
SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOINMUNE TIPO 1 CON MUTACIÓN P.R257X EN EL GEN AIRE.

Dra. Esther Ocaña Pérez.

Laboratorio de Inmunología. UGC Laboratorios. Complejo Hospitalario de Jaén.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Se presenta el caso de una mujer de 22 años, sin antecedentes personales ni familiares de interés, en seguimiento en la consulta de endocrinología por diagnóstico de hipoparatiroidismo primario (niveles indetectables de PTH) en la infancia, con nefrocalcinosis y calcificación ganglios basales, además de presentar retraso constitucional de crecimiento y desarrollo, sin alteraciones cromosómicas en cariotipo. La paciente desde el diagnóstico recibe tratamiento sustitutivo con calcio y calcitriol con buena respuesta terapéutica. Durante las revisiones periódicas en consulta de endocrinología mantiene buen control de los niveles de calcio, manteniéndose el retraso constitucional y del desarrollo (menarquia a los 15 años), siendo los estudios hormonales complementarios normales.

Durante el último año la paciente presenta cuadros de hipocalcemia severa que requiere varios ingresos hospitalarios, a pesar del buen cumplimiento del tratamiento. En octubre de 2013, la paciente ingresa con cuadro de tetania, náuseas e hipotensión (TAS 90/80 mmHg). Refiere astenia, fatigabilidad, molestias digestivas y amenorrea de varios meses de evolución, por lo que es ingresada para completar estudio. Durante el ingreso se realiza interconsulta al Servicio de Digestivo para descartar cuadro de malabsorción como posible causa de la falta de respuesta terapéutica al calcio oral, a pesar del cumplimiento del tratamiento.

Exploración y pruebas complementarias

Estudio inmunológico: anticuerpos antinucleares (ANA) positivos (patrón matriz nuclear, título 1/640). Ausencia de autoanticuerpos asociados a enfermedad autoinmune sistémica. Se descarta la presencia de anticuerpos anti-células parietales gástricas, anti-factor intrínseco, anti-músculo liso, anti-mitocondriales, anti-LKM, anti-peroxidasa tiroidea, anti-tiroglobulina, anti-glutamato descarboxilasa, anti-tirosina fosfatasa, anti-transglutaminasa y

anti-endomisio. Estudio genético HLA asociado a enfermedad celiaca DQB1*02/DQA1*05 negativo. Anticuerpos anti-21 hidroxilasa = 25,30 UI/mL (V.N.: 0-1 UI/mL) y anticuerpos anti-cápsulas suprarrenales positivos (Figura 1).

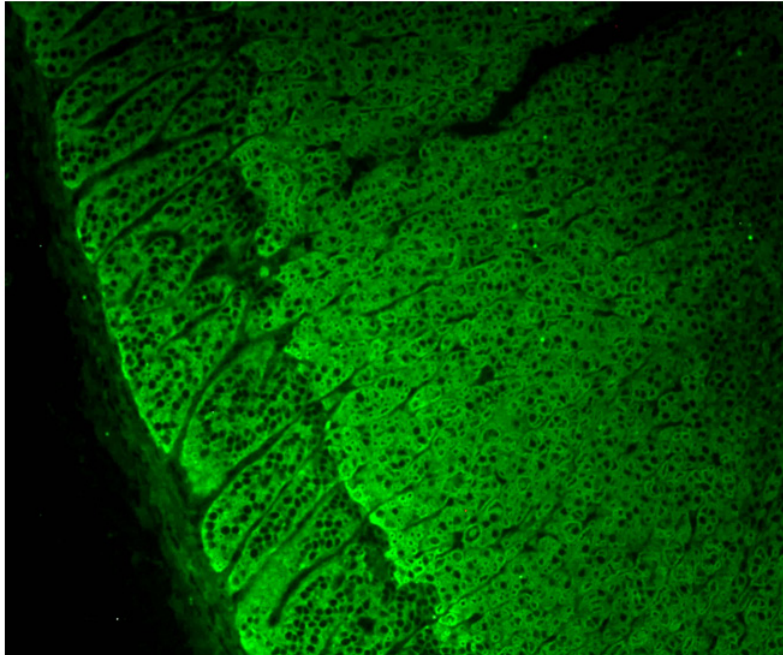


Figura 1: Inmunofluorescencia indirecta sobre corteza adrenal.

Presencia anticuerpos anti-corteza adrenal (tinción citoplasmática de las células de la corteza adrenal).

Estudio hormonal

Perfil función tiroidea: TSH y T4 dentro de la normalidad.

