

### Introducción

El síndrome poliendocrino autoinmune (*autoimmune polyendocrine syndrome* [APS]) es la asociación de enfermedades autoinmunes endocrinas y no endocrinas. Si bien es un síndrome poco prevalente en general, sus formas subclínicas y latentes son más frecuentes de lo pensado, por lo cual tener presente al APS ante una enfermedad autoinmune, es lo primariamente necesario para realizar el diagnóstico.

Los criterios para definir una enfermedad autoinmune, fueron establecidos por Witebsky en 1957, requiriéndose para ello:

1. identificación de autoanticuerpos circulantes o de inmunidad mediada por células (linfocitos T autorreactivos), con transferencia de enfermedad (evidencia directa)
2. reproducción de la enfermedad autoinmune en animales de experimentación (evidencia indirecta)
3. evidencia en tejidos blanco de infiltración linfocitaria, con identificación de autoantígenos.

Así, la presencia de autoanticuerpos resulta un marcador bioquímico sencillo para el diagnóstico de una enfermedad autoinmune, donde su medición es un recurso diagnóstico simple para establecer la presencia de APS cuando se sospecha esta enfermedad, ya sea en un estadio clínico, subclínico o latente (potencial).

Los autoanticuerpos relacionados con toda enfermedad autoinmune pueden ser específicos e inespecíficos, y a su vez, causantes o consecuencia de la enfermedad (Graves Basedow, Hashimoto, lupus eritematoso sistémico [LES]); en cualquier caso, son *marcadores* de enfermedad presente o latente.

### Tipos de APS

En 1980 Neufeld y Blizzard confeccionaron una clasificación del APS, sobre la base de la combinación de las distintas enfermedades autoinmunes que lo conforman, la cual no es azarosa sino que responde a condiciones o determinantes fundamentalmente de estirpe genética y en relación con los antígenos de histocompatibilidad (HLA).

El APS está constituido por componentes mayores y menores. Los mayores son hipoparatiroidismo, adrenalitis, diabetes mediada por autoanticuerpos y candidiasis crónica. Los menores pueden ser endocrinos (ooforitis autoinmune e hipofisitis) y no endocrinos (vitiligo, alopecia universal, hepatitis crónica autoinmune, cirrosis biliar primaria, miastenia gravis, LES, anemia perniciosa, enfermedad celíaca y otros estados de malabsorción, enfermedad de Sjögren y otras).

|               |                                |                  |
|---------------|--------------------------------|------------------|
| Copia N°:     | Representante de la Dirección: | Fecha:           |
|               | <u>Revisó</u>                  | <u>Aprobó</u>    |
| <u>Nombre</u> | Dr. Leonardo Gilardi           | Dra. Inés Morend |
| <u>Firma</u>  |                                |                  |
| <u>Fecha</u>  | 26/04                          | 11/05            |

Se clasifican en 4 tipos:

- *APS tipo 1:* se asocian los componentes mayores candidiasis crónica, hipoparatiroidismo crónico y adrenalitis autoinmune
- *APS tipo 2:* los componentes mayores son adrenalitis autoinmune, enfermedad tiroidea autoinmune (ETA) y/o diabetes mellitus mediada por autoanticuerpos
- *APS tipo 3:* ETA y otras enfermedades autoinmunes, excluyendo adrenalitis, hipoparatiroidismo y candidiasis crónica
- *APS tipo 4:* adrenalitis con una o más enfermedades que no correspondan a ninguno de los componentes mayores de los APS 1, 2 y 3

La constante en todos (salvo el tipo 3) es la adrenalitis; la asociación entre los componentes mayores y menores puede no ser simultánea, ya que estos últimos pueden preceder, aparecer conjuntamente con o hacerlo muchos años después de los componentes mayores.

### **Adrenalitis Autoinmune**

En 1855 Thomas Addison describió por primera vez los signos y síntomas de la insuficiencia adrenal primaria. En 11 de sus pacientes con este cuadro clínico, encontró en las autopsias que la mayoría era de causa tuberculosa, en segunda lugar se trataba de cáncer, en tercer término de hemorragias y un caso de fibrosis adrenal de origen desconocido, a lo que le dio el nombre de fibrosis adrenal idiopática. Este caso se caracterizaba por atrofia e inflamación, lo que ha sido en realidad la primera descripción de una adrenalitis autoinmune en la bibliografía. Además, Addison observó en este paciente la presencia de vitíligo, según la descripción que hizo sobre los hallazgos en la piel; hoy se sabe que esta afección es una enfermedad autoinmune *per se* e indicadora de la presencia probable de otras enfermedades autoinmunes acompañantes.

