

Notas clínicas

Atípica forma de presentación de un caso de síndrome pluriglandular autoinmune tipo II

L. GARCÍA^a, F. CARRAL^b, C. RODRÍGUEZ^c, I. GAVILÁN^b
Y M. AGUILAR^b

^aUnidad de Endocrinología y Nutrición. Hospital Punta de Europa. Algeciras. Cádiz. ^bSección de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz. ^cServicio de Inmunología del Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz. España.

Mujer de 78 años, con antecedentes de diabetes tipo 2 y vitílico, que ingresa en la unidad de cuidados intensivos (UCI) de nuestro hospital por insuficiencia respiratoria aguda grave. En el estudio inicial se detecta la elevación de valores plasmáticos de TSH, junto con valores bajos de T4 libre, así como la presencia de anticuerpos antitiroideos y antirreceptor de acetilcolina. La paciente es diagnosticada de hipotiroidismo primario y miastenia grave, instaurándose tratamiento específico para ambos problemas. Con posterioridad, se detectan otras entidades y autoanticuerpos que permitieron establecer el diagnóstico de síndrome pluriglandular autoinmune tipo II (SPGA II). Se discuten las características clínicas y la actitud terapéutica ante el SPGA II.

ATYPICAL PRESENTATION OF TYPE II AUTOIMMUNE POLYGLANDULAR SYNDROME: A CASE REPORT

We describe the case of a 78-year-old woman with a history of type 2 diabetes and vitiligo, who presented to the emergency department with severe acute respiratory failure. Laboratory findings included elevated thyroid-stimulating hormone and low free T₄ values as well as high titers of anti-thyroid and anti-acetylcholine receptor antibodies. A diagnosis of primary hypothyroidism and myasthenia gravis was made and specific treatment for both problems was instituted. Subsequently, other associated entities and autoantibodies were detected, and a diagnosis of type II autoimmune polyglandular syndrome was established. The clinical spectrum and treatment modalities of type II autoimmune polyglandular syndrome are discussed.

Key words: Autoimmune polyglandular syndrome. Thyroiditis. Myasthenia gravis.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso clínico de una mujer de 78 años que ingresa en la UCI de nuestro hospital por insuficiencia respiratoria aguda severa. Entre sus antecedentes familiares no hay datos destacables y entre los personales destaca una diabetes mellitus (DM) tipo 2 bien controlada, sin tratamiento farmacológico, y vitílico.

Nueve meses antes de su ingreso, la paciente había consultado por disfagia de 4 meses de evolución, realizándose estudio por digestivo y ORL sin hallar patología. Cuatro meses más tarde, la paciente es hospitalizada por persistencia de la disfagia e instauración de insuficiencia respiratoria aguda y bronconeumonía. A los 2 meses, la paciente es nuevamente ingresada en otro hospital con el diagnóstico de infarto agudo de miocardio e insuficiencia respiratoria aguda, precisando entre otras medidas intubación orotraqueal y ventilación mecánica (IO-VM). La evolución es favorable y, a las pocas semanas de ser dada de alta, acude de nuevo al servicio de urgencias de nuestro hospital por un nuevo episodio agudo de disfagia, astenia, debilidad muscular y disnea. En la exploración física destacaba un índice de masa corporal de 17,5 kg/m², temperatura corporal de 35 °C, frecuencia respiratoria de 18 respiraciones/min, frecuencia cardíaca de

Correspondencia: Dra. L. García.
Unidad de Endocrinología y Nutrición. Hospital Punta de Europa.
Ctra. De Getares, s/n. Algeciras. Cádiz. España.

Manuscrito recibido el 24-2-2003; aceptado para su publicación el 14-7-2003.

Palabras clave: Síndrome pluriglandular autoinmune. Tiroiditis. Miastenia grave.

