

## Síndrome poliglandular autoinmunitario tipo II como causa inusual de choque distributivo

### Autoimmune polyglandular syndrome type II as an unusual cause of distributive shock.

Juan Eduardo Abad Olmedo,<sup>1</sup> Elvira Graciela Alexanderson Rosas<sup>2</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** El síndrome poliglandular autoinmunitario tipo 2 es raro; se caracteriza por al menos dos fallas glandulares inducidas por autoinmunidad en la que siempre se incluye a la enfermedad de Addison, diabetes mellitus tipo 1 o enfermedades tiroideas autoinmunitarias.

**CASO CLÍNICO:** Paciente femenina de 38 años, con antecedentes de diabetes mellitus tipo 1 que ingresó por el servicio de Medicina Interna con diagnóstico de “choque séptico de origen urinario”, sin elevación de reactantes de fase aguda o datos de respuesta inflamatoria sistémica, con síntomas gastrointestinales, lesiones hipercrómicas en mucosas, alteración electrolítica: sodio 119.13 mEq/L, potasio 6.1 mEq/L, cortisol de 1.63 µg/dL y títulos de antitiroperoxidasa mayores de 2000 ng/dL. Por lo anterior, se estableció el diagnóstico de síndrome poliglandular autoinmunitario tipo II.

**CONCLUSIONES:** El síndrome poliglandular autoinmunitario debe considerarse en todos los pacientes con enfermedad glandular primaria, como en este caso, con el fin de establecer el diagnóstico, tratamiento y seguimiento oportunos de esta enfermedad para evitar complicaciones mortales, como las crisis adrenales, coexistentes en la paciente del caso.

**PALABRAS CLAVE:** Síndrome poliglandular autoinmunitario tipo II; diabetes mellitus tipo 1; enfermedades tiroideas; enfermedad de Addison.

#### Abstract

**BACKGROUND:** Type 2 polyglandular autoimmune syndrome is a rare condition characterized by at least two glandular failures induced by autoimmunity, which always includes Addison's disease, plus type 1 diabetes mellitus and/or autoimmune thyroid diseases.

**CLINICAL CASE:** A 38-year-old female patient with a history of type 1 diabetes mellitus who was admitted to Internal medicine service with a diagnosis of “septic shock of urinary origin”, without elevation of acute phase reactants or data of systemic inflammatory response, with gastrointestinal symptoms, plus hyperchromic lesions in mucosa, electrolyte disturbance sodium 119.13 mEq/L, potassium 6.1 mEq/L, cortisol levels 1.63 µg/dL and antithyroperoxidase titers greater than 2000 ng/dL, leading to a diagnosis of autoimmune polyglandular syndrome type II.

**CONCLUSIONS:** Autoimmune polyglandular syndrome should be considered in all patients with primary glandular disease, as in this case, with the purpose of perform a timely diagnosis, treatment, and follow-up of this affection to avoid fatal complications such as adrenal crises, present in this case.

**KEYWORDS:** Autoimmune polyglandular syndrome type II; Type 1 diabetes mellitus; Thyroid diseases; Addison disease.

<sup>1</sup> Residente de cuarto año de Medicina Interna.

<sup>2</sup> Médica de base adscrita al servicio de Medicina Interna.  
Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México.

**Recibido:** julio 2022

**Aceptado:** marzo 2023

#### Correspondencia

Juan Eduardo Abad Olmedo  
juanabad\_@hotmail.com

**Este artículo debe citarse como:**  
Abad-Olmedo JE, Alexanderson-Rosas EG. Síndrome poliglandular autoinmunitario tipo II como causa inusual de choque distributivo. Med Int Méx 2024; 40 (2): 152-158.

## ANTECEDENTES

El síndrome poliglandular autoinmunitario tipo II se caracteriza por enfermedad de Addison más enfermedad tiroidea autoinmunitaria (tiroiditis de Basedow o Hashimoto), diabetes mellitus tipo 1 o ambas; la asociación entre dos de sus componentes fue descrita en 1926 por Schmidt; este síndrome se incluye entre las enfermedades catalogadas como huérfanas o raras, con una incidencia aún menor cuando coexisten los tres componentes de este síndrome; es más prevalente en mujeres entre la tercera y sexta décadas de la vida.<sup>1-4</sup>

Se comunica este caso debido a lo inusual que es la existencia de la tríada autoinmunitaria al momento del diagnóstico.

## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 38 años, residente de la Ciudad de México, con antecedentes familiares de diabetes mellitus y enfermedad tiroidea no especificada; diagnóstico de diabetes mellitus desde los 6 años en tratamiento con insulina glargina 19 UI e insulina lispro 3-3-1. Acudió a consulta por padecer un cuadro de 10 días con deposiciones diarreicas, 5 por día, sin características inflamatorias; asociado con náuseas y vómito, 6 por día sin predominio de horario ni relación con alimentos, por lo que acudió al centro de salud, donde se sospechó gastroenteritis y se inició tratamiento con ceftriaxona 1 g cada 24 horas durante 4 días; ante el aumento de los síntomas acudió a una unidad hospitalaria, donde fue valorada en el servicio de urgencias en dos ocasiones y referida a su domicilio, con diagnóstico de infección de vías urinarias sin especificar tratamiento. La paciente continuó con un cuadro clínico de similares características hasta que horas previas al ingreso se agregó dolor abdominal tipo cólico generalizado de intensidad 4-7/10 sin atenuantes o exacerbantes, por lo

que acudió a valoración por urgencias donde se encontró hipotensa. Durante su hospitalización se le administró reanimación hídrica, sin respuesta; enseguida se le indicaron norepinefrina a dosis de 0.14 µg/kg/min e ingresó al servicio de Medicina Interna con diagnóstico de choque séptico de origen urinario; siguió con náuseas sin vómito o diarrea. Al examen físico tenía presión arterial de 90/70 mmHg pese al apoyo vasopresor, frecuencia respiratoria de 18 respiraciones por minuto, frecuencia cardíaca 80 latidos por minuto, temperatura 37.5 °C; se detectó hiperpigmentación gingival, en los codos y las manos (palmas y dorso); el cuello y el tórax sin hallazgos patológicos, abdomen plano, blando, depresible no doloroso y con ruidos hidroaéreos. **Figuras 1 y 2 y Cuadro 1**

## Diagnóstico

Con los hallazgos clínicos y de gabinete (ausencia de clínica urinaria, respiratoria o fiebre, síntomas gastrointestinales casi remitidos, manchas hipercrómicas en la piel y las mucosas, marcadores inflamatorios negativos, hiperpotasemia con hiponatremia, requerimiento vasopresor para presiones arteriales medias perfusorias) se planteó el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal. El cortisol sérico a las 8 am tuvo un valor de 1.63 µg/dL, con lo que se diagnosticó insuficiencia suprarrenal; ante la coexistencia de 2 enfermedades glandulares primarias se orientó al diagnóstico de síndrome poliglandular autoinmunitario tipo II; las concentraciones de ACTH fueron de 25.9 pg/mL (límite alta) para referencia, perfil tiroideo con valores normales (TSH 0.98, triyodotironina total 0.82 ng/ml, tetrayodotironina total 8.39 µg/dL, triyodotironina libre 3.05 pg/mL, tetrayodotironina libre 0.96 ng/dL y antitiroperoxidasa con resultado mayor a 2000 UI/mL), concentraciones de 17-hidroxiprogesterona 3.02 nmol/L; la tomografía de abdomen contrastada reveló datos de adrenalitis autoinmunitaria. **Figura 3**



**Figura 1.** Hiperpigmentación de la piel.



**Figura 2.** Hiperpigmentación de las encías.

### Tratamiento

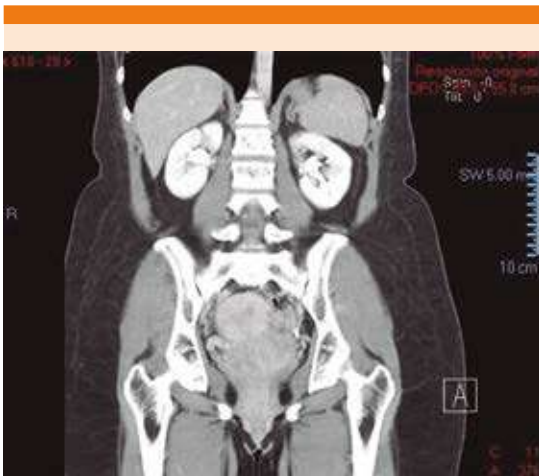
Al establecer el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal se inició la administración de corticosteroide a dosis de estrés y posteriormente a dosis de mantenimiento; al no contar con hidrocortisona oral se administró prednisona oral 5 mg a las 8 am y fludrocortisona 0.1 mg cada 24 horas, con lo que se logró la mejoría de las cifras tensionales, además de mantener concentraciones de electrolitos séricos en rangos normales; se ajustó el esquema de insulina basal a bolos con dosis de insulina glargina de 300 U calculada a 0.33 UI/kg al día, asociada con insulina rápida lispro 4 UI antes del desayuno y la comida y 2 UI antes de la cena, alcanzando metas de glucometrías. Al lograr el control metabólico, la paciente fue egresada por mejoría.

