Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo
Copyright ® 2010 por la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo
Vol 47 ● Nº 4

COMUNICACIÓN DE CASO CLÍNICO

Síndrome Poliglandular Autoinmune Tipo II: Posible Asociación con HLA DRB1*-DQB1*

Possible association of Type II Autoimmune Polyendrocrine Syndrome with HLA DRB1*-DQB1*

Mallea Gil M.S., Ballarino M.C.*, Aparicio M.M.*, Bertini K.*, Ridruejo M.C.*, Gimenez S.**, Galarza P.***, Perusco A.***, Roveto S**** y Rimoldi D.*****

Servicio de Endocrinología, Departamento de Laboratorio**, Hospital Militar Central; Laboratorio de Histocompatibilidad***, Servicio de Endocrinología****. Instituto de Investigaciones Médicas Lanari, UBA*

RESUMEN

Los síndromes poliendocrinos autoinmunes (APS) asocian enfermedades endocrinas autoinmunes con otros desórdenes autoinmunes no endocrinos. El APS tipo II se caracteriza por compromiso primario suprarrenal, tiroideo y/o DM tipo I. Presentamos un paciente masculino de 46 años que fue internado por astenia, adinamia, hiporexia, severa disminución de peso, mareos y vómitos. Antecedente de obesidad y diabetes diagnosticada 3 años antes. Presentaba hipotensión arterial, hiperpigmentación de mucosas y pliegues, anemia, hiponatremia e hipoglucemias frecuentes a pesar de la disminución de la dosis de insulina. Se diagnosticó insuficiencia suprarrenal, concomitantemente con hipotiroidismo y diabetes tipo 1, todas de origen autoinmune, iniciándose reemplazo hormonal. Se encontró una posible asociación del HLA DRB1*-DQB1* en los estudios genéticos. Conclusiones: Nuestro paciente presenta el HLA DQB1*0302 descripto en el APSII, pero el HLA DRB1 *08 encontrado no está descripto en este síndrome ni en ningún otro desorden autoinmune. En pacientes con Diabetes tipo 1 que disminuyan el requerimiento insulínico, habría que descartar insuficiencia suprarrenal, un componente del APS II, como factor etiológico, a pesar de su baja prevalencia. **Rev Argent Endocrinol Metab 47: 44-48, 2010**

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Palabras clave: síndrome poliglandular autoinmune tipo II, autoinmunidad

ABSTRACT

Autoimmune polyendocrine syndromes (APS) are the association of autoimmune endocrine diseases with other non-endocrine autoimmune disorders. Type II APS is defined by occurrence of Addison´s disease with thyroid autoimmune disease and/or type 1 diabetes mellitus. We present a 46-year-old male patient who was hospitalized because of asthenia, adynamia, hyporexia, severe loss of weight, dizziness and vomiting. Diabetes mellitus had been diagnosed 3 years earlier when he was obese. He presented arterial hypotension, anemia, darkening of the skin and oral mucosa, hyponatremia and frequent hypoglycemia although his insulin dose was decreased. Adrenal insufficiency was diagnosed together with hypothyroidism and type 1 diabetes, all of them of autoimmune origin. Hormonal replacement treatment was initiated. Genetic studies were performed and a new polymorphism was found.
Conclusions: HLA DRB1 *08 found in our patient has not been described in APS II or in any other autoimmune disorders. He also has HLA DQB1*0302 described in previous reports related to APS II. In type 1 diabetic patients whose insulin requirement decreases, it would be advisable to rule out adrenal insufficiency, a component of APS II, as an etiologic factor in spite of its low prevalence. In diabetic obese patients (mainly young) who lose weight without a defined cause, type 1 diabetes mellitus should be excluded. **Rev Argent Rev Argent Endocrinol Metab 47: 44-48, 2010**

No competing finantial interests exist.

