

Insuficiencia suprarrenal primaria autoinmunitaria y enfermedad inflamatoria intestinal: una asociación infrecuente

Autoimmune primary adrenal insufficiency and inflammatory bowel disease: an unusual association

María José Romero Egea, Aránzazu Escribano Muñoz, José María Martos Tello, Sara De Murcia Lemauiel

Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Arrixaca. Murcia (España)

Resumen

La insuficiencia suprarrenal primaria es una entidad poco frecuente en pediatría e infradiagnosticada. Se puede presentar de forma aislada o formar parte de un síndrome poliglandular autoinmunitario.

Presentamos el caso de una paciente diagnosticada de insuficiencia suprarrenal primaria autoinmunitaria tras ingreso por crisis suprarrenal que durante su seguimiento ha desarrollado una enfermedad inflamatoria intestinal, asociación muy poco frecuente con pocos casos descritos en la bibliografía, junto con positivización reciente de anticuerpos anti-GAD con pruebas funcionales normales de diabetes mellitus de tipo 1, con sospecha de un síndrome poliglandular autoinmunitario de tipo 2, actualmente incompleto y potencial.

Para el diagnóstico de síndrome poliglandular autoinmunitario de tipo 2 se requieren al menos dos de las manifestaciones clínicas principales: insuficiencia suprarrenal primaria (debe estar presente), tiroiditis autoinmunitaria y diabetes mellitus de tipo 1, asociado o no a otras enfermedades autoinmunitarias, endocrinológicas o no.

Dada la potencial letalidad de la insuficiencia suprarrenal primaria, es de vital importancia un alto índice de sospecha e iniciar tratamiento de forma

precoz. De igual forma, los síndromes poliglandulares autoinmunitarios deben diagnosticarse en etapas precoces por su alta morbilidad.

Palabras clave: *síndrome poliglandular autoinmunitario, insuficiencia suprarrenal primaria, crisis suprarrenal.*

Abstract

Primary adrenal insufficiency is a rare and underdiagnosed entity in pediatrics. It can occur in isolation, or as part of an autoimmune polyglandular syndrome.

We present the case of a patient diagnosed with autoimmune primary adrenal insufficiency after admission for adrenal crisis, who developed inflammatory bowel disease during follow-up, a very rare association with few cases described in the literature, together with recent positivization of anti-GAD antibodies with a normal functional test of type 1 diabetes mellitus. We suspected a type 2 autoimmune polyglandular syndrome, which is currently incomplete and potential.

At least two of the major clinical manifestations are required for a diagnosis of type 2 autoimmune polyglandular syndrome: primary adrenal insufficiency (which must be present), autoimmune thyroiditis and type 1 DM, associated or not with other autoimmune diseases, endocrine or otherwise.

Given the potentially lethal nature of primary adrenal insufficiency, a high index of suspicion and early treatment are vitally important. Similarly, autoimmune

Correspondencia:

María José Romero Egea
Endocrinología Pediátrica. Servicio de Pediatría, Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia, España
E-mail: mjre26@hotmail.com
E-mail: mjre26@gmail.com

polyglandular syndromes should be diagnosed at an early stage due to their high morbidity and mortality rates.

Key words: *autoimmune polyglandular syndrome, primary adrenal insufficiency, adrenal crisis.*

Introducción

La insuficiencia suprarrenal primaria (ISRP) es una entidad poco frecuente en la edad pediátrica e infradiagnosticada. Se define como la imposibilidad de mantener una adecuada síntesis de hormonas corticosuprarrenales por defecto a nivel suprarrenal (enfermedad de Addison). Puede ser familiar o esporádica. En la infancia, la causa más frecuente de ISRP es la hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21 hidroxilasa. El origen autoinmunitario es infrecuente y de prevalencia desconocida. Sus manifestaciones clínicas son a menudo inespecíficas y de presentación insidiosa, lo que lleva a un retraso en el diagnóstico e instauración del tratamiento adecuado. Cuando el déficit es agudo o en déficits crónicos sometidos a situaciones de estrés, se origina un cuadro de crisis suprarrenal que puede comprometer la vida del paciente y precisa atención urgente. Una clínica compatible, junto con niveles bajos de cortisol y elevados de corticotropina (ACTH), llevarían al diagnóstico de ISRP. En los casos dudosos sería necesaria la realización de un test de estímulo con ACTH. La presencia de anticuerpos antipararrenales positivos establecería el diagnóstico de ISRP autoinmunitaria por suprarrenalitis autoinmunitaria. Independientemente de su etiología, el tratamiento de la ISRP incluye el reemplazo de glucocorticoides y, en las formas primarias con pérdida salina, de mineralocorticoides.