### DISCUSIÓN

Este caso ejemplifica la importancia de la integración clínica y paraclínica al momento de diagnosticar y tratar a un paciente. El antecedente de una enfermedad glandular primaria debe alertar acerca de la posibilidad de un segundo proceso glandular o, incluso, enfermedad inducida por autoinmunidad en órganos no glandulares.<sup>5</sup>

**Cuadro 1.** Hallazgos de laboratorio

Estudios de laboratorio		Valor de referencia
<b>Biometría</b>		
Leucocitos	7900	4500-10,000
Neutrófilos	4300	3000-7000
Linfocitos	2900	1000-3000
Hemoglobina (g/dL)	16.5	12-16l
Hematocrito (%)	47.6	37-47
Plaquetas	255,000	150,000-450,000
<b>Química sanguínea</b>		
VSG (mm/h)	5	0-20
Procalcitonina (ng/mL)	0.14	< 0.5
Proteína C reactiva (mg/dL)	2.92	0-8
Fósforo (mg/dL)	3.4	2.5-4.5
Cloro (mEq/L)	101	98-107
Sodio (mEq/L)	119.13	136-145
Potasio (mEq/L)	6.1	3.5-5.1
Calcio (mg/dL)	10.12	8.8-10.6
Magnesio (mg/dL)	1.6	1.9-2.5
Deshidrogenasa láctica (U/L)	172	140-271
Albúmina (g/dL)	4.54	3.5-5.2
Proteínas totales (g/dL)	7.6	6.6-8.3
Globulinas (g/dL)	3	
Urea (mg/dL)	75.9	17-43
Creatinina (mg/dL)	1.1	0.66-1.09
Ácido úrico	4.0	2.6-6
Glucosa (mg/dL)	90	74-106
<b>Examen general de orina</b>		
pH	5.5	5.5-6.5
Esterasa leucocitaria	Negativo	Negativo
Nitritos	Negativo	Negativo
Proteínas	30 mg/dL	Negativo
Células epiteliales	Escasas	Escasas
Leucocitos	4 por campo	0-5 por campo
Bacterias	Moderadas	
Urocultivo	Negativo	
<b>Gasometría venosa</b>		
pH	7.42	7.32-7.42
PvCO <sub>2</sub> (mmHg)	37.1	41-51
PvO <sub>2</sub> (mmHg)	18.4	25.4-45.8
HCO <sub>3</sub> (mmol/L)	22.4	24-28
Hb (g/dL)	17.4	12.1-15.0
Lactato (mmol/L)	2.07	0.5-2.22



**Figura 3.** Tomografía de abdomen.

El caso expuesto es de una mujer con antecedente de diabetes mellitus tipo 1 con síntomas gastrointestinales, en quien se evidenció hiperpigmentación de la piel y las mucosas con presión arterial por debajo de la media sin datos clínicos o bioquímicos de un sitio infeccioso, que cursó con hiperpotasemia, hiponatremia, hallazgos sugerentes de crisis adrenal y cortisol sérico matutino por debajo del rango.<sup>6,7</sup> Ante la coexistencia de dos enfermedades glandulares primarias y teniendo como componente la enfermedad de Addison se estableció como diagnóstico principal síndrome poliglandular autoinmunitario tipo II.<sup>3</sup>

Los síndromes poliglandulares autoinmunitarios se definen por la existencia de al menos dos fallas endocrinas inducidas por autoinmunidad,<sup>8</sup> que pueden estar asociadas con otros padecimientos de autoinmunidad no glandulares: miastenia gravis, enfermedad celiaca, anemia perniciosa, vitíligo y alopecia.<sup>5,8</sup> La primera vez que se describió una asociación entre la insuficiencia multiglandular fue en 1926 por Schmidt, quien informó la asociación de hipotiroidismo e insuficiencia suprarrenal con infiltración linfocítica

en ambas glándulas;<sup>2</sup> con el transcurso de los años se describieron más asociaciones entre diversas enfermedades: candidiasis mucocutánea e hipoparatiroidismo, entre otras. Pero en 1981 Neufeld y Blizzard realizaron la clasificación inicial de los síndromes poliglandulares autoinmunitarios en tipo 1 y tipo 2, que ha tenido actualizaciones llegando a la clasificación actual que distingue entre 4 tipos de síndromes poliglandulares autoinmunitarios:<sup>1,5</sup> el tipo 1 o juvenil muestra al menos dos de las siguientes: candidiasis crónica, hipoparatiroidismo crónico, enfermedad de Addison, con incidencia de 1:100,000, carga monogénica y diferentes dianas terapéuticas.<sup>2,4,5</sup>

