

ARTÍCULO DE REVISIÓN

SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOINMUNE REVISIÓN DE UNA CONDICIÓN CLÍNICA SUBESTIMADA

Luis Andrés Dulcey S¹ , Juan Sebastián Theran L² , Raimondo Caltagirone³ 

¹ Universidad de los Andes Mérida Venezuela. Médico Internista. Docente Universidad Autónoma de Bucaramanga, Colombia. Dirección: Avenida Tulio Febres Hospital Universitario de los Andes, Departamento de Medicina Interna piso 2. Mérida, Venezuela

² Universidad Autónoma de Bucaramanga. Médico Epidemiólogo Residente de Medicina Familiar Universidad de Santander, Colombia. Dirección: Calle 70 N 55-210, Bucaramanga, Santander Colombia

³ Universidad de los Andes. Médico Internista. Docente Universidad de los Andes Mérida Venezuela. Dirección: Avenida Tulio Febres Hospital Universitario de los Andes, Departamento de Medicina Interna piso 2. Mérida, Venezuela

Correspondencia: luismedintcol@gmail.com

Recibido: 7 de julio de 2022 - Aprobado: 13 de agosto de 2022 - Publicado: 21 de marzo de 2023

RESUMEN

Objetivo: Revisión al respecto del síndrome poli glandular autoinmune desde el punto de vista epidemiológico y clínico terapéutico. **Materiales y Métodos:** Se realizó una búsqueda en la literatura científica durante los últimos 30 años sobre los términos Enfermedades Autoinmunes, Endocrinología, Genética, Asesoramiento Genético, síndrome poliglandular autoinmune a través de los motores de pubmed. Se seleccionaron las 55 referencias con mayor impacto en idioma inglés **Resultados:** Los síndromes autoinmunes poli glandulares son enfermedades multifactoriales con al menos dos endocrinopatías mediadas por autoinmunidad coexistentes. En la mayoría de las endocrinopatías el proceso autoinmune provoca una pérdida irreversible de la función glandular. El juvenil o tipo I se hereda de manera monogénica, mientras que ocurren varios polimorfismos de genes de susceptibilidad para los pacientes adultos. Ello es relevante para un diagnóstico oportuno en una etapa temprana

es la detección de autoinmunidad poli glandular en pacientes con enfermedad autoinmune monoglandular y/o familiares de primer grado de pacientes con síndrome poli glandular autoinmune. En adultos la forma más prevalente es la combinación de diabetes tipo 1 con enfermedad tiroidea autoinmune. **Conclusiones:** Se recomienda la detección temprana de auto anticuerpos específicos y disfunción latente específica de órganos para alertar a quienes manejan este tipo de pacientes así como el asesoramiento genético oportuno.

Palabras clave: Enfermedades Autoinmunes, Endocrinología, Genética, Asesoramiento Genético.

POLYGLANDULAR AUTOIMMUNE SYNDROME EPIDEMIOLOGICAL REVIEW OF AN UNDERESTIMATED CLINICAL CONDITION

ABSTRACT

Objective: Literature review about the autoimmune polyglandular syndrome from the epidemiological and clinical-therapeutic point of view. **Materials and Methods:** A scientific

Citación (Vancouver):

Dulcey S, L. A. , Theran , J. S. , & Caltagirone, R. (2023). SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOINMUNE REVISIÓN DE UNA CONDICIÓN CLÍNICA SUBESTIMADA. Revista Avances En Salud, 6(1), 2023. <https://doi.org/10.21897/25394622.3222>

literature searching was done from the last 30 years including the terms Autoimmune Diseases, Endocrinology, Genetics, Genetic Counseling, autoimmune polyglandular syndrome through the Pubmed database. 55 references in English of the greatest impact were selected. **Results:** Polyglandular autoimmune syndromes are multifactorial diseases with at least two coexisting autoimmune-mediated endocrinopathies. In most endocrinopathies, the autoimmune process causes an irreversible loss of glandular function. Juvenile or type I is monogenetically inherited, while in adult patients several susceptibility polymorphism genes occur. This is relevant for a timely diagnosis at early stages in the detection of polyglandular autoimmunity in patients with monoglandular autoimmune disease and/or patients with polyglandular autoimmune syndrome with first-degree relatives. In adults, the most prevalent form is the combination of type 1 diabetes with autoimmune thyroid disease. **Conclusions:** Early detection of specific autoantibodies and specific latent risk organ dysfunction is recommended to alert those who manage this type of patients, as well as an appropriate genetic counseling

Keywords: Autoimmune Diseases, Endocrinology, Genetics, Genetic Counseling.

INTRODUCCIÓN

Los síndromes autoinmunes poli glandulares (SPA) se definen por la coexistencia de al menos dos endocrinopatías autoinmunes [1, 2]. La agrupación específica de enfermedades autoinmunes monoglandulares depende de factores ambientales genéticos y no genéticos y difiere considerablemente en el momento de la presentación, lo que permite distinguir entre dos subtipos principales de SPA. El SPA juvenil tipo I muestra una herencia monogenética, mientras que múltiples genes contribuyen a la etiopatogenia del SPA adulto [3, 4]. Según las diversas combinaciones de endocrinopatías

autoinmunes, el SPA del adulto se subdivide en los tipos II-IV [5, 6]. Los pacientes con SPA tienen un alto riesgo de desarrollar enfermedades autoinmunes no glandulares [7].

En 1908 se describió por primera vez una coocurrencia desproporcionadamente alta de enfermedades glandulares y se definió como una entidad separada [8]. En 1978, el análisis genético y la definición de genes de susceptibilidad llevaron a la clasificación de SPA con diferentes subtipos, que se modificó varias veces en consideración de una comprensión cada vez más profunda de la patogénesis [9-11]. La clasificación actual distingue entre cuatro tipos de SPA.

El SPA tipo I, también conocido como poli endocrinopatía autoinmune, candidiasis y distrofia ectodérmica (APECED) o síndrome de candidiasis autoinmune por deficiencia endocrina múltiple, es una enfermedad rara caracterizada por la manifestación de endocrinopatías autoinmunes en una secuencia peculiar durante la infancia. En la mayoría de los niños afectados, la candidiasis muco cutánea crónica causada por *Candida albicans* se presenta antes de los 5 años y afecta hasta el 5% de la superficie corporal. Durante los años siguientes se manifiesta un hipoparatiroidismo primario como primer componente de enfermedad endocrina inducida por autoinmunidad. El fenotipo clínico es una hipocalcemia tetania en aproximadamente el 75%. El cuadro clínico completo del SPA tipo I suele presentarse antes de los 15 años con una insuficiencia suprarrenal primaria inducida por autoinmunidad (enfermedad de Addison, EA) como segunda endocrinopatía autoinmune.

