

Diagnóstico de enfermedad de Addison tras hipoglucemia grave en un paciente con diabetes tipo 1: síndrome poliglandular autoinmune tipo 2

Diagnosis of Addison's disease after severe hypoglycaemia in a patient with type 1 diabetes: autoimmune polyendocrine syndrome type 2

Leire Elcano Sarasibar, Sara Berrade Zubiri, María J. Chueca Guindulain, Carlos Andrés Sesma

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario de Navarra. Pamplona

Resumen

El síndrome poliglandular autoinmune (SPA) integra un grupo heterogéneo de enfermedades raras, caracterizado por la coexistencia de al menos dos enfermedades glandulares autoinmunes, asociadas o no a otras enfermedades autoinmunes no endocrinológicas.

El SPA más frecuente en población general es el tipo 2, que es excepcional en edad pediátrica; clínicamente asocia enfermedad de Addison (100%), enfermedad tiroidea autoinmune (70%), diabetes tipo 1 (50-60%) y, en menor medida, hipogonadismo primario, hipofisitis y otros trastornos no endocrinos, como vitíligo, gastritis atrófica, miastenia grave y síndrome de Sjögren.

Presentamos un caso clínico que asocia diabetes tipo 1, Addison y gastritis atrófica autoinmune.

Abstract

Autoimmune polyglandular syndrome (APS) is a heterogeneous group of rare diseases characterized by the coexistence of at least two autoimmune glandular diseases, associated or not with other non-endocrinological autoimmune diseases.

Correspondencia:

Leire Elcano Sarasibar
Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario de Navarra. Pamplona
leire.elcano.sarasibar@navarra.es

The most frequent APS in the general population is type 2, which is exceptional at pediatric ages. It usually involves Addison's disease (100%), autoimmune thyroid disease (70%), type 1 diabetes (50-60%) and to a lesser extent, primary hypogonadism, hypophysitis and other non-endocrine disorders such as vitiligo, atrophic gastritis, myasthenia gravis and Sjögren's syndrome.

We present a clinical case in which type 1 diabetes, Addison's disease and autoimmune atrophic gastritis are associated.

Introducción

El síndrome poliglandular autoinmune (SPA) integra un grupo heterogéneo de enfermedades raras en las que se produce una disfunción del sistema inmune, que provoca la destrucción autoinmune de al menos dos glándulas endocrinas y otros órganos no endocrinos.

De forma característica afecta a individuos genéticamente predispuestos, en los que se produce una pérdida de inmunotolerancia frente a autoantígenos, bien por supresión de células autorreactivas o por la presencia de antígenos extraños al organismo.

Se distinguen cinco tipos de SPA, que difieren entre ellos por las entidades predominantes que lo configuran, la edad de presentación y el tipo de herencia. Los más comunes son el SPA-1, el SPA-2 y la poliendocrinopatía y enteropatía por desregulación inmunitaria ligada al cromosoma X (Tabla 1). Recientemente, ha surgido una nueva categoría debida al uso de agentes inmunorreguladores en pa-

Tabla 1. Características de los principales SPA.

	Tipo 1	Tipo 2	IPEX
Sexo	F>M	F>M	-
Prevalencia	Muy rara	Común	Muy rara
Edad en el momento del diagnóstico (años)	13	36	Infancia
Historia familiar	25%	Addison rara. Otras enfermedades autoinmunes frecuentes	No
Genética	Mutación en el gen <i>AIRE</i> , autosómica recesiva	HLA DR3-4-5	FOXP3, ligado X
Componentes mayores	Candidiasis, hipoparatiroidismo, Addison	Addison, tiroides autoinmune, diabetes tipo 1	Enteropatía, diabetes tipo 1, infecciones
Componentes menores	11-60% Fallo gonadal, vitiligo, alopecia, gastritis atrófica, anemia perniciosa, celíaca, hepatitis C, hipofisitis...	0-11% Fallo gonadal, vitiligo, alopecia, gastritis atrófica, anemia perniciosa, celíaca, hipofisitis...	
ACA y/o Ac anti 21OH (al comienzo)	100%	100%	Según las manifestaciones
StCA y/o anticuerpos 17α-OH y/o anticuerpos cit P450	62%	30%	
Histopatología	Adrenalitis linfocitaria	Adrenalitis linfocitaria	-

ACA: anticuerpos contra la capsula suprarrenal; SPA: síndrome poliglandular autoinmune; StCA: anticuerpos contra células productoras de esteroides.

cientes con cáncer (ipilimumab) que se utiliza para tratar el cáncer metastásico y puede causar hipofisitis⁽¹⁾.

El SPA más frecuente en población general es el tipo 2, que se caracteriza por la asociación de enfermedad de Addison con enfermedad tiroidea autoinmune (síndrome de Schmidt) y/o diabetes tipo 1 (síndrome de Carpenter)⁽²⁾. Se estima una frecuencia de 1,4-2 por cada 100.000 habitantes, y es extremadamente raro en edad pediátrica, con un pico de incidencia entre la tercera y la cuarta décadas de la vida y con claro predominio en el sexo femenino⁽³⁾.