Key words: Type II autoimmune polyendocrine syndrome, autoimmunity

Correspondencia: María Susana Mallea Gil. Luis María Campos 726, CABA. Tel.: 4576-5737 int: 548, cel.: 15-4444-8473
e-mail: smalleagil@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Los síndromes poliendocrinos autoinmunes (APS) comprenden un amplio espectro de enfermedades autoinmunes y pueden ser divididos en: APS I, una rara forma juvenil (candidiasis crónica, hipoparatiroidismo, insuficiencia suprarrenal); APS II: más común en adultos, se caracteriza por compromiso primario suprarrenal, tiroideo y/o DM tipo I; el APS III que asocia enfermedad autoinmune tiroidea y otras enfermedades autoinmunes sistémicas u órgano-específicas excluyendo adrenalitis autoinmune y APS IV que es la asociación entre insuficiencia suprarrenal y 2 o más enfermedades autoinmunes órgano-específicas y en las que se excluyen los componentes mayores de los APS I y II. El APS II tiene una frecuencia de 1.4 a 4.5 /100.000 habitantes[1,2], puede ocurrir a cualquier edad pero predomina en la cuarta década. Afecta a ambos sexos, aunque la relación mujer/ hombre es: 3 a 1[3-4]. Los anticuerpos anti 21 OH lasa están presentes en el 100% de los casos, la enfermedad autoinmune tiroidea entre el 69-82% y la diabetes tipo 1 entre el 30-52%[5]. Presentamos un paciente con la excepcional expresión bioquímica y clínica completa de todos los componentes mayores de APS II, su descripción y evolución clínica. Además, hallamos un polimorfismo genético no descripto con una posible asociación del HLA DQBI*0302 y el DRB1*0804 que podría ser usado como marcador genético de esta patología.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 46 años de edad que se internó con astenia, adinamia, hiporexia, pérdida de peso marcada (50 kg en 2 años), mareos y vómitos de 15 días de evolución. Antecedentes personales: obesidad (120 kg, índice de masa corporal (IMC): 36.13) y diabetes diagnosticada 3 años antes, tratada con metformina y rosiglitazona. A los 45 años por fracaso secundario se inicia insulinoterapia.

Antecedentes familiares: madre y hermana con patología tiroidea, padre fallecido por hepatopatía autoinmune. Examen físico: peso 56 kg, IMC: 20, Tensión arterial: 90-60 mmHg, hiperpigmentación de pliegues y mucosa oral. Laboratorio: hematocrito 28%, glóbulos blancos 5400 mm^3, glucemia: 128 mg/dl, sodio 132 meq/l y potasio 4.5 meq/l, urea y creatinina normales. Se interpretó inicialmente como síndrome de impregnación, descartándose patología digestiva mediante fibroendoscopía diges-