Los síndromes poliglandulares autoinmunitarios del adulto se subdividen en II, III y IV; el tipo II se caracteriza por la enfermedad de Addison más enfermedades tiroideas autoinmunitarias (tiroiditis de Basedow o Hashimoto), diabetes mellitus tipo 1 o ambas; el tipo III incluye enfermedades autoinmunitarias tiroideas más otras enfermedades autoinmunitarias (con exclusión del trastorno autoinmunitario resultante de la destrucción de las células productoras de hormonas de la corteza suprarrenal, hipoparatiroidismo, candidiasis crónica); en el tipo IV se incluyen los casos que no encasillan en las previas.<sup>4,9</sup>

El síndrome poliglandular autoinmunitario tipo II representa una enfermedad rara con incidencia variable entre 1 y 4 por cada 100,000 habitantes; tiene mayor incidencia en ciertos grupos poblacionales, como judíos iraníes,<sup>5</sup> sin contar con datos exactos en población mexicana. Esta enfermedad es más frecuente en mujeres con relación de 3 a 1, con su pico de incidencia entre 20 y 60 años, sobre todo de 30 a 40, como en la paciente del caso.<sup>8</sup>

Los síntomas relacionados con la disfunción glandular pueden ser súbitos o aparecer uno a uno con un periodo variable de varios años hasta su aparición, que es lo más frecuente.<sup>5,10</sup>

En un estudio alemán efectuado con pacientes con momoglandulopatía autoinmunitaria, de 15,000 sujetos estudiados, 151 tuvieron síndromes poliglandulares autoinmunitarios del adulto, de éstos el 61% tenían diabetes mellitus tipo 1, el 33% enfermedad de Graves, el 32.5% tiroiditis autoinmunitaria y un 18.5% enfermedad de Addison.<sup>8,11</sup> Otros estudios de síndromes poliglandulares autoinmunitarios II mostraron que en el 50% de los casos la enfermedad de Addison formaba parte de la manifestación inicial y, de éstos, un 32% tenía concomitantemente otra endocrinopatía. La relevancia del caso comunicado radica en la baja prevalencia de la manifestación de las 3 endocrinopatías al momento del diagnóstico, lo que se encuentra en un 7.5 al 11.3%.<sup>12-15</sup>

El síndrome poliglandular autoinmunitario tipo II (SPAGA-II) es un síndrome genéticamente complejo, con un patrón de herencia autosómica dominante asociado con la alteración de dos genes: el antígeno leucocitario humano (HLA) en el cromosoma 6 y el gen del antígeno del linfocito T citotóxico (CTLA-4) en el cromosoma 2 (ubicación: 2q33), de éstos el HLA parece tener el efecto genético más fuerte, los alotipos HLA A1, B8, DR3, DQA1\*0501, DQB1\*0201 muestran una relación estrecha con la existencia de los componentes del SPA II.<sup>11</sup>

La fisiopatología del síndrome poliglandular autoinmunitario está basada en la autoagresión por disregulación entre las células presentadoras de antígeno, que exponen moléculas de antígeno de órganos no linfoides que generan una activación de células T auxiliares de antígeno, con respuesta inmunitaria y, por tanto, disminución de las células T CD4+ CD25+ con potentes propiedades reguladoras (inhibitorias). La teoría más aceptada es la del mimetismo molecular entre un antígeno ambiental, como virus, y un antígeno del huésped que da una reacción cruzada que afecta a los órganos del huésped y genera dos fases: una preclínica, con producción de anti-

cuerpos específicos de órganos y destrucción progresiva de tejidos endocrinos mediada por el sistema inmunitario, y una clínica, caracterizada por infiltración inflamatoria crónica de linfocitos que genera una destrucción glandular importante que lleva a la insuficiencia secretora.<sup>5,8,11</sup>

El diagnóstico temprano es primordial para evitar complicaciones potencialmente mortales, por lo que los pacientes con enfermedad autoinmunitaria monoglandular deben evaluarse serológicamente con autoanticuerpos para SPA-II, como: 21-OH, 17 $\alpha$ -OH, AA, TPO, Tg, receptor TSH, GAD65, IA-2, AAI, ICA, cada 2 a 3 años hasta la edad de 75 años; el más prevalente es el antitiroperoxidasa con 77%.<sup>8,16</sup>