La ISRP autoinmunitaria se puede presentar como enfermedad aislada o formar parte de un síndrome poliglandular autoinmunitario (SPA). El SPA es la asociación entre dos o más enfermedades endocrinas autoinmunitarias y puede coexistir con otras enfermedades autoinmunitarias no endocrinas. Se distinguen dos tipos fundamentales de SPA, los tipos 1 y 2, junto con otros dos tipos de descripción más reciente, los tipos 3 y 4. Según la clasificación de Neufeld y Blizzard, SPA de tipo 1: al menos dos de candidiasis mucocutánea crónica, hipoparatiroidismo crónico e ISRP autoinmunitaria; SPA de tipo 2: el más frecuente, al menos dos de ISRP autoinmunitaria (debe estar siempre presente), tiroiditis autoinmunitaria y diabetes mellitus de tipo 1; SPA de tipo 3: tiroiditis autoinmunitaria y una o más enfermedades autoinmunitarias, excepto ISRP; y SPA de tipo 4: asociación de distintas enfermedades autoinmunitarias que no corresponda a ninguno de los síndromes previos. En todos ellos se pueden presentar otras enfermedades autoinmunitarias, endo-

crinas o no. Por estas posibles asociaciones es importante, ante un diagnóstico de enfermedad endocrina autoinmunitaria, descartar la coexistencia con otros procesos o su aparición posterior, ya que los diagnósticos tempranos de estas asociaciones reducen significativamente la morbilidad y la mortalidad de estos procesos.

Presentamos el caso de una paciente con ISRP de ocho años de evolución y diagnóstico desde hace 14 meses de enfermedad inflamatoria intestinal (EII), una infrecuente asociación, junto con positivización reciente de anticuerpos anti-GAD con glucemias normales, hemoglobina glucosilada normal y test de sobrecarga oral de glucosa normal, lo que nos lleva a la sospecha diagnóstica de SPA de tipo 2, actualmente incompleto potencial.

Caso clínico

Paciente de 6 años, sin antecedentes de interés, que acude a urgencias de su hospital de referencia por cuadro de vómitos con intolerancia oral y dolor abdominal cólico de 48 horas de evolución. En la exploración física presentaba regular estado general, signos de deshidratación moderada e hiperpigmentación generalizada de la piel y las mucosas (encías, labios y mucosa genital). Tenía una frecuencia cardíaca de 120 lpm y una tensión arterial de 90/42. En la analítica inicial presentaba acidosis metabólica (pH, 7,18; HCO_3^- , 10,5; y exceso de base, -16,4), hipoglucemia leve (60 mg/dL) e hiponatremia grave (120 mEq/L), con potasio 5,1 mEq/L. Inicialmente se interpretó como deshidratación secundaria a gastroenteritis aguda, y se inició fluidoterapia intravenosa con mejoría de la acidosis, pero hiponatremia persistente. Se solicitó orina con natriuresis elevada (119 mEq/L: valor normal: <20 mEq/L). Ante asociación de hiperpigmentación, hiponatremia refractaria a sueroterapia, natriuresis elevada y acidosis metabólica, se sospechó ISRP con crisis suprarrenal. La hiperpigmentación había sido progresiva en los últimos 2-3 meses, con pérdida de peso de 900 g, sin otra clínica asociada. Se recogió el estudio hormonal, se inició tratamiento corticoide intravenoso y se trasladó a nuestro hospital. Se corrigió progresivamente la hiponatremia hasta su resolución. Las determinaciones hormonales basales fueron: ACTH, 176 pg/mL; cortisol, 2,4 µg/dL; aldosterona, < 10 pg/mL; y actividad de la renina plasmática, 22,9 ng/mL/hora. La paciente no asociaba acalasia, ni alacrimia ni clínica neurológica, con un desarrollo psicomotor normal. Se realizó serología para descartar suprarrenalitis infecciosa y Mantoux con resultados negativos. Se detectaron anticuerpos antipararrenales positivos altos, lo que confirmó el diagnóstico de ISRP autoinmunitaria. La ecografía abdominal y la resonancia magnética suprarrenal fueron normales. Se amplió el estu-

dio de autoinmunidad con anticuerpos antitiroglobulina y antitiroperoxidasa negativos, anticuerpos antitransglutaminasa IgA negativos y anticuerpos anti-GAD y anti-IA2 negativos. Las hormonas tiroideas y el estudio del metabolismo calcio-fósforo-hormona paratiroidea fueron normales. Recibió tratamiento inicial con hidrocortisona intravenosa 80 mg/m²/día, con descenso progresivo de la dosis hasta una dosis de mantenimiento oral de 15 mg/m²/día y fludrocortisona de 0,05 mg/día. Tuvo una buena evolución clínica y se le dio de alta a los 10 días de su ingreso tras instruir a los padres en actitud ante situaciones de estrés.