Las formas subclínicas incompletas dificultan el diagnóstico oportuno y el tratamiento temprano. Existe un elevado número de casos no detectados, por lo que hasta un 15% de los niños con adrenalitis autoinmune pueden ser SPA tipo I positivos [12]. Además, se han

observado enfermedades autoinmunes no endocrinas como síndromes de malabsorción, hepatitis necrosante o carcinomatosis relacionada con candidiasis muco cutánea en pacientes con SPA tipo 1 [5, 13–15].

Las formas adultas de SPA muestran una gran heterogeneidad, difieren en prevalencia y antecedentes genéticos, así como en asociaciones de enfermedades y, por lo tanto, se subdividen en SPA tipos II-IV. El principal componente endocrino de SPA tipo II es enfermedad de Addison. En aproximadamente el 40-50% de los casos con EA, ocurren enfermedades endocrinas autoinmunes adicionales.

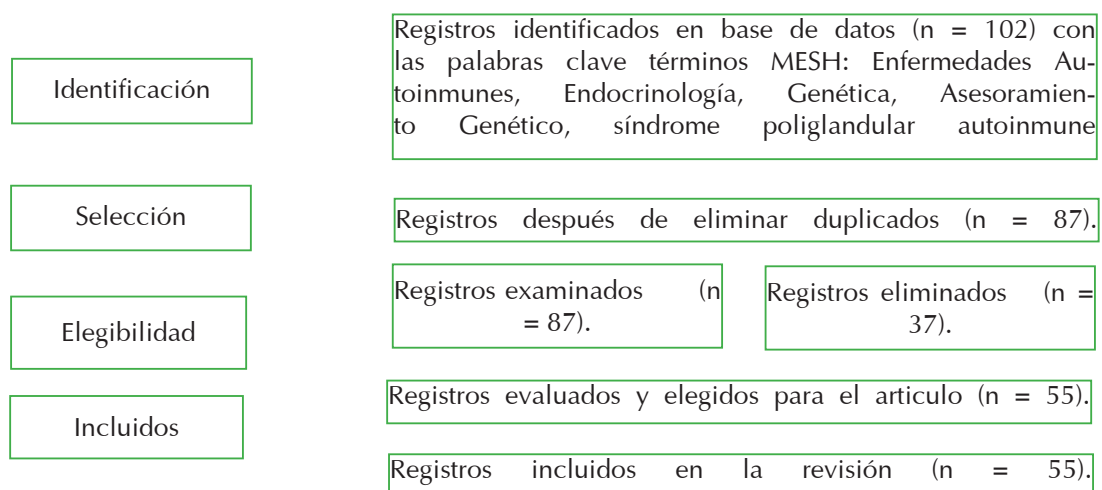
Hasta 1 año después del inicio de la EA, menos del 50% de esos pacientes solo se detectan debido a la amplia gama de síntomas inespecíficos y al largo intervalo de tiempo entre las ocurrencias de los diferentes componentes endocrinos [16]. Con una prevalencia relativa de aproximadamente el 40 %, el SPA tipo III es el subtipo más frecuente y abarca la diabetes tipo 1 (DT1) y una enfermedad tiroidea

autoinmune, la EAIT [1]. La DA (diabetes autoinmune) puede ocurrir con hipotiroidismo autoinmune inducido (generalmente causado por tiroiditis linfocítica crónica de Hashimoto) o hipertiroidismo (causado por enfermedad de Graves) que difieren en la presentación genética, serológica y clínica [17].

Adicionalmente las enfermedades autoinmunes glandulares son comunes en SPA III. En relación al SPA tipo IV este es muy heterogéneo e involucra una gran variedad de enfermedades autoinmunes glandulares que no se consideran dentro del SPA II-III. Al estar menos definido, a menudo se describe incorrectamente como una combinación de enfermedad autoinmune monoglandular con una enfermedad autoinmune no glandular. De hecho, el SPA tipo IV que incluye varias combinaciones de hipopituitarismo autoinmune, hipogonadismo hipergonadotrópico o hipoparatiroidismo con DT1, enfermedad tiroidea rara vez se describe en la literatura [18 19].

Existen otros síndromes poli endocrinos auto inmunitarios, como el síndrome de inmuno

Figura 1. Organigrama del proceso de selección de los artículos incluidos en la revisión



Fuente: Propia de los investigadores

desregulación, poli endocrinopatía, enteropatía ligada al cromosoma X (IPEX) o el síndrome de poli neuropatía, organomegalia, endocrinopatía y cambios cutáneos de proteínas monoclonales (POEMS), que son extremadamente raros y solo se mencionarán. En la presente revisión se valorarán los aspectos más relevantes clínico y terapéuticos sobre el síndrome poli glandular autoinmune.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en la literatura científica durante los últimos 30 años sobre los términos Enfermedades Autoinmunes,

Endocrinología, Genética, Asesoramiento Genético, síndrome poliglandular autoinmune a través de los motores de búsqueda de literatura científica usando términos MESH. Se encontraron 102 artículos, sin embargo se seleccionaron las 55 referencias con mayor impacto en idioma inglés donde se relatará la definición, epidemiología, características clínicas y manejo acorde de estas entidades las cuales debían haber sido publicadas en revista de alto impacto científico y indexadas.

RESULTADOS

A continuación se presentan en la Tabla 1, las características del síndrome poliglandular autoinmune

Tabla 1. Características del síndrome poliglandular autoinmune

Variable	SPA Juvenil	SPA del adulto
Epidemiología	La prevalencia de SPA I se estima en 1:100.000 que van desde 1:43.000 (Eslovenia) y 1:80.000 (Noruega) hasta 1:130.000 (Polonia/Irlanda). En poblaciones con diversidad genética bastante baja, se ha descrito una mayor prevalencia, por ejemplo, judíos iraníes (1:9.000), sardos (1:14.000) o finlandeses (1:25.000). La prevalencia de SPA I es menor en las poblaciones japonesas (1:10.000. 000) [20–23]. La relación mujer/hombre de SPA I es de 0,8 a 2,4, mostrando un ligero predominio femenino [7, 24, 25]. El pico de manifestación es en la infancia.	<p>Por el contrario, con una prevalencia de 1:20.000, la forma adulta de SPA es mucho más frecuente con una incidencia anual de 1 a 2:100.000. Además, se estima que la prevalencia de formas incompletas subclínicas es de 150:100.000. La proporción de género de PAS II-IV muestra un predominio femenino con un porcentaje femenino difieren en la presentación genética, serológica y clínica [17].</p> <p>Debido a su curso secuencial, la forma adulta de PAS generalmente se diagnostica después de los 20 años de edad con un pico de manifestación en la cuarta y quinta décadas dependiendo de la combinación de las diversas endocrinopatías autoinmunes [1, 26].</p> <p>En el caso de estas condiciones genéticas tanto en las formas juveniles y del adulto la gran variabilidad en cuanto a su prevalencia por regiones están derivadas de un alto grado de consanguinidad y a que en los países donde existen registros adecuados de esta se ha logrado caracterizar desde el punto de vista genético y epidemiológico principalmente en países desarrollados</p>

