

Síndrome pluriglandular autoinmunitario tipo II complicado con síndrome de distrés respiratorio agudo

A. ZUGASTI^a, E. SARMIENTO^b, J. MUÑOZ^c Y J. CARBONE^a

^aServicio de Endocrinología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. ^bServicio de Inmunología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. ^cServicio de Cuidados Intensivos. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

Presentamos el caso de una paciente con tiroiditis autoinmunitaria y enfermedad de Addison que desarrolló un síndrome de distrés respiratorio agudo. La coexistencia de enfermedad tiroidea autoinmunitaria y enfermedad de Addison estableció el diagnóstico de síndrome pluriglandular autoinmunitario tipo II, que es el más común de estos síndromes. La presencia de una respuesta favorable rápida tras el tratamiento con glucocorticoides a dosis altas, así como de anticuerpos antinucleares e inmunocomplejos circulantes, hace pensar que, al menos parcialmente, la etiopatogenia del síndrome de distrés respiratorio agudo de la paciente estaba relacionada con la inducción y expansión de una respuesta autoinmunitaria. La presencia de un síndrome de distrés respiratorio agudo con estas características no se ha descrito previamente asociado a síndrome pluriglandular autoinmunitario.

PLURIGLANDULAR AUTOIMMUNE SYNDROME TYPE II COMPLICATED WITH ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME

A patient with autoimmune thyroiditis and Addison's disease who developed an acute respiratory distress syndrome (ARDS) is described. The presence of autoimmune thyroid disease and Addison's disease could classify her as having polyglandular autoimmune syndrome (PGAS) type II, which is the commonest of the 3 types of this syndrome. A rapid beneficial response to high-dose glucocorticoid therapy (within 48 hours), the presence of antinuclear antibodies and of increased circulating immune complexes, suggest that the induction and propagation of an autoimmune reaction could account, at least partly, for the genesis of ARDS in this patient. The additional presence of such ARDS in PGAS type II has not been described earlier.

Key words: Pluriglandular syndrome. Autoimmunity. Anti-adrenal antibodies. Thyroid antibodies. Respiratory distress.

INTRODUCCIÓN

El síndrome pluriglandular autoinmunitario (SPA) tipo II es el más frecuente de los síndromes pluriglandulares¹. Se diagnostica por la presencia de 2 o más de las siguientes enfermedades: insuficiencia suprarrenal primaria, enfermedad tiroidea (enfermedad de Graves, enfermedad de Hashimoto), diabetes mellitus tipo 1, hipogonadismo hipergonadotrófico, miastenia grave, enfermedad celíaca, anemia perniciosa, vitíligo y alopecia areata^{2,3}. Su incidencia es más alta en la vida adulta y en las mujeres. Debido al potencial compromiso de varios órganos, la atención de estos pacientes puede involucrar la intervención de distintas especialidades médicas. Además del clásico compromiso endocrinológico señalado, los pacientes con este síndrome pueden presentar más raramente otro tipo de complicaciones mediadas por mecanismos de disfunción

Palabras clave: Síndrome pluriglandular. Autoinmunidad. Anticuerpos antiadrenales. Anticuerpos antitiroideos. Distrés respiratorio.

Correspondencia: Dr. J. Carbone.
Servicio de Inmunología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
Dr. Esquerdo, 46. 28007 Madrid. España.
Correo electrónico: carbone@teleline.es

Manuscrito recibido el 27-6-2003; aceptado para su publicación el 8-9-2003.

inmunológica. Hasta un 20% de pacientes con SPA tipo II asocian anticuerpos anticélulas cardíacas y una frecuencia elevada de hipertensión arterial⁴. Presentamos un caso de SPA tipo II complicado con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), como una posible asociación poco común de lesión pulmonar mediada inmunológicamente.