Se le hizo un seguimiento posterior en servicio de endocrinología pediátrica con ajuste del tratamiento según los datos clínicos y antropométricos, así como los niveles de ACTH y la actividad de la renina plasmática. Tuvo una buena evolución clínica, somatométrica y analítica hasta octubre de 2020 (11 años y 2 meses), con cribado periódico de otros trastornos autoinmunitarios negativos. En ese momento, se constató disminución de la velocidad de crecimiento, no progresión de la telarquia iniciada en octubre de 2019 y anemia ferropénica, con clínica de dolor abdominal intermitente relacionado con situaciones de nerviosismo y rectorragia ocasional, con diagnóstico por su pediatra de fisura anal. Se repitieron los anticuerpos antitransglutaminasa negativos y se consideró la disminución de la velocidad de crecimiento una frenación prepuberal del crecimiento. En una revisión posterior presentó estancamiento ponderal y mantenía la disminución de la velocidad de crecimiento sin progresión de la telarquia (folitropina, lutropina y estradiol normales, descartado hipogonadismo hipergonadótropo autoinmunitario) con resolución de la anemia. Se insistió en la descripción de la clínica digestiva, y refirió clínica intermitente, desde hacía dos años cada 2-3 meses, de dolor abdominal asociado a diarrea con sangre fresca, generalmente desencadenado por situaciones de estrés. Se solicitaron nuevos anticuerpos antitransglutaminasa IgA negativos y se añadió sangre oculta en las heces y calprotectina fecal, con resultado positivo (sangre oculta en las heces: 25 ng/mL; y calprotectina: 353 µg/g heces (valor normal: < 150 µg/g heces). Se remitió al servicio de gastroenterología pediátrica, donde, tras su valoración y seguimiento inicial, se realizó una endoscopia digestiva con diagnóstico de EII con biopsias sugerentes de enfermedad de Crohn. Se inició tratamiento con mesalacina, con respuesta parcial, por lo que asociaron al tratamiento azatioprina, suspendida por reacción a ella. Desde hace unos meses se ha asociado adalimumab a la mesalacina con mejoría clínica. Tras el diagnóstico y el inicio de tratamiento de la EII se ha observado una mejoría del peso, la talla y la velocidad de crecimiento, y un avance de la pubertad sin menarquia en momento actual (Fig. 1a y b).

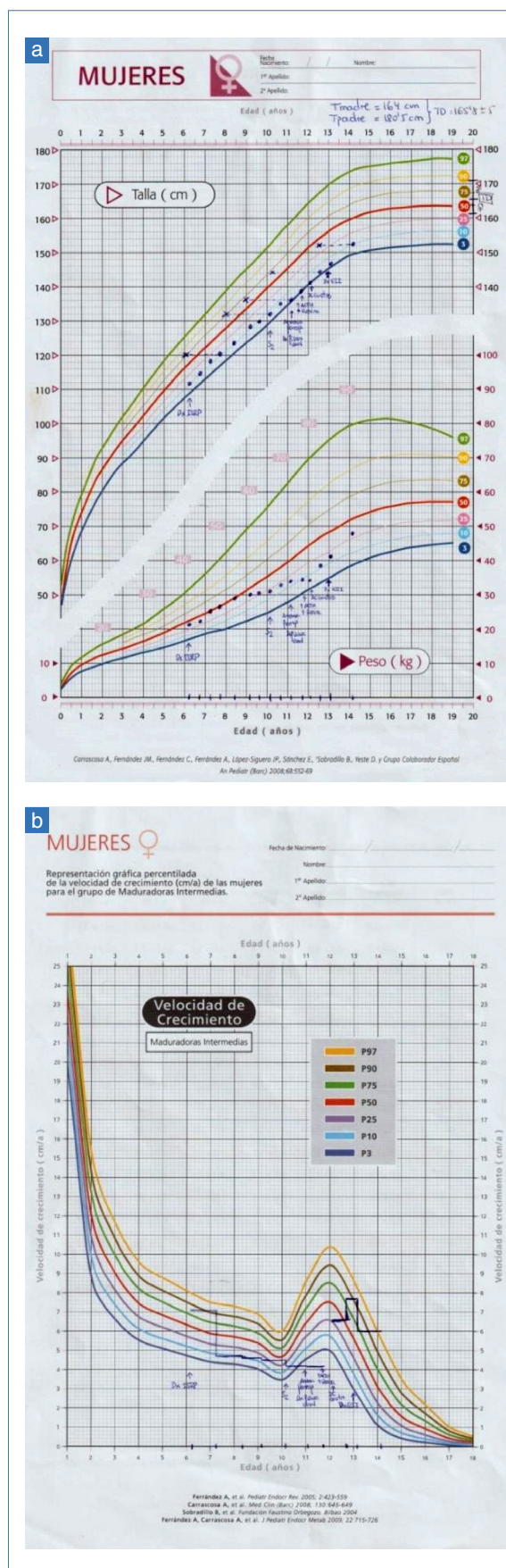


Figura 1. a. Gráfica de peso-talla; b. Gráfica de velocidad de crecimiento.

Tras el diagnóstico de EI se realizó un nuevo cribado de otras enfermedades autoinmunitarias, con anticuerpos anti-GAD65 positivos (22 UI/mL; valor normal: 0-5 UI/mL; técnica ELISA), anti-IA2 negativos, antitiroglobulina ligeramente positivos (56 UI/mL; valor normal: 0-40 UI/mL; técnica ELISA), que se negativizaron en el siguiente control, y antitiroperoxidasa negativos, con controles glucémicos normales, hemoglobina glucosilada normal (5,4%), test de sobrecarga oral de la glucosa normal y hormonas tiroideas normales (tirotropina, 1,76 μ UI/mL; y tiroxina libre, 1,17 ng/mL), que se mantienen normales.

