
Síndrome Poliglandular Autoinmune tipo III

Reporte de un caso

Dr. Francisco J. Rodríguez *, Dr. Renato Berrán Pérez **, Dr. José A. Ortega Martell ***
Dr. Ernesto Onuma Takane****

SÍNDROME POUGLANDULAR AUTOINMUNE TIPO III REPORTE DE UN CASO. El Síndrome poliglandular Autoinmune Tipo III se define como la asociación de diabetes mellitus insulino dependiente, a afectación de glándula tiroides que puede producir hipertiroidismo o hipotiroidismo, una enfermedad no endocrina que puede ser de origen reumatológica, pudiéndose acompañar de otras manifestaciones menos frecuentes como anemia perniciosa, vitiligo y alopecia.

La naturaleza autoinmune se pone de manifiesto al encontrar autoanticuerpos órgano específico circulantes dirigidos contra los órganos blancos, infiltración linfocitaria de las glándulas afectadas y una asociación con HLA.

Presentamos el caso de una adolescente que inició su problema a los 3 años con diabetes mellitus insulino-dependiente, a los 14 años se le detecta hipotiroidismo y a los 16 años inicia artritis reumatoidea severa. Además se acompaña de una anemia moderada probablemente asociada con anticuerpos contra células parietales gástricas detectadas mediante inmunofluorescencia.

Fue manejada con methotrexate 7.5 mg. semanal vía oral semanal o indometacina 25 mg. 3 veces al día con excelentes resultados en cuanto a su artritis logrando disminuir la inflamación y a las dos semanas ya deambula normalmente.

Palabras clave: Poliglandular, autoanticuerpos.

El Síndrome Poliglandular Autoinmune se define como la coexistencia de una o viarias alteraciones primarias de las glándulas endocrinas cuya naturaleza es autoinmune y está asociada con otras patologías inmunológicas (0.2-3), con la presencia de anticuerpos órgano específicos circulantes dirigidos contra los órganos blancos⁽²⁾

Neufeld et al⁽⁴⁾ la clasificaron en tres tipos dependiendo de los órganos afectados, siendo el Tipo I el que involucra hipoparatiroidismo, insuficiencia suprarrenal, candidiasis mucocutánea, y en menor grado insuficiencia gonadal, alopecia, mala absorción y hepatitis crónica. El tipo II conocido también síndrome de Schmidt, además de insuficiencia suprarrenal presenta enfermedad tiroidea, diabetes mellitus y en menor grado fallo gonadal, vitiligo, anemia perniciosa y otra enfermedad autoinmune no endocrina.

El tipo III⁽⁴⁻⁵⁾ se compone además de enfermedad autoinmune sin enfermedad de Addison con uno o más de los siguientes: Diabetes mellitus insulino-dependiente, enfermedad tiroidea, enfermedad gástrica (anemia perniciosa) con componentes de autoinmunidad contra células parietales o factor intrínseco y una enfermedad autoinmunitaria no endocrina como miastenia gravis, síndrome de sjogren⁽⁶⁾, pero también puede presentarse vitiligo y alopecia.

Papadopoulos y Hallengren⁽⁷⁾ reportaron el primer caso de asociación de este tipo con enfermedad celíaca y sarcoidosis. Moss⁽⁸⁾ describió un paciente con hemorragia alveolar difusa, estableciéndose el diagnóstico de enfermedad de anticuerpos antimembrana basal sugiriendo su incorporación a este síndrome.

En el presente reporte tenemos el caso de un adolescente que inició su problema a los 3 años de edad con diabetes mellitus insulino-dependiente, a los 14 años inicia hipotiroidismo y a los 16 años se establece un cuadro de artritis reumatoidea de moderada a severa.

Además se detecta anticuerpos contra células parietales gástricas por inmunofluorescencia.

■ Pediatra Inmunólogo, Dpto. Inmunología Gínica, Instituto Nacional de Pediatría (I.N.P.) ** Jefe Depto. Inmunología Clínica, I.N.P. *** Médico Adscrito Depto. Inmunología Clínica, I.N.P. **** Médico Adscrito Depto. Inmunología Clínica, I.N.P.