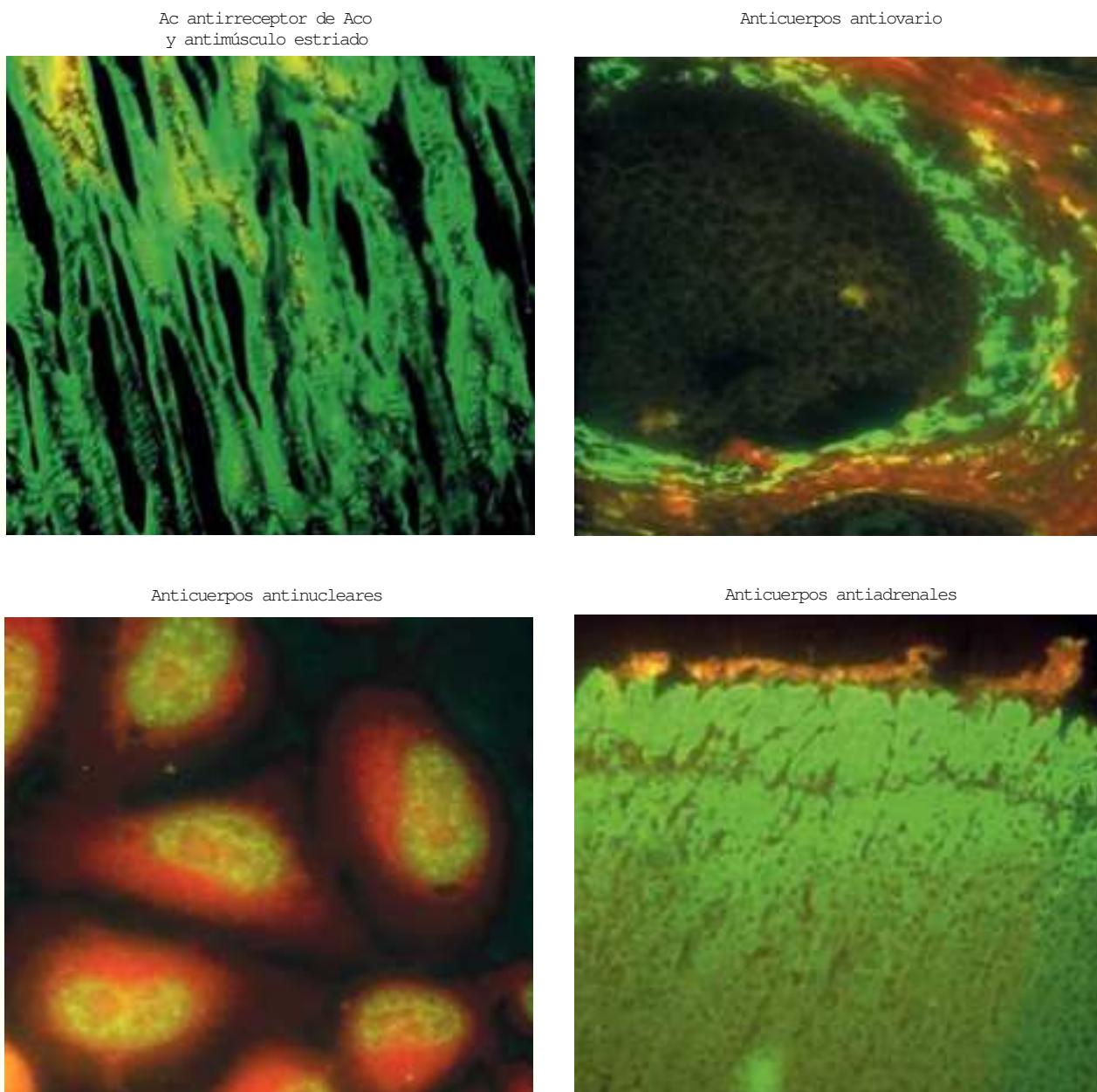


Fig. 1. Imagen de inmunofluorescencia de los autoanticuerpos detectados en la paciente: anticuerpos antinucleares, antimúsculo estriado, antiadrenal y antiovario.

Los autoanticuerpos se determinaron mediante técnicas de inmunofluorescencia indirecta (IFI) sobre diferentes sustratos celulares; la línea celular humana HEp-2 (Ac antinucleares), músculo estriado de rata (Ac antimúsculo estriado), corteza adrenal de mono (Ac antiadrenales) y ovario de mona (Ac antiadrenales).