La insuficiencia adrenal puede ser *primaria y secundaria* y puede manifestarse como *insuficiencia aguda o crónica*; la falta del diagnóstico adecuado puede llevar al paciente a la muerte.

La insuficiencia primaria es una enfermedad relativamente rara, con una prevalencia entre 0.45 a 12 casos cada 100 mil personas, ésta última por ejemplo en Italia. Antes del advenimiento de una terapia efectiva contra la tuberculosis, ésta era la causa más común de la enfermedad de Addison (90%), mientras que hoy en día la causa más común es el origen autoinmune, con entre el 45% y el 94% de los casos (ver tabla).

Síndrome Poliendocrino Autoimmune

Revisión: 0 – Año 2012

*Dra. S. Botta*

Página 3 de 13

TABLE 1. Etiology of adrenocortical insufficiency or AD

|                                                                       |  |
|-----------------------------------------------------------------------|--|
| Primary adrenocortical insufficiency                                  |  |
| 1. Autoimmune adrenalitis                                             |  |
| 2. Infectious adrenalitis                                             |  |
| Tuberculosis                                                          |  |
| Fungal                                                                |  |
| Viral (HIV, CMV)                                                      |  |
| 3. Neoplastic diseases                                                |  |
| Adrenal carcinomas                                                    |  |
| Metastasis: lung, breast, stomach, lymphomas                          |  |
| 4. Adrenal hemorrhage                                                 |  |
| Waterhouse-Friderichsen syndrome                                      |  |
| Anticoagulation therapy (dicumarol, heparin)                          |  |
| Traumas (external or by invasive procedures)                          |  |
| 5. Adrenal thrombosis                                                 |  |
| Systemic lupus erythematosus                                          |  |
| Panarteritis nodosa                                                   |  |
| Antiphospholipid syndrome                                             |  |
| Traumas                                                               |  |
| 6. Drug-induced                                                       |  |
| Adrenolytic therapy (mitotane, aminoglutetimide, trilostane)          |  |
| Other agents (ketoconazole, etomidate, rifampin, cyproterone acetate) |  |
| Anticoagulation                                                       |  |
| 7. Other causes                                                       |  |
| Sarcoidosis                                                           |  |
| Amyloidosis                                                           |  |
| Hemochromatosis                                                       |  |
| Histiocytosis                                                         |  |
| 8. Neonatal                                                           |  |
| Maternal Cushing's syndrome                                           |  |
| Traumas at birth                                                      |  |
| 9. Genetic                                                            |  |
| Adrenoleukodystrophy                                                  |  |
| Congenital adrenal hypoplasia                                         |  |
| Familial ACTH resistance syndromes                                    |  |
| Familial glucocorticoid deficiency                                    |  |
| Triple A syndrome                                                     |  |
| Kearns-Sayre syndrome                                                 |  |
| Congenital adrenal hyperplasia                                        |  |
| Smith-Lemli-Opitz syndrome                                            |  |
| Secondary adrenocortical insufficiency                                |  |
| 1. Pituitary or metastatic tumor                                      |  |
| 2. Craniopharyngioma                                                  |  |
| 3. Pituitary surgery or irradiation                                   |  |
| 4. Lymphocytic hypophysitis                                           |  |
| 5. Sarcoidosis                                                        |  |
| 6. Histiocytosis                                                      |  |
| 7. Empty sella syndrome                                               |  |
| 8. Hypothalamic tumors                                                |  |
| 9. Withdrawal from steroid therapy                                    |  |
| 10. Sheehan syndrome                                                  |  |
| 11. Head trauma, lesions of the pituitary stalk                       |  |
| 12. Pituitary surgery for adenoma                                     |  |

CMV, Cytomegalovirus.

### Adrenoleucodistrofia

También llamada enfermedad de Schilder, es una afección hereditaria, caracterizada por una progresiva desmielinización en el sistema nervioso central (SNC), causada por mutaciones del gen localizado en el segmento terminal del cromosoma X. Este gen codifica una proteína de la membrana del peroxisoma (ALDP), que pertenece a la superfamilia de transportadores que se unen al adenosín trifosfato (ATP). La proteína ALDP transporta dentro del peroxisoma las partículas de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) activadas por la coenzima A, donde sufren una beta oxidación. Por lo tanto, su defecto se asocia con elevados niveles de VLDL (marcadores bioquímicos de esta patología) que producen daño tisular en los órganos blanco donde se acumulan, dentro de los cuales se encuentra la glándula adrenal. En muchos casos, los signos clínicos de insuficiencia adrenal preceden a los signos neurológicos.

