

UN CASO POCO FRECUENTE DE SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOINMUNE DE TIPO 2 EN UN ANCIANO

ABRAR-AHMAD ZULFIQAR

Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques, Clinique Médicale B, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg y Equipe EA 3072 «Mitochondrie, Stress oxydant et Protection musculaire», Faculté de Médecine-Université de Strasbourg, Strasbourg, France

Dirección postal: Abrar-Ahmad Zulfiqar, Faculté de Médecine-Université de Strasbourg, 4 Rue Kirschleger, 67000 Strasbourg, France

E-mail: abzulfiqar@gmail.com

Recibido: 17-XII-2024

Aceptado: 21-III-2025

Resumen

El síndrome poliglandular autoinmune tipo 2 (SPA-2) es una entidad clínica poco frecuente y compleja, cuya etiología y evolución se conocen de manera limitada. Se presenta el caso de un varón de 78 años, seguido y tratado por enfermedad de Addison durante 45 años, en quien se detectó macrocitosis con una hemoglobina de 11.8 g/dL durante una evaluación rutinaria. La deficiencia inmunológica de vitamina B12 llevó al diagnóstico de enfermedad de Biermer, mientras que las evaluaciones inmunológicas tiroideas, diabéticas y hepáticas fueron negativas. Se instauró tratamiento con inyecciones periódicas de vitamina B12 y se ajustó la terapia de reemplazo hormonal (glucocorticoides y mineralocorticoides), lo que produjo una respuesta clínica favorable con normalización progresiva de la macrocitosis y los niveles de hemoglobina. El seguimiento a largo plazo confirmó la estabilidad clínica y el control efectivo de la evolución autoinmune. El SPA-2 se define como la coexistencia de la enfermedad de Addison autoinmune con enfermedades tiroideas autoinmunes (como la enfermedad de Graves o la tiroiditis de Hashimoto) y/o diabetes mellitus tipo 1, en ausencia de hipoparatiroidismo. Diversos factores genéticos y ambientales parecen contribuir a su desarrollo, aunque su etiología exacta permanece desconocida. Este caso clínico respalda la recomendación de realizar un cribado activo de trastornos autoinmunes en pacientes con enfermedad de Addison.

Palabras clave: enfermedad de Addison, enfermedad de Biermer, síndrome poliglandular autoinmune de tipo 2

Abstract

A rare case of autoimmune polyglandular syndrome type 2 in an elderly patient

Autoimmune polyglandular syndrome type 2 (APS-2) is a rare and complex clinical entity, whose etiology and evolution are not fully understood. We present the case of a 78-year-old male, followed and treated for Addison's disease for 45 years, in whom macrocytosis with a hemoglobin level of 11.8 g/dL was detected during a routine evaluation. The immunological vitamin B12 deficiency led to the diagnosis of Biermer's disease, while the thyroid, diabetic and liver immunological evaluations were negative. Treatment was started with periodic injections of vitamin B12 and hormone replacement therapy (glucocorticoids and mineralocorticoids) was adjusted, which produced a favorable clinical response with progressive normalization of macrocytosis and hemoglobin levels. Long-term follow-up confirmed clinical stability and effective control of the autoimmune evolution. APS-2 is defined as the coexistence of autoimmune Addison's disease with autoimmune thyroid diseases (such as Graves' disease or Hashimoto's thyroiditis) and/or type 1 diabetes mellitus, in the absence of hypoparathyroidism. Various genetic and environmental factors appear to contribute to its development, although its exact etiology remains unknown. This clinical case supports the recommendation of active screening for autoimmune disorders in patients with Addison's disease.

Key words: Addison's disease, Biermer's disease, autoimmune polyglandular syndrome type 2

El síndrome poliglandular autoinmune (SPA), también denominado síndrome polendocrino autoinmune, conlleva la disfunción de varias glándulas endocrinas, junto con diversas alteraciones no endocrinas, como trastornos neurológicos, dermatológicos, hematológicos, gastrointestinales y de otro tipo, todos ellos con una patogenia autoinmune común. El síndrome poliglandular autoinmune de tipo 2 (SPA-2) es una entidad clínica rara y compleja, y se sabe poco sobre su etiología y progresión. Presentamos un caso poco frecuente de un paciente con SPA-2.