CASO REPORTADO

Una paciente femenina de 17 años con antecedentes familiares de lupus eritematoso sistémico (su madre murió a los 42 años), abuela paterna fallecida por diabetes tipo II y tía paterna aún viva diabética, con hermanos sanos es ingresada a nuestro Servicio por presentar dolor intenso con flogosis y limitación de movimientos en articulaciones cervical, temporomandibular, hombros, codos, muñecas, metacarfalángicas e interfalángicas, rodillas, tobillos y rigidez de muñeca izquierda, con una evolución de 8 meses. Inicialmente había recibido tratamiento antiinflamatorio no esteroideo con naproxen 250 mg. al día sin mejoría en otro hospital y se le practicó en ese centro una electromiografía por presentar cuadro de "calambres" y parestasias reportándose una neuropatía incipiente 6 meses después de haber iniciado su cuadro y a empeorar se ingresa a otro centro hospitalario donde se maneja con diclofenac, estableciéndose el diagnóstico de Artritis Reumatoidea Juvenil grave, egresando a los 8 días sin mejoría. 2 meses después ingresa a nuestro Servicio con el cuadro antes descrito.

La paciente tenía antecedentes de padecer diabetes mellitus insulino dependiente desde los 3 años de edad, manejada con insulina NPH y rápida, desde los 14 años presenta hipotiroidismo manejada con levotiroxina 0.1 mg. a día e hipertensión arterial manejada con captopril 25 mg. al día. Además tenía un estudio de inmunofluorescencia con anticuerpos positivos para células parietales gástricas. A su ingreso en Abril de 1994 se encontró además de lo ya descrito anemia moderada con 9.4 gs % de hemoglobina (VN= 14 gs%), 28% hematocrito (valor referencia 41%), MCV 72.5 (referencia 90), MCH 23.8, MCHC 32.9 (referencia 34.0), reticulocitos 1.636 (referencia 0.5 - 1.0), Leucocitos 97007/mm³ (referencia 4500 -13.500), Linfocitos 11%, Monocitos 4% segmentos 85% y plaquetas 605.000/mm³ (referencia 150.000 350.000), VES 65 mm/hora (referencia 0.20mm/hora). La química sanguínea mostró un bicarbonato de 23meq/l+ (referencia 22-26 meq/L, potasio 7meq/L (referencia 3.5 - 5meq/L), sodio 138 meq/L (referencia 145-150) cloruro 104 meq/L (96-109 meq/L), glucosa 223 mg/dl (70-115 mg/dl), nitrógeno uréico 30 meq/dl (referencia 5-25 mg/dl), creatinina 1.3 mg/dl (referencia 0.5-1.2 mg/dl), calcio total 10.2 mg/dl (referencia 8.5 - 10.5), fosfato 4.7 mg/dl (2.7 -4.5), proteínas 7,3 mg/dl (5.3 - 8.0), albúmina 3.4 mg/dl (3.3 - 5.8), globulinas 3.9 mg/dl (2.3 - 3.6) AST 17 iu/L (45-85), ALT 15 iu/L (5-45), fosfatasa alcalina 94 iu/L (50-260 U/L), deshidrogenasa láctica 210 iu/L (120-330). Hubo un incremento en la proteína C reactiva de 9,3 mg/d (referencia 0.6), el látex A.R. fue mayor de 1:160, llegando en una segunda medición a 1: 640, el complemento (CH50) estuvo elevado a 234 U/ml (75 - 160U/ml) IgG 1620 mg/dl (1150 - 305) IgM 172 mg/dl (99 - 27) e IgA 320 mg/dl (200 - 61). Los demás estudios fueron negativos incluyendo anticuerpos antinucleares, Anti DNA nativo, Anti DNA desnaturalizado y Anti ENA. El electrocardiograma y encefalograma fueron normales. Examen general de orina normal. Se inició trata-

miento con Indometacina a 25 mg cada 8 hrs. y methotrexate 7.5 mg vía oral 1 vez a la semana, logrando con esto disminuir la flogosis y la paciente al cabo de dos semanas ya deambulaba notablemente y casi no presenta dolor articular. Durante su estadía hospitalaria hubo que modificar varias veces su dosis de insulina ya que presentaba tanto hiperglicemia como hipoglicemia, lo cual se normalizó una vez que egresó. En la valoración oftalmológica que se hizo se encontró cambios retinopáticos compatibles con hipertensión arterial pero no con la diabetes.