Discusión

La prevalencia de la ISRP autoinmunitaria se estima de 1/6.000-1/9.000 en los países desarrollados⁽¹⁾.

La ISRP puede tener un comienzo insidioso, con síntomas poco específicos que van a dificultar o retrasar el diagnóstico, poniendo en riesgo la vida del paciente, que puede sufrir una crisis suprarrenal ante situaciones de estrés^(2,3). La clínica de la ISRP crónica es inespecífica y consiste principalmente en astenia, anorexia, pérdida de peso, mareos y molestias gastrointestinales. Puede confundirse con otros procesos más frecuentes. Cabe destacar, como ocurría en nuestra paciente, la presencia de hiperpigmentación cutánea y de las mucosas, signo presente de forma casi constante en los pacientes con ISRP y muy importante para establecer la sospecha diagnóstica^(2,4). Cuando el déficit es agu-

do o en déficits crónicos sometidos a situaciones de estrés (fiebre, proceso infeccioso, cirugía o traumatismo), se origina una crisis suprarrenal que pone en peligro la vida del paciente si no se maneja adecuadamente⁽⁵⁾. Debemos sospechar una crisis suprarrenal ante la presencia de decaimiento, vómitos e hipotensión arterial. Los hallazgos analíticos característicos de la crisis suprarrenal son hiponatremia con hipernatriuria, hipoglucemia, acidosis metabólica e hiperpotasemia⁽⁶⁾.

Ante la sospecha de ISRP aguda-crisis suprarrenal, se solicitará cortisol, ACTH, aldosterona, actividad de la renina plasmática y 17-OH progesterona (en lactantes), y se iniciará tratamiento urgente, considerándose diagnósticas de ISRP cifras de cortisol < 5 μ g/dL con cifras de ACTH > 100 pg/mL; los niveles de aldosterona estarán disminuidos, y los de actividad de la renina plasmática, elevados. En pacientes con sospecha clínica de ISRP crónica se deben determinar los niveles hormonales entre las 08:00 y las 09:00 horas por el ritmo circadiano del cortisol, que alcanza el pico máximo a primera hora de la mañana. Cifras basales de cortisol entre 3-10 μ g/dL (5-20 μ g/dL si hay estrés) precisarían confirmación diagnóstica mediante la realización de un test de estímulo. El test más sencillo y seguro para la evaluación del eje glucocorticoide es el test corto de ACTH y se considera normal si el cortisol sube por encima de 18-20 μ g/dL^(5,7) (Fig. 2).

Para el diagnóstico etiológico de la ISRP^(8,9) se solicitarán serologías (citomegalovirus, virus de la in-