Variable	SPA Juvenil	SPA del adulto
Etiología	<p>El SPA I es una de las enfermedades autoinmunes monogénicas más raras. El defecto genético subyacente está en el gen del regulador autoinmune (AIRE) ubicado en el cromosoma 21q22.3. Se conocen más de 60 mutaciones diferentes que varían, en su frecuencia de aparición, según la región, el origen étnico y el acervo genético [27]. Las mutaciones más frecuentes de AIRE son R257X en el exón 6 y 67-979del13 pb en el exón 8 [20, 28].</p> <p>La proteína codificada es un factor transcripcional que se encuentra principalmente en las células epiteliales del timo medular donde la auto tolerancia central se proporciona a través de la selección negativa o positiva, respectivamente [29]. Al aumentar la cantidad de auto antígenos expresados y presentados en individuos sanos, el factor de transcripción protege contra las enfermedades autoinmunes al eliminar las células T autor reactivas. Por lo tanto, las mutaciones en el gen AIRE que conducen a proteínas disfuncionales son muy susceptibles a la autoinmunidad. Los pacientes con las mismas mutaciones pueden diferir en su fenotipo enfatizando el impacto del medio ambiente u otros genes de susceptibilidad como el antígeno leucocitario humano (HLA) clase I y II modificando el curso clínico de SPA I, es decir, HLA DQB1*0301 correlacionándose positivamente con SPA I de mayor severidad [30, 31].</p>	<p>El SPA del adulto muestra una etiología genética multifactorial. Con respecto a la herencia poligénica, los genes del cromosoma 6 juegan un papel predominante [1]. Al codificar el complejo principal de histocompatibilidad (HLA) para la presentación de antígenos propios y extraños, esos genes también tienen un gran impacto en la aparición de autoinmunidad en este contexto. Además, varios polimorfismos conllevan susceptibilidad a SPA. Los patrones inmunogénicos y epidemiológicos diferencian entre autoinmunidad monoglandular y poli glandular, así como entre los subgrupos de tipos de SPA en adultos [32]. Se han postulado otros factores de riesgo ambientales, es decir, consumo de nicotina, infecciones o influencia hormonal [33]</p> <p>En la mayoría de los componentes endocrinos del SPA, el proceso autoinmune provoca una pérdida irreversible y progresiva de la función como en la DT1, la HTA o la EA. Sin embargo, las agresiones autoinmunes crónicas también pueden modificar simultáneamente los procesos fisiológicos en el tejido afectado y, por lo tanto, conducir a una función orgánica específica alterada como se ve en pacientes con enfermedad de Graves. Las enfermedades autoinmunes no endocrinas, que con frecuencia acompañan al SPA, pueden mostrar un patrón de distribución sistémica con daño tisular variable e inespecífico. Cada una de esas formas de procesos autoinmunes depende principalmente del mecanismo patológico subyacente que condujo a la pérdida del auto tolerancia. El SPA muestra características ejemplares de autoinmunidad tanto celular como humoral. Si bien la respuesta inmunológica celular se analiza principalmente con fines académicos, los marcadores serológicos proporcionan una herramienta para la detección y el seguimiento, respectivamente.</p> <p>Si bien los anuncios alternativos se pueden considerar como mecanismos patogénicos generales de enfermedades autoinmunes (endocrinas), la activación de linfocitos policlonales juega un papel menor en la autoinmunidad específica de órganos [34-36]</p>

Variable	SPA Juvenil	SPA del adulto
Inmunogenética	<p>Los factores de riesgo genéticos del SPA adulto y su relevancia para la manifestación de la enfermedad y el curso de cada componente autoinmune siguen siendo materia de investigación actual. Se han informado varios polimorfismos como genes de susceptibilidad y se supone que otros factores genéticos están involucrados. Los genes que ya han sido identificados para conferir susceptibilidad abarcan varios alelos HLA de clase I y II que muestran una influencia concordante tanto en las autoinmunitopatías monoglandulares como poli glandulares, pero al mismo tiempo diferencian entre los tipos II y III de SPA [32, 33, 37].</p> <p>Además, los genes HLA en el cromosoma 6 tienen las mayores implicaciones. Los trastornos que definen SPA II se asocian con una mayor frecuencia del haplotipo HLA A1, B8, DR3, DQA1*0501, DQB1*0201 [38]. La EA, en particular, muestra una fuerte asociación con DR3 y DR4 con un riesgo relativo de 6,0, 4,6 y 26,5 para DR3, DR4 y DR3/4, respectivamente. Tanto como mono y como componente de SPA II, EA también se correlaciona con DQ2/DQ8 con DRB1*0404 [39, 40]. Por el contrario, en pacientes con SPA III, HLA-DRB1*03, *04, -DQA1*03 y -DQB1*02 están aumentados en comparación con pacientes con enfermedad autoinmune tiroidea aislada, lo que también permite distinguir entre hipertiroidismo y enfermedad de Graves como componentes de SPA III [33].</p> <p>Numerosos estudios de población indican que ambos haplotipos HLA DR3-DQB1*0201 y DR4-DQB1*0302 contribuyen a SPA III con DR3 confiriendo la susceptibilidad para DM1 en gran medida [38]. Sin embargo, los polimorfismos γ2221 Msp (C/T) y γ23 HphI (A/T) en el gen de la insulina se encuentran con frecuencia en la DM1 como enfermedad monoglandular pero no dentro del alcance de SPA [38].</p> <p>Además, los polimorfismos en el antígeno 4 asociado a los linfocitos T citotóxicos (CTLA-4), la proteína tirosina fosfatasa no receptora tipo 22 (PTPN22) y la caja de cabeza de horquilla P3 (FOXP3) se han identificado como factores de riesgo para SPA que enfatizan la relevancia de la sinapsis inmunológica [41]. Representa el concepto de interacciones moleculares que subyacen a la regulación de la respuesta inmunitaria entre las células presentadoras de antígenos y los receptores de células T, mientras que los diferentes alelos HLA de clase II varían en las afinidades subsiguientes de los receptores por péptidos como los autos antígenos, una alteración en la longitud de CTLA-4 conduce a una función inhibitoria alterada de la activación de las células T. De acuerdo con esto, la limitación de la respuesta inmunológica a los antígenos a través de la tirosina fosfatasa linfocítica codificada por PTPN22 y expresada en inmaduros así como en linfocitos B y T maduros se asocia con varios trastornos autoinmunes. FOXP3, por otro lado, regula la diferenciación de las células T reguladoras y, por lo tanto, podría promover el desarrollo de endocrinopatías autoinmunes (41).</p>	