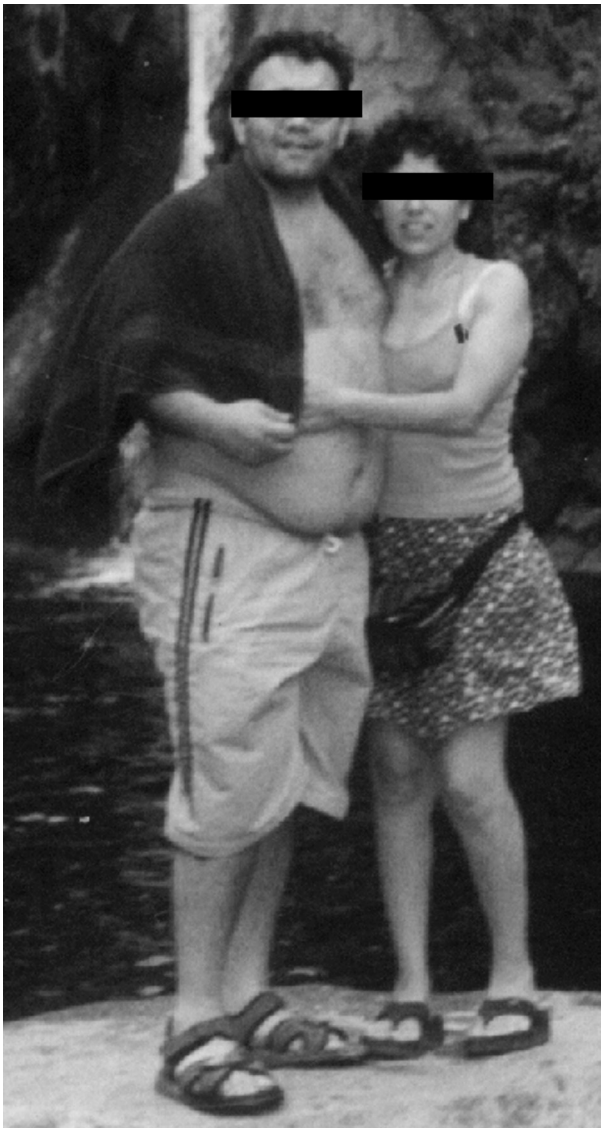

Figura 1. Paciente cuatro años previos a la internación

Figura 2. Paciente durante internación

TABLA I. Laboratorio endocrinológico.

Datos de laboratorio	Valores hallados	Valores de referencia	Método
T4 (ug/dl)	4.51	0.27-4.7	ECLIA
TSH (µUI/ml)	24.25	4.5-12	ECLIA
ACTH (pg/ml)	488	hasta 50	QCLIA
CORTISOL (ug/dl)	<0.24	6.2-19.4	ECLIA
FSH (mUI/ml)	10.37	1.5-12.4	ECLIA
LH (mUI/ml)	5.24	2-9	ECLIA
PRL (ng/ml)	83	4.6-21.4	ECLIA
TESTOSTERONA (ng/ml)	3	3-9	ECLIA
PTH (ng/ml)	36	Hasta 65	ECLIA
CALCIO (mg/dl)	9	8.5-10.5	(1)
FÓSFORO (mg/dl)	3.9	2.7-4.6	(2)
GLUCOSA (mg/dl)	122	70-110	(3)
Hb A1c (%)	10.1	4-6.5	(4)

T4 tiroxina, TSH tirotrofina, ACTH adrenocorticotrofina FSH hormona folículo estimulante, LH hormona luteinizante, PRL prolactina, PTH hormona paratiroidea, Hb A1c hemoglobina glicosilada, ECLIA electroquimioluminiscencia, QLIA quimioluminiscencia (1) cresolftaleíncomplexona, (2) molibdeno-uv, (3) glucosa-oxidasa, (4) inmunotubidimetria.

TABLA II. Laboratorio inmunológico

Datos de laboratorio	Valores hallados	Valores de referencia	Método
ATPO	>1000 UI/ml	hasta 15	QCLIA
GADA	76 U/ml	hasta 1	RIA
Anti 21 hidroxilasa	810 U/ml	hasta 1	RIA
TRab	64%	hasta 10%	(1)
FAN	negativo	neg-pos	IFI
Ac anti músculo liso	negativo	neg-pos	IFI
Ac anti endomisio IgA IgG	negativo	neg-pos	IFI
Ac anti gliadina IgA e IgG	negativo	neg-pos	IFI

ATPO anticuerpo antitiroperoxidasa, GADA anticuerpo antiglutamato decarboxilasa, TRab anticuerpo antireceptor de TSH, FAN factor antinúcleo, RIA radioinmunoanálisis (RSR), (1) método de radioligando marcado con I125 (RSR), IFI inmunofluorescencia indirecta

tiva alta y videocolonoscopía. Ante la persistencia de los síntomas y la dificultad de mantener una adecuada compensación metabólica por frecuentes hipoglucemias, a pesar de la disminución de la dosis de insulina, e hiponatremia persistente, se solicitaron estudios hormonales: Tablas I y II. FAN, Ac antimúsculo liso, antiendomisio y antigliadina IgA e IgG: negativos. Se diagnosticó APS II y se inició tratamiento con glucomineralocorticoides, posteriormente con levotiroxina y continuó con insulinoterapia.

Estudios genéticos: se realizó tipificación de HLA clase II, por PCR-SSOP (Innolipa), cuyo resultado fue: HLA DRB1* 0804, DRB1* 0804 y DQB1* 0302, DQB1* 0402.