CASO CLÍNICO

Mujer de 21 años, natural de Rumanía, con diagnóstico de SPA tipo II (insuficiencia suprarrenal primaria e hipotirodismo de etiología autoinmunitaria, con positividad de anticuerpos antiadrenales [inmunofluorescencia indirecta -IFI-; titulación, 1/80], anti-TPO [209 U/ml] y antitiroglobulina [427 U/ml]). La paciente cumplía irregularmente el tratamiento hormonal sustitutivo (hidrocortisona, fludrocortisona y levotiroxina). Acudió al servicio de urgencias por presentar cuadro de obnubilación progresiva en el contexto de una amigdalitis aguda de 48 h de evolución, sin tratamiento antibiótico ni hormonal. En ese momento se constató hipotensión, fiebre de 39 °C, leucocitosis ($13,5 \times 10^9/l$), fracaso renal agudo oligoanúrico (creatinina, 4,2 mg/dl), rabdomiólisis (creatininasa [CK], 1.754 U/l), hiponatremia (127 mg/dl) con hipernatriuria (97 mmol/l) e hipoglucemia (42 mg/dl). No se detectaron sustancias tóxicas en orina. Una tomografía computarizada (TC) craneal fue normal. En una muestra de líquido cefalorraquídeo, se observó pleocitosis linfocitaria (25 leucocitos/ l con un 90% de mononucleares) y la radiografía de tórax no evidenció hallazgos significativos. Tras la administración de cristaloides, y por presentar escasa mejoría hemodinámica y del nivel de conciencia, se trasladó a la paciente a la unidad de cuidados intensivos. Con el diagnóstico de crisis suprarrenal aguda, se inició tratamiento con hidrocortisona y tiroxina intravenosas, así como dopamina y noradrenalina a dosis elevadas. En 24 h, se observó una progresiva estabilización hemodinámica y una recuperación del nivel de conciencia, y fue posible disminuir el aporte inotrópico. Durante el segundo día del ingreso, la enferma presentó un cuadro de insuficiencia respiratoria grave, con patrón alveolar bilateral denso en la radiografía de tórax y PaO_2 de 37 mmHg, con $FiO_2 > 60\%$. Se inició tratamiento con diuréticos y restricción hídrica, con escasa mejoría, y precisó intubación y ventilación con oxígeno al 100%. La monitorización con catéter no demostró un origen hemodinámico del edema pulmonar (gasto cardíaco, 3 l/min, y presión de enclavamiento en torno a 15 mmHg) y el ecocardiograma mostró un ventrículo izquierdo no dilatado ni hipertrófico, con función biventricular ligeramente deprimida. Se descartaron infecciones pulmonares difusas por virus, bacterias, hongos y *Pneumocystis carinii*. Una prueba de tuberculina había sido positiva antes del ingreso. Se planteó como posible etiología del SDRA una neumonitis autoinmunitaria asociada al SPA o una tuberculosis diseminada. Se inició tratamiento con bolos intravenosos de metilprednisolona (1.000 mg) en asociación con terapia antituberculosa. Se observó una rápida mejoría clínica y evolución radiológica favorable que permitieron la extubación a las 48 h. La etiología tuberculosa se descartó posteriormente por la negatividad de los cultivos en sangre y lavado bronquioalveolar. Las concentraciones de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA) descendieron de 40 a 13 U/l durante el episodio de SDRA.

En el estudio inmunológico realizado antes del tratamiento destacaron la positividad de anticuerpos antinucleares (ANA, IFI; titulación, 1/160) y el aumento de la cifra de los inmunocomplejos circulantes (ICC, 15 Eq/ml; valores normales [VN], 0-4 Eq/ml). Las concentraciones de inmunoglobulinas séricas (IgG, IgA, IgM) y de los factores del complemento (C3, C4 y factor B) fueron normales. Las determinaciones de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos por inmunofluorescencia (c-ANCA y p-ANCA), las pruebas inmunoenzimáticas (ELISA) para anticuerpos anti-PR3, anti-MPO y antimembrana basal glomerular, y los anticuerpos anti-ADN fueron negativos. Se detectaron anticuerpos anticélulas parietales gástricas (anti-CPG, IFI; titulación, 1/640), sin datos clínicos o analíticos de anemia perniciosa. Los anticuerpos asociados a diabetes mellitus autoinmunitaria (antiinsulina, anti-IA2 y anti-GAD65) fueron negativos.

