

11213



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS
MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOINMUNE
TIPO 2
EXPERIENCIA EN EL INCMNSZ

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO
ESPECIALIDAD EN ENDOCRINOLOGÍA
PRESENTA

RICARDO ARTURO REYNOSO MENDOZA

DIRECTOR DE TESIS: DR. LEONARDO MANCILLAS ADAME



INCMNSZ

MÉXICO, D.F., OCTUBRE DE 2005

0351758



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recopional.

NOMBRE: Ricardo Arturo

Benito Mendoza

FECHA: 30/ Septiembre/ 2005

FIRMA: [Firma]



INCMNSZ

INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
"DR. SALVADOR ZUBIRAN"

DIRECCION DE ENSEÑANZA
México, D.F.

[Firma]
Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez

Director de enseñanza

[Firma]
Dr. Juan A. Rull Rodrigo

Profesor Titular del Curso de Especialización en Endocrinología

[Firma]

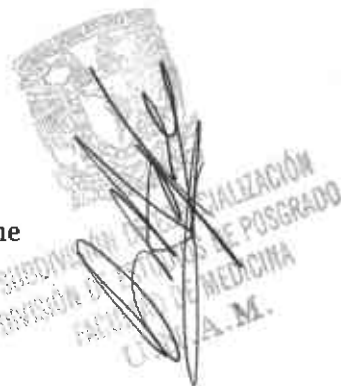
Dr. Francisco Javier Gómez Pérez

Jefe del Departamento de Endocrinología y Metabolismo

[Firma]

Dr. Leonardo G. Mancillas Adame

Director de Tesis



AGRADECIMIENTOS

A mi asesor de tesis, maestro y amigo, Dr. Leonardo Mancillas, por su paciencia, dedicación e interés en mi formación y desempeño.

A todos mis maestros en el área de la endocrinología, muy especialmente al Dr. Juan Rull por sus enseñanzas en la medicina y otras cosas igual de importantes.

A Mary, mi esposa.

A mis padres.

CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS.....	4
CONTENIDO.....	6
ANTECEDENTES.....	1
Antecedentes Históricos.....	1
Definición.....	4
Clasificación.....	5
Fisiopatología.....	7
Susceptibilidad genética.....	8
Proceso autoinmunitario.....	9
Datos clínicos y epidemiología.....	12
JUSTIFICACIÓN.....	15
OBJETIVOS.....	16
OBJETIVO GENERAL.....	16
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	16
METODOLOGÍA.....	17
Diseño del estudio.....	17
Recolección de datos.....	17
RESULTADOS.....	18
DISCUSIÓN.....	29
CONCLUSIONES.....	33
BIBLIOGRAFIA.....	34

ANTECEDENTES

Antecedentes Históricos

El reconocimiento, comprensión y clasificación de las endocrinopatías autoinmunes han evolucionado a lo largo de 170 años, desde que Robert Graves¹ describió la asociación de bocio, palpitaciones y exoftalmos en 1835 (tabla 1)^{2,5}.

En 1849 Thomas Addison describió los primeros dos casos de falla suprarrenal en pacientes con anemia perniciosa. En 1856 Trousseau le llamó a dicha enfermedad "enfermedad de Addison", término con el que la conocemos hasta la actualidad. Fue en 1886 cuando Oegle describió por primera vez la asociación de la enfermedad de Addison con diabetes mellitus.

En 1908 Claude y Gourgerot sugirieron un mecanismo patogénico común para las insuficiencias poliglandulares. En ese mismo año Parkinson encontró la asociación entre diabetes mellitus y anemia perniciosa. En 1912 Hashimoto describió la infiltración por células mononucleares de la tiroides en individuos con hipotiroidismo.

En el año 1926 Schmidt describió la presencia de tiroiditis linfocítica en pacientes con enfermedad de Addison, demostrando posteriormente en autopsias un infiltrado linfocítico en glándulas suprarrenales. Así fue que la asociación de insuficiencia suprarrenal con tiroiditis linfocítica recibió el nombre de síndrome de Schmidt. Poco después Wells encontró que la infiltración linfocítica de la tiroides era mucho más frecuente entre los pacientes con enfermedad de Addison autoinmune que en los casos secundarios a tuberculosis.

El primer caso en la literatura de asociación de insuficiencia suprarrenal, enfermedad de Graves y diabetes mellitus fue descrito por Rowntree y Snell en 1931. En 1932 Gowen reportó un caso con enfermedad de Addison, hipotiroidismo y diabetes, en el cual además demostró por autopsia la infiltración linfocítica de los islotes de Langerhans, similar a la encontrada en tiroides y glándulas suprarrenales. En 1940 Von Myenburg confirmó la presencia de dicho infiltrado y le dio el nombre de "insulitis".

En 1959 Beaven describió un a serie de 66 pacientes con enfermedad de Addison y diabetes mellitus, y en 1965 Carpenter⁶ reportó 142 casos de síndrome de Schmidt, 20 % de los cuales tenían diabetes. Por este motivo, a la triada de insuficiencia suprarrenal, hipotiroidismo y diabetes se le dio el nombre de síndrome de Carpenter.

En 1966 Solomon⁷ describió una serie de 113 pacientes con insuficiencia suprarrenal y diabetes mellitus en los que el diagnóstico de diabetes fue el primero en alrededor del 60 % de los casos, la enfermedad de Addison en 30 % y en aproximadamente el 10 % el diagnóstico de ambas fue simultáneo. En el 74 % de los pacientes se demostró infiltración linfocítica de las glándulas suprarrenales.

El concepto de autoinmunidad también ha tenido que evolucionar a lo largo del tiempo². En 1956 Roitt y Doniach encontraron la presencia de anticuerpos circulantes contra tiroglobulina en pacientes con tiroiditis de Hashimoto. Ese mismo año Adams y Purves describieron en pacientes con enfermedad de Graves un factor humoral al que llamaron "estimulador tiroideo de larga acción", el cual más adelante se reconocería como un anticuerpo IgG que se une al receptor de

TSH, o TSI (inmunoglobulina estimulante de tiroides). Anderson describió la presencia de un anticuerpo circulante contra extracto de corteza suprarrenal en pacientes con enfermedad de Addison idiopática, sugiriendo así una etiología autoinmune de esta enfermedad.

Se han propuesto criterios para considerar que una enfermedad sea autoinmune. Bona y Rose⁸ propusieron tres líneas de evidencia: 1) directa (transferencia de la enfermedad por anticuerpos patogénicos o linfocitos T patogénicos); 2) indirecta (reproducción de la enfermedad en modelos animales, aislamiento de autoanticuerpos o células T autorreactivas); 3) circunstancial (asociación con otras enfermedades autoinmunes en el mismo individuo o en la misma familia, infiltración linfocítica de órgano blanco, asociación con haplotipos HLA).

Además de la tiroiditis de Hashimoto, la enfermedad de Graves y la enfermedad de Addison, a lo largo de los años otras muchas enfermedades han sido reconocidas como de origen autoinmune, como son la anemia perniciosa, la falla ovárica prematura, el hipoparatiroidismo, vitiligo, alopecia, hepatitis autoinmune y miastenia gravis, entre otras. Sin embargo, no fue sino hasta 1974 que se incluyó a la diabetes mellitus tipo 1 claramente entre las enfermedades autoinmunes, cuando Botazzo et al⁹ demostraron en pacientes con diabetes mellitus y otras endocrinopatías coexistentes la presencia de anticuerpos circulantes contra las células pancreáticas.

Tabla 1. Historia del síndrome poliglandular autoinmune tipo 2

1835	Robert Graves	Asociación de bocio, palpitaciones y exoftalmos
1849	Thomas Addison	Falla suprarrenal en pacientes con anemia perniciosa
1886	Oegle	Asociación de enfermedad de Addison con diabetes mellitus
1908	Claude y Gourgerot	Mecanismo patológico común en insuficiencias pluriglandulares
	Parkinson	Asociación de diabetes mellitus y anemia perniciosa
1912	Hashimoto	Infiltración mononuclear de la tiroides en pacientes con hipotiroidismo
1926	Schmidt	Asociación de tiroiditis infocítica e insuficiencia suprarrenal. "Síndrome de Schmidt".
1931	Rowntree y Snell	Asociación de enfermedad de Addison, enfermedad de Graves y diabetes mellitus
1932	Gowen	Asociación de enfermedad de Addison, hipotiroidismo y diabetes
1940	Von Myenburg	Infiltrado linfocítico de islotes de Langerhans: "insulitis"
1956	Roitt y Doniach	Anticuerpos circulantes contra tiroglobulina en tiroiditis de Hashimoto
	Adams y Purves	"LATS" (estimulador tiroideo de larga acción), primera descripción de TSI en enfermedad de Graves
1959	Beaven	Asociación de diabetes mellitus y enfermedad de Addison
1965	Carpenter	Serie de casos con síndrome de Schmidt y diabetes. "Síndrome de Carpenter"

En las últimas décadas se han identificado autoanticuerpos contra múltiples hormonas, enzimas y receptores en enfermedades autoinmunes órgano-específicas. Más aún, se han establecido criterios internacionales de estandarización de los ensayos para mejorar la sensibilidad, especificidad y reproducibilidad de los mismos¹⁰.