*Esta enfermedad es la causa más común de insuficiencia adrenal primaria en varones, no asociada con tuberculosis ni autoinmunidad y es uno de los diagnósticos diferenciales a tener en cuenta, en presencia de adrenales normales en las imágenes.*

Causas de Insuficiencia adrenal según la experiencia de Betterle:

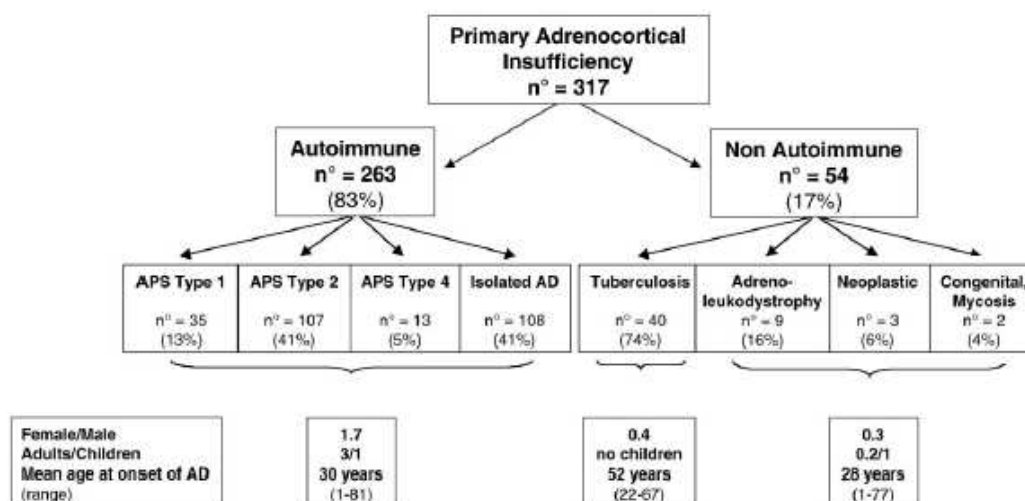


FIG. 1. Primary adrenocortical insufficiency; different clinical presentation in a group of Italian patients (n = 317) in the years 1969–1999.

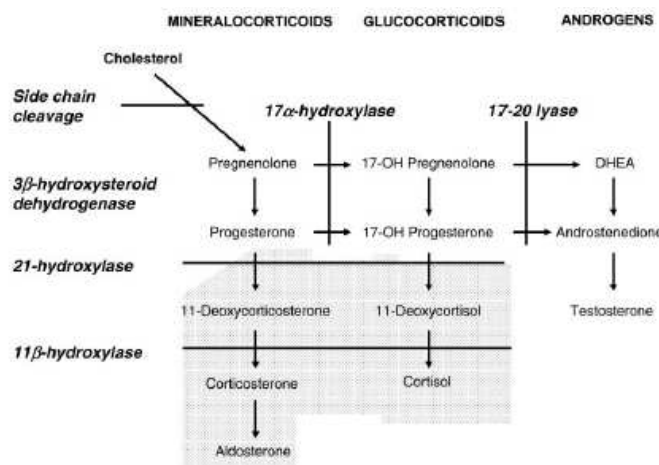
### Diagnóstico Clínico y de Laboratorio de la Insuficiencia Adrenal Primaria

En general debe tenerse en cuenta que para que la insuficiencia adrenal primaria se manifieste con todos los signos y síntomas clínicos que caracterizan su evolución y estadio crónico, donde la melanodermia cutáneo-mucosa es lo más específico, tiene que haber destrucción del parénquima por lo menos de alrededor del 70%. Así, en las primeras etapas, la enfermedad puede pasar inadvertida y ponerse de manifiesto en forma aguda ante el estrés (médico, quirúrgico, emocional) con riesgo de vida.