Se trata de un trastorno de herencia poligénica autosómica dominante con penetrancia incompleta. La principal región asociada a muchas enfermedades autoinmunes es el complejo mayor de histocompatibilidad HLA situado en el cromosoma 6. En 1986 se comunicó por primera vez la relación entre la enfermedad de Addison con antígenos de histocompatibilidad, específicamente los haplotipos HLA-DR3 (DQB1*0201) si no existía afectación pancreática y HLA-DR4 (DQB1*0302) si asociaba autoinmunidad pancreática⁽⁴⁾. Posteriormente, un estudio noruego con un amplio grupo de pacientes con enfermedad de Addison demostró la asociación en los pacientes incluidos en SPA de tipo 2 con los haplotipos DRB1*4, DQA1*03, DQB1*0302, DRB1*03, DQA1*0501 y DQB1*02. En cambio, los haplotipos DRB1*01, DQA1*01 y DQB1*0501 conferían protección frente a la enfermedad de Addison⁽⁵⁾.

Tal y como ocurre en otros SPA, la presentación clínica en el SPA tipo 2 sucede por etapas, y para establecer su diagnóstico se requiere al menos la asociación de dos o más de los siguientes trastornos: enfermedad de Addison, enfermedad tiroidea autoinmune (hipo- o hipertiroidismo), diabetes tipo 1 y otras enfermedades menos frecuentes, como hipogonadismo hipergonadótropo (ooforitis linfocítica), miastenia grave, enfermedad celíaca, gastritis crónica atrófica y/o anemia perniciosa, hepatitis autoinmune, alopecia o vitiligo⁽⁶⁾.

Las manifestaciones clínicas de cada una de las enfermedades dependen del grado y la velocidad de destrucción glandular.

Respecto a la gastritis autoinmune, se caracteriza por la presencia de anticuerpos anticélula parietal y, en menor medida, antifactor intrínseco, que producen hipoclorhidria e hipergastrinemia, y con el tiempo atrofia del cuerpo y *fundus* gástrico. Inicialmente puede manifestarse como una anemia ferropénica para, más adelante, desarrollar anemia perniciosa por déficit de vitamina B₁₂. La importancia de su diagnóstico precoz es el riesgo incrementado que existe de neoplasias gástricas⁽⁷⁾.

Material y métodos

Se presenta un caso clínico pediátrico de SPA tipo 2 que asocia diabetes tipo 1, enfermedad de Addison y gastritis autoinmune.

Descripción del caso

Varón que comienza a los 8 años con diabetes mellitus tipo 1, sin antecedentes personales ni familiares de interés, incluidas enfermedades autoinmunes. En este momento se realiza estudio HLA positivo para DR3-DQ2 (DRB1*03XX-DQB1*0201-DQA1*0501) y DR4-DQ8 (DRB1*04XX-DQB1*0302-DQA1*0301), y de autoinmunidad, con resultado positivo para diabetes (anticuerpos anti-GAD y anti-IA2) y gastritis atrófica (anticuerpos anticélulas parietales), y resultado negativo para enfermedad tiroidea autoinmune y celiaquía. Mantiene un buen control metabólico (hemoglobina glucosilada < 7%) bajo tratamiento con múltiples dosis de insulina con glargina y lispro.

A los cuatro años del inicio en un control analítico rutinario se detecta anemia ferropénica, que persiste en controles sucesivos a pesar de terapia con sales ferrosas. Se deriva a consulta de digestivo que completa el estudio con gastrina: 517 ng/L (valor normal: 13-115 ng/L) y pepsinógeno I: 6,9 ng/ml (valor normal: >20 ng/ml), y se realiza una gastroscopia con estudio histológico alterado (mucosa de cuerpo gástrico con atrofia glandular grave, inflamación crónica y metaplasia pilórica), que confirman la sospecha clínica de gastritis atrófica autoinmune. Se indica tratamiento con vitamina B₁₂ por valores en el límite bajo de la normalidad.

A los 16 años de edad presenta una crisis convulsiva en contexto de hipoglucemia. Revisando la tendencia de los últimos dos meses, se objetiva un alto porcentaje de hipoglucemias (13%) con progresivo descenso de la dosis de insulina (glargina de 23 a 13 U y lispro de 40 a 25 U). No refiere sintomatología general ni pérdida de peso. La exploración es anodina, sin hiperpigmentación cutaneomucosa y con tensión arterial normal. Se solicita estudio analítico con cortisol basal que muestra niveles bajos (0,7 µg/dL), y se confirma la enfermedad de Addison con elevación de la hormona adrenocorticotropa (1.665 ng/L) y positividad de anticuerpos anti-21-hidroxilasa (1:160; valor normal: <1:20). Ante estos hallazgos, se inicia tratamiento con hidrocortisona y fludrocortisona.