Definición

Bajo el término de síndromes poliendócrinos autoinmunes se agrupa tanto a los síndromes poliglandulares autoinmunes "clásicos" como a otros menos frecuentes

que incluyen al síndrome XPID (poliendocrinopatía, disfunción inmunológica y diarrea asociados al cromosoma X), la autoinmunidad no órgano-específica con anticuerpos antirreceptor de insulina (*v.g.* lupus eritematoso generalizado), y POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gamopatía monoclonal y cambios en la piel), entre otros¹¹.

Los síndromes poliglandulares autoinmunes representan patrones reconocidos de coexistencia entre enfermedades endócrinas autoinmunes. Otras enfermedades autoinmunes no endócrinas también se asocian y pueden ser componentes de cada síndrome. En general son endocrinopatías poco frecuentes que se caracterizan por la asociación de dos o más afecciones glandulares o extraglandulares, que son frecuentemente manifestadas por insuficiencia glandular, pero que pueden también tener una producción hormonal excesiva (*v.g.* enfermedad de Graves, Hashitoxicosis).

Clasificación

La clasificación de los síndromes poliglandulares autoinmunes es el producto de la observación de que los padecimientos autoinmunes órgano-específicos no se agrupan en los individuos de manera aleatoria, sino que existen asociaciones preferenciales que definen patrones bien establecidos.

Tabla 2. Clasificación y características de los síndromes poliglandulares autoinmunes.

	SPA-1	SPA-2
Diagnósticos principales	Candidiasis mucocutánea Enfermedad de Addison Hipoparatiroidismo Hipoplasia de esmalte dental	Enfermedad de Addison ETA (Graves o Hashimoto) Diabetes mellitus tipo 1
Diagnósticos asociados	Hipogonadismo primario Diabetes mellitus tipo 1 Hipotiroidismo Hepatitis autoinmune Vitiligo Alopecia Anemia perniciosa Hipoplasia de serie roja	Hipogonadismo primario Enfermedad celiaca Vitiligo Alopecia Anemia perniciosa Púrpura trombocitopénica autoinmune Miastenia gravis
Mutación	AIRE (21q22.3)	Ninguna Polimorfismos en MIC-A, CTLA4
Haplotipos HLA	No asociación	DR3,DQ2 DR4,DQ8
Herencia	Autonómica recesiva	Poligénica
Prevalencia	Rara	Menos rara
Género	Igual incidencia	Más frecuente en mujeres
Edad de inicio	Infancia	Cualquier edad Más frecuente 20 - 60 años

En 1980 Neufeld clasificó los síndromes poliglandulares autoinmunes en 2 tipos distintos¹² (Tabla 2). El síndrome poliglandular autoinmune tipo 1 (SPA-1) se caracteriza por la coexistencia de al menos dos de los siguientes: candidiasis mucocutánea crónica, hipoparatiroidismo, enfermedad de Addison. También puede incluir hipogonadismo primario, DM-1, hipotiroidismo, hepatitis crónica activa, anemia perniciosa, vitiligo y alopecia, entre otras.

El síndrome poliglandular autoinmune tipo 2 (SPA-2) se define por la presencia de al menos dos componentes que pueden ser: enfermedad de Addison, DM-1 y enfermedad tiroidea autoinmune (ETA), ya sea tiroiditis de Hashimoto o enfermedad de Graves, y puede incluir otras como son: hipogonadismo primario,

hipofisitis linfocítica, enfermedad celiaca, vitiligo, alopecia, anemia perniciosa, púrpura trombocitopénica autoinmune y otras menos frecuentes.

Algunos autores han propuesto la subdivisión ulterior en SPA tipo 3², con la presencia de enfermedad tiroidea autoinmune y otras enfermedades autoinmunes órgano-específicas en ausencia de enfermedad de Addison, e incluso un tipo 4, consistente en la asociación e enfermedades autoinmunes órgano-específicas no incluidas en las definiciones previas. Sin embargo, esta subdivisión no aporta mayor información de utilidad para la predicción de nuevos padecimientos en un individuo afectado o en su familia¹³, por lo que consideramos más conveniente utilizar únicamente la clasificación en SPA-1 y SPA-2.

Fisiopatología

La autoinmunidad órgano-específica se desarrolla en individuos genéticamente susceptibles, presumiblemente bajo algún estímulo ambiental, desencadenándose respuestas inmunes específicas, tanto humorales como celulares.

Si bien existen hipótesis para intentar explicar el desarrollo de autoinmunidad órgano-específica en padecimientos aislados, al tratar de entender el involucro de múltiples órganos en las poliendocrinopatías quedan aún muchas preguntas sin responder¹⁴. No está claro, por ejemplo, si la falla en la tolerancia autoinmune en el SPA-2 induce la activación simultánea de múltiples clonas autorreactivas de linfocitos, lo cual es sugerido por la presencia de autoanticuerpos contra otros órganos al momento del diagnóstico de la primera manifestación del síndrome, o si la activación autoinmune ocurre en distintos momentos durante toda la vida, ya

que otros anticuerpos están ausentes al inicio de las manifestaciones autoinmunes y pueden aparecer posteriormente. Por otro lado, incluso si la autoinmunidad inicia simultáneamente, el tiempo de latencia para la destrucción de los distintos órganos puede ser diferente, dependiendo tanto de la masa celular de cada glándula implicada y su capacidad de regeneración celular, como de los distintos mecanismos inmunológicos involucrados en cada caso.

Susceptibilidad genética

La genética de los dos síndromes poliglandulares autoinmunes es marcadamente distinta entre ambos. El SPA-1 se asocia con un defecto genético principal único, que es la mutación recesiva del gene regulador autoinmune (AIRE), localizado en el brazo largo del cromosoma 21 (21q22.3)^{15,16}. En este síndrome no existe asociación con alelos de alto riesgo de moléculas HLA clase II, a diferencia de otras endocrinopatías autoinmunes.

Los componentes individuales del SPA-2 tienen una clara tendencia a la agregación familiar. Sin embargo no existe un patrón característico de herencia. La susceptibilidad puede estar dada por múltiples loci genéticos que parecen interactuar con factores ambientales. Esto se demuestra por el hecho de que la concordancia entre gemelos homocigotos es lejana al 100 %, siendo del 50 % en DM-1¹⁷.

Los estudios en familiares de individuos afectados ha permitido la identificación de haplotipos de HLA asociados¹⁸. Así, las enfermedades que se han asociado con los haplotipos extendidos HLA-DR3, DQA1*501, DQB1*0201 y HLA-DR4,

DQA1*0301, DQB1*0302 incluyen la enfermedad de Graves, tiroiditis atrófica, DM-1, enfermedad de Addison, miastenia gravis y enfermedad celiaca¹⁹. Por otra parte, los alelos de HLA clase I A1 y B8 se encuentran en desequilibrio de unión²⁰ con los de clase II arriba mencionados y se asocian a Addison, DM-1 y enfermedad celiaca. Otros alelos se asocian con protección de la enfermedad, como DQA1*0102, DQB1*0602, que confieren protección contra DM-1, si bien aumentan el riesgo de esclerosis múltiple.

Varios de los trastornos incluidos en el SPA-2 no parecen estar asociados con HLA DR3, como la anemia perniciosa, la tiroiditis asociada a bocio y el vitiligo, lo que sugiere la presencia de otros mecanismos patógenos autoinmunes.

Entre éstos se incluye MIC-A, que es una molécula relacionada al complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase I en la que existen polimorfismos²¹. El alelo MICA-A5.1 se ha reportado en 79 % de sujetos con enfermedad de Addison y sólo en 36 % de sujetos control.