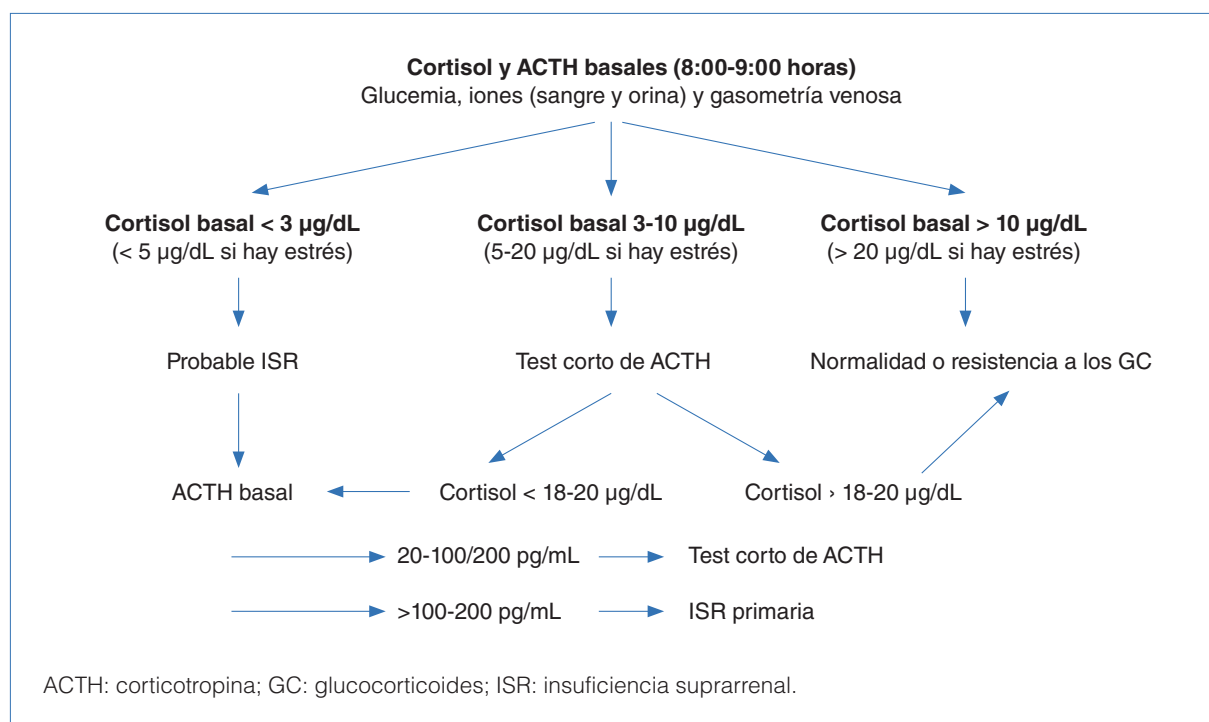


Figura 2. Sospecha de hypocortisolismo/insuficiencia suprarenal.

munodeficiencia humana y virus del herpes simple) y Mantoux-estudio de tuberculosis para descartar una suprarrenalitis infecciosa, prueba de imagen para la visualización del área suprarrenal, determinación de anticuerpos antisuprarrenales para el estudio de la suprarrenalitis autoinmunitaria y medición plasmática de ácidos grasos de cadena muy larga en varones si son niños mayores, y en ambos sexos si son lactantes con deterioro neurológico progresivo para descartar adrenoleucodistrofia. En nuestra paciente, la presencia de anticuerpos anti-suprarrenales estableció el origen autoinmunitario, ya que son marcadores de suprarrenalitis autoinmunitaria con alta sensibilidad y especificidad^(2,9).

El reconocimiento y el tratamiento inmediatos de la crisis suprarrenal son críticos para la supervivencia del paciente. Este último consiste en el reemplazo de glucocorticoides y, en las formas primarias con pérdida salina, de mineralocorticoides. Tras la extracción analítica previa iniciaremos tratamiento urgente^(6,7) (Fig. 3). La dosis posterior de mantenimiento de glucocorticoides se irá ajustando según la respuesta clínica y antropométrica, y habitualmente en la ISRP es entre 10 y 12 mg/m²/día⁽⁶⁾. La monitorización de la dosis de mineralocorticoide se realiza con la actividad de la renina plasmática y los valores de tensión arterial. Es muy importante instruir a los padres ante situaciones de estrés para que dupliquen o tripliquen la dosis habitual de hidrocortisona para evitar una crisis suprarrenal^(6,7), así como en el uso de actocortina intramuscular.

La ISRP autoinmunitaria se puede presentar de forma aislada o formando parte de un SPA. Los SPA son raras endocrinopatías caracterizadas por la coexistencia de al menos dos alteraciones de las glándulas endocrinas, basadas en mecanismos autoinmunitarios, a las que suelen unirse otras enfermedades no endocrinas de base autoinmunitaria^(10,11).

- Bolo de HC i.v. a 75-100 mg/m² más bolo de SSF a 20 mL/kg. Reposición de líquidos y electrolitos. HC i.v. a 50-75 mg/m²/día repartida en cuatro dosis
 - Pasadas 24 horas, HC i.v. a 30 mg/m²/día en cuatro dosis
 - A las 48 horas, asociamos fluorhidrocortisona a 0,1 mg/día
 - Si a las 48 horas hay normalización clinicoanalítica:
 - Suspender los aportes i.v. de líquidos y electrolitos
 - HC a 15 mg/m²/día por vía oral en tres dosis
- HC: hidrocortisona; i.v.: intravenoso; SSF: solución salina fisiológica.

Figura 3. Tratamiento de la crisis suprarrenal.

• Tiroiditis de Hashimoto	3,7-32%
• Enfermedad de Graves-Basedow	2-22,7%
• Gastritis crónica atrófica	25%
• Candidiasis crónica	0,8-21%
• Diabetes mellitus de tipo 1	1,2-20,4%
• Hipoparatiroidismo	1,2-20%
• Hipogonadismo hipergonadótropo	4,5-17,6%
• Vitiligo	0,8-16%
• Alopecia	0,8-12%
• Enfermedad celíaca	1,2-12%
• Anemia perniciosa	0,8-6%
• Esclerosis múltiple	3,7%
• Enfermedad inflamatoria intestinal	2,4%

Figura 4. Prevalencia de la enfermedad autoinmunitaria.

En la figura 4⁽¹²⁾ se muestra la prevalencia de distintas enfermedades autoinmunitarias en la ISRP autoinmunitaria.

Los SPA comprenden un amplio espectro de trastornos autoinmunitarios, pero en una asociación que no es al azar, sino en patrones repetidos, lo que llevó en 1980 a Neufeld y Bizzard a clasificar en cuatro tipos a estos síndromes^(11,13) (Fig. 5). Más recientemente, Kahaly, considerando criterios epidemiológicos y genéticos, ha realizado modificaciones a esta clasificación, y tiende a clasificar dentro del SPA de tipo 2 a los tipos 3 y 4^(14,15).