En la adrenalitis autoinmune esta evolución es típica, con distintos estadios clínicos que evolutivamente van desde la etapa latente o potencial, sin signos clínicos y de laboratorio evidentes, hasta la etapa de expresión clínica y de laboratorio propias de evolución crónica. Aquí resulta de importancia la medición del anticuerpo marcador de enfermedad autoinmune adrenal (anti 21-hidroxilasa [A-21OHLasa]) ante la sospecha en cualquiera de sus estadios clínicos. El anticuerpo es el principal involucrado en autoinmunidad adrenal, como así también el anti-célula adrenal (ACA), que se medía hace muchos años. Ambos son autoanticuerpos que reaccionan con las 3 capas de la corteza adrenal y son órgano-específicos. El a21OHLasa, según toda la experiencia de Betterle, se encuentra en el 100% de los pacientes al momento del diagnóstico clínico de insuficiencia adrenal de origen autoinmune.

### Metodología de Laboratorio

La enzima 21hidroxilasa es específica de la corteza adrenal, se encuentra en las 3 capas y es de localización citoplasmática, no se encuentra en la superficie celular. Sus acciones en la síntesis hormonal:



Los anticuerpos contra esta enzima tienen mayor especificidad y sensibilidad que la medición de los ACA y se determinan con un inmunoensayo isotópico no competitivo de enzima 21 hidroxilasa recombinante humana marcada con I<sup>123</sup>. La medición se realiza con el método de inmunoprecipitación en frío.

Si bien el anticuerpo tiene acción inhibitoria sobre la enzima, *no está involucrado en la patogénesis de la insuficiencia adrenal*, como lo han demostrado estudios *in vivo*. En niños nacidos de madres con adrenalitis autoinmune, la transferencia de los

anticuerpos a21OHlase al neonato, en títulos que permanecieron elevados hasta 6 meses después del parto, *no* se correlacionaron con alteración en la función adrenal, como lo evidenciaron las pruebas normales de estimulación ACTH-17OH-P4. No se ha demostrado un rol patogenético del anticuerpo tanto *in vivo* como *in vitro*.

### Fisiopatología del APS

Se propone, entre varias hipótesis, que el APS se origina, *en personas genéticamente predispuestas*, por una alteración de la tolerancia inmunológica, relacionada con determinados tipos de HLA. Se piensa que la liberación de antígenos, alteración en las proteínas de membrana inducida por virus u otros agentes infecciosos, reactividad cruzada entre agentes ambientales con antígenos del huésped, alteración de los linfocitos T reguladores (supresores), podrían ser los desencadenantes. No obstante, es difícil explicar toda la agresión autoinmune contra múltiples órganos en un solo individuo. Esto podría relacionarse con un antígeno común con epitopes compartidos con un agente externo.

### Sistema HLA

Tiene un papel fundamental en la respuesta inmune adaptativa. Los genes de este sistema se encuentran en el cromosoma 6; son alrededor de 200, 40 de los cuales codifican antígenos leucocitarios. Son determinantes en muchas enfermedades autoinmunes y responsables de la respuesta adaptativa del sistema inmune. Los genes HLA involucrados son:

- Clase I: codifican la cadena alfa de las moléculas (polipéptidos) clase I; las más importantes o clásicas son las de clase A, B y C.
- Clase II: codifican la cadena alfa y beta de las moléculas clase II. Su localización en el cromosoma 6 se designa con la letra D correspondiente a la clase, luego con letras que indican la familia (M, O, P, Q, R) y una tercera letra que indica la cadena (A o B, alfa o beta). Ejemplo: HLA-DR indica genes de clase II, de la familia R, que codifican las cadenas beta.

Los números agregados del sistema arábico indican el gen; la variedad alélica se indica con un número precedido de un asterisco.

Ejemplo: HLA-DRB1\*0401 indica la variedad alélica del gen 1, que codifica la cadena beta de una molécula clase II, perteneciente a la familia R.

Los genes clase I se expresan en su mayoría en las células somáticas; los clase II en células del sistema inmunológico como linfocitos B, linfocitos T diferenciados, macrófagos, células dendríticas y células tímicas epiteliales. La función de las moléculas I y II es la presentación de antígenos a los linfocitos T, que es la fase inicial de la respuesta inmune adaptativa.