DISCUSIÓN

Las enfermedades autoinmunes resultan de la pérdida de tolerancia inmunológica, a partir de un determinante genético dado, por mutaciones génicas específicas, relacionado al complejo mayor de histocompatiblidad, en el que distintos fenotipos de HLA estarían involucrados. La inmunidad celular jugaría un rol predominante en la patogenia del síndrome poliglandular autoinmune, mediante la cual se produce la infiltración de linfocitos T y liberación de citoquinas que lleva a la destrucción celular progresiva con necrosis y fibrosis posterior de la glándula involucrada[2].

Nuestro paciente presenta un cuadro clínico de APS II completo causado por un polimorfismo no descripto previamente en este síndrome. Presentaba antecedente de obesidad (IMC: 36) al momento del diagnóstico de la diabetes, interpretándose la misma como tipo 2. En los 2 años siguientes presentó un descenso marcado y sostenido de peso, con hiperglucemia persistente, motivo por el cual se indicó insulinoterapia; a pesar de ésto, continuó perdiendo peso, no manifestándose el efecto anabólico de la insulina. Posteriormente, durante la internación, se agregó disminución del requerimiento insulínico con hipoglucemias. Si bien, el APS II es poco frecuente, ante un paciente con la evolución descripta, sería necesario descartar insuficiencia suprarrenal como responsable de la falta de una adecuada respuesta a la insulina. Además, en un paciente en la cuarta década de la vida, obeso cuando se diagnostica diabetes (lo que sugiere tipo 2) y que comienza a perder peso y continúa a pesar de la insulinoterapia, debería descartarse diabetes tipo 1. Debido a la lenta evolución de esta patología los síntomas de déficit suprarrenal pueden pasar desapercibidos en un paciente diabético en el que no se logra una adecuada compensación metabólica. Por otra parte, la sintomatología de la insuficiencia suprarrenal puede simular en sus comienzos una patología neoplásica; lo que motivó que este paciente fuera sometido a estudios para descartar la misma. Por otro lado, estos estudios podrían eventualmente exponer a los pacientes a una situación de estrés, y así desencadenar una crisis suprarrenal aguda.

La sintomatología de hipotiroidismo no estaba evidenciada por la presencia concomitante de insuficiencia suprarrenal, que marcaba la evolución clínica. El diagnóstico del déficit tiroideo fue basado en resultados de laboratorio; además se interpretó la hiperprolactinemia como asociada al mismo.

Entre las patologías autoinmunes menores asociadas al APS II se encuentran: vitiligo, gastritis atrófica, hipogonadismo hipergonadotrófico, hipoparatiroidismo, hipofisitis, anemia perniciosa, alopecía, miastenia gravis, artritis reumatoidea, síndrome de Sjögren, púrpura trombocitopénica, enfermedad celíaca, queratitis y hepatitis crónica autoinmune[2,3,5-16]. Nuestro paciente presentaba el antecedente de su padre fallecido por una hepatitis autoinmune (desconocemos la presencia de otras patologías asociadas), pero es probable que el progenitor hubiera tenido un APS aunque fuera en forma parcial.

La asociación con el HLA-DRB*0302 podría ser un factor o marcador genético que generaría susceptibilidad y contribuiría al desarrollo del APS tipo II y también de otras enfermedades autoinmunes. El HLA-DRB1*0804 podría ser un nuevo marcador; aunque también podría estar en desequilibrio de ligamiento con el DQB1*0302, motivo por el cual, en este caso, debería realizarse un estudio poblacional con pacientes con APS tipo II y HLA DRB1-DQB1 con el fin de confirmar esta asociación.

Si bien el DRB1*0804 es un polimorfismo del gen del HLA-DRBI*, lo novedoso de este caso es la posible asociación de este polimorfismo con APS tipo II, ya que el mismo no está descripto, hasta ahora, en la literatura.

Molina Garrido y col. sugieren que, ante la presencia de dos endocrinopatías de origen autoinmune habría que realizar la medición de autoanticuerpos específicos de órgano además de un screening funcional de endocrinopatías autoinmunes en los familiares de primer grado de aquellos pacientes con un diagnóstico reciente de APS[8]. El test de estimulación con ACTH estaría indicado en aquellas personas que presentaran autoanticuerpos adrenales y sin sintomatología, ya que el diagnóstico precoz permitiría un tratamiento sustitutivo antes de que se presentaran alteraciones hidroelectrolíticas y déficit de cortisol.