100 lat/min y presión arterial de 115/60 mmHg. En la auscultación se aprecia un soplo sistólico II-III/VI en el ápex y inspiración alargada, con un uso importante de musculatura accesoria. En la exploración neurológica se evidenciaba una importante debilidad de la musculatura facial, masticadora y fonadora, sin ptosis palpebral asociada y notable disminución generalizada de fuerza en extremidades, hipotonía y práctica abolición de reflejos osteotendinosos. Ante la presencia de hipoventilación severa se procedió a IO-VM. Se inició tratamiento con levotiroxina (dosis inicial de 300 µg

i.v., seguida de dosis de mantenimiento de 100 µg/i.v./día) e hidrocortisona ante la sospecha inicial de hipotiroidismo grave. En las exploraciones complementarias realizadas destacaba: gasometría arterial, pH 7,1; pCO₂ 95 mmHg y pO₂ 78 mmHg; el estudio hormonal (previo al tratamiento) reveló TSH, 80 µU/ml (normal, 0,23-4,5), T4 libre, 0,4 ng/dl (normal, 0,8-2), cortisol, 32,1 µg/dl, FSH, 65 mU/ml, LH, 31,5 mU/ml, estradiol, < 10 pg/ml y progesterona, 0,07 ng/ml. La radiografía de tórax reveló imágenes de bronquiectasias bilaterales. Ante la sospecha de miastenia grave se realizó la de-

TABLA 1. Resultado del estudio inmunológico

Anticuerpos antinucleares: positivos, título: 1/160, patrón moteado.
Anticuerpos anti-ENA (anti-SM, anti-U1 RNP, anti-SSA/Ro, anti-SSB/La): negativos
Anticuerpos anti-ADN ds: positivos 1,8 (positivo > 1,1).
Anticuerpos antitiroideos
Anticuerpos anti-TPO: positivos, 1.054 U/ml (positivo > 67).
Anticuerpos antitiroglobulina: positivos, 1.116 U/ml (positivos > 120).
Anticuerpos antimusculares
Anticuerpos antirreceptor de acetilcolina: positivos, 8 nmol/l (positivos > 0,4).
Anticuerpos antimúsculo estriado: positivos, título 1/160.
Anticuerpos anticorteza adrenal (capas glomerulosa y fasciculada): positivos, título 1/160.
Anticuerpos antiovárico: positivos, título: 1/320.
Otros: anticuerpos antifactor intrínseco, anticélulas parietales, antiendomisio, antimitocondriales, anti-LKM1, antiactina, ICA y antihipófisis: negativos.

terminación de anticuerpos antirreceptor de acetilcolina, que resultaron positivos: 8 nmol/l (positivo > 0,4) y test de edrofonio, también positivo. Tras confirmación del diagnóstico de miastenia grave bulbar se decidió instaurar tratamiento con neostigmina intramuscular a dosis de 30 mg/6 h y, posteriormente, 60 mg/6 h. El estudio de probable síndrome pluriglandular autoinmune (SPGA) incluyó la determinación de diversos anticuerpos, cuyos resultados se muestran en la tabla 1 y en la figura 1.

Inicialmente, la evolución de la paciente en la UCI fue tórpida, con intentos fallidos de extubación debido a la debilidad de la musculatura respiratoria. Tras incrementar la dosis de anticolinesterásicos se consiguió aumentar la CVF a 600 ml, con la consiguiente extubación con éxito. La paciente recibió, además, dos dosis de gammaglobulina intravenosa (0,4 g/kg/día durante 5 días consecutivos). Las posteriores determinaciones hormonales, realizadas bajo tratamiento, revelaron 75 µg/día de levotiroxina, y valores

séricos de TSH, T4 libre y cortisol plasmático normales. Varias semanas después de su ingreso en la UCI, y tras la estabilización hemodinámica y respiratoria, la paciente ha precisado ventilación mecánica intermitente y, posteriormente, nocturna. Tras el alta hospitalaria, ha reingresado en tres ocasiones, en un período de 9 meses, por episodios de infección respiratoria asociada a bronquiectasias. Hasta la actualidad, permanece en tratamiento sustitutivo con levotiroxina y no ha desarrollado insuficiencia suprarrenal ni de otras glándulas endocrinas.