Perfil función gonadal: FSH > 200 UI/L (V.N: fase folicular= 3,5-8,5; fase ovulatoria= 4,5-22 UI/L, fase lútea= 1,5-5 UI/L, menopausia= 16-114 UI/L). LH= 96,94 UI/L (V.N: fase folicular= 2-11 UI/L, fase ovulatoria= 19-103 UI/L, fase lútea: 1,2-13 UI/L, menopausia= 16-114 UI/L).

Perfil función suprarrenal: ACTH= 182,20 pg/mL (V.N: 7-51 pg/mL); Cortisol= 12,4 µg/dL (V.N: 6-22,6 µg/dL).

Biopsia duodenal: El estudio histopatológico de la biopsia duodenal muestra atrofia parcial focal vellositaria a parches, con cambios inflamatorios leves inespecíficos, sin signos concluyentes de enfermedad celiaca.

Estudio genético

Se realiza secuenciación del gen AIRE (14 exones, así como las zonas intrónicas adyacentes). La paciente presenta en homocigosis la mutación p.R257X en la posición 769 (c.769C>T) del exón 6 del gen AIRE. Esta mutación produce un cambio de aminoácido, dando lugar a un codón STOP que genera una proteína truncada.

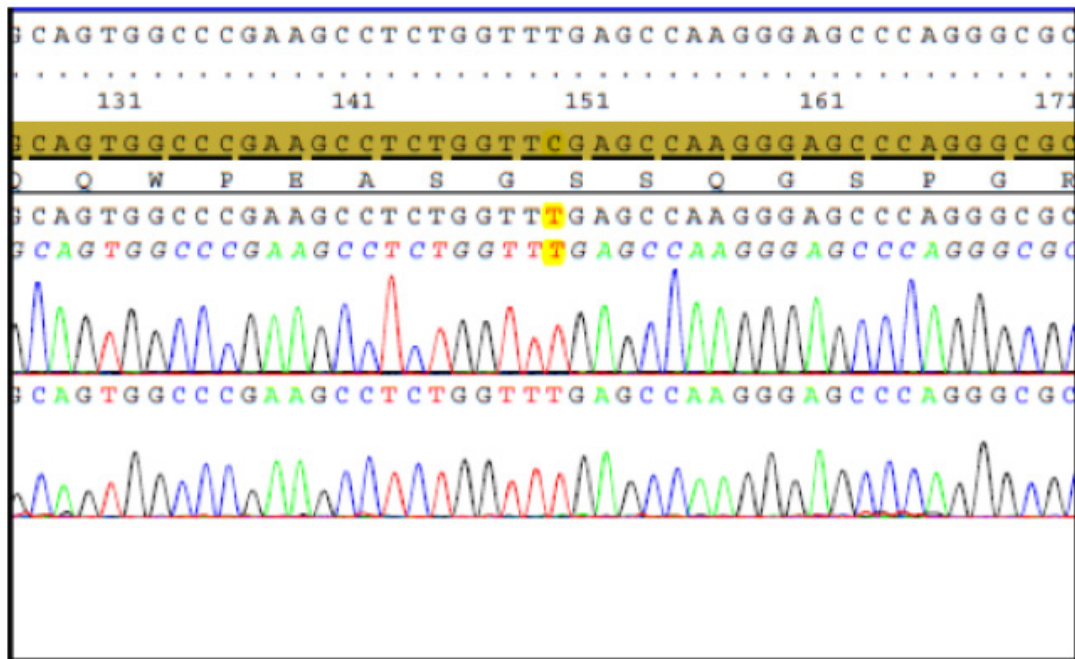


Figura 2: Electroferograma de la secuenciación del exón 6 del gen AIRE.

Mutación 769C>T en homocigosis

Diagnóstico diferencial

A partir de los resultados analíticos obtenidos en el estudio hormonal, se observa que la paciente presentaba enfermedad de Addison debido a la presencia de anticuerpos anti-cápsula suprarrenal y anti-21-hidroxilasa. Este hallazgo justificaba la concentración elevada de la hormona ACTH. Además la paciente presentaba hipoparatiroidismo primario diagnosticado desde la infancia. Estos resultados orientaron hacia un posible diagnóstico que más tarde fue confirmado mediante el resultado del estudio genético.

Tratamiento

La paciente fue dada de alta en tratamiento con parathormona humana recombinante y dieta sin gluten a pesar de la ausencia de criterios diagnósticos de enfermedad celíaca. La paciente continúa con revisiones periódicas en la Consulta Externa de Endocrinología.

RESOLUCIÓN CASO

Se presenta un caso de Síndrome Poliglandular Autoinmune (SPA) tipo I asociado a hipoparatiroidismo, insuficiencia suprarrenal autoinmune, fallo ovárico y síndrome de malabsorción no filiado.