DISCUSIÓN

En la etiopatogenia del SDRA del caso presentado podría considerarse la existencia de una respuesta inadecuada del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal a una descompensación de la endocrinopatía en el contexto de una infección. Sin embargo, la positividad de los ANA a títulos altos, las concentraciones elevadas de ICC y la rápida respuesta a altas dosis de glucocorticoides (en menos de 48 h) también hacen probable la presencia de una respuesta inmunitaria reactiva mediadora de daño tisular pulmonar como parte de la reconocida tendencia a la autoinmunidad del SPA. En pacientes con SDRA no asociado a un proceso de base autoinmunitaria no se ha demostrado que el uso de glucocorticoides a dosis altas mejore el pronóstico del SDRA y tampoco se ha comprobado, en diferentes ensayos clínicos, que los glucocorticoides aporten ningún beneficio en la fase aguda del SDRA (primeras 72 h)⁵. Entre las funciones metabólicas y endocrinas del pulmón está la activación del decapeptido fisiológicamente inactivo angiotensina I en la circulación pulmonar. En las superficies de las células endoteliales de los capilares pulmonares hay grandes cantidades de ECA responsable de dicha activación. Modelos experimentales de SDRA han demostrado un descenso progresivo de las concentraciones de ECA, en relación con la lesión tisular pulmonar⁶. La disminución en las concentraciones de ECA observada en la paciente puede reflejar el daño tisular, aunque se debe interpretar, además, en el contexto de la complicación de la endocrinopatía y su tratamiento. Por otro lado, se han descrito muy pocos casos de conectivopatía sistémica y vasculitis, en asociación con el SPA de tipo II, por lo que se podría pensar también en la coexistencia de un cuadro respiratorio agudo asociado a conectivopatía, a la vista de la positividad de ANA y de la rápida respuesta a la administración de metilprednisolona^{7,8}. Sin embargo, no se observaron otros datos clínicos o analíticos indicativos de la actividad de tales enfermedades, y la paciente no reunía, ni ha reunido en el seguimiento clínico, criterios para su clasificación como portadora de una conectivopatía. En todo caso, la po-

sitividad de ANA obliga a descartar en el seguimiento la evolución hacia una conectivopatía sistémica, tal como se ha descrito en otras enfermedades de base autoinmunitaria⁹. Debido a su elevada mortalidad, la posible complicación de pacientes con SPA tipo II con un SDRA debe tenerse en cuenta para su rápida identificación y tratamiento. Considerando la posible existencia de una disfunción inmunológica en la etiopatogenia del SDRA, como complicación asociada al SPA, se debe valorar la utilización de glucocorticoides a altas dosis como parte del tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schatz DA, Winter WE. Autoimmune polyglandular syndrome II: clinical syndrome and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002;31:321-38.
2. Falorni A, Laureti Stefano, Santeusano F. Autoantibodies in autoimmune polyendocrine syndrome type II. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002;31:369-89.
3. Antonio de Luis D, Varela C, Lahera M, Sancho Rof J. Prevalencia del síndrome autoinmune pluriglandular tipo II en la enfermedad idiopática de Addison. *Med Clin (Barc)* 1999;112:638.
4. Caforio ALP, Wagner R, Gill JS, Bonifacio E, Bosi E, Miles A, et al. Organ-specific cardiac antibodies: serological markers for systemic hypertension in autoimmune polyendocrinopathy. *Lancet* 1991;337:1111-5.
5. Thompson BT. Glucocorticoids and acute lung injury. *Crit Care Med* 2003;31:S253-7.
6. Del Castillo Rueda A, Guerrero Sanz JE, Escalante Cobo J, Grau Carmona T, De Portugal Álvarez J. Serum and pulmonary angiotensin converting enzyme as a marker of acute lung injury in an experimental model of adult respiratory distress syndrome. *Ann Med Interna* 1999;16:229-35.
7. Al-Mutairy M, Malaviya AN. Systemic lupus erythematosus with polyglandular autoimmune syndrome type II: report of an unusual case. *Lupus* 2001;10:445-7.
8. Cicchinelli M, Mariani M, Scuderi F. Polyglandular autoimmune syndrome type II and rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1997;15:336-7.
9. Carbone J, Sarmiento E, Segovia P, Rodríguez-Mahou M, Rodríguez-Molina JJ, Fernández-Cruz E. Anticuerpos antifosfolípidicos y evolución a conectivopatía: estudio de seguimiento de mujeres con abortos recurrentes. *Med Clin (Barc)* 2002;119:681-5.