A partir de entonces, presenta un marcado deterioro del control metabólico, con hemoglobina glucosilada entre el 9 y el 10%, y múltiples episodios de hipoglucemia nocturna. Por todo ello, se decide cambiar la terapia con múltiples dosis de insulina a sistema híbrido 780G, con gran mejoría tanto clínica como de su calidad de vida.

Discusión

La asociación de diabetes tipo 1 con otras enfermedades autoinmunes es frecuente, especialmente

enfermedad tiroidea, gastritis autoinmune y enfermedad celíaca. Sin embargo, es excepcional su asociación con la enfermedad de Addison. En este sentido, se estima una prevalencia de autoinmunidad positiva del 15-30% para la enfermedad tiroidea, del 1-8% para la enfermedad celíaca, del 5-10% para la gastritis autoinmune y del 0,5% para la enfermedad de Addison^{8,9}. En nuestro hospital se realizó un estudio de autoinmunidad en el año 2020 con 190 pacientes diagnosticados de diabetes con resultados similares (el 21,6% presentaba anticuerpos positivos antitiroideos, el 11% anticélulas parietales, el 4,2% había sido diagnosticado de enfermedad celíaca y el 0,5%, de enfermedad de Addison).

En edad pediátrica, el seguimiento de pacientes con diabetes tipo 1 incluye el cribado de enfermedad tiroidea autoinmune y enfermedad celíaca, pero, a diferencia de los adultos, no se suele incluir la gastritis autoinmune ni la enfermedad de Addison. Es importante descartar la coexistencia de insuficiencia suprarrenal ante un aumento repentino e inexplicable de episodios hipoglucémicos o si hay una disminución importante de los requerimientos de insulina, especialmente si se produce una hipoglucemia grave⁽¹⁰⁾.

Por otro lado, es importante destacar que el 50% de los casos de Addison autoinmune pueden desarrollar un SPA y que la existencia de anticuerpos frente a otras glándulas es frecuente: peroxidasa tiroidea (50%), célula beta (8%), ovario (22%), célula parietal (30%) y factor intrínseco (9%). En cambio, si solamente hay afectación tiroidea, el riesgo es mucho menor y, en general, cuando esto ocurre, la afectación de otras glándulas precede al diagnóstico de la tiroiditis⁽¹¹⁾.

La asociación de enfermedad de Addison y diabetes tipo 1 dificulta mucho el manejo metabólico, con incremento de las crisis hipoglucémicas, que pueden minimizarse con terapia de sistema híbrido.

Bibliografía

1. Singh G, Jialal I. Polyglandular autoimmune syndrome type II. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
2. Neufeld M, Maclaren NK, Blizzard RM. Two types of autoimmune Addison's disease with different polyglandular autoimmune (PGA) syndromes. *Medicine* 1981; 60: 355-62.
3. Mnif F, Elleuch M, Hajji R. Autoimmune polyglandular syndrome type II: epidemiological, clinical and immunological data. *J Endocrinol Metab* 2014; 4: 101-9.

4. Maclaren N, Riley W. Inherited susceptibility to autoimmune Addison's disease is linked to human leucocyte antigens-DR3 and DR4 except when associated with type 1 autoimmune polyglandular syndrome. *J Clin Endocr Metab* 1986; 62: 455-9
5. Myhre AG, Undlien DE, Lovas K, Uhlving S, Nedrebo BG, Fougner KJ. Autoimmune adrenocortical failure in Norway: autoantibodies and human leukocyte antigen class II associations related to clinical features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 618-23.
6. Cutolo M. Autoimmune polyendocrine syndromes. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 85-9.
7. Peñafiel Freire DM, Montes Diaz M, Berrade Zubiri S, Chueca Guindulain MJ. Anemia ferropénica como inicio de gastritis atrófica en un paciente con diabetes mellitus tipo 1. *Anales de Pediatría* 2022; 96: 167-8.
8. Van den Driessche A, Eenkhoorn V, Van Gaal L, De Block C. Type 1 diabetes and autoimmune polyglandular syndrome: a clinical review. *Neth J Med* 2009; 67: 376-87.
9. Warncke K, Fröhlich-Reiterer EE, Thon A, Hofer SE, Wiemann D, Holl RW; DPV Initiative of the German Working Group for Pediatric Diabetology; German BMBF Competence Network for Diabetes Mellitus. Polyendocrinopathy in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes: a multicenter analysis of 28,671 patients from the German/Austrian DPV-Wiss database. *Diabetes Care* 2010; 33: 2010-2.
10. Arcucci MS, Morale P, Lange MJ, Hückstädt V. Enfermedad de Addison en paciente con diabetes mellitus tipo 1. *Rev Hosp Niños (B Aires)* 2015; 57 : 209-13.
11. Chueca M, Oyarzábal M, Berrade S. Síndrome poliglandular autoinmune. Curso de Formación de Posgrado. Actualización en Endocrinología Pediátrica. XVIII Curso SEEP. Madrid, 2012. p. 117-28.