El SPA es la causa más frecuente de infiltración linfocitaria de las glándulas endocrinas con destrucción progresiva y lenta de las mismas, que acaba causando insuficiencia hormonal. El SPA comprende un amplio espectro de trastornos autoinmunes, pero con una asociación que no es al azar, sino en patrones repetidos. En 1981 Neufeld y Blizzard realizan la clasificación inicial de los SPA definiendo dos grandes grupos: el SPA tipo 1 y 2. Modificaciones posteriores de dicha clasificación inicial llevarían a describir cuatro tipos de SPA (Tabla1). Eisenbarth y Gottlieb en 2004, abrieron el debate en cuanto a la clasificación de los SPA, recomendando la denominación de solo dos tipos, 1 y 2, justificando que la división en cuatro subtipos llevaría a un nombre inapropiado, ya que estos síndromes podrían incluir una serie de trastornos no endocrinológicos.

El SPA tipo 1, también conocido como síndrome de APECED se caracteriza por tres componentes principales: candidiasis crónica, hipoparatiroidismo e insuficiencia suprarrenal autoinmune. En el 50 % de los casos, la presentación clínica tiene un orden cronológico, primero aparece la candidiasis, luego el hipoparatiroidismo y la insuficiencia suprarrenal, aunque también pueden aparecer todas juntas. Además de las manifestaciones principales, pueden aparecer otras manifestaciones secundarias, como la insuficiencia ovárica, la diabetes de tipo 1 y la tiroiditis autoinmune. La enfermedad está causada por mutaciones en el gen AIRE (21q22.3), que codifica para el factor de transcripción AIRE. Es una enfermedad genética que se manifiesta durante la infancia o la adolescencia temprana. Por lo general, la primera manifestación suele aparecer entre los 3-5 años de edad, o en los primeros años de la adolescencia, como ocurrió en nuestra paciente. En el SPA no siempre existen manifestaciones clínicas de cada una de las enfermedades del síndrome desde el principio, lo cual dificulta el diagnóstico inicial del mismo. La candidiasis mucocutánea suele ser la primera manifestación clínica, que en nuestro caso no estuvo presente, siendo esto un hallazgo raro, aunque existe alguno descrito en la bibliografía. El hipoparatiroidismo es la primera anomalía endocrinológica que aparece en los pacientes afectados del SPA tipo 1. La última de estas 3 manifestaciones es la *insuficiencia suprarrenal primaria*, que aparece entre los 6 meses y los 40 años de edad, con un pico alrededor de los 13 años.

En la actualidad, aunque no existe un consenso total acerca de los principales autoantígenos en el SPA tipo 1, sí que existe unanimidad en cuanto a que el principal autoantígeno es la 21-hidroxilasa, que también aparece en el SPA tipo 2 y en la insuficiencia suprarrenal aislada. La detección de autoanticuerpos en fases en las que aún no haya una endocrinopatía manifiesta, permite establecer un diagnóstico precoz. La prevalencia de estos anticuerpos varía; algunos se detectan en sangre de pacientes que nunca presentarán manifestaciones clínicas del síndrome poliglandular (esto ocurre cuando la destrucción de la glándula endo-

	SPA1	SPA2	SPA3	SPA4
Componente principal	Enfermedad de Addison	Enfermedad de Addison	Enfermedad tiroidea	Combinaciones
	Hipoparatiroidismo	Enfermedad tiroidea	autoinmune	no incluidas en
	Candidiasis mucocutánea	autoinmune		grupos previos
		Diabetes mellitus		
		autoinmunitaria		
	Hipogonadismo			
	Alopecia			
Componente menores	Queratitis	Vitíligo	Otras enf. endocrinas	Hipogonadismo
	Hepatitis autoinmune	Hepatitis autoinmune	Enf. hepática autoinmune	Vitíligo
	Vitíligo	Anemia perniciosa	Enf. gástrica autoinmune	Alopecia
	Diabetes mellitus 1	Hipogonadismo	Enf. neuromuscular autoinmune	Gastritis atrófica
	Tiroiditis crónica	Alopecia	Enf. de la piel autoinmune	Anemia perniciosa
	Malabsorción	Miastenia gravis	Enf. de la colágena	Hepatitis crónica
	Anemia perniciosa		Enf. vasculares	Diabetes mellitus 1
	Gastritis atrófica		Enf. Hematológicas autoinmunes	Enfermedad celíaca
	Enfermedad celíaca			
	Adenohipofisitis			
	Síndrome de Sjögren			
Edad de inicio	Infancia	Adolescencia, adultos	Adultos	Adultos
Prevalencia por sexo	F>M	F>M	F>M	F>M
Genética	Monogénica (AIRE)	Poligénica	Desconocido	Desconocido
Herencia	Autosómica recesiva	Autosómica dominante	Desconocido	Desconocido