DISCUSIÓN

Los SPGA se caracterizan por la destrucción del tejido glandular endocrino mediada por autoinmunidad. En estos síndromes suele existir una fase preclínica de larga duración caracterizada por la presencia de anticuerpos dirigidos contra órganos específicos, seguida de una fase clínica en la que se observa infiltrado linfocitario y la destrucción de la mayor parte de la glándula. Los SPGA se clasifican en tres tipos: SPGA tipos I, II y III (tabla 2)^{1,2}.

El SPGA tipo I es una enfermedad poco frecuente, autosómica recesiva, debida a una mutación en el gen *AIRE* en el cromosoma 21q22.3. Este gen se expresa en el timo y parece intervenir en los procesos de selección tímica. El SPGA tipo I se caracteriza por candidiasis mucocutánea crónica, enfermedad de Addison autoinmune e hipoparatiroidismo autoinmune, como manifestaciones mayores. Además, puede asociarse a otras enfermedades autoinmunes con menor frecuencia (tabla 2). Suele aparecer durante la infancia y la relación mujer/varón está próxima a 1³.

El SPGA tipo II (síndrome de Schmidt) es el más

TABLA 2. Clasificación del síndrome pluriglandular autoinmune

	SPGA tipo I	SPGA tipo II	SPGA tipo III
Comienzo	Infancia	Adulto	Adulto
Genética	Edad media: 3 años Autosómica recesiva Cromosoma 21q22.3	Edad media: 30 años Autosómica dominante, penetrancia incompleta, Poligénica? HLA DR3-DR4	
Endocrinopatías autoinmunes características	Insuficiencia adrenal primaria Candidiasis mucocutánea crónica Hipoparatiroidismo	Insuficiencia adrenal primaria DM tipo 1	ETA y/o DM tipo 1 Sin insuficiencia adrenal primaria ni anticuerpos antiadrenales
Otras Endocrinopatías autoinmunes	Fallo gonadal primario ETA Diabetes insípida Hipopituitarismo DM tipo 1	ETA Fallo gonadal primario Diabetes insípida Hipopituitarismo	Similar al SPGA tipo II
Enfermedades autoinmunes no endocrinas	Malabsorción Alopecia Anemia perniciosa Hepatitis autoinmune Vitílico Queratopatía Distrofia ungual	Vitílico Alopecia Anemia perniciosa Miastenia grave Síndrome de Sjögren Artritis reumatoide PTI Hepatitis crónica activa	

ETA: enfermedad tiroidea autoinmune; PTI: púrpura trombocitopénica idiopática; DM: diabetes mellitus.

frecuente y se caracteriza habitualmente por la coexistencia en el mismo individuo de al menos dos de los siguientes diagnósticos: insuficiencia adrenal primaria, enfermedad de Graves, tiroiditis autoinmune, diabetes mellitus tipo 1, hipogonadismo primario, miastenia grave y enfermedad cefálica. El SPGA II suele presentarse en la edad adulta, con una edad media de diagnóstico de 20-30 años, es más prevalente en el sexo femenino (3:1) y el tiempo de aparición entre las distintas enfermedades que lo componen es generalmente muy variable⁴. El SPGA II también puede asociarse a otras enfermedades autoinmunes (tabla 2)⁵. En estos pacientes puede también detectarse autoanticuerpos organoespecíficos circulantes en ausencia de manifestaciones clínicas específicas. Se ha descrito la asociación del SPGA II con los genes del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), concretamente con HLA DR3 y/o DR4. La herencia no está totalmente establecida, postulándose una herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta o poligénica¹.

El SPGA tipo III es una entidad mal definida caracterizada por la ausencia de insuficiencia adrenal autoinmune y de anticuerpos antiadrenales. Los síndromes mayores son enfermedad tiroidea autoinmune y DM tipo 1, a los que pueden asociarse otros procesos autoinmunes².