Caso clínico

Un paciente varón de 78 años, con una historia clínica de enfermedad de Addison desde 1966, tratado con dos comprimidos de 10 mg de hidrocortisona por la mañana y un comprimido de 50 µg de fludrocortisona (FLUCORTAC) al día, acudió a un médico tratante para una primera consulta, debido a la jubilación de su médico tratante habitual. El examen clínico no reveló nada extraordinario. El nuevo médico tratante ordenó análisis de sangre rutinarios. Los resultados mostraron una anemia macrocítica de 11.8g/dL con un volumen sanguíneo medio de 105fl (valor normal (VN): 82-96fl). No había síndrome inflamatorio biológico ni alteraciones hidroelectrolíticas. Las pruebas de función hepática fueron ligeramente anormales, con citólisis hepática predominante para ASAT <2N. Las pruebas de función renal mostraron un aclaramiento de creatinina

de 52mL/min/1.73m². La prueba tiroidea fue normal. Al consultar los registros médicos del paciente el médico observó una macrocitosis conocida desde hacía aproximadamente un año y medio, sin anemia. Se prescribió entonces un análisis de sangre adicional. La anemia parecía ser normorregeneradora, sin deficiencia marcial, con electroforesis de proteínas séricas normal y sin signos de hemólisis. Sin embargo, se encontró una deficiencia significativa de vitamina B12 con un nivel inferior a 124 pg/mL (VN 191-663 pg/mL), pero ninguna deficiencia de vitamina B9. La cortisoluria de 24 horas era normal. Clínicamente, no se encontraron signos mucosos como glottitis de Hunter, signos digestivos ni signos neurológicos como parestesias, déficits sensoriales y/o motores. Debido a esta carencia de vitamina B12, confirmada por una segunda serie de análisis de sangre, un examen etiológico reveló anticuerpos anti-factor intrínseco positivos en 219 UI/mL (VN: < 1.52 UI/mL), gastrinemia elevada en 750 pg/mL (VN: 29.4-121 pg/mL) y anticuerpos anti-células parietales gástricas negativos. En resumen, el paciente

presentaba una deficiencia de vitamina B12 de origen inmunológico, relacionada con la probable presencia de la enfermedad de Biermer. Una fibroscopia esófago-gastrointestinal con biopsias, detectó gastritis fúndica crónica moderada con atrofia grave y metaplasia intestinal sin displasia, confirmando la enfermedad de Biermer. Estas biopsias no detectaron la presencia de *Helicobacter pylori*.

En conjunto, el paciente presentó una combinación de enfermedad de Addison y enfermedad de Biermer en el marco de una poliendocrinopatía autoinmune de tipo 2. Una prueba de diabetes autoinmune mostró un nivel de glucosa venosa normal de 1.04 g/L y una prueba autoinmune normal. Debido a una citólisis hepática leve, se realizó una prueba de hepatitis autoinmune, que fue negativa. También se realizó una prueba de tiroiditis autoinmune, que también fue negativa. Además, no se observó alopecia ni vitiligo (a menudo presentes en la poliendocrinopatía autoinmune de tipo 2). Desde el punto de vista terapéutico, la inmunodeficiencia de vitamina B12 se trató con vitamina B12 oral (1000 µg) en días alternos durante 10 días, seguida de una ingesta de por vida de vitamina B12 una vez al mes, por vía oral. Un análisis de los niveles de vitamina B12, realizado 3 meses después del diagnóstico, mostró una normalización de este nivel a 375 pg/mL.

Se obtuvo el consentimiento informado por escrito del paciente para la publicación de este artículo.

Discusión

El caso clínico descrito resalta la necesidad de un cribado activo, aunque esta hipótesis debe confirmarse con un mayor número de casos similares. La búsqueda de enfermedades autoinmunes tiroideas en este contexto parece razonable, dado que la poliglandulopatía autoinmune tipo 2 se asocia con frecuencia a estas afecciones.

Las manifestaciones clínicas inespecíficas y la naturaleza insidiosa de la enfermedad en los ancianos deberían incitar al clínico a realizar un cribado precoz. En un individuo con enfermedad de Addison debería realizarse sistemáticamente cada año una prueba de vitamina B12 y una evaluación de la función tiroidea, para una detección precoz, debido a la asociación frecuente y regular. El SPA-2 es un síndrome raro, genéticamente predispuesto, que implica múltiples afecciones autoinmunes, principalmente la enfermedad de Addison, la enfermedad tiroidea autoinmune y la diabetes de tipo 1. El recono-

cimiento precoz, el cribado adecuado y el tratamiento rápido de sus manifestaciones endocrinas y no endocrinas son fundamentales para mejorar la evolución de los pacientes. Se necesitan más estudios para dilucidar la etiología y la patogénesis de esta enfermedad, en particular la interacción entre la susceptibilidad genética y los desencadenantes ambientales.

La enfermedad de Addison puede formar parte de un amplio grupo de poli-endocrinopatías autoinmunes caracterizadas por la coexistencia de al menos dos déficits endocrinos relacionados con un mecanismo autoinmune, a veces con una enfermedad no endocrina asociada. Nuestro caso clínico describe una asociación de enfermedades autoinmunes con la enfermedad de Addison y la enfermedad de Biermer, que se enmarca dentro del SPA tipo 2, caracterizado por la asociación de una insuficiencia suprarrenal primaria con una enfermedad tiroidea que da lugar al síndrome de Schmidt, que también puede estar asociado con la diabetes de tipo 1 que conduce al síndrome de Carpenter (en adultos). Existen pocos datos epidemiológicos sobre SPA de tipo 2. Actualmente no se dispone de estudios sobre adultos mayores^{1,2}.