Tabla 1: Clasificación de los síndromes poliglandulares autoinmunes.

crina es muy lenta). Por lo tanto, en el momento en que se diagnostique una enfermedad glandular, debe descartarse la coexistencia con otros procesos mediante la realización de un screening de autoanticuerpos específicos para cada patología. El diagnóstico de SPA no debe pasar desapercibido, porque un diagnóstico temprano permite un tratamiento sustitutivo en las fases en las que aún no hay alteraciones importantes a nivel hidroelectrolítico ni a otros niveles. Por otro lado, no se debe dar un diagnóstico de SPA de forma precipitada en el momento en que se haya detectado anticuerpos circulantes, puesto que la detección de los mismos no es un marcador fiable de enfermedad. La actitud más adecuada consistiría en hacer un control regular de los marcadores hormonales (valores normales y tras la estimulación) y de los marcadores inmunológicos (anticuerpos circulantes) en todos los pacientes con una endocrinopatía inmunitaria, para diagnosticar precozmente un SPA. En ocasiones puede ser necesario explorar la función adrenal con la estimulación con ACTH

para poner de manifiesto los estados subclínicos, pues el descenso del cortisol en sangre y las alteraciones electrolíticas suelen producirse cuando la insuficiencia suprarrenal ya está establecida totalmente.

El éxito en el manejo de los pacientes con SPA radica en detectar pronto la patología y tratarla antes de que cause una morbimortalidad importante. El tratamiento de las distintas insuficiencias glandulares es igual al que se administraría ante una patología idéntica que apareciera de forma primaria y aislada. Actualmente, está comenzando a plantearse la posibilidad de administrar tratamientos profilácticos antes de que aparezcan las distintas patologías del síndrome poliglandular: insulina en pacientes con riesgo de padecer diabetes mellitus y cortisol en los que pudieran desarrollar una insuficiencia suprarrenal primaria.

BIBLIOGRAFÍA

Anderson MS. Autoimmune endocrine disease. *Curr Opin Immunol* 2002, 14:76

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: 327-364.

Boe AS, Bredholt G, Knappskog PM, Hjelmervik TO, Mellgren G, Winqvist O, et al. Autoantibodies against 21-hydroxylase and side-chain cleavage enzyme in autoimmune Addison's disease are mainly immunoglobulin G1. *Eur J Endocrinol.* 2004;150(1):49-56.

Capalbo D, Giardino G, Martino LD, Palamaro L, Romano R, Gallo V, et al. Genetic basis of altered central tolerance and autoimmune diseases: a lesson from AIRE mutations. *Int Rev Immunol.* 2012; 31(5):344-62

Cutolo M. Autoimmune polyendocrine syndromes. *Autoimmun Rev.* 2014;13(2):85-9.

Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:2068-79

Ishii T, Suzuki Y, Ando N, Matsuo N, Ogata T. Novel mutations of the autoimmune regulator gene in two siblings with autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(8):2922-6.

Molina Garrido MJ, Guillén Ponce C, Guirado Risueño M, Mora A, Carrato A. Pluriglandular autoimmune syndrome. [Systematic review]. *An Med Interna.* 2007 ;24(9):445-52.

Neufeld M, Maclaren NK, Blizzard RM. Two types of autoimmune Addison's disease associated with different polyglandular autoimmune (PGA) syndromes. *Medicine* 1981;60:355-362.

Peterson P, Peltonen L. Autoimmune polyendocrinopathy syndrome type 1 (APS1) and AIRE gene: new views on molecular basis of autoimmunity. *J Autoimmun.* 2005;25 Suppl:49-55

Teufel A, Weinmann A, Kahaly GJ, Centner C, Piendl A, Wörns M, Lohse AW, Galle PR, Kanzler S. Concurrent autoimmune diseases in patients with autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2010 Mar; 44(3):208-13.

Vogel A, Strassburg CP, Obermayer-Straub P, Brabant G, Manns MP. The genetic background of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy and its autoimmune disease components. *J Mol Med (Berl).* 2002; 80(4):201-11.

EDUCACIÓN CONTINUADA EN EL LABORATORIO CLÍNICO COMITÉ DE EDUCACIÓN

D. Balsells, B. Battikhi (*Residente*), R. Deulofeu, M. Gassó, N. Giménez, J.A. Lillo, A. Merino, A. Moreno, A. Peña (*Residente*), M. Rodríguez (*Presidente*), N. Rico, MC. Villà.

ISSN 1887-6463 – Abril 2016 (recibido para publicación Abril 2016).