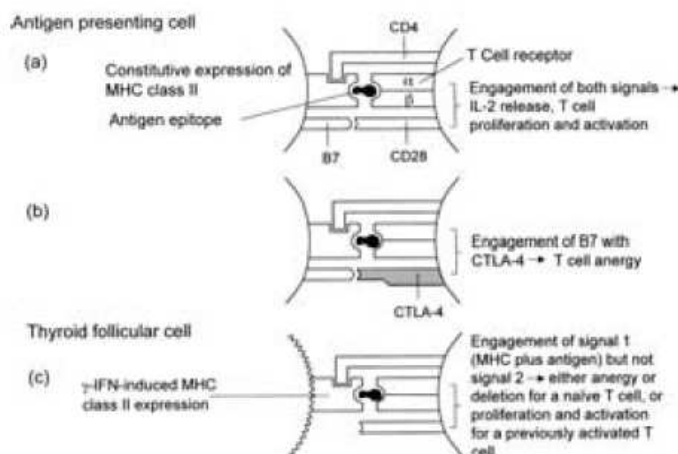
Las moléculas HLA se disponen en la superficie celular en un número entre 100 mil y 300 mil, con un *display* de péptidos, a la espera de una eventual unión con un linfocito T diferenciado, con su receptor (Tr) específico para ese péptido (ligando) y correceptores (CD4-CD8) que determinan el tipo de linfocito T: *los CD4 positivos*, son linfocitos *helper*, estimulantes de los linfocitos B (anticuerpos) y macrófagos; los *CD8*

*positivos*, que son los linfocitos T citotóxicos, que eliminan células identificadas por sus moléculas HLA, que interaccionan con los linfocitos T, a través del Tr.

Hay 2 eventos ante la presentación de un antígeno con el linfocito T:

1. reconocimiento de un péptido en la molécula HLA por el Tr
2. la unión de moléculas co-estimuladoras en el linfocito T (CTLA4, CD28) con su ligando B7 en la célula presentadora de antígenos, que determinará la activación o la anergia de la respuesta inmune.

El gen *CTLA4* se encuentra en el brazo largo del cromosoma 2 y codifica la molécula co-estimuladora del mismo nombre, que es un importante regulador negativo de la activación de linfocitos T. La mutación de este gen y sus polimorfismos, relacionados con el sistema HLA, estarían involucrados en la aparición del APS tipo 2.



**Figure 2** Alternative outcomes after antigen presentation: (a) normal presentation by a 'professional' antigen presenting cell, such as a dendritic cell, causing T cell stimulation; (b) engagement of B7 on the antigen presenting cell with CTLA-4 on the T cell leads to anergy; (c) the same outcome of anergy results if a non-professional antigen presenting cell, such as a thyrocyte, fails to provide costimulation via B7.

www.eje.org

Eur.J.Endocrinol 2003; 148,1-9

### Patogénesis

Establecida la pérdida de la tolerancia inmunológica a autoantígenos, esto llevaría a la activación de linfocitos T con producción de citoquinas, activación de linfocitos citotóxicos y linfocitos B productores de los anticuerpos. Como consecuencia de la infiltración linfocitaria, se promovería la destrucción tisular con aumento de anticuerpos en sangre, resultando marcadores de la agresión adrenal mediada por linfocitos T.

### APS Tipo 1

Es la asociación de los 3 componentes mayores (candidiasis crónica, hipoparatiroidismo y adrenalitis autoinmune). Se conoce también como síndrome APECED (*autoimmune polyendocrinopathy, candidiasis, ectodermal dystrophy*).

Deben estar presentes por lo menos 2 de los 3; todos los componentes están presentes sólo en el 50% de los casos. Su prevalencia mundial es muy baja, entre 1 /

25 mil y 1 / 9 mil en Cerdeña y judíos iraníes respectivamente. Tiene una alta prevalencia en Italia en la zona del Veneto, en Bassano del Grappa, población cerca de la ciudad de Vicenza, donde llega a ser de 1 / 4 mil habitantes. La relación mujer/hombre es de entre 0.8–2.4; por lo general comienza en edad temprana, desarrollándose completamente el síndrome antes de los 20 años. Se hereda en forma *autosómica recesiva*, y se ha encontrado una mayor frecuencia en este tipo de APS en relación con el HLA -DR.

Es la primera enfermedad autoinmune en la que se ha descubierto que la causa es la mutación variable de un *único* gen, denominado *AIRE* (*autoimmune regulator gene*). Este gen se encuentra en el brazo largo del cromosoma 21 y consiste de 14 exones; codifica una proteína de 545 aminoácidos, con el rol de regulador de transcripción nuclear. Se han encontrado alrededor de 42 diferentes mutaciones, dentro de las cuales las más frecuentes se verifican en los exones 6, 8, 3 y 2. El APS 1 es el que más enfermedades autoinmunes asociadas tiene, congruente con el concepto de una ruptura de la inmunotolerancia asociada con la mutación de un gen.