En el caso clínico descrito, la asociación de vitíligo, hipotiroidismo primario autoinmune, miastenia grave y autoanticuerpos antiadrenales y antiovárico (a pesar de no presentar clínica asociada) permitió establecer el diagnóstico de SPGA tipo II. La elevada edad de la paciente al diagnóstico, la ausencia de insuficiencia suprarrenal primaria o de DM tipo 1 y la presencia de hipotiroidismo primario como manifestación autoinmune tiroidea conforman una forma atípica de presentación. En este sentido, aunque se ha descrito que la enfermedad tiroidea autoinmune o la diabetes aparecen alrededor de 7 años después del diagnóstico de insuficiencia adrenal, en este caso el hipotiroidismo primario autoinmune fue la primera endocrinopatía clínica detectada.

Generalmente, en casos de hipotiroidismo grave puede ser necesaria la administración inicial de levotiroxina por vía intravenosa, recomendándose una dosis inicial de 300-500 µg en bolo, seguido de 50-100 µg de levotiroxina al día por la misma vía hasta que el paciente pueda ingerir el medicamento⁶. En pacientes con hipotiroidismo grave se recomienda emplear altas dosis de corticoides desde el inicio para evitar el desencadenamiento de una crisis suprarrenal en los que pudieran padecer una insuficiencia suprarrenal coexistente⁶. En situaciones urgentes, como es este caso, es conveniente la determinación de TSH, T4L y cortisol plasmático e iniciar la administración de corticoides y levotiroxina hasta recibir la confirmación diagnóstica de laboratorio, pudiendo interrumpirse el uso de hidrocortisona si los valores de cortisol plasmático son superiores a 18 µg/dl⁷. Por otro lado, se ha descrito que en pacientes con hipotiroidismo e insuficiencia

adrenal la función tiroidea puede mejorar tras la administración de corticoides⁶.

La miastenia grave suele aparecer de forma tardía en los SPGA tipo II². En los pacientes con miastenia grave se detectan anticuerpos antirreceptor de acetilcolina producidos por células B del timo, pudiendo presentar también anticuerpos antimúsculo estriado, especialmente en aquellos casos con patología tímica asociada (75% de los pacientes con miastenia grave; 12% con timoma)⁸. En nuestra paciente, tras confirmarse el diagnóstico de miastenia grave no se realizó TC de tórax para investigar la presencia de timoma, ya que el equipo médico descartó desde el principio una posible intervención de cirugía torácica debido al elevado riesgo quirúrgico.

Por otro lado, es importante señalar que la miastenia grave debe considerarse como posibilidad diagnóstica ante la presencia de disfagia⁹ ya que, aunque generalmente la debilidad muscular comienza por la musculatura ocular, en ocasiones puede manifestarse como una alteración de la musculatura bulbar o, incluso, de los músculos de las extremidades o el tronco¹⁰. Generalmente, los músculos respiratorios se afectan en la enfermedad avanzada, produciendo la potencialmente letal crisis miasténica que puede ser desencadenada o agravada por la presencia de hipotiroidismo no tratado^{10,11}. El diagnóstico de miastenia grave se confirma por la inyección intravenosa de un inhibidor de acetylcolinesterasa: Tensilon® (cloruro de edrofonio)¹¹; en aproximadamente el 50% de los pacientes que sólo presentan síntomas oculares existen falsos negativos en la prueba, y puede ser difícil de interpretar en algunos casos. Por ello, suele ser necesario realizar otras pruebas de confirmación diagnóstica, como la determinación de anticuerpos antirreceptor de acetilcolina (presentes en el 80-90% de los casos) y electromiograma^{8,11}. En pacientes con inicio de la miastenia grave después de los 60 años, el tratamiento recomendado son anticolinesterásicos, seguidos, si es necesario, de glucocorticoides y/o otros inmunodepresores (azatioprina). La timectomía generalmente no se indica, salvo que exista un timoma¹²⁻¹⁴. El tratamiento con corticoides, además de inducir remisión en el 30% y mejoría en el 45% de los casos de miastenia grave, mejora el estado del hipotiroidismo asociado al SPGA tipo II¹⁵. De manera similar, algunos autores han observado la normalización de la función tiroidea tras la administración de inmunoglobulinas intravenosas, así como la disminución de la titulación de los anticuerpos antitiroglobulina, antimicrosomales, antiadrenales y antiovárico¹⁶. El pronóstico de la miastenia grave en ancianos es bueno, aunque la remisión completa es rara¹².