El CTLA4 (antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos) se regula a la alta por la actividad de células T y su función es controlar la proliferación de células T y evitar su activación. Se han reportado asociaciones de polimorfismos en este gene con tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Addison²², enfermedad celiaca²³, DM-1 y enfermedad de Graves²⁴.

Proceso autoinmunitario

Los principales determinantes de la enfermedad endócrina autoinmune son los linfocitos T y los autoanticuerpos producidos por los linfocitos B. Los anticuerpos

reaccionan a moléculas intactas, mientras que los linfocitos T reconocen fragmentos peptídicos de autoantígenos. Para ello requieren que el péptido sea presentado en la superficie de células especializadas presentadoras de antígenos como macrófagos, células dendríticas o linfocitos B.

El proceso inmunitario humoral está demostrado por la presencia de anticuerpos específicos contra los órganos afectados (tabla 3), y el desarrollo reciente de técnicas de radioinmunoanálisis de alta sensibilidad ha permitido la detección de ellos en muchos de los pacientes.

Los autoantígenos son con frecuencia hormonas o enzimas como peroxidasa tiroidea (TPO), descarboxilasa del ácido glutámico (GAD), 21-hidroxilasa y la ATPasa H^+/K^+ en las células parietales gástricas²⁵.

En la DM-1 la presencia de anticuerpos anti-GAD e IA-2 son de utilidad en el diagnóstico y en la predicción clínica de la enfermedad. Así mismo, en poblaciones caucásicas aproximadamente el 30 % de los pacientes jóvenes inicialmente diagnosticados como diabetes mellitus tipo 2 tienen anticuerpos positivos y progresan en menos de 3 años a requerimientos de insulina¹³. La presencia de 2 o más anticuerpos en familiares de sujetos con DM-1 tiene un valor predictivo positivo mayor al 90 %, y un solo anticuerpo de 20 %. Con frecuencia el primer anticuerpo en desarrollarse es contra la insulina.

En tiroiditis de Hashimoto la mayoría de los pacientes tienen al momento del diagnóstico anticuerpos contra tiroglobulina y contra TPO. Dado que los anticuerpos contra tiroglobulina pueden encontrarse en ocasiones en individuos sanos, parece ser que la sola presencia de los anticuerpos no es suficiente para

ocasionar la enfermedad. Los anticuerpos contra TPO están más estrechamente relacionados con la actividad de la enfermedad. No está claro, sin embargo, si el papel de estos anticuerpos es la iniciación de la tiroiditis o sólo son marcadores de destrucción celular. Otro antígeno tiroideo recientemente descrito es el contransportador de Na^+/I^- ²⁶.

En la enfermedad de Addison es característica la presencia de anticuerpos anti 21-hidroxilasa, que están presentes en 90 % de los casos de inicio reciente y tiene gran utilidad clínica por su alta precisión diagnóstica¹³. En las pacientes con falla ovárica prematura por ooforitis linfocítica es frecuente encontrar anticuerpos a células esteroideas, que son un marcador de asociación entre insuficiencia suprarrenal y falla ovárica²⁷.

En la enfermedad de Graves existe una infiltración linfocítica difusa de la glándula y anticuerpos contra múltiples antígenos que incluyen TPO, tiroglobulina, el contransportador Na^+/I^- y muy importantemente el receptor de TSH (TSHR)¹. Los anticuerpos contra TSHR pueden ser estimulantes (TSI), inhibitorios o bloqueadores de la estimulación. El hipertiroidismo se manifiesta cuando predominan las TSI. Es relevante que la producción de anticuerpos contra TSHR depende de los linfocitos T que reconocen múltiples epítopes del TSHR.

La importancia del proceso inmune celular en la fisiopatogenia de las enfermedades endócrinas autoinmunes es evidente en los distintos órganos. En la tiroiditis autoinmune existe un infiltrado linfoplasmacítico con predominio de células T CD8^+ ²⁸. En la insulinitis de la DM-1 existe un infiltrado de linfocitos T citotóxicos/supresores en las fases tempranas²⁹, y en fases avanzadas se

encuentra atrofia de las células acinares. En la enfermedad de Addison la infiltración de las glándulas suprarrenales es por células mononucleares que incluyen linfocitos, células plasmáticas y macrófagos³⁰. Se han descrito también infiltrados linfocitarios en la enfermedad de Graves, ooforitis autoinmune y en la hipofisitis linfocítica.

Los estudios histopatológicos en SPA-2 han demostrado hallazgos similares a los de las enfermedades aisladas.

Tabla 3. Anticuerpos órgano específicos presentes en las enfermedades asociadas al SPA-2.

Addison	21-hidroxilasa, Corteza suprarrenal
Hashimoto	Peroxidasa tiroidea, Tiroglobulina
Graves	TSI
DM-1	GAD, IA-2 (ICA512), ICA, IAA
Hipogonadismo primario	SCA
Anemia perniciosa	Células parietales
Enfermedad celiaca	Endomisio, Gliadina, Transglutaminasa tisular
Vitiligo	Ninguno
Miastenia gravis	Receptor de acetil colina

TSI: inmunoglobulinas estimulantes de tiroides. GAD: descarboxilasa del ácido glutámico. ICA: anticuerpos contra células de islote. IAA: autoanticuerpos contra insulina. SCA: anticuerpos contra células esteroideas.

Datos clínicos y epidemiología

El síndrome poliglandular autoinmune tipo 2 puede ocurrir a cualquier edad, pero con mayor frecuencia inicia en la edad adulta, con un pico de incidencia entre la tercera y cuarta décadas de la vida. Es un padecimiento infrecuente, con una prevalencia descrita de 1.4 a 4.5 por 100,000 habitantes, si bien estas cifras no

consideran las formas subclínicas. Es tres veces más frecuente en mujeres que en hombres³.

La alteración inicial descrita en el 50 % de los casos es la enfermedad de Addison, y al momento del diagnóstico existe DM-1 en 20 % y ETA (Graves o Hashimoto) en 60 %. En las mujeres con SPA-2 se ha descrito la presencia de ETA hasta en el 90 % de los casos, y es sin duda el componente del síndrome que más frecuentemente ocurre en forma aislada.

Entre pacientes con DM-1 hay coexistencia de enfermedad tiroidea autoinmune en 20 %, y presencia de anticuerpos contra células parietales en 10 % de las mujeres y 5 % de los hombres. La enfermedad de Addison es poco frecuente (0.4 a 2.7 %). Se ha descrito una prevalencia de enfermedad celiaca en DM-1 de 2 a 3 %. Sin embargo Ríos-Vaca demostró recientemente en 84 pacientes con DM-1 de nuestro hospital la presencia de enfermedad celiaca detectada por anticuerpos anti transglutaminasa tisular y confirmada por biopsia intestinal en 10.7 % (información no publicada).

El manejo tiene su base en el diagnóstico temprano de las afecciones individuales. Para ello se debe tener un alto índice de sospecha. Es de relevancia mencionar ciertas consideraciones: en pacientes con otros padecimientos autoinmunes o sospecha de insuficiencia suprarrenal y con hipotiroidismo es necesario descartar la presencia de enfermedad de Addison antes de iniciar la sustitución tiroidea por el riesgo de desencadenar una crisis suprarrenal; en pacientes con DM-1 la disminución de los requerimientos de insulina puede ser la primera manifestación

de falla suprarrenal o hipotiroidismo. El escrutinio con anticuerpos órgano-específicos está justificado en pacientes con sospecha de SPA-2³.

El tratamiento una vez establecidas las afecciones es la sustitución hormonal específica de cada órgano afectado.

JUSTIFICACIÓN

El síndrome poliglandular autoinmune tipo 2 es un padecimiento heterogéneo, con características epidemiológicas diferentes en las distintas poblaciones descritas en la literatura. Por este motivo es necesario conocer las características clínicas y epidemiológicas de una población de pacientes con este síndrome en un centro de tercer nivel en México.

Esto permitirá evaluar las conductas actuales en el diagnóstico y tratamiento y establecer medidas útiles de escrutinio y detección temprana de enfermedades autoinmunes potencialmente letales en pacientes con otra autoinmunidad endócrina previa.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Conocer las características clínicas y epidemiológicas de una población de pacientes con síndrome poliglandular autoinmune tipo 2 en un hospital de tercer nivel en México

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Conocer los diagnósticos más frecuentes y los de más temprana aparición.
- 2) Conocer las asociaciones más frecuentes entre los distintos padecimientos autoinmunes.
- 3) Conocer la relación de cada padecimiento con la edad de inicio, el género y la presencia de anticuerpos específicos.

METODOLOGÍA

Diseño del estudio

Se trata de un estudio retrolectivo y transversal, observacional.