El SPA-2 es una entidad clínica rara y compleja, y se sabe poco sobre su etiología y evolución. Se define como la enfermedad de Addison autoinmune concomitante con enfermedades tiroideas autoinmunes, como la enfermedad de Graves y la tiroiditis de Hashimoto, y/o la diabetes mellitus tipo 1, en ausencia de hipoparatiroidismo^{3,4}.

La prevalencia del SPA-2 es de 1.4 a 4.5 por 100 000 y afecta más comúnmente a mujeres de mediana edad⁵. Varios factores genéticos y ambientales parecen estar asociados al desarrollo del SPA-2, pero se desconocen los mecanismos etiológicos⁵. Se ha informado de que el HLA es un factor genético importante para el SPA-2. Se ha informado que los alelos HLA-DR3/DR4 o su haplotipo son uno de los principales factores de riesgo del SPA-2 en Italia⁵. Este síndrome está asociado a los haplotipos HLA-DR3 y/o HLA-DR4. Es una enfermedad autosómica do-

minante que tiene muchas expresiones clínicas variables⁶.

Tiene una predisposición genética poligénica y suele manifestarse entre los 30 y los 40 años, con una proporción de 1:3 entre hombres y mujeres⁷. Los familiares de primer grado de pacientes con SPA-2 tienen un mayor riesgo de padecer enfermedades autoinmunes. Se describió por primera vez como síndrome de Schmidt en 1926⁸. Se asocia a haplotipos específicos HLA DR3 y DR4 y a los alelos HLA clase II DQ2 y DQ8, que también están estrechamente relacionados con la enfermedad celíaca⁷. Estos genes desempeñan un papel crucial en la presentación de autoantígenos a los linfocitos T, promoviendo así respuestas autoinmunes. La ruptura de la tolerancia inmunitaria parece explicar su aparición. Las anomalías en los genes HLA, combinadas con factores ambientales (como las infecciones víricas), desempeñan un papel en el desencadenamiento de respuestas autoinmunes dirigidas a los tejidos endocrinos⁹.

Distribución porcentual en SPA-2: enfermedad de Addison (100%), enfermedad tiroidea autoinmune (69-82%), diabetes mellitus tipo I (30-52%). El hipogonadismo se observó en el 4-9% de los casos. Las manifestaciones no endocrinas son esprúe celíaco, anemia perniciosa (4.5-11%), vitiligo (4.5-11%), alopecia (1-4%), miastenia gravis (<1%), hipofisitis (<1%)³. Otros trastornos neurológicos descritos son la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, el síndrome del hombre rígido, la ataxia cerebelosa y la enfermedad de Parkinson⁷.

Nuestra observación clínica sugiere prudencia y subraya la importancia de realizar una serie de casos o un estudio retrospectivo a gran escala para evaluar las asociaciones preferentes de la enfermedad de Addison dentro de la poliglandulopatía autoinmune tipo 2. En particular, la relación entre la enfermedad de Addison y la enfermedad de Biermer merece mayor investigación, ya que la literatura científica al respecto es limitada.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Cudini A, Nardella C, Bellacchio E, et al. Analysis of the AIRE gene promoter in patients affected by autoimmune polyendocrine syndromes. *Int J Mol Sci* 2024; 25:2656.
2. Maréchaud R. Autoimmune polyendocrinopathies. *Ann Endocrinol (Paris)* 2005; 66:77-9.
3. Kahaly GJ, Frommer L. Polyglandular autoimmune syndromes. *J Endocrinol Invest* 2018; 41:91-8.
4. Colantonio MA, Hartzell M, Shannon B, Iyer A. A silent cause of shock: autoimmune polyglandular syndromes. *Eur J Case Rep Intern Med* 2024; 11:004627.
5. 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. *Endocr Rev* 2002; 23:327-64.
6. Inaba H, Ariyasu H, Iwakura H, et al. Autoimmune polyglandular syndrome type 2 and autoimmune hepatitis with thymoma-associated myasthenia gravis: case report. *BMC Endocr Disord* 2020; 20:47.
7. Bapat P, Kushwaha S, Gupta C, Kirangowda R, Seth V. Autoimmune polyglandular syndrome type II presenting as subacute combined degeneration of spinal cord: a neuroendocrinology crossroad. *Rom J Intern Med* 2022; 60:123-6.
8. Schmidt MB. Eine biglandulare Erkrankung (Nebennieren und Schilddrüse) bei Morbus Addisonii. *Verh Dtsch Ges Pathol* 1926; 21: 212-22.
9. Husebye ES, Anderson MS, Kämpe O. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med* 2018; 378:1132-41.