En los pacientes con SPGA puede detectarse al inicio del diagnóstico, la presencia de autoanticuerpos circulantes organoespecíficos antes de que la enfermedad se manifieste. El tiempo que transcurre hasta el desarrollo de la enfermedad, si es que llega a presentarse, y los posibles factores desencadenantes implica-

dos son muy variables y no del todo bien conocidos. Por este motivo, los pacientes deben ser revaluados periódicamente con objeto de detectar la aparición de nuevos autoanticuerpos o la presencia de indicios de manifestaciones clínicas o alteraciones hormonales características de estos síndromes. En este sentido, algunos autores recomiendan que cada 3-5 años los familiares de primer grado sean evaluados mediante la determinación de glucemia en ayunas, TSH, vitamina B₁₂ y, en caso de síntomas o signos sugestivos de insuficiencia adrenal, valores plasmáticos de cortisol¹⁷.

BIBLIOGRAFÍA

1. Obermayer-Straub P, Manns MP. Autoimmune polyglandular syndromes. *Bailliere's Clinical Gastroenterology* 1998;12:293-315.
2. Song YH, Li Y, MacLaren NK. Adrenal autoimmunity and the autoimmune polyglandular syndromes types I-III. En: Rose NR, Mackay IR, editors. *The autoimmune diseases*. 3th ed. San Diego: Academic Press, 1998; p. 725-36.
3. Betterle C, Greggio A, Volpatto M. Autoimmune polyglandular syndrome type 1. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1049-55.
4. Baker JR. Autoimmune endocrine disease. *JAMA* 1997;278: 1931-7.
5. Riley WJ. Autoimmune polyglandular syndromes. *Horm Res* 1992;38 (Suppl 2):9-15.
6. Jordan RM. Myxedema coma. Pathophysiology, therapy, and factors affecting prognosis. *Med Clin North Am* 1995;79:185-94.
7. F. Carral. Coma mixadematoso. En: García D, editor. *Manual de urgencias hospitalarias*. Cádiz: Ed. Egraf, S.A., 2000; p. 483-6.
8. Drachman DB. Myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1994;330: 1797-810.
9. Khalil S, Evers ML. Case report: autoimmune polyglandular syndrome. *New Jersey Medicine* 1995;92:671-4.
10. Bravo O, Foglia M, González X, Jiménez R, Girons J, Dicenta M. ORL manifestations of myasthenia gravis. *Acta Otorrinolaringologica Española* 2000;51:549-51.
11. Sharp HR, Degrip A, Mitchel DB, Heller A. Bulbar presentations of myasthenia gravis in the elderly patient. *J Laryngology Otology* 2001;115:1-3.
12. Evoli A, Batocchi AP, Minisci C, Di Schino C, Tonali P. Clinical characteristics and prognosis of myasthenia gravis in older people. *J Amer Geriat Soc* 2000;48:1442-8.
13. Lisak RP. Myasthenia gravis. Current treatment options in neurology 1999;1:239-50.
14. Palace J, Newson-Davis J, Lecky B. The Myasthenia gravis Study Group. A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. *Neurology* 1998;50:1778-83.
15. Lindberg LC, Andersen O, Lefvert AK. Treatment of myasthenia gravis with methylprednisolone pulse: A double blind study. *Acta Neurol Scand* 1998;97:370-3.
16. Antonelli A, Gambuzza C, Alberti B, Saracino A, Melosi A, Agostini S. Autoimmune polyendocrine syndrome. Treatment with intravenous immunoglobulins. *Clin Ter* 1992;141:43-8.
17. Eisenbarth GS, Verge CF. Immunoendocrinopathy syndromes. En: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, editors. *Williams Textbook of Endocrinology*. 9th ed. Philadelphia: WB Saunders Co., 1998; p. 1651-62.