Recolección de datos

Se llevó a cabo una búsqueda en los registros del archivo clínico del hospital cruzando los diagnósticos de enfermedad de Addison/insuficiencia suprarrenal, diabetes mellitus tipo 1, hipotiroidismo, tiroiditis de Hashimoto y enfermedad de Graves/hipertiroidismo establecidos desde 1990 hasta 2005. Por obtener un número bajo de pacientes, decidimos ampliar la búsqueda detectando directamente a los pacientes que acudieron a la consulta de endocrinología desde Enero hasta Julio de 2005, y que tuvieran al menos dos de los diagnósticos arriba mencionados. Se excluyeron aquellos en los que no se contaba con el expediente completo y aquellos en los que no se cumplió con los criterios para el diagnóstico de síndrome poliglandular autoinmune, o bien que existiese una evidencia de que la etiología de la falla pluriglandular fuera distinta a la autoinmunidad.

Se registraron en cada caso las siguientes variables (ver anexo): género; historia familiar de ETA, Addison, diabetes tipo 1, vitiligo, anemia perniciosa enfermedad celiaca y síndrome poliglandular autoinmune tipo 2; para los casos en que hubiera historia familiar positiva, cuáles familiares estaban afectados; presencia de diagnósticos en el paciente de enfermedad de Addison, DM-1, enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, hipogonadismo hipergonadotrófico, vitiligo, anemia perniciosa, miastenia gravis, enfermedad celiaca y otras enfermedades de origen autoinmune, registrando para cada una la edad del paciente al momento

del diagnóstico. Se registraron los estudios de laboratorio relevantes hechos al momento del diagnóstico y que sirvieron para sustentar el mismo, incluyendo si se hizo prueba dinámica para hipocortisolismo, ya fuera estimulación con ACTH o con hipoglucemia, cifras de cortisol, ACTH, glucosa, péptido C, TSH, estradiol, FSH, LH, testosterona. Se registró en cada caso si tenía o no medición de anticuerpos anti-suprarrenales, anti-GAD, IA-2, anti-TPO, anti-tiroglobulina, anti células parietales o mucosa gástrica, anti transglutaminasa y otros anticuerpos medidos, y para cada uno de ellos se documentaron los títulos. Se registró también en cada caso si se hizo PPD y si fue positivo o no. Por último, se registró el tratamiento que el paciente recibía en su última consulta en el instituto.

Con estos datos se evaluó cuál fue el primer diagnóstico en cada caso y el orden de aparición de los diagnósticos subsecuentes, así como el número de diagnósticos en cada caso.

RESULTADOS

Se obtuvieron 95 casos con los criterios de búsqueda descritos en la metodología. De éstos, no se contaba con el expediente de 7 casos. De los 88 restantes se excluyeron 29 por no cumplir con criterios para SPA-2: uno correspondía a un síndrome de POEMS, uno a SPA-1, 10 casos tenían deficiencias poliendócrinas de origen central de distintas etiologías y el resto tenían diabetes mellitus tipo 2 más una endocrinopatía autoinmune aislada. Se analizaron los datos de 57 pacientes con SPA-2.

del diagnóstico. Se registraron los estudios de laboratorio relevantes hechos al momento del diagnóstico y que sirvieron para sustentar el mismo, incluyendo si se hizo prueba dinámica para hipocortisolismo, ya fuera estimulación con ACTH o con hipoglucemia, cifras de cortisol, ACTH, glucosa, péptido C, TSH, estradiol, FSH, LH, testosterona. Se registró en cada caso si tenía o no medición de anticuerpos anti-suprarrenales, anti-GAD, IA-2, anti-TPO, anti-tiroglobulina, anti células parietales o mucosa gástrica, anti transglutaminasa y otros anticuerpos medidos, y para cada uno de ellos se documentaron los títulos. Se registró también en cada caso si se hizo PPD y si fue positivo o no. Por último, se registró el tratamiento que el paciente recibía en su última consulta en el instituto.

Con estos datos se evaluó cuál fue el primer diagnóstico en cada caso y el orden de aparición de los diagnósticos subsecuentes, así como el número de diagnósticos en cada caso.

RESULTADOS

Se obtuvieron 95 casos con los criterios de búsqueda descritos en la metodología. De éstos, no se contaba con el expediente de 7 casos. De los 88 restantes se excluyeron 29 por no cumplir con criterios para SPA-2: uno correspondía a un síndrome de POEMS, uno a SPA-1, 10 casos tenían deficiencias poliendócrinas de origen central de distintas etiologías y el resto tenían diabetes mellitus tipo 2 más una endocrinopatía autoinmune aislada. Se analizaron los datos de 57 pacientes con SPA-2.

Del total de pacientes, 12 eran hombres (21 %) y 45 mujeres (79 %). Tenían historia familiar de endocrinopatía autoinmune sólo 8 pacientes (14 %). De ellos, 5 tenían uno o más hermanos afectados, 4 alguno de los padres, y uno un tío. Veinticinco por ciento de ellos tenían historia familiar de DM-1, 50 % de ETA, 12.5 % de enfermedad de Addison y 12.5 % de vitiligo. En ningún caso se reportó historia familiar de anemia perniciosa o enfermedad celiaca, así como tampoco de SPA-2.

Tuvieron diagnóstico de enfermedad de Addison 44 pacientes (77.2 %), DM-1 en 13 (23 %), enfermedad de Graves en 14 (24.5 %), tiroiditis de Hashimoto en 42 (73.7 %), falla ovárica prematura en 10 (17.5 %), vitiligo en 8 (14 %), anemia perniciosa en 2 (3.5 %) y otras enfermedades autoinmunes en 6 casos (11 %). Estas últimas fueron artritis reumatoide en 2 casos, y un caso de cada una de cirrosis biliar primaria, púrpura trombocitopénica autoinmune, hipoparatiroidismo y alopecia areata. No se encontraron casos con diagnóstico de miastenia gravis ni de enfermedad celiaca. No hubo casos de hipogonadismo primario en ningún varón.

Dados los criterios de selección que utilizamos, todos los pacientes tenían 2 o más diagnósticos de enfermedades autoinmunes. Encontramos que sólo tenían 2 diagnósticos 37 de los casos (65 %), había 3 diagnósticos en 16 (28 %), 4 diagnósticos en 3 (5 %) y 5 diagnósticos en un solo caso.

La edad promedio al momento del diagnóstico de enfermedad de Addison fue de 37.1 ± 13.8 años, para DM-1 23.2 ± 12.5 años, en enfermedad de Graves 29.4 ± 9.9 años, en tiroiditis de Hashimoto 42.2 ± 17 años, en hipogonadismo 30.3 ± 9.0 años, en vitiligo 39.4 ± 15.5 años y en anemia perniciosa 50.5 ± 7.8 años.

El primer diagnóstico fue enfermedad de Addison en 29 (50.1 %) de los casos, DM-1 y tiroiditis de Hashimoto en 7 (12.3 %) cada uno, enfermedad de graves e hipogonadismo en 5 (8.8 %) cada uno, vitiligo en 2 (3.5 %) y otras enfermedades autoinmunes en 2 (3.5 %).

El segundo diagnóstico fue tiroiditis de Hashimoto en 29 (50.1 %), enfermedad de Addison en 12 (21.1 %), enfermedad de Graves en 8 (14 %), DM-1 en 6 (10.5 %) e hipogonadismo en 2 (3.5 %).

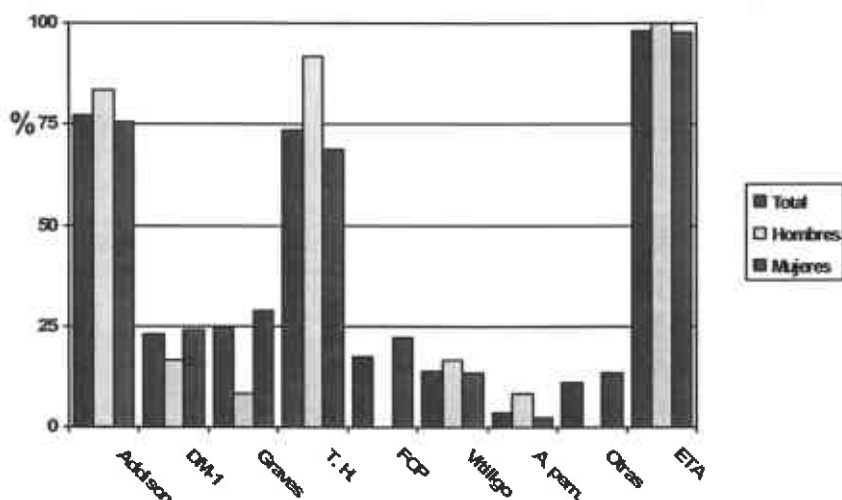
Tabla 4. Características y prevalencias en los pacientes totales y por género.