Variable	SPA Juvenil	SPA del adulto
Fenotipos clínicos	<p>El SPA juvenil tipo I se caracteriza por la coexistencia de al menos dos de los tres componentes principales de la DA, hipoparatiroidismo primario y candidiasis. La mayoría de los pacientes sufren autoinmunopatías adicionales (no) glandulares.</p> <p>Aproximadamente el 70% de todos los pacientes con APECED tienen de tres a cinco enfermedades asociadas con SPA I [42]. Mientras que el hipoparatiroidismo primario se encuentra en alrededor del 75-90% y la DA en alrededor del 65-80%, la prevalencia de candidiasis mucocutánea crónica (transitoria) varía del 95-100% en pacientes finlandeses o sardos al 20% en judíos iraníes, todo ello derivado del alto grado de consanguinidad que presentan por el efecto fundador [43]. Se observan otras enfermedades ectodérmicas como alopecia, queratopatías, hiperplasia gingival, defectos del esmalte dental y distrofias ungueales [44]. Se informó que hasta el 24 % de los pacientes con SPA I padecían disfunción intestinal distinta de la colitis atrófica por gases o anemia perniciosa (p. ej., esteatorrea o estreñimiento) de etiología desconocida. Algunos pacientes también tienen insuficiencia pancreática endocrina y exocrina [13]. La hepatitis autoinmune a menudo se denomina componente raro de SPA I y se detecta en el 10-20% de la población finlandesa y en el 20-30% de la población de Cerdeña, respectivamente. Con un curso clínico que varía de asintomático a fulminante, la hepatitis autoinmune causó la muerte en el 25 % de los pacientes finlandeses con SPA I. Otras enfermedades autoinmunes glandulares, como la DT1 o la enfermedad autoinmune tiroidea, ocurren en alrededor del 10 al 20 %, mientras que el hipogonadismo se encuentra en el 15 al 30 %. De los pacientes masculinos y 60-65% de pacientes de género femeninos. El hipopituitarismo es un componente raro que se encuentra en menos del 5% de los casos.</p>	<p>El SPA del adulto no se asocia con alteración mucocutánea crónica, candidiasis, queratinopatías u otras distrofias y difiere en la prevalencia de los componentes glandulares por definición. En general, los pacientes con enfermedad autoinmune tiroidea (45-46) representan las endocrinopatías autoinmunes más frecuentes dentro del ámbito del SPA y están presentes en el 70-75% de los pacientes [15]. La enfermedad autoinmune tiroidea dentro del SPA puede ocurrir con o sin orbitopatía de Graves [45-47]. La segunda enfermedad autoinmune endocrina más prevalente en el tipo de SPA del adulto es la diabetes tipo 1 con una prevalencia del 50-60% [48]. La combinación de ambas enfermedades define SPA tipo III, mientras que la EA, esencial para diagnóstico de SPA II, ocurre en el 40-50% de todos los casos con SPA. En contraste con el SPA juvenil, el hipogonadismo primario se diagnostica en 4 a 11% y se encuentran tanto hipoparatiroidismo primario como hipopituitarismo sólo en el 1-5% de los pacientes con SPA del adulto [49]. El SPA del adulto se manifiesta secuencialmente con un gran intervalo de tiempo entre la aparición de la primera y la segunda enfermedad autoinmune glandular. Otras enfermedades autoinmunes no glandulares se manifiestan con el transcurso del tiempo y se observan en el 40-50% [50].</p>

Variable	SPA Juvenil	SPA del adulto
Inmunogenética	<p>El diagnóstico temprano del SPA I raro es difícil debido a su variabilidad clínica y las diferencias interindividuales en la presentación con aparición secuencial de enfermedades asociadas. Excepto por la detección de al menos dos de los tres componentes principales mencionados anteriormente, la manifestación de un componente principal en un hermano de un paciente diagnosticado con SPA tipo I también permite el diagnóstico. Se debe considerar SPA I en pacientes con candidiasis mucocutánea crónica, insuficiencia suprarrenal o hipoparatiroidismo en edad temprana combinados con al menos un componente menor como diarrea crónica/estreñimiento severo, queratitis/hipoplasia del esmalte, erupción periódica con fiebre, hepatitis autoinmune, vitiligo o alopecia [13].</p> <p>Es crucial para el diagnóstico de SPA II-IV en una etapa temprana es considerar la presencia de autoinmunidad poli glandular en pacientes con síndrome aún incompleto. Se deben realizar exámenes de detección y de seguimiento regulares para detectar insuficiencias endocrinas antes de que ocurran.</p> <p>Las complicaciones agudas potencialmente graves (p. ej., crisis de EA) o crónicas (p. ej., daños a largo plazo en la DT1). De hecho, la consideración de una mayor prevalencia de enfermedades autoinmunes no glandulares en pacientes con SPA puede ayudar a aprovechar la ventana de oportunidad terapéutica para el tratamiento temprano (por ejemplo, artritis reumatoide en pacientes con SPA que sufren problemas en las articulaciones).</p> <p>Además de los síntomas clínicos, las pruebas serológicas son indispensables para el cribado de pacientes con afectación poli glandular.</p> <p>Con respecto a SPA I, los anticuerpos contra el interferón- gamma muestran la prevalencia más alta (95-100%) con aparición temprana y se han propuesto para la confirmación del diagnóstico [13, 20]. La mayoría de los auto anticuerpos específicos de órganos pueden encontrarse tanto en SPA I como en la respectiva enfermedad autoinmune aislada. Además, la proteína 5 repetida rica en leucina NACHT (NALP 5) se correlaciona con el hipoparatiroidismo primario y la insuficiencia ovárica, los anticuerpos contra la triptófano hidroxilasa (TPH) se correlacionan con la malabsorción intestinal y la hepatitis autoinmune, así como los anticuerpos aromáticos l-aminoácido descarboxilasa (AADC) se correlacionan con la hepatitis autoinmune y el vitiligo se pueden encontrar en pacientes con SPA de tipo juvenil. Cada uno de estos anticuerpos mencionados anteriormente está presente en aproximadamente el 50 % de los pacientes con NALP5 que muestra alta especificidad pero baja sensibilidad y TPH/AADC que muestra alta sensibilidad pero baja a mediana especificidad. En contraste con el SPA del adulto con herencia poligénica dominante, los pacientes con alto riesgo de SPA I teóricamente pueden ser evaluados mediante pruebas genéticas del gen AIRE. Se han identificado otros auto anticuerpos específicos, por ejemplo, contra IL-22, IL-17F e IL-17A, que permiten distinguir enfermedades autoinmunes aisladas de las que ocurren en asociación con SPA I [50].</p> <p>Los pacientes con enfermedades autoinmunes monoglandulares deben someterse a exámenes clínicos y serológicos adicionales tanto para enfermedades autoinmunes glandulares como para enfermedades autoinmunes no endocrinas. Como ejemplo, la prueba de anticuerpos contra el receptor de TSH es útil para diagnosticar enfermedad autoinmune tiroidea y en particular, el hipertiroidismo autoinmune no tratado. Debido a la autoinmunidad familiar con enfermedades autoinmunes que se agrupan en familiares debido a un mecanismo patológico común, los familiares de primer grado y los miembros de familias múltiples (al menos dos miembros de la familia que padezcan una enfermedad autoinmune monoglandular) también deben someterse a exámenes de detección [50]. No existe tamización neonatal en el caso de SPA tipo I o en la vida adulta en ningún país del mundo en lo hasta ahora reportado en la literatura.</p>	