La candidiasis crónica estaría relacionada con una alteración de los linfocitos T. No se encontró un anticuerpo específico para el hipoparatiroidismo, si bien en algunos casos se ha podido aislar un anticuerpo contra el receptor sensor de calcio, pero esto no es constante.

Los componentes menores que más se asocian son:

- hipogonadismo hipogonadotrófico
- alopecia
- vitíligo
- hepatitis crónica
- síndrome de Sjögren
- anemia perniciosa
- malabsorción (enfermedad celíaca y otras)
- neoplasia
- síndrome de Turner

Existe la forma clínica incompleta donde falta la adrenalitis, pero tienen a21OHLasa positivos.

### **APS Tipo 2**

Es la asociación entre los componentes mayores adrenalitis con ETA y/o diabetes mellitus, con una presencia del 100%, 80% y 40% de los casos, respectivamente. La tríada clínica completa sólo se encuentra en el 11% de los casos. Su prevalencia es del 1 a 2 / 100 mil. La relación mujer/hombre es de 2 a 3.7; puede aparecer a cualquier edad pero el promedio es en la edad media de la vida y es rara en niños, a diferencia del tipo 1. La transmisión genética es *autosómica dominante con penetrancia incompleta*. La asociación entre adrenalitis y Hashimoto se conocía como síndrome de Schmidt.

Los marcadores bioquímicos en este tipo son: el a21OHLasa para adrenalitis, aTPO/TRAb para ETA y aGAD (anti-glutámico-decarboxilasa) para diabetes mediada por anticuerpos.

Los componentes menores asociados son los mismos para todos los APS; los más frecuentes en el tipo 2 son: vitíligo, alopecia universal, malabsorción.

### Anticuerpos aGAD

La enzima ácido glutámico decarboxilasa (GAD) es la responsable de la producción del neurotransmisor inhibitor ácido gamma-amino butírico (GABA) a partir del glutamato, usando como cofactor al piridoxal 5'-fosfato. Se encuentra predominantemente en el cerebro, aunque también en las células beta del páncreas, donde tendría una función paracrina. Existen 2 isoformas, GAD65 y GAD67, que están codificadas por genes de diferentes cromosomas, difiriendo sólo en los 100 primeros aminoácidos N-terminales. Sin embargo, sólo el GAD65 es un autoantígeno mayor en la diabetes tipo 1 y en la LADA (*latent autoimmune diabetes of adults*), como así también en varias enfermedades neurológicas raras como el síndrome de *stiff man*. Esta enfermedad se caracteriza por rigidez muscular como resultante de la falta de inhibición del GABA.

El papel del GAD65 en el desarrollo de estas enfermedades es un enigma, pero los anticuerpos aGAD se encuentran presentes mucho antes de la aparición de los síntomas clínicos de la diabetes, la cual es una complicación frecuente en el síndrome de *stiff man*. Es decir, tanto en la DBT como en esta enfermedad neurológica, los aGAD tienen un valor predictivo de enfermedad clínica; son un *marcador* serológico inespecífico.

### Formas Clínicas Incompletas

Pueden ser subclínicas (SC) y latentes o potenciales. Las formas SC pueden ser

- a) *un componente mayor clínico*, con anticuerpos para 1 ó 2 de los otros componentes mayores, pero con sólo alteración bioquímica de éstos (prueba funcional patológica). Ejemplo: adenitis clínica, con TPO positivos y laboratorio de hipotiroidismo subclínico.
- b) *ninguna evidencia clínica de enfermedad*, pero con presencia de 2 ó más anticuerpos, con al menos una alteración bioquímica. Ejemplo: anticuerpos TPO positivos, anti 21OHlase positivos, anti GAD positivos, con sólo prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) patológica.

En las formas latentes, se describe la *presencia de un componente mayor clínico*, asociado con uno o más anticuerpos de los otros componentes, *pero sin alteración en las pruebas funcionales*. Ejemplo: Hashimoto con anti GAD positivos, con POTG normal y/o a21OHlase positivos y test de ACTH-cortisol normal.

Respecto del determinante genético, en el tipo 2 no hay un gen específico; estaría relacionado con determinados HLA- DR, y con el gen (cromosoma 2) de la molécula co-estimuladora CTLA4 (*Citotoxic T cell Antigen 4*), la cual es un importante inhibidor de la activación del linfocito T, como se expuso anteriormente.