	Total	Hombres	Mujeres
N (%)	57 (100)	12 (21)	45 (79)
Historia familiar +	8 (14)	4 (33.3)	4 (8.9)
Prevalencias			
Addison	44 (77.2)	10 (83.3)	34 (75.6)
DM-1	13 (23)	2 (16.6)	11 (24)
Graves	14 (24.5)	1 (8.3)	13 (28.9)
Hashimoto	42 (73.7)	11 (91.6)	31 (68.9)
Hipogonadismo	10 (17.5)	0	10 (22.2)
Vitiligo	8 (14)	2 (16.6)	6 (13.3)
Anemia perniciosa	2 (3.5)	1 (8.3)	1 (2.2)
Otras	6 (11)	0	6 (13.3)

Entre los 20 pacientes que tuvieron 3 ó más diagnósticos, el tercer diagnóstico fue tiroiditis de Hashimoto en 30 %, vitiligo en 25 %, hipogonadismo en 15 %, enfermedad de Addison en 10 %, otras enfermedades autoinmunes en 10 % y enfermedad de Graves y anemia perniciosa en 5 % cada una.

Al analizar en conjunto la enfermedad tiroidea autoinmune, incluyendo enfermedad de Graves y tiroiditis de Hashimoto, ésta estuvo presente en 56 casos (98.2 %), siendo así el diagnóstico más frecuente entre los casos analizados. Fue el primer diagnóstico en 12 (21 %) y el segundo diagnóstico en 37 (65 %).

Figura 1. Prevalencia de cada diagnóstico total y por género.

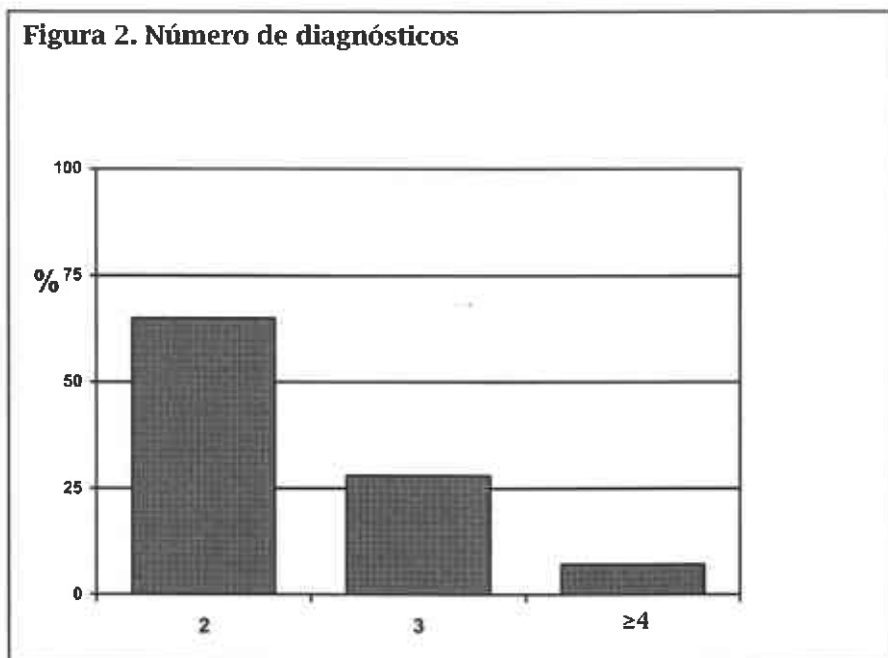


TH= Hashimoto, FOP= falla ovárica prematura, AP= anemia perniciosa

La asociación de dos diagnósticos más frecuente fue entre enfermedad de Addison y tiroiditis de Hashimoto en 36 casos (63 %) y la segunda más frecuente entre enfermedad de Addison e hipogonadismo en 8 (14 %). Hubo 7 casos (12.2 %) de cada asociación entre enfermedad de Addison con enfermedad de Graves,

enfermedad de Addison con vitiligo, tiroiditis de Hashimoto con hipogonadismo y tiroiditis de Hashimoto con vitiligo. La asociación de ETA con enfermedad de Addison se presentó en 42 casos (73 %) y con DM-1 en 12 casos (21 %).

Figura 2. Número de diagnósticos



Entre los pacientes con al menos 3 diagnósticos 18 (90 %) tuvieron enfermedad de Addison, 16 (80 %) tiroiditis de Hashimoto, 9 (45 %) hipogonadismo, 8 (40 %) vitiligo, 5 (25 %) otras enfermedades autoinmunes, 4 (20 %) enfermedad de Graves, 3 (15 %) DM-1 y 2 (10 %) anemia perniciosa. Las asociaciones más frecuentes entre tres diagnósticos fueron enfermedad de Addison con tiroiditis de Hashimoto e hipogonadismo y la enfermedad de Addison con tiroiditis de Hashimoto y vitiligo,

con 6 casos (30 %) cada una. La asociación entre ETA, enfermedad de Addison e hipogonadismo se presentó en 8 casos (40 %).

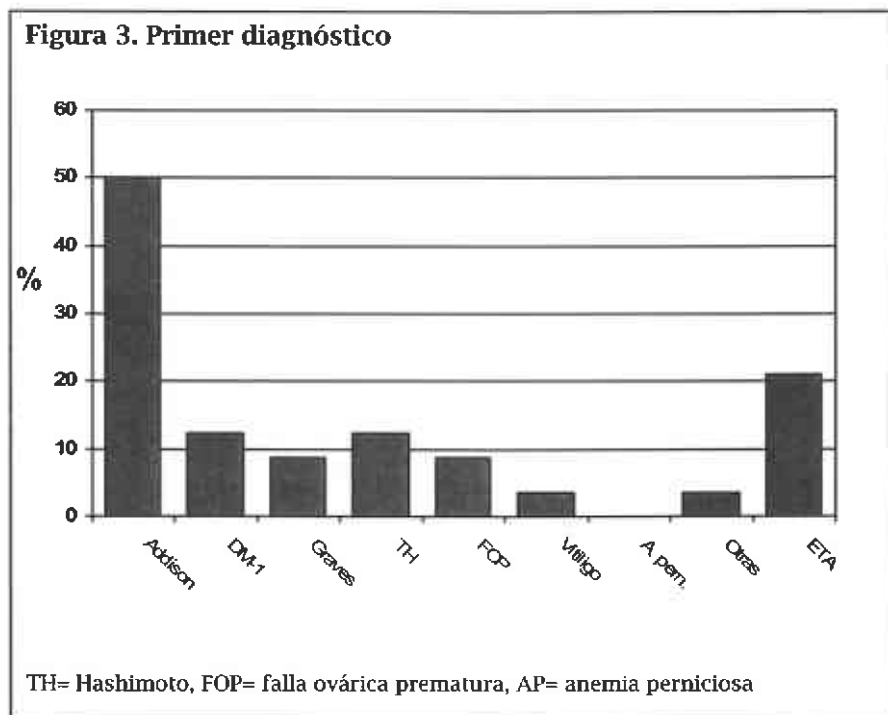
Tabla 5. Edad al momento del diagnóstico.

	Total	Hombres	Mujeres
Addison	37.1 ± 13.8	35.2 ± 16.9	37.6 ± 13
DM-1	23.2 ± 12.5	29.5 ± 20.5	22.1 ± 11.6
Graves	29.4 ± 9.9	15 [†]	30.5 ± 9.3
Hashimoto	42.2 ± 17	46.6 ± 22.8	40.7 ± 14.5
Hipogonadismo	30.3 ± 9.0	--	30.3 ± 9.0
Vitiligo	39.4 ± 15.5	27.5 ± 27.6	43.3 ± 10.3
Anemia perniciosa	50.5 ± 7.8	45 [†]	56 [†]

[†] Se expresan promedios ± SD. Sólo hubo un caso.