TERAPIA

El tratamiento de las enfermedades autoinmunes glandulares consiste principalmente en la sustitución de hormonas, la modificación de la función endocrina, la terapia sintomática y la prevención de posibles complicaciones. Dado que los mecanismos patogénicos autoinmunes causan candidiasis mucocutánea

crónica, los inmunomoduladores se han vuelto de interés en el tratamiento de SPA tipo I. La aplicación tópica y sistémica de medicamentos dermatológicos como tratamiento sintomático se combina con inmunosupresión ajustada a la enfermedad autoinmune expresada. En el caso de SPA I, las complicaciones potencialmente mortales más importantes ocurren durante la infancia.

Tabla 2. Terapia del síndrome poliglandular autoinmune

Fenotipo Clínico	SPA 1 Enfermedad de Addison Hipoparatiroidismo Candidiasis mucocutánea	SPA 2 Enfermedad de Addison Enfermedad tiroidea autoinmune Diabetes mellitus autoinmunitaria	SPA 3 Enfermedad tiroidea autoinmune asociada a otra enfermedad endocrina autoinmune (excluida insuficiencia adrenal, hipoparatiroidismo y candidiasis crónica)	SPA 4 Combinaciones no incluidas en grupos previos
Terapia específica	<p>Tratamiento de la enfermedad endocrinológica con terapia hormonal. La terapia azólica debe ser tópica para evitar riesgos asociados a estos fármacos de forma sistémica.</p> <p>Los regímenes inmunosupresores que incluyen tacrolimus y micofenolato mofetilo o metotrexato oral, sin embargo la evidencia científica es escasa [50].</p> <p>Terapia experimental con anticuerpos monoclonales anti-CD52 (Alemtuzumab) o anti-CD20 (rituximab) en formas resistentes de la enfermedad ha tenido evidencia, sin embargo se requieren mayores estudios.</p>	<p>Insulinoterapia ajustada para la diabetes mellitus.</p> <p>Glucocorticoides para enfermedad de Addison.</p> <p>Manejo de la enfermedad autoinmune tiroidea en base a la fase en la que se encuentra hipotiroidea o hipertiroidea con suplementación de levotiroxina. En caso de hipertiroidismo Metimazol o Propiltiouracilo.</p>	<p>Tratamiento de la enfermedad endocrinológica con terapia hormonal, terapia específica de las manifestaciones autoinmunes encontradas.</p> <p>La hepatitis autoinmune responde a esteroides y azatioprina en varios pacientes de acuerdo a la evidencia científica encontrada [31]</p>	<p>En base a los hallazgos encontrados.</p> <p>En el caso de disfunción gastrointestinal e insuficiencia pancreática exocrina estas mostraron remisión y mejoría parcial, respectivamente, en regímenes inmunosupresores que incluyen tacrolimus y micofenolato mofetilo o metotrexato oral, respectivamente[50].</p>

En pacientes con SPA del adulto, la terapia inmunomoduladora no tiene un papel central y se restringe a indicaciones especiales como la orbitopatía de Graves (47) o enfermedades autoinmunes no glandulares adicionales.

deben tenerse en cuenta los efectos secundarios graves y deben realizarse controles regulares a intervalos estrechos. En pacientes con SPA, se deben considerar las interacciones fisiológicas de las hormonas.

Con respecto a los fármacos inmunosupresores,

La levotiroxina, por ejemplo, aumenta el

metabolismo hepático del cortisol y podría conducir al fracaso agudo de la EA en pacientes con SPA tipo II. Además, la EA causa tanto una reducción del requerimiento de insulina como un aumento de TSH debido a la ausencia de inhibición de la secreción de TSH transmitida por glucocorticoides [1]. Debido a la complejidad de la terapia hormonal, es necesario instruir e informar a los pacientes sobre estas interacciones para evitar complicaciones al tomar el medicamento (p. ej., ingesta simultánea de levotiroxina y vitamina D/calcio) y/o efectos secundarios (ulceración gástrica durante la administración de esteroides).

CONCLUSIONES

El defecto genético subyacente del síndrome poli glandular autoinmune está en el gen del regulador autoinmune (AIRE) ubicado en el cromosoma 21q22.3, este es el principal mecanismo genético responsable de esta poli endocrinopatía. Se recomienda la detección temprana de auto anticuerpos específicos y disfunción latente específica de órganos para alertar a quienes manejan este tipo de pacientes así como el asesoramiento genético oportuno.

Desafortunadamente la falta de experticia por parte de los médicos de atención primaria, la no disponibilidad de los métodos diagnósticos en los niveles de complejidad más básicos así como la poca oportunidad de atención en algunos casos por personal de salud altamente entrenado en el diagnóstico de estas entidades genera un sub diagnóstico y un retraso en la oportuna identificación de este tipo de enfermedades con baja prevalencia están derivadas con el subdiagnóstico de este tipo de patologías derivadas del desconocimiento por parte del personal sanitario.