4 meses después la paciente no presentaba dolor articular ni flogosis, deambulaba normalmente, su diabetes, su hipotiroidismo y la hipertensión arterial estaban controladas y recibe tratamiento con hierro oral por la anemia.

DISCUSIÓN

Se ha asociado el Síndrome Poliglandular autoinmune tipo III con una respuesta inmune, tanto humoral como celular y a una susceptibilidad genética ligada a HLA (9). La naturaleza autoinmune ha sido basada en la presencia de infiltración linfocítica de las glándulas afectadas, auto anticuerpos órganos no específicos en el suero contra receptores de hormona estimulante de tiroides, tiroglobulina, antígenos de superficie celular de tiroides, factor intrínseco, células gástricas parietales, células pancreáticas alfa, beta y delta y receptores de insulina (10). Anticuerpos a factor intrínseco puede ser importante en la génesis de deficiencia de vitamina B12. En cuanto a la inmunidad celular se ha encontrado que los linfocitos de muchos de éstos pacientes sufren transformación blastoide *in vitro* y producen factor inhibidor de la migración de los linfocitos después de la estimulación con antígenos tiroideos^(11, 12,13). Los linfocitos de pacientes con tiroiditis de Hashimoto son citotóxicos para células de tiroides cultivadas y para células heterólogas cubiertas con antígenos tiroideos⁽¹³⁾. La adrenalitis puede ser inducida en animales de experimentación por inmunización con glándula adrenal homogenizada en adyuvante completo de freund y la subsecuente transferencia pasiva de la enfermedad puede ser lograda usando leucocitos de los nodulos linfáticos de los animales afectados⁽¹⁴⁾.

En el presente caso, nuestra paciente inició su diabetes mellitus insulino dependiente a partir de los tres años de edad probablemente condicionado por la presencia de anticuerpos contra las células pancreáticas alfa, beta y delta, así como anticuerpos contra receptores de insulina. La otra glándula afectada fue la tiroides lo que produjo en ese caso hipotiroidismo 11 años después de iniciado su primer problema lo que evidencia su naturaleza autoinmune, ya que cumple los criterios establecidos para el síndrome poliglandular autoinmune tipo III los cuales incluyen la presencia de afectación tiroidea, diabetes mellitus insulino dependiente y otra afectación como una enfermedad reumática^(4,5). Además este paciente presentó anticuerpos contra células parietales gástricas demostrado mediante inmunofluorescencia

asociado con artritis reumatoidea que se inició a partir de los 16 años de edad, aspectos que vienen a completar el cuadro, Es muy importante el factor genético ya que hay lazos familiares con antecedentes de enfermedad cuya naturaleza es autoinmune con el caso de la madre que murió de lupus eritematoso sistémico además de dos familiares cercanos desarrollaron diabetes mellitus de inicio tardío.

Hay una fuerte asociación entre el locus HLA-DQy diabetes mellitus o específicamente el aminoácido en la posición 57 de la cadena beta parece ser crítico en determinar la susceptibilidad a la enfermedad (15). En nuestra paciente no se realizaron estudios de histocompatibilidad. Concluimos el caso de una adolescente con un cuadro de naturaleza autoinmune que se inició en los primeros años de la vida y que ha ido produciendo daños en los órganos blanco, afectando primeramente el páncreas, posteriormente tiroides, células gástricas parietales y finalmente las articulaciones lo que condicionó la aparición de una artritis reumatoidea poliarticular severa siendo necesario el tratamiento inmunosupresor con metotrexate con lo que se obtuvo una buena respuesta de su padecimiento articular; tomando en cuenta la evaluación crónica de su afección pancreática y tiroidea consideramos que el tratamiento no modificará su evolución,

Siempre que tengamos la asociación de una o más enfermedades glandulares con alteración en otros órganos que sean piel, articulaciones, o cualquier colangonopatía debemos de pensar en esta posibilidad.