En pacientes con Diabetes tipo LADA, que se define como diabetes inmunomediada desarrollada en adultos jóvenes, habría que mantener una conducta de vigilancia en la aparición de otras enfermedades autoinmunes, por su asociación y eventuales complicaciones en el retraso en su diagnóstico[9].

Si bien el APS II es poco frecuente, las formas parciales del mismo tienen una prevalencia mucho mayor, por lo cual hay que tenerlo presente para realizar el diagnóstico precoz y evitar la severa morbimortalidad que trae aparejado. El descubrimiento de nuevos genes de susceptiblidad podría ayudar a completar el complejo sistema genético que codifica factores involucrados en la regulación de las células inmunes.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Kahaly G.** Poligladular Autoimmune syndromes. Europ J Endocrinol 161:11-20, 2009.
2. **Eisenbarth GS, Gottlieb PA.** Autoimmune Polyendocrine Syndromes. N Engl J Med 350:2068-79, 2004.

3. **Betterle C, Lazzarotto E, Presotto F.** Autoimmune polyglandular syndrome type 2: the tip of an iceberg? Clin Exp Immunol 137: 225-233, 2004.
4. **Laureti S, Vecchi L, Santeusanio F, Falorni A.** Is the prevalence of Addison disease underestimated? J Clin Endocrinol Metab 84 (5):1762, 1999.
5. **Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zancheta R.** Autoimmune adrenal insufficienccy and autoimmune polyglandular syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. Endoc Rev 23 (3): 327-364, 2002.
6. **Botta S, Roveto S, Rimoldi D.** Anticuerpos anti 21 hidorxilasa séricos en pacientes con anticuerpos antifracción microsomal. Síndrome poliendocrino autoinmune Medicina (Buenos Aires) 67 (2): 143-6, 2007.
7. **Majeroni A, Patel P.** Autoimmune Polyglandular Syndrome Type II. Am Fam Physician 75:667-70, 2007.
8. **Molina Garrido MJ, Guillén Ponce C, Guirado Risueño M, Mora A, Carrato A.** Síndrome Pluriglandular Autoinmune. Revisión. An Med Interna (Madrid) 24 (9):445-52 2007.
9. **Wehbe E, Grant ME.** Severe hyponatremia and Schmidt's syndrome. Clin Exp Nephrol 12(3):211-214, 2008.
10. **Huseybe E, Lovas K.** Pathogenesis of primary adrenal insufficiency. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 23 (2):147-57, 2009.
11. **Owen CJ, Cheetham TD.** Diagnosis and management of polyendocrinopathy syndromes. Endocrinol Metab Clin North Am 38: 419-436, 2009.
12. **Betterle C, Lazzarotto F, Spadaccino AC, Basso D, Plebani M, Pedini B, Chiarelli S, Albergoni M.** Celiac disease in North Italian patients with autoimmune Addison´s disease. Europ J Endocrinol 154: 275-279, 2006.
13. **Tsang CC, Ko GTC, Wong KK, Chang HS, Yu AWY.** Autoimmune poliendocrinopathy type II in a chinese patient. Hong Kong Med J 12 (5): 385-387, 2006.
14. **Bakalov VK, Vanderhoff VH, Bondy CA, Nelson LM.** Adrenal antibodies detect asymptomatic auto-immune adrenal insufficiency in young women with premature ovarian failure. Hum Reprod 17 (8): 2096-2100, 2002.
15. **Suzuki C, Hirai Y, Terui K, Kohsaka A, Akagi T, Suda T.** Slowly progressive type 1 diabetes mellitus associated with vitiligo vulgaris, chronic thyroiditis, and pernicious anemia. Intern Med 43: 1183-1185, 2004.
16. **Dittmar M, Kahali G.** Polyglandular Autoimmune syndromes: Immunogenetics and long-term follow-up. J Clin Endocrinol Metab 88: 2983-2992, 2003.