El abordaje de las mismas debe realizarse por parte de un equipo multidisciplinario con participación de Medicina Interna,

Endocrinología y Genética así como de nutrición, Medicina general para continuar el manejo y controles oportunos.

El diagnóstico precoz permitirá mejorar la supervivencia de estos pacientes. Lamentablemente el diagnóstico de estas patologías es complejo y a largo plazo la morbilidad y complicaciones muy elevadas.

RECOMENDACIONES

Consideramos pertinente tener los conocimientos necesarios sobre este tipo de entidades para así poder realizar el diagnóstico oportuno y el tratamiento más acorde a las entidades que involucren cada caso en particular.

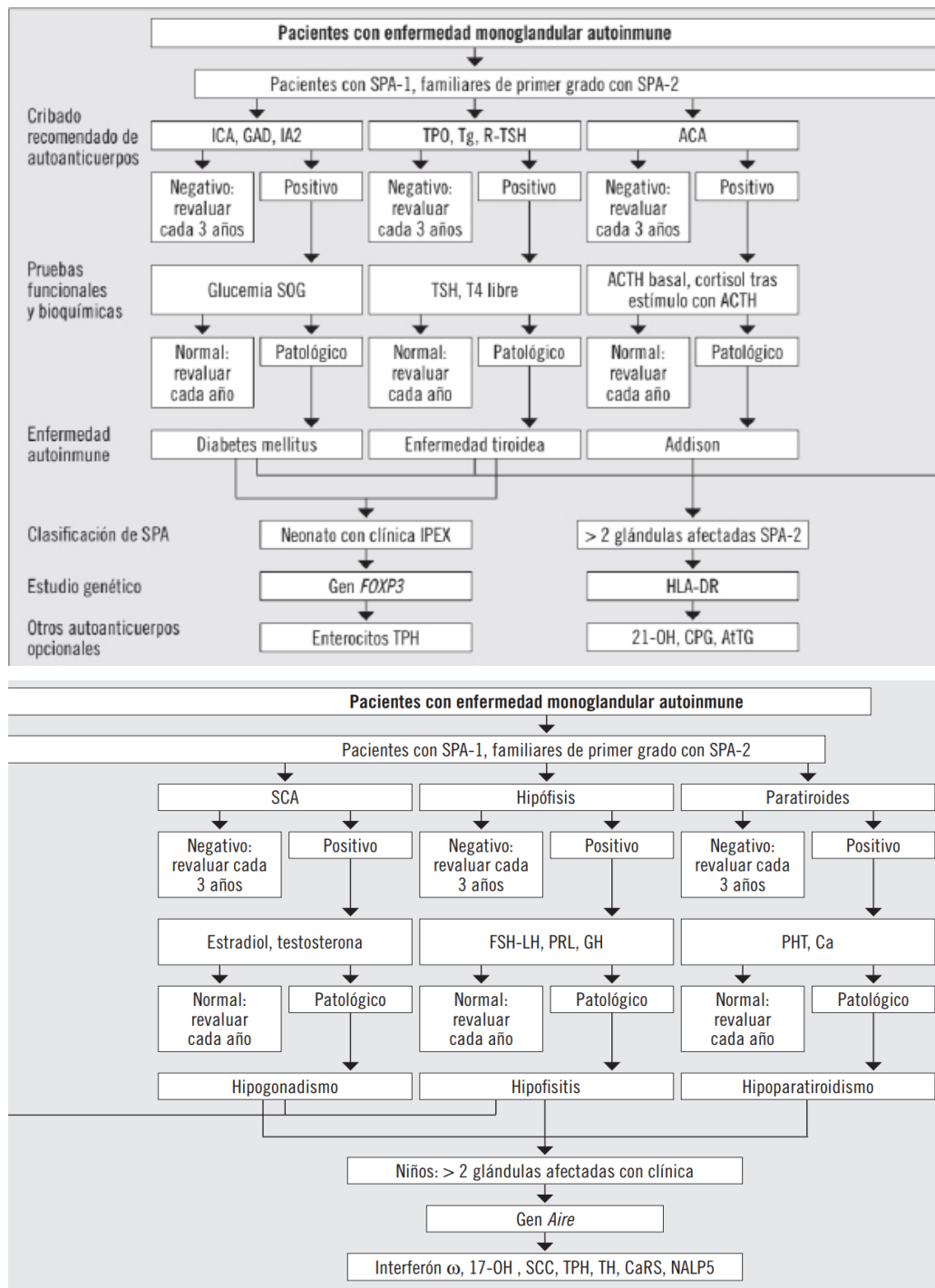
Lamentablemente no existen registros nacionales de seguimiento sobre estas entidades debiéndose alentar a los grupos de investigación nacional para poder así tener una mejor comprensión en nuestro entorno. Se recomienda implementar guías de manejo nacional y poder así caracterizar a estos grupos poblacionales en nuestro país Colombia.

En base a los hallazgos encontrados recomendamos el siguiente algoritmo diagnóstico tomado de (51-55) en el que se aborda el proceso diagnóstico del síndrome poliglandular autoinmune a ser tomado en cuenta al momento de sospechar cualquier forma de la enfermedad.

REFERENCIAS

1. Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2009;161(1):11–20. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1530/eje-09-0044>
2. Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med* [Internet]. 2004;350(20):2068–79. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra030158>

Imagen 1 y 2. Algoritmo diagnóstico en síndromes poliglandulares autoinmunes (SPA). ACA: anticitoplasma adrenal; ACTH: corticotropina; AtTG: anti-transglutaminasa tisular; CaRS: receptor sensible al calcio; CPG: célula parietal gástrica; FSH-LH: hormona foliculoestimulante-hormona luteinizante; GAD: descarboxilasa de ácido glutámico; IA2: anti-antígeno del insulinooma 2; ICA: anti-células de islotes pancreáticos; IPEX: síndrome de disfunción inmunitaria, poliendocrinopatía y enteropatía ligada al cromosoma X; OH: hidroxilasa; PTH: hormona paratiroidea; R-TSH: receptor de la tirotropina; SOG: sobrecarga oral de glucosa; Tg: tiroglobulina; TH: tirosina hidroxilasa; TPH: triptófano hidroxilasa; TPO: peroxidada tiroidea; TSH: tirotropina



Fuente: Sociedad Española de Inmunología & Grupo Español de Autoinmunidad. Algoritmo diagnóstico en síndromes poliglandulares autoinmunes (SPA). [Internet]. 2014 [citado 20 diciembre 2020]. Disponible en: <https://atlasautoinmunidad.org/wp-content/uploads/2018/06/Protocolos-de-Diagnóstico-Autoinmunidad-GEAI-1.pdf>