El tratamiento del PAS II consiste en el reemplazo hormonal, pero debe tenerse en cuenta que una afección glandular puede modificar el tratamiento prescrito para tratar otra; por ejemplo, la enfermedad de Addison podría ocasionar episodios de hipoglucemia y disminuir los requerimientos de insulina en diabetes mellitus tipo 1, el reemplazo de levotiroxina sin el reemplazo simultáneo de esteroides suprarrenales en un paciente hipotiroideo con enfermedad de Addison puede precipitar una crisis suprarrenal.<sup>8</sup>

## CONCLUSIONES

El síndrome poliglandular autoinmunitario debe considerarse en todos los pacientes con enfermedad glandular primaria, como en este caso, con el fin de establecer el diagnóstico, tratamiento y seguimiento oportunos de esta enfermedad para evitar complicaciones mortales, como las crisis adrenales, como en la paciente del caso.

## REFERENCIAS

1. Ulises N. Síndrome poliglandular autoimmune. Rev Med Hosp Gen Méx 2013; 76 (3): 143-152.
2. Husebye E., Anderson M., Kämpe O, Autoimmune polyendocrine syndromes, N Engl J Med 2018; 378: 1132-41. DOI: 10.1056/NEJMra1713301.

3. Lara F, George J. Autoimmune polyendocrinopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104 (10): 4769-4782. doi: 10.1210/jc.2019-00602.
4. Arya K, Kumar J, Unnikrishnan D, Raj R. Case of autoimmune polyglandular syndrome type 2: how we uncovered the diagnosis. *BMJ Case Rep* 2019; 12: e227187. doi:10.1136/bcr-2018-227187.
5. Kahaly G, Frommer L. Polyglandular autoimmune syndromes. *J Endocrinol Invest* 2018; 41: 91-98. doi.org/10.1007/s40618-017-0740-9.
6. Husebye E, Pearce S, Krone N, Kämpe O. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2021; 397: 613-29. doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00136-7.
7. Kumar MP, Thyagarajan B, Haller N, Ciltea D. A diagnostic conundrum of distributive shock: Autoimmune polyglandular syndrome type II. *Indian J Crit Care Med* 2019; 23 (12): 582-583. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23297.
8. Kahaly GJ, Frommer L. Autoimmune polyglandular diseases. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2019; 33 (6): 101344. DOI: 10.1016/j.beem.2019.101344.
9. Manso J, Censi S, Iacobone M, Galuppini F, et al. First proof of association between autoimmune polyglandular syndrome and multiple endocrine neoplasia in humans. *Endocrine J* 2020; 67 (9): 929-934 DOI: 10.1507/endocrj.EJ20-0099.
10. Dick M, Croxson M. A rare simultaneous manifestation of polyglandular autoimmune syndrome type II. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2020; 20-0051. doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1530/EDM-20-0051.
11. Kahaly G. Polyglandular autoimmune syndrome type II. *Presse Med* 2012; 41 (12 P 2): e663-70. doi: 10.1016/j.lpm.2012.09.011.
12. Murphy SA, Mohd Din FH, O'Grady MJ. Adolescent onset of autoimmune polyglandular syndrome type 2. *BMJ Case Rep* 2022; 15 (5): e249839. doi: 10.1136/bcr-2022-249839.
13. Schulz L, Hammer E. Autoimmune polyglandular syndrome type II with co-manifestation of Addison's and Graves' disease in a 15-year-old boy: case report and literature review. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2020; 33 (4): 575-578. doi: 10.1515/jpem-2019-0506.
14. Pham G, Hanák L, Hegyi P, Márta K, et al. Prevalence of other autoimmune diseases in polyglandular autoimmune syndromes type II and III. *J Endocrinol Invest* 2020; 43 (9): 1-9. doi: 10.1007/s40618-020-01229-1.
15. Staub K, Abrams P. Novel presentation of autoimmune polyglandular syndrome II in a child with simultaneous Addison's disease, type 1 diabetes, and Hashimoto's thyroiditis: A case report. *Clin Case Rep* 2021; 9 (8): e04453. doi: 10.1002/ccr3.4453.
16. Costa Martins S, Venade G, Teixeira M, Olivério J, et al. Autoimmune polyglandular syndrome type 2. *Rev Assoc Med Bras* 2019; 65 (12): 1434-1437. doi: 10.1590/1806-9282.65.12.1434.

### AVISO PARA LOS AUTORES

*Medicina Interna de México* tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: [www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login](http://www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login) podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.