La presentación clínica suele ocurrir en etapas; en la mayoría de los casos se manifiesta una enfermedad endocrina de etiología autoinmunitaria y, tras unos meses o incluso años, van apareciendo otras, que no siempre son endocrinas, con las que llega a establecerse una relación⁽¹³⁾. Dada la alta frecuencia de asociación con otras endocrinopatías en la ISRP autoinmunitaria, hasta en un 50%⁽¹³⁾, es necesario completar el cribado de otros trastornos autoinmunitarios tanto en el diagnóstico como posteriormente de forma sistemática^(2,12,13). En la figura 6 se recogen los estudios recomendados para el cribado del SPA⁽¹²⁾.

En nuestra paciente se realizó al diagnóstico de ISRP autoinmunitaria y posteriormente de forma semestral/anual determinaciones de glucemia, iones, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, tirotrópina y tiroxina libre, con resultados siempre normales, y de anticuerpos anti-GAD, anti-IA2, antitiroglobulina, antitiroperoxidasa y antitransglutaminasa, inicialmente de forma anual y posteriormente cada dos años, con resultados inicialmente negativos. La clínica digestiva con anemia ferropénica nos llevó a sospechar enfermedad celíaca, que no se confirmó, lo

	Componente principal	Componentes menores	Edad de inicio	Genética
SPA1	Enfermedad de Addison Hipoparatiroidismo Candidiasis mucocutánea	Hipogonadismo Alopecia Queratitis Hepatitis autoinmunitaria Vitíligo DM1 Tiroiditis crónica Malabsorción Anemia perniciosa Gastritis atrófica Enfermedad celíaca Adenohipofisitis	Infancia	Gen <i>AIRE</i>
SPA2	Enfermedad de Addison Enfermedad tiroidea autoinmunitaria DM1	Vitíligo Gastritis atrófica Hepatitis autoinmunitaria Anemia perniciosa Hipogonadismo Alopecia Miastenia grave	Adolescencia Adultos	Poligénica
SPA3	Enfermedad tiroidea autoinmunitaria		Adultos	Desconocido
	SPA 3A	Otras enfermedades endocrinas		
	SPA 3B	Enfermedad hepática o gastrointestinal autoinmunitaria		
	SPA 3C	Enfermedad neuromuscular o de la piel autoinmunitaria		
	SPA 3D	Enfermedad del colágeno Enfermedades vasculares o hematológicas autoinmunitarias		
SPA4	Combinaciones no incluidas en los grupos previos	Hipogonadismo Vitíligo Alopecia Gastritis atrófica Anemia perniciosa Hepatitis crónica Hipofisitis DM1 Enfermedad celíaca	Adultos	Desconocido

DM1: diabetes mellitus de tipo 1; SPA: síndrome poliglandular autoinmunitario.

Figura 5. Clasificación de los síndromes poliglandulares autoinmunitarios.

cual, junto con el diagnóstico inicial de fisura anal, condicionó un retraso en el diagnóstico de EII.

La prevalencia de EII en población con ISRP autoinmunitaria se estima en el 2,4%, y es una de las asociaciones menos frecuentes⁽¹²⁾ (Fig. 4).

La EII es una enfermedad crónica en la que se produce una respuesta inmunológica anómala que se mantiene en el tiempo, ocasionando una inflamación del colon y/o el intestino delgado y que cursa en forma de brotes. Engloba dos entidades, la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. Los pacientes con EII tienen un mayor riesgo de asociar enfermedades autoinmunitarias, por lo que una disfunción del sistema inmunitario estaría implicada en la patogenia de la EII⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. Aparte de las manifestaciones extraintestinales de la EII, se conoce poco

sobre la asociación de la EII y enfermedades inmunomediadas. Estudios realizados sugieren una asociación con el asma, la artritis reumatoide, la psoriasis, la esclerosis múltiple, la tiroiditis autoinmunitaria, la diabetes mellitus de tipo 1 y la vasculitis⁽¹⁸⁾. Existen pocos casos descritos de asociación entre la ISRP y la EII⁽¹⁶⁾.

La discriminación entre EII y trastornos funcionales gastrointestinales es compleja, debido a que pueden presentar cuadros clínicos similares, y la calprotectina fecal es un marcador inflamatorio útil (*cut-off* de 150 µg/g) para seleccionar a pacientes que pueden beneficiarse de una colonoscopia⁽¹⁹⁾.