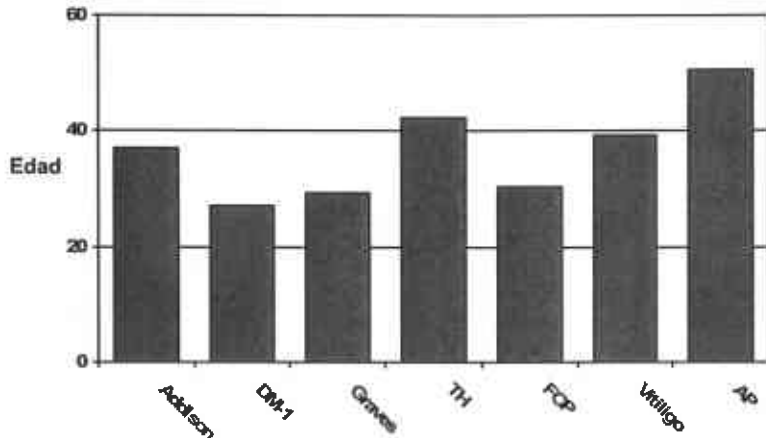
Se hicieron pruebas dinámicas, ya sea estimulación con ACTH recombinante o con hipoglucemia inducida con insulina, en 11 (19.3 %) de los casos. Se midieron anticuerpos contra suprarrenales en 16 (28 %), 44 % de los cuales fueron positivos, incluyendo un caso en el que no existía diagnóstico de enfermedad de Addison hasta el momento del estudio. Se midieron anticuerpos anti GAD y anti insulina (IAA) en 4 pacientes (7 %), siendo positivos en 75 % y 100 % respectivamente. En ningún caso se midieron anticuerpos IA-2. En 40 (70 %) y 39 (68 %) de los pacientes se midieron anticuerpos contra TPO y tiroglobulina, respectivamente, resultando positivos en 75 % y 56 %. Se determinaron anticuerpos contra células parietales gástricas en 3 casos (5.3 %), siendo positivos en uno de ellos, y se determinaron anticuerpos anti tTG en un caso, en el cual fueron positivos. Hasta el momento de

la recolección de los datos no se había hecho el diagnóstico de enfermedad celiaca porque no se había realizado aún la biopsia de mucosa intestinal.



De los doce casos de género masculino 10 (83.3 %) tuvieron enfermedad de Addison, 2 (16.6 %) DM-1, once (91.6 %) tiroiditis de Hashimoto, 2 (16.6 %) vitiligo y sólo uno (8.3 %) anemia perniciosa y enfermedad de Graves, respectivamente. Ninguno de los hombres tuvo enfermedades de las registradas como otras autoinmunes. En cambio, el 100 % tuvieron ETA. Diez de ellos (83.3 %) tuvieron 2 diagnósticos, uno tuvo 3 diagnósticos y uno cuatro.

Figura 4. Promedio de edad al diagnóstico



TH= Hashimoto, FOP= falla ovárica prematura, AP= anemia perniciosa

La edad promedio de diagnóstico de enfermedad de Addison entre los hombres fue de 35.2 ± 16.9 años, de DM-1 29.5 ± 20.5 (un individuo a los 15 y el otro a los 44 años), tiroiditis de Hashimoto 46.6 ± 22.8 años, vitiligo 27.5 ± 27.6 años (uno a los 8 años y el otro a los 45). El único paciente con anemia perniciosa se diagnosticó a los 45 años, y el que tuvo enfermedad de Graves lo hizo a los 15 años.

De las 45 mujeres, 34 (75.6 %) tuvieron enfermedad de Addison, 11 (24 %) DM-1, 13 (28.9 %) enfermedad de Graves, 31 (68.9 %) tiroiditis de Hashimoto, 10 (22.2 %) falla ovárica, 6 (13.3 %) vitiligo, una (2.2 %) anemia perniciosa y 6 (13.3 %) otras enfermedades autoinmunes. Cuarenta y cuatro mujeres (97.8 %) tuvieron alguna forma de ETA.

Entre las mujeres, la edad al momento del diagnóstico de enfermedad de Addison fue de 37.6 ± 13 , de DM-1 22.1 ± 11.6 años (incluyendo una paciente con diagnóstico a los 8 meses), enfermedad de Graves 30.5 ± 9.3 años, tiroiditis de Hashimoto 40.7 ± 14.5 años, falla ovárica 30.3 ± 9.0 años, vitiligo 43.3 ± 10.3 años, y la única con anemia perniciosa se diagnosticó a los 56 años.

Veintisiete de las mujeres (60 %) tuvieron 2 diagnósticos, 15 (33 %) tres, 2 (4 %) cuatro diagnósticos y una 5 diagnósticos. El primer diagnóstico fue enfermedad de Addison en 20 (44.4 %), DM-1 y tiroiditis de Hashimoto en 6 (13.3 %) cada una, enfermedad de Graves y falla ovárica en 5 (11.1 %) cada una y vitiligo en una (2.2 %). El segundo diagnóstico fue enfermedad de Addison en 11 (24.4 %), DM-1 en 5 (11.1 %), enfermedad de Graves en 7 (15.6 %), tiroiditis de Hashimoto en 20 (44.4 %) y falla ovárica en 2 (4.4 %). La asociación más frecuente entre las mujeres fue también enfermedad de Addison y tiroiditis de Hashimoto en 26 casos (57.8 %).

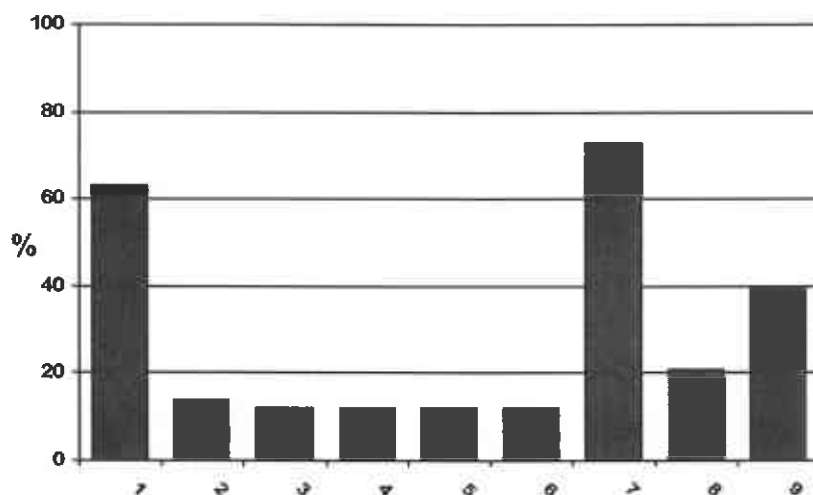
Entre los pacientes con enfermedad de Addison, éste fue el primer diagnóstico en 65.9 % y el segundo diagnóstico fue tiroiditis de Hashimoto en 56.8 %. El promedio para la cifra de cortisol al diagnóstico, el cual se conocía en 59 % de los casos, fue de 3.8 ± 3.17 $\mu\text{g/dl}$, y la de ACTH de 554.5 ± 820.4 pg/ml . Se determinaron anticuerpos a suprarrenales en 14 (31.8 %) de los casos, de los cuales fueron positivos en el 46 %. Se hizo determinación de PPD en 27 (61.4 %), siendo positivo en 63 %.

Tabla 6. Anticuerpos específicos en cada enfermedad autoinmune.

Diagnóstico	Anticuerpos	Medidos (%)	Positivos (%)
Addison	Antisuprarrenales	31.8	46
DM-1	AntiGAD	30.7	75
	IAA	30.7	100
Hashimoto	Anti TPO	69	72
	Anti TG	69	45
Graves	Anti TPO	78.6	82
	Anti TG	71.4	40

GAD: descarboxilasa del ácido glutámico. IAA: anticuerpos anti insulina. TPO: peroxidasa tiroidea. TG: tiroglobulina.

Figura 5. Frecuencia de asociaciones entre diagnósticos



1) Addison + Hashimoto, 2) Addison + falla ovárica, 3) Addison + Graves, 4) Addison + vitiligo, 5) Hashimoto + falla ovárica, 6) Hashimoto + vitiligo, 7) ETA + Addison, 8) ETA + DM1, 9) Addison + ETA + falla ovárica.

Entre los pacientes con DM-1, ésta fue el diagnóstico inicial más frecuente, en 53.9 %, y el segundo en el 46.1 % restante. El promedio de glucosa al momento del diagnóstico fue de 347.6 ± 97 mg/dl. Sólo se midió péptido C en dos pacientes,

siendo de 1.27 μ U/ml en uno y no detectable en el otro. Se midieron anticuerpo contra GAD e insulina (IAA) en 4 casos (30.7 %) siendo positivos en 75 % y 100 %, respectivamente. La asociación más frecuente de DM-1 fue con enfermedad de Graves y tiroiditis de Hashimoto en 46.2 % cada una, es decir, el 92.4 % de los pacientes con DM-1 tenían también ETA.