### **APS Tipo 3**

Es la asociación de ETA con una o más enfermedades autoinmunes, excluyendo la adrenalitis y el hipoparatiroidismo. Es el APS más frecuente y se clasifica en varios tipos, según se asocie con diferentes sistemas:

TABLE 9. Characteristics of APS type 3 (modified from Betterle, 2001) (196)

| Autoimmune thyroid diseases                                                          |                                                                                                                                                                       |                                                                                               |                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hashimoto's thyroiditis<br>Idiopathic myxedema<br>Symptomatic autoimmune thyroiditis |                                                                                                                                                                       | Graves' disease<br>Endocrine ophthalmopathy                                                   |                                                                                                                                                                                                           |
| +                                                                                    | +                                                                                                                                                                     | +                                                                                             | +                                                                                                                                                                                                         |
| Type 1 diabetes mellitus<br>Hirata's disease<br>Lymphocytic hypophysitis             | Chronic atrophic gastritis<br>Pernicious anemia<br><br>Celiac disease<br>Chronic inflammatory bowel diseases<br><br>Autoimmune hepatitis<br>Primary biliary cirrhosis | Vitiligo<br><br>Alopecia<br><br>Myasthenia gravis<br>Stiff-man syndrome<br>Multiple sclerosis | SLE o DLE<br>Mixed connective tissue disease<br>Rheumatoid arthritis<br>Seronegative arthritis<br>Systemic sclerosis<br>Sjögren's syndrome<br>Werlhof syndrome<br>Antiphospholipid syndrome<br>Vasculitis |
| 3A                                                                                   | 3B                                                                                                                                                                    | 3C                                                                                            | 3D                                                                                                                                                                                                        |

SLE, Systemic lupus erythematosus; DLE, discoid lupus erythematosus.

### **APS Tipo 4**

Es la asociación de adrenalitis con otras enfermedades autoinmunes que no correspondan a los componentes mayores de los otros 3, es decir, que la asociación está dada con los componentes menores antes mencionados. Un ejemplo sería adrenalitis con alopecia, vitiligo, miastenia gravis o hipofisitis, etc.

Hay que tener en cuenta que siempre en estos casos hay que medir los anticuerpos de los componentes mayores, porque la presencia de uno o más de ellos estarían indicando un APS tipo 4 incompleto, latente o SC, según exista además alguna alteración bioquímica asociada con el anticuerpo correspondiente.

### **Adrenalitis Autoinmune Aislada**

Corresponde al 40% de las causas de adrenalitis autoinmune. Los  $\alpha$ 21OHlase están presentes en un 80% a 100% de los pacientes, por lo cual, si son negativos, siempre hay que hacer el diagnóstico diferencial con otras causas. También se aconseja la determinación de los anticuerpos de los otros componentes mayores cada 1 a 2 años, para descartar formas incompletas, que pueden hacerse clínicas en el tiempo. La genética también estaría relacionada con los HLA-DR y el CTLA4.

### **Componentes Menores**

De los endocrinológicos, tanto la hipofisitis autoinmune como la ooforitis (causa de falla ovárica prematura) son muy poco frecuentes.

Respecto de la ooforitis, el 10% de los casos de adrenalitis autoinmune se encuentra asociados con falla ovárica prematura y el marcador bioquímico para esta patología es el anticuerpo anti-células productoras de esteroides (StCA). Estos no son

específicos del ovario sino que también reaccionan con otros elementos celulares como las células de Leydig, células de la teca ovárica, sincitiotrofoblasto y célula adrenal.

El hipogonadismo hipergonadotrófico se asocia con alta frecuencia al APS tipo 1; en estos casos, los anticuerpos suelen ser positivos en un 60%. Su presencia está relacionada con la histología de ooforitis y con la asociación de adrenalitis. En las fallas ováricas prematuras aisladas o con otras inmunopatías sin adrenalitis, los StCA están presentes solo en el 7% de los casos. Posiblemente en éstos la causa de la falla ovárica sea la inmunidad celular, la presencia de anticuerpos antirreceptor de gonadotrofinas, u otros. La insuficiencia gonadal masculina en este síndrome es una rareza.

### **Marcadores Serológicos**

Los anticuerpos a tener en cuenta para su medición en pacientes con la presencia de alguno de