Manifestaciones clínicas frecuentes en la EII, sobre todo en la enfermedad de Crohn, son el fallo del crecimiento y el retraso puberal. El fallo en el creci-

Test funcionales:

- TSH, T₄ libre, cortisol, glucemia, iones, FSH, LH, testosterona, estradiol
- Test de ACTH para cortisol
- Hemograma
- Calcio, fósforo, PTH

Autoanticuerpos contra:

- ICA, GAD e IA2
- TPO y TSI
- 21-hidroxilasa y corteza suprarrenal
- Células parietales y factor intrínseco
- Transglutaminasa

Estudio molecular:

- Gen *AIRE* (SPA1)
- Tipificación para HLA (solo para propósito científico en el SPA2)

ACTH: corticotropina; FSH: folitropina; GAD: descarboxilasa del ácido glutámico; HLA: antígenos leucocíticos humanos; IA2: tirosina fosfatasa IA2; ICA: anticuerpos anti islotes pancreáticos; LH: lutropina; PTH: hormona paratiroidea; SPA: síndrome poliglandular autoinmunitario; T₄: tiroxina; TPO: peroxidasa tiroidea; TSH: tiotropina; TSI: inmunoglobulina estimulante de la tiroides.

Figura 6. Cribado para el estudio del síndrome poliglandular autoinmunitario.

miento es la manifestación extraintestinal más frecuente en niños con EII y está presente en un 20-30% de los niños con enfermedad de Crohn⁽²⁰⁾. Los pacientes con enfermedades inflamatorias prolongadas o malnutrición durante la pubertad no experimentan un *cath up* recuperador del crecimiento antes del cierre de las epífisis, lo que provoca afectación de la talla adulta. Igualmente, el retraso puberal está mediado por la malnutrición y el estado inflamatorio, que causa un hipogonadismo tanto central como periférico⁽²⁰⁾. En nuestra paciente, el retraso diagnóstico de EII ha podido ser el causante del fallo de crecimiento presentado en los últimos años, con disminución de los percentiles de talla y de velocidad de crecimiento, y del retraso en el desarrollo puberal, con la no progresión de la pubertad iniciada a los 10 años (Fig. 1a y b) sin datos de hipogonadismo hipergonadótropo autoinmunitario. Aunque no disponemos aún de datos de la talla final ni de la edad final de la menarquia, parece existir una mejoría del crecimiento y un avance de la pubertad desde el inicio del tratamiento de la EII, aunque con una posible pérdida de talla final respecto a su talla diana (Fig. 1a y 1b).

Dentro de los SPA, el SPA de tipo 2 es una condición bastante rara, pero más frecuente que el tipo 1.

Tiene una prevalencia de 1,4-2 por 100.000 habitantes. Puede ocurrir a cualquier edad y en ambos sexos, pero es más frecuente en mujeres de edad media y es muy raro en la niñez. Se caracteriza por la concurrencia en un mismo paciente de dos o más de ISRP autoinmunitaria (enfermedad de Addison), enfermedad tiroidea autoinmunitaria (síndrome de Schmidt) y/o diabetes mellitus de tipo 1 (síndrome de Carpenter), asociado o no a otras enfermedades autoinmunitarias endocrinológicas o no^(12,13,21) (Fig. 5).

La presentación clínica de los SPA suele ocurrir en etapas, por lo que, en el momento en que se diagnostique una enfermedad endocrina autoinmunitaria, se debe descartar la coexistencia con otros procesos autoinmunitarios mediante determinaciones hormonales y cribado de autoanticuerpos específicos para cada patología⁽¹³⁾. La presencia de autoanticuerpos no siempre es sinónimo de enfermedad o de predicción de que ésta vaya a producirse tras un período de tiempo. Algunos autoanticuerpos pueden fluctuar y estar presentes durante ciertos períodos de tiempo solamente, lo que indica una agresión inmunitaria autolimitada. Su detección obliga a un estudio hormonal para establecer el diagnóstico de certeza de SPA en estadio preclínico. No se debe dar un diagnóstico de SPA de forma precipitada sólo por la detección de anticuerpos circulantes, puesto que su positividad no es un marcador fiable de enfermedad⁽¹³⁾.

Betterle propuso el término SPA de tipo 2 incompleto para clasificar a los pacientes que, teniendo ISRP, presentaban además anticuerpos antitiroideos y/o anticuerpos para diabetes autoinmunitaria positivos, o bien, si presentaban enfermedad tiroidea autoinmunitaria y/o diabetes mellitus de tipo 1, mostraban también anticuerpos suprarrenales positivos, sin evidencia de insuficiencia glandular. Dependiendo de la situación funcional de la glándula, el SPA de tipo 2 incompleto puede dividirse a la vez en forma potencial (sin alteraciones en las pruebas de estimulación glandular) o subclínica (pruebas de estimulación alteradas)⁽²¹⁾. Nuestra paciente presenta ISRP con anticuerpos anti-GAD positivos con pruebas de estimulación (test de sobrecarga oral de la glucosa) normales, por lo que podemos sospechar un SPA de tipo 2 incompleto potencial al estar presente también otra enfermedad autoinmunitaria no endocrina, la EII.

La detección de anticuerpos anti-GAD positivos en nuestra paciente obliga a la realización de controles de glucemia capilar y vigilancia de síntomas de poliuria y polidipsia por parte de la familia, y a la realización de controles de hemoglobina glucosilada, para que el diagnóstico de diabetes mellitus de tipo 1, si al final se produce, se realice en fases iniciales, dado que la instauración precoz del tratamiento re-

duce la morbilidad. No se les ha dado valor a los anticuerpos antitiroglobulina, al ser éstos muy ligeramente positivos con función tiroidea normal, con su negativización posterior.