En los pacientes con tiroiditis de Hashimoto, el primer diagnóstico establecido fue enfermedad de Addison en 57 % y el segundo diagnóstico fue la propia tiroiditis de Hashimoto en 69 %. La asociación más frecuente fue con la enfermedad de Addison en 85.7 %, y en segundo lugar la falla ovárica y el vitiligo, en 12.3 % cada una. El promedio de TSH fue de 21.9 ± 29 mUI/ml, medida al momento del diagnóstico en 83.3 % de los casos. Se midieron anticuerpos contra TPO y tiroglobulina en 29 casos (69 %), resultando positivos en 72 % y 45 % respectivamente.

De los pacientes con enfermedad de Graves el 35 % desarrolló como primer diagnóstico esa misma enfermedad, y la enfermedad de Addison y la DM-1 fueron el primer diagnóstico en 28.6 % cada una. La enfermedad de graves fue el segundo diagnóstico en 57 % de los casos, y en 21.4 % lo fue la enfermedad de Addison. La enfermedad de Graves se asoció con enfermedad de Addison en 50 % de los casos, con DM-1 en 43 %, con falla ovárica en 21.4 % y con vitiligo y anemia perniciosa en 7.1 % cada una. El promedio de la cifra de TSH al momento del diagnóstico, medida en el 71 % de los casos, fue de 0.05 ± 0.07 mUI/ml. Se midieron anticuerpos contra TPO y tiroglobulina en 11 (78.6 %) y 10 (71.4 %) casos respectivamente, siendo positivos en 82 % y 40 %.

DISCUSIÓN

La prevalencia de las distintas enfermedades autoinmunes en nuestra población de estudio difiere de las reportadas en la literatura. Neufeld et al reportaron en 1981 sus datos de una serie de 224 pacientes con SPA-2 entre los que tenían diagnóstico de enfermedad de Addison el 100 %, ETA 69 %, 52 % DM-1 e hipogonadismo 3.6 %¹⁸. Betterle et al, en su serie de 146 pacientes, reportaron también una prevalencia de 100 % para la enfermedad de Addison, 88 % ETA 23 % DM-1 y 10 % hipogonadismo primario². En contraste con estos datos, nosotros encontramos una prevalencia de enfermedad de Addison de 77 %, de ETA de 98 %, DM-1 de 23 % e hipogonadismo 17 %. En una revisión hecha por Schatz y Winter, reportan prevalencias de enfermedad de Addison de 70 a 100 %, enfermedad tiroidea autoinmune de 70 %, DM-1 en 41 a 52 % e hipogonadismo en 3.5 a 10 %³. Existe una clara diferencia entre nuestro estudio y los realizados por Neufeld y Betterle, ya que ellos utilizaron una clasificación en la que el SPA-2 tiene por definición diagnóstico de enfermedad de Addison en el 100 % de los casos, lo que puede explicar otras diferencias entre las poblaciones, como la mayor prevalencia de ETA en nuestra población, ya que podemos haber incluido pacientes que ellos hubieran considerado como SPA - 3. En nuestra población la ETA estuvo presente en casi la totalidad de los casos, con un predominio de tiroiditis de Hashimoto sobre enfermedad de Graves de 3 veces más.

Batterle et al evaluó también una población acumulada de 1240 pacientes con enfermedad de Addison de varios estudios⁴, encontrando prevalencias de tiroiditis

de Hashimoto en 3.2 a 32 %, enfermedad de Graves en 2.0 a 22.7 %, DM-1 en 1.2 a 20.4 % e hipogonadismo primario en 4.5 a 17.6 %. Si bien estos datos no son en el contexto de SPA-2, sino de una población de pacientes con diagnóstico de enfermedad de Addison, en nuestros pacientes con diagnóstico de enfermedad de Addison hubo también DM-1 en 6.8 %, enfermedad de Graves en 16 %, tiroiditis de Hashimoto en 82 % e hipogonadismo primario en 18 %.

En general, parece claro que el SPA-2 es un síndrome heterogéneo, con distintas características en cada población estudiada.

En nuestra población la enfermedad de Addison fue el primer diagnóstico en 50 %, y aún entre el grupo de pacientes con diagnóstico de Addison sólo el 65 % inició con esta enfermedad. Este es un dato que va en contra de subclassificar el SPA en más de dos tipos, basándose en la presencia o no de enfermedad de Addison, ya que el 35 % de los casos que desarrollaron Addison en nuestro grupo de estudio podrían haberse clasificado inicialmente como SPA - 3 y desarrollar posteriormente la insuficiencia suprarrenal.

Dittmar y Kahaly reportaron una serie de 151 pacientes con SPA-2 ⁵, entre los que el primer diagnóstico fue DM-1 en 48.3 %, enfermedad de Graves 19.2 %, tiroiditis de Hashimoto en 17.2 %, enfermedad de Addison en 14.6 % y vitiligo en 12.6 %. Estos datos contrastan con nuestros hallazgos, en que el primer diagnóstico fue DM-1 en sólo el 12.3 %, a pesar de que en el grupo de pacientes que tenían diabetes ésta fue la primera manifestación en 53.9 %, lo que indica que los datos se pueden haber visto afectados por la baja prevalencia de DM-1 que hubo en nuestra población. En el grupo total de pacientes con SPA-2, el 50 % iniciaron con

enfermedad de Addison, 12.3 % con tiroiditis de Hashimoto, 8.8 % con enfermedad de Graves, 8.8 % con falla ovárica y 3.5 % con vitiligo.

En la edad al momento del diagnóstico encontramos datos similares a los descritos por Dittmar y Kahaly, los cuales encontraron un promedio de edad para el diagnóstico de DM-1 de 27.5 años y para el resto de padecimientos entre 36.5 y 40.5 años. Betterle reportó una edad promedio de 28.4 años para DM-1, 34.6 años para enfermedad de Addison, 33.4 para enfermedad de Graves, 40.2 para tiroiditis de Hashimoto, 29 para hipogonadismo y 27.7 para vitiligo. En nuestros pacientes la edad promedio fue de 23.2, 37.1, 29.4, 42.2, 30.3 y 39.4 años, respectivamente. En los tres estudios la DM-1 tiende a aparecer a edad más temprana que el resto de los padecimientos. También es consistente la observación de que la enfermedad de Graves inicia a menor edad que la tiroiditis de Hashimoto.

La relación de mujeres a hombres con SPA-2 descrita por Dittmar es de 3:1. Otros autores reportan una relación que va de 1.8 a 4:1 ^{2, 18}. En nuestra población dicha relación fue de 3.75:1, confirmando el claro predominio del diagnóstico en mujeres.

Betterle et al reportaron la presencia de anticuerpos específicos positivos en 70 % de los pacientes con DM-1, 80 % en enfermedad de Graves, 91 % en enfermedad de Addison, 100 % en anemia perniciosa y 97 % en tiroiditis de Hashimoto, si bien no aclaran si los anticuerpos medidos en enfermedad de Graves fueron TSI². Nosotros encontramos anticuerpos positivos en 100 % de los pacientes con DM-1 en los que se midieron, 72 % en tiroiditis de Hashimoto y 46 % en enfermedad de Addison. No se midieron TSI en ninguno de los casos con enfermedad de Graves. Un problema en nuestro estudio para evaluar los resultados de anticuerpos es el bajo

porcentaje de medición de anticuerpos en nuestros pacientes, ya que sólo se midieron anticuerpos específicos en 31 a 69 % de los casos, dependiendo de la enfermedad.

Las principales limitaciones de nuestro estudio son la dificultad en la selección de los pacientes y la falta de detección de varios padecimientos autoinmunes. Esto puede ser consecuencia de un bajo índice de sospecha para la búsqueda intencionada de otras enfermedades autoinmunes en sujetos con una o más endocrinopatías de esa etiología. Existe además la dificultad diagnóstica en algunos padecimientos, como la hipofisitis linfocítica. Nosotros excluimos a todos los pacientes con deficiencias hormonales secundarias con el fin de no incluir otros padecimientos hipofisarios como origen de una falla pluriglandular. Sin embargo, al no contar con un medio disponible para el diagnóstico de certeza de hipofisitis linfocítica (excepto por el estudio histopatológico), es posible que hayamos subestimado el número de pacientes con enfermedad poliglandular autoinmune al excluir pacientes con hipofisitis linfocítica.