REFERENCIAS

1. Churd F; Munger R; Kaeser P; Ruedi B. Polyglandular autoimmune syndrome, Rev. Med. Suisse Romande, 1933; 113: 897-900.
2. Baumert T; Kleber G; Schwarz J; Stabler A; La merz R; Martn K. Reversible hyperkinesia in a patient with autoimmune polyglandular syndrome. Clin Invest, 1993; 71: 924-927.
3. Wilson PW; Buckley CEIII; Eisenbarth G. Disordered immune function in patients with polyglandular failure. J Clin Endocrinol Metab, 1981;52:284-287.
4. Neufeld M; Maclaren N; Rlizzard R. Autoimmune polyglandular syndrome. Pediatr Ann, 1980; 9: 154-162.
5. Sutes DP; Terr AI. Inmunología básica y clínica. Manual Moderno 7a. ed, México, 1993; 554-555.
6. Volpe R. The role of autoimmunity in hipoendocrine and hiperendocrine function with special emphasis on autoimmune thyroid disease. Ann Intern Med, 1977; 87: 86-99.
7. Papadopoulos Ki; hallengren B. Polyglandular autoimmune syndrome type III associated with coeliac disease and sarcoidosis. Posgrad Me. J. 1993; 69: 72-75.
8. Moss M; Neff TA; Colby TV; Schwarz MI; Zamora MR. Diffuse alveolar hemorrhage due to antibasement membrane antibody disease appearing with a polyglandular autoimmune syndrome. Chest, 1994; 105: 296-298.
9. Muirá, Maclaren NK. Autoimmune disease of the adrenal gland and hypothalamic pituitary axis. Endocrine Metab Clin North Am. 1991; 20: 619-644.
10. Riley WJ. Autoimmune plyglandular syndrome. Hora Res, 1992; 38: 9-15.
11. Calder EA; Iruine WJ. Cell-mediated tmmunity and immune complexes in thyroid disease. Clin Endocrinol Metabol, 1975; 4: 287-318.
12. Lamki L; Row VU; Volpe R. Cell-medited immunity in grave's disease and in Hashimoto's tyroiditis as show by the demostration of migration inhibition factor (MIF). J. Clin Endocrinol Metabol, 1973; 36: 358-364.
13. Terence DL; Morley JE. Polyglandular autoimmune syndromes. Am J Med. 1984; 77: 107-116.
14. Levine S; Wenkj ES. The production and passive transfer of allergic adrenalitis. AM J Pathol. 1968; 52:41-53.
15. Todd JA; Bell JI; McDevitt HO. HLA-DQ beta gene contributes to susceptibility and resistance to insulin-dependent diabetes mellitus. Nature, 1987; 329: 599-604.

TYPE III POLYGLANDULAR SYNDROME. A CASE REPORT. Type III polyglandular syndrome is defined as the association of insulin dependent Diabetes mellitus, thyroid gland affection (hyper or hypothyroidism) and a non endocrinological disease, rheumatological or not. Less common manifestations include pernicious anemia, vitiligo and alopecia. Circulating organ-specific auto antibodies are detected in blood smear and a lymphocyte infiltrate in the affected glands. We repon a patient 17 years old with insulin dependent Diabetes mellitus since the age of 3 years, who developed hypothyroidism at the age of 14 years and severe rheumatoid arthritis at 16.

Modérate anemia with positive autoantibodies against parietal gastric cells was detected.

Treatment with methotrexate and indomethacin was indicated with excellent results regarding her arthritis and after 2 weeks of treatment she began to walk normally again.

Key words: Polyglandular, auto antibodies.