En conclusión, es importante la sospecha y detección precoz de la ISRP, así como la investigación de otras enfermedades autoinmunitarias, tanto endocrinas como no endocrinas, para reducir la morbilidad e incluso la mortalidad que ocasiona un diagnóstico tardío en nuestros pacientes.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses potenciales.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Evidence Health España, S.L.U. (<https://www.evidence.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Bibliografía

1. Enfermedad de Addison. Portal de información de enfermedades raras y medicamentos huérfanos. Orphanet. URL: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=ES&Expert=85138. Fecha última consulta: septiembre 2023.
2. Miñones-Suárez L, Floristán-Resa P. Síndrome poliglandular autoinmunitario en adolescente con trastorno de la conducta alimentaria. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2015; 6: 78-9.
3. Shulman DI, Palmert MR, Kemp SF, Lawson Wilkins Drug and Therapeutics Committee. Adrenal insufficiency: still a cause of morbidity and death in childhood. *Pediatrics* 2007; 119: e484-94.
4. Malikova J, Flück CE. Novel insight into etiology, diagnosis and management of primary adrenal insufficiency. *Horm Res Paediatr* 2014; 82: 145-57.
5. Gutiérrez Pascual L. Hipocortisolismo. Sospecha de insuficiencia suprarrenal. En González-Casado I, Guerrero-Fernández J, eds. *Manual de diagnóstico y terapéutica en endocrinología pediátrica*. Madrid: Ergon; 2020. p. 692-704.
6. Guerrero-Fernández J. Hipocortisolismo. Crisis adrenal. En González-Casado I, Guerrero-Fernández J, eds. *Manual de diagnóstico y terapéutica en endocrinología pediátrica*. Madrid: Ergon; 2020. p. 714-18.
7. Grau G, Vela A, Rodríguez Estévez A, Rica I. Insuficiencia suprarrenal. *Protoc Diagn Ter Pediatr* 2019; 1: 205-15.
8. Muzzo S, Izquierdo G, Verbeke S. Insuficiencia suprarrenal primaria por adenitis autoinmune [Primary adrenal insufficiency due to autoimmune adrenalitis]. *Rev Med Chil* 2002; 130: 901-6.
9. Betterle C, Morlin L. Autoimmune Addison's disease. *Endocr Dev* 2011; 20: 161-72.
10. Roncales-Samanes P, de Arriba Muñoz A, Lou Francés GM, Ferrer Lozano M, Justa Roldán ML, Labarta Aizpun JI. Síndrome poliglandular autoinmunitario tipo 1 y mutación C322fsX372. *Anales de Pediatría* 2015; 82: e60-3.
11. Betterle C, Zanchetta R. Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS). *Acta Biomed* 2003; 74: 9-33.
12. Letelier MC. Síndromes endocrinos autoinmunitarios: cuándo sospechar y estudiar un síndrome poliglandular (SPG). *Rev Med Clin Condes* 2013; 24: 784-89. /
13. Molina Garrido MJ, Guillén Ponce C, Guirado Risueño M, Mora A, Carrato A. Síndrome pluriglandular autoinmunitario. Revisión [Pluriglandular autoimmune syndrome. Systematic review]. *An Med Interna* 2007; 24: 445-52.
14. Mihalache L, Arhire LI, Gherasim A, Graur M, Preda C. A rare case of severe type 4 polyglandular autoinmunitario syndrome in a Young adult. *Acta Endocrinol (Buchar)* 2016; 12: 104-10.
15. Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes. *Eur J Endocrinol* 2009; 161: 11-20.
16. Qiu Y, Mao R, Chen MH. A De novo arisen case of primary adrenal insufficiency in an adolescent patient with crohn disease: a case report. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e818.
17. Takahashi K, Anno T, Matsuda A, Kimura Y, Kawasaki F, Kaku K, et al. Case report: onset of type 1 diabetes mellitus in a patient with ulcerative colitis and Sjogren's syndrome under euthyroid hashimoto's thyroiditis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 836102.
18. Halling ML, Kjeldsen J, Knudsen T, Nielsen J, Hansen LK. Patients with inflammatory bowel

disease have increased risk of autoimmune and inflammatory diseases. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 6137-46.

19. Lozoya Angulo ME, de Las Heras Gómez I, Martínez Villanueva M, Noguera Velasco JA, Avilés Plaza F. Faecal calprotectin, an useful marker in discriminating between inflammatory bowel disease and functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterol Hepatol* 2017; 40: 125-31.
20. Teitelbaum JE. Growth failure and pubertal delay in children with inflammatory bowel disease. UpToDate. Pag 1-18. Fecha última consulta: junio 2024.
21. Navarrete-Tapia U. Síndrome poliglandular autoinmunitario. *Rev Med Hosp Gen Méx* 2013; 76: 143-52.