura. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2012;56(1):54-66
- <sup>5</sup> Ponranjini VC, Jayachandran S, Kayal L, Bakyalakshmi K. Autoimmune Polyglandular Syndrome Type 1. *J Clin Imaging Sci* 2012;2:62.
- <sup>6</sup> Martínez López MM, González Casado I, Álvarez Doforno R, Delgado Cerviño E, Gracia Bouthelie R. Mutación del gen AIRE en el síndrome poliglandular tipo I. *An Pediatr (Barc)* 2006;64(6):583-7
- <sup>7</sup> Wallace IR, McConnell V, Bell PM, Lindsay JR. Challenges in Management of Primary Hypoparathyroidism Associated with Autoimmune Polyglandular Syndrome Type 1. *Case Rep Endocrin.* 2011Volume 2011, Article ID 281758, 3 pages
- <sup>8</sup> Royo Gómez M, Olmos Jiménez MJ, Rodríguez Arnao MD, Roldán Martín MB. Enfermedad de Addison. Formas de presentación en pediatría. *An Pediatr (Barc)* 2013;78(6):405-408
- <sup>9</sup> Wémeau JL, Proust-Lemoine E, Ryndak A, Vanhove L. Thyroid autoimmunity and polyglandular endocrine syndromes. *Hormones* 2013, 12(1):39-45.
- <sup>10</sup> Bin-Abbas BS, Faiyaz-Ul-Haque M, Al-Fares AH, Al-Gazlan SS, Bhuiyan JA, Al-Muhsen SZ. Autoimmune polyglandular syndrome type 1 in Saudi children. *Saudi Med J* 2010;31(7):788-792
- <sup>11</sup> Orlova EM, Bukina AM, Kuznetsova ES, Kareva MA, Zakharova EU, Peterkova VA, Dedov II. Autoimmune Polyglandular Syndrome Type 1 in Russian Patients: Clinical Variants and Autoimmune Regulator Mutations. *Horm Res Paediatr* 2010;73:449-457
- <sup>12</sup> Patel ML, Sachan R, Patil MR, Mishra A. Autoimmune Polyglandular Syndrome Type - 1. *JAPI* 2012;60:61
- <sup>13</sup> Ghanny S, Wallerstein R, Chartoff A, Post J, Aisenberg J, Auyeung V. Six years old with Autoimmune Polyglandular Syndrome: can genetics tell us the story? *J Ped Endocrinol Metabol* 2010;23:725-728
- <sup>14</sup> Proust-Lemoine E, Wemeau JL. Autoimmune polyendocrinopathy type 1. *Orphanet* 2009; ORPHA3453
- <sup>15</sup> Roldán Martín MB. Síndrome poliglandular autoinmunitario tipo 1. Diferentes formas de inicio. *Med Clin* 2012;138(12):545-548