3. Cutolo M. Autoimmune polyendocrine syndromes. *Autoimmun Rev.* 2014 Feb;13(2):85-9. doi: 10.1016/j.autrev.2013.07.006.
4. Martínez López MM, González Casado I, Álvarez Doforno R, Delgado Cerviño E, Gracia Bouthelie R. Mutación del gen AIRE en el síndrome poliglandular tipo 1 [AIRE gene mutation in polyglandular syndrome type 1]. *An Pediatr (Barc).* 2006 Jun;64(6):583-7. Spanish. doi: 10.1157/13089925.
5. Hansen MP, Kahaly GJ. Autoimmune polyglandular syndromes. *Deutsche medizinische Wochenschrift [Internet].* 2013;138(7):327-318. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1327355>
6. Forster G, Krummenauer F, Kuhn I, Beyer J, Kahaly G (1999) Polyglandular autoimmune syndrome type II: epidemiology and forms of manifestation. *Dtsch Med Wochenschr* 124(49):1476-1481. doi:10.1055/s-2008-1035684
7. Hansen MP, Matheis N, Kahaly GJ. Type 1 diabetes and polyglandular autoimmune syndrome: A review. *World J Diabetes.* 2015 Feb 15;6(1):67-79. doi: 10.4239/wjd.v6.i1.67.
8. Kahaly GJ, Frommer L. Polyglandular autoimmune syndromes. *J Endocrinol Invest.* 2018 Jan;41(1):91-98. doi: 10.1007/s40618-017-0740-9.
9. Sperling MA, Angelousi A, Yau M. Autoimmune Polyglandular Syndromes. 2021 Apr 10. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, Dungan K, Hershman JM, Hofland J, Kalra S, Kaltsas G, Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrère B, Levy M, McGee EA, McLachlan R, Morley JE, New M, Purnell J, Sahay R, Singer F, Sperling MA, Stratakis CA, Trencle DL, Wilson DP, editors. *Endotext [Internet].* South Dartmouth (MA): MDTtext.com, Inc.; 2000-. PMID: 25905375.
10. Ruggeri RM, Giuffrida G, Campenni A. Autoimmune endocrine diseases. *Minerva Endocrinol.* 2018 Sep;43(3):305-322. doi: 10.23736/S0391-1977.17.02757-2.
11. Betterle C, Zanchetta R. The immunofluorescence techniques in the diagnosis of endocrine autoimmune diseases. *Auto Immun Highlights.* 2012 Jun 6;3(2):67-78. doi: 10.1007/s13317-012-0034-3.
12. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet.* 2003 May 31;361(9372):1881-93. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13492-7.
13. Husebye ES, Perheentupa J, Rautemaa R, Kämpe O. Clinical manifestations and management of patients with autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Intern Med.* 2009 May;265(5):514-29. doi: 10.1111/j.1365-2796.2009.02090.x.
14. Bensing S, Brandt L, Tabaroj F, Sjöberg O, Nilsson B, Ekblom A, Blomqvist P, Kämpe O. Increased death risk and altered cancer incidence pattern in patients with isolated or combined autoimmune primary adrenocortical insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008 Nov;69(5):697-704. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03340.x.
15. Dittmar M, Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes: immunogenetics and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Jul;88(7):2983-92. doi: 10.1210/jc.2002-021845.
16. Mourinho Bala N, Gonçalves RS, Serra Caetano J, Cardoso R, Dinis I, Mirante A. Autoimmune Primary Adrenal Insufficiency in Children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2022 Aug 25;14(3):308-312. doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2022.2021-11-9.
17. Horie I, Kawasaki E, Ando T, Kuwahara H, Abiru N, Usa T, Yamasaki H, Ejima E, Kawakami A. Clinical and

- genetic characteristics of autoimmune polyglandular syndrome type 3 variant in the Japanese population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Jun;97(6):E1043-50. doi: 10.1210/jc.2011-3109.
18. Yoshioka K, Ohsawa A, Yoshida T, Yokoh S. Insulin-dependent diabetes mellitus associated with Graves' disease and idiopathic hypoparathyroidism. *J Endocrinol Invest.* 1993 Sep;16(8):643-6. doi: 10.1007/BF03347687.
 19. Lupi I, Raffaelli V, Di Cianni G, Caturegli P, Manetti L, Ciccarone AM, et al. Pituitary autoimmunity in patients with diabetes mellitus and other endocrine disorders. *J Endocrinol Invest [Internet].* 2013;36(2):127-31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/BF03346747>
 20. Kisand K, Peterson P. Autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy. *J Clin Immunol.* 2015 Jul;35(5):463-78. doi: 10.1007/s10875-015-0176-y.
 21. Myhre AG, Halonen M, Eskelin P, Ekwall O, Hedstrand H, Rorsman F, et al. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 (APS I) in Norway. *Clin Endocrinol (Oxf) [Internet].* 2001;54(2):211-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2265.2001.01201.x>
 22. Sato K, Nakajima K, Imamura H, Deguchi T, Horinouchi S, Yamazaki K, Yamada E, Kanaji Y, Takano K. A novel missense mutation of AIRE gene in a patient with autoimmune polyendocrinopathy, candidiasis and ectodermal dystrophy (APECED), accompanied with progressive muscular atrophy: case report and review of the literature in Japan. *Endocr J.* 2002 Dec;49(6):625-33. doi: 10.1507/endocrj.49.625.
 23. Dominguez M, Crushell E, Ilmarinen T, McGovern E, Collins S, Chang B, Fleming P, Irvine AD, Brosnahan D, Ulmanen I, Murphy N, Costigan C. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in the Irish population. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006 Nov;19(11):1343-52. doi: 10.1515/jpem.2006.19.11.1343.
 24. 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 Jun;23(3):327-64. doi: 10.1210/edrv.23.3.0466.
 25. Betterle C, Lazzarotto F, Presotto F. Autoimmune polyglandular syndrome Type 2: the tip of an iceberg? *Clin Exp Immunol.* 2004 Aug;137(2):225-33. doi: 10.1111/j.1365-2249.2004.02561.x.
 26. Dittmar M, Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes: immunogenetics and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Jul;88(7):2983-92. doi: 10.1210/jc.2002-021845.
 27. Waterfield M, Anderson MS. Clues to immune tolerance: the monogenic autoimmune syndromes. *Ann N Y Acad Sci.* 2010 Dec;1214:138-55. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05818.x.
 28. Wolff AS, Erichsen MM, Meager A, Magitta NF, Myhre AG, Bollerslev J, Fougner KJ, Lima K, Knappskog PM, Husebye ES. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 in Norway: phenotypic variation, autoantibodies, and novel mutations in the autoimmune regulator gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Feb;92(2):595-603. doi: 10.1210/jc.2006-1873.
 29. Chan AY, Anderson MS. Central tolerance to self revealed by the autoimmune regulator. *Ann N Y Acad Sci.* 2015 Nov;1356(1):80-9. doi: 10.1111/nyas.12960.
 30. Halonen M, Eskelin P, Myhre AG,