Uno de los principales problemas parece ser el bajo uso de la medición de anticuerpos entre nuestros pacientes, no sólo como confirmación de un diagnóstico, sino como escrutinio de otras enfermedades autoinmunes.

Se ha sugerido el escrutinio funcional y serológico en pacientes con enfermedad de Addison y con DM-1 para la detección preclínica de otras endocrinopatías^{3,5}.

CONCLUSIONES

El SPA-2 es la asociación de un conjunto de padecimientos autoinmunes endócrinos y no endócrinos, de etiología multifactorial y de herencia poligénica, que le confieren una naturaleza heterogénea tanto clínica como epidemiológica.

Con el fin de reducir el riesgo para el paciente de situaciones potencialmente letales (cetoacidosis diabética, crisis suprarrenal), es necesario tener un alto índice de sospecha para otras enfermedades autoinmunes en individuos con una endocrinopatía autoinmune o sus familiares. El uso de anticuerpos específicos puede ser de gran utilidad para la detección de enfermedades autoinmunes subclínicas o para predecir el riesgo de desarrollarlas.

Es necesaria la realización de estudios prospectivos y de seguimiento para un mejor conocimiento de la asociación de anticuerpos con el desarrollo de enfermedad clínica en el contexto del SPA-2.

BIBLIOGRAFIA

1. Weetman AP. Graves'disease. *N Eng J Med* 2000; 343:1236-48.
2. Betterle C, Lazzarotto F, Presotto F. Autoimmune polyglandular syndrome type 2: the tip of an iceberg? *Clin Exp Immunol* 2004; 137:225-233.
3. Schatz D, Winter W. Autoimmune polyglandular syndrome type II: clinical syndrome and treatment. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2002; 31:339-352
4. Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocrine Reviews* 2002; 23:327-64.
5. Dittmar M, Kahaly G. Polyglandular autoimmune syndromes: immunogenetics and long term follow up. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:2983-92.
6. Carpenter CCJ, Solomon N, Silverberg SG, Bledsoe T, Northcutt RC, Klinhenberg JR, et al. Schmidt's syndrome (thyroid and adrenal insufficiency): a review of the literature and report of fifteen new cases including ten instances of coexistent diabetes mellitus. *Med* 1964; 43:153-80.
7. Solomon N, Carpenter CCJ, Bennet IL, JrMcGehee, Harvey A. Schmidt's syndrome (thyroid and adrenal insufficiency) and coexistent diabetes mellitus. *Diabetes* 1965; 14:300-4.
8. Rose NR, Bona C. Defining criteria for autoimmune diseases (Witebsky's postulates revisited). *Immunol Today* 1993; 14:426-9.
9. Botazzo GF, Florin-Christensen A, Doniach D. Islet cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies. *Lancet* 1974; 2:1279-82.
10. Bingley PJ, Bonifacio E, Mueller PW. Diabetes antibody standardization program: first assay proficiency evaluation. *Diabetes* 2003; 52:1128-36.
11. Devendra D, Eisenbath G. Immunologic endocrine disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:5624-36.
12. Neufeld M, Maclaren NK, Blizzard RM. Autoimmune polyglandular syndorme. *Pediatr Ann* 1980; 9:154-62.
13. Eisenbarth G, Gottlieb P. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350:2068-79.
14. Tadmor B, Putterman C, Naparstek Y. Embryonal germ layer antigens: target for autoimmunity. *Lancet* 1992; 339:975-8.

15. Aaltonen J, Björnses P, Sandkuijl L, Perheentupa J, Peltonen L. An autosomal locus causing autoimmune disease: autoimmune polyglandular disease type I assigned to chromosome 21. *Nat Genet* 1994; 8:83-7.
16. Björnses P, Aaltonen J, Vikman A, Perheentupa J, Ben-Zion G, Chiummello G, et al. Genetic homogeneity of autoimmune polyglandular disease type I. *Am J Hum Genet* 1996; 59:879-86.
17. Robles D, Fain P, Gottlieb P, Eisenbarth G. The genetics of autoimmune polyendocrine syndrome type II. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2002; 31:353-68.
18. Neufeld M, Maclaren NK, Blizzard RM. Two types of autoimmune Addison's disease associated with different polyglandular autoimmune (PGA) syndromes. *Medicine (Baltimore)* 1981; 60:1653-60.
19. Raum D, Awdeh Z, Yunis EJ, Alper CA, Gabbay KH. Extended major histocompatibility complex haplotypes in type I diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1996; 74:449-54.
20. Maclaren N, Riley W. Inherited susceptibility to autoimmune Addison's disease is linked to human leucocyte antigens DR3 and/or DR4, except when associated with type 1 autoimmune polyglandular syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62:455-9.
21. Gambelunghe G, Falorni A, Ghaderi M, Laureti S, Tortoilo C, Santeusano F, et al. Microsatellite polymorphism of the MHC class I chain-related (MIC-A and MIC-B) genes marks the risk for autoimmune Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:3701-7.
22. Donner H, Braun J, Seidl C, Rau H, Finke R, Ventz M, et al. Codon 17 polymorphism of the cytotoxic T lymphocyte antigen 4 gene in Hashimoto's thyroiditis and Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:4130-2.
23. Djilali-Saiah I, Schmitz J, Harfouch-Hammond E, Mougnot JF, Bach JF, Caillat-Zucman S. CTLA-4 gene polymorphism is associated with predisposition to coeliac disease. *Gut* 1998; 43:187-9.
24. Donner H, Rau H, Walfish PG, Braun J, Siegmund T, Finke R, et al. CTLA-4 alanine 17 confers genetic susceptibility to Graves' disease and to type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:143-6.
25. Sony YH, Li Y, Maclaren NK. The nature of autoantigens targeted in autoimmune endocrine diseases. *Immunol Today* 1996; 17:232-33.

26. Endo T, Kogai T, Nakazato M, Saito T, Kaneshige M, Onaya T. Autoantibody against the Na⁺/I⁻ symporter in the sera of patients with autoimmune thyroid disease. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 224:92-5.
27. La Barbera AR, Miller MM, Ober C, Rebar RW. Autoimmune etiology in premature ovarian failure. *Am J Reprod Immunol Microbiol* 1988; 16:115-22.
28. Livolsi VA. The pathology of autoimmune thyroid disease: a review. *Thyroid* 1994; 4:333-9.
29. Gepts W. Pathologic anatomy of the pancreas in juvenile diabetes. *Diabetes* 1965; 14:619-33.
30. McNicol AM. Histopathology of adrenal glands in Addison's disease. In: Bhatt HR, James VHT, Besser GM, Botazzo GF, Keen H, eds. *Advances in Thomas Addison's diseases*. Bristol: Journal of endocrinology Ltd, 1994: 5-11.

Número			Registro			Género	♀	♂
Nombre								
Historia Familiar								
DM 1	Sí	No	Addison	Sí	No	SPA 2	Sí	No
Enf. Tiroidea AI	Sí	No	Vitiligo	Sí	No			
Anemia perniciosa	Sí	No	Enf. celiaca	Sí	No			
Familiares afectados								
Hermanos	Sí	No	Hijos	Sí	No	Abuelos	Sí	No
Padres	Sí	No	Tíos	Sí	No			
Diagnósticos								
Addison	Sí	No	Edad al diagnóstico					
DM 1	Sí	No	Edad al diagnóstico					
Graves	Sí	No	Edad al diagnóstico					
Tiroiditis	Sí	No	Edad al diagnóstico					
Hipogonadismo	Sí	No	Edad al diagnóstico					
Vitiligo	Sí	No	Edad al diagnóstico					
Anemia perniciosa	Sí	No	Edad al diagnóstico					
Miastenia Gravis	Sí	No	Edad al diagnóstico					
Enfermedad celiaca	Sí	No	Edad al diagnóstico					
Otras								
Estudios al diagnóstico								
Pruebas dinámicas	Sí	No	Hipoglucemia			Cosintropin		
		Cortisol	0'	30'	60'			
Glucosa	Péptido C		TSH		ACTH			
FSH	LH		Testosterona		Estradiol			

Anticuerpos Medidos	Sí	No	Titulo		Sí	No	Titulo
21 hidroxilasa				Anti TPO			
Anti GAD				Anti TG			
Anti IA-2				Células parietales			
Otros				Transglutaminasa			
				PPD			(+) (-)
<hr style="border: none; border-top: 1px dashed black;"/>							
Tratamiento							
Observaciones:							