- Perheentupa J, Husebye ES, Kämpe O, Rorsman F, Peltonen L, Ulmanen I, Partanen J. AIRE mutations and human leukocyte antigen genotypes as determinants of the autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy phenotype. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Jun;87(6):2568-74. doi: 10.1210/jcem.87.6.8564.
31. Meloni A, Willcox N, Meager A, Atzeni M, Wolff AS, Husebye ES, Furcas M, Rosatelli MC, Cao A, Congia M. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1: an extensive longitudinal study in Sardinian patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Apr;97(4):1114-24. doi: 10.1210/jc.2011-2461. Epub 2012 Feb 16. PMID: 22344197.
32. Barkia Beradhi S, Flesch BK, Hansen MP, Matheis N, Kahaly GJ. HLA Class II Differentiates Between Thyroid and Polyglandular Autoimmunity. *Horm Metab Res.* 2016 Apr;48(4):232-7. doi: 10.1055/s-0035-1559622.
33. Flesch BK, Matheis N, Alt T, Weinstock C, Bux J, Kahaly GJ. HLA class II haplotypes differentiate between the adult autoimmune polyglandular syndrome types II and III. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2014;99(1):E177-82. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2013-2852>
34. Bellone M (2001) Autoimmune disease: pathogenesis. In: eLS. Wiley. doi:10.1038/npg.els.0004000
35. Kang S-Y, Oh J-H, Song SK, Lee JS, Choi JC, Kang J-H. Both binding and blocking antibodies correlate with disease severity in myasthenia gravis. *Neurological Sciences.* 2015 May 12;36(7):1167-71.
36. Ortega SB, Noorbhai I, Poinatte K, Kong X, Anderson A, Monson NL, et al. Stroke induces a rapid adaptive autoimmune response to novel neuronal antigens. *Discov Med.* 2015;19(106):381-92.
37. Ramos-Lopez E, Lange B, Kahles H, Willenberg HS, Meyer G, Penna-Martinez M, et al. Insulin gene polymorphisms in type 1 diabetes, Addison's disease and the polyglandular autoimmune syndrome type II. *BMC Med Genet* [Internet]. 2008;9(1):65. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2350-9-65>
38. Huang W, Connor E, Rosa TD, Muir A, Schatz D, Silverstein J, et al. Although DR3-DQB1*0201 may be associated with multiple component diseases of the autoimmune polyglandular syndromes, the human leukocyte antigen DR4-DQB1*0302 haplotype is implicated only in beta-cell autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1996;81(7):2559-63. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1210/jcem.81.7.8675578>
39. Maclaren Nk, Riley Wj. Inherited Susceptibility to Autoimmune Addison's Disease Is Linked to Human Leukocyte Antigens-DR3 and/or DR4, except when Associated with Type I Autoimmune Polyglandular Syndrome*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1996 Mar;62(3):455-9.
40. Robles DT, Fain PR, Gottlieb PA, Eisenbarth GS. The genetics of autoimmune polyendocrine syndrome type II. *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet]. 2002;31(2):353-68, vi-vii. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0889-8529\(01\)00015-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0889-8529(01)00015-9)
41. Dittmar M, Kahaly GJ. Genetics of the Autoimmune Polyglandular Syndrome Type 3 Variant. *Thyroid.* 2010 Jul;20(7):737-43.
42. Bello MO, Garla VV. Polyglandular Autoimmune Syndrome Type I. 2021 Jul 21. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
43. Zlotogora J, Shapiro MS. Polyglandular

- autoimmune syndrome type I among Iranian Jews. *Journal of Medical Genetics*. 1992 Nov 1;29(11):824–6.
44. Ahonen P, Myllärniemi S, Sipilä I, Perheentupa J. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. *N Engl J Med* [Internet]. 1990;322(26):1829–36. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199006283222601>
45. Bartalena L, Chiovato L, Vitti P. Management of hyperthyroidism due to Graves' disease: frequently asked questions and answers (if any). *Journal of Endocrinological Investigation*. 2016 Jun 18;39(10):1105–14.
46. Bartalena L, Masiello E, Magri F, Veronesi G, Bianconi E, Zerbini F, et al. The phenotype of newly diagnosed Graves' disease in Italy in recent years is milder than in the past: results of a large observational longitudinal study. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2016 Jul 27;39(12):1445–51.
47. Bartalena L, Veronesi G, Krassas GE, Wiersinga WM, Marcocci C, Marinò M, et al. Does early response to intravenous glucocorticoids predict the final outcome in patients with moderate-to-severe and active Graves' orbitopathy? *Journal of Endocrinological Investigation*. 2017 Feb 7;40(5):547–53.
48. Eenkhoorn V, Van den Driessche A, Van Gaal L, Desager K, De Block C. Diabetic keto-acidosis as a presentation of cystic fibrosis-related diabetes: a case report. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2011 Mar;25(2):137–41.
49. Iwashita A, Kobayashi I, Inukai T, Takahashi M, Ishii A, Ohshima K, et al. Influence of Thyrotropin-releasing Hormone on Autonomic Nervous System Determined by the Variations in R-R Interval on Electrocardiogram. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2009 Jul 16;96(04):121–4.
50. Wallaschofski H, Meyer A, Tuschy U, Lohmann T. HLA-DQA1*0301-associated susceptibility for autoimmune polyglandular syndrome type II and III. *Horm Metab Res* [Internet]. 2003;35(2):120–4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1055/s-2003-39059>.
51. Bensing S, Fetissov SO, Mulder J, Perheentupa J, Gustafsson J, Husebye ES, et al. Pituitary autoantibodies in autoimmune polyendocrine syndrome type 1. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007; 104 : 949 - 54 .
52. 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.
53. Dittmar M, Kahaly GJ. Polyglandular Autoimmune syndromes: immunogenetics and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88 : 2983 - 92.
54. Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes. *Eur J Endocrinol*. 2009; 161 : 11 - 20 .
55. Meloni A, Fucas M, Cetani F, Marcocci C, Falorni A, Perniola R, et al. Autoantibodies against type I interferons as an additional diagnostic criterion for autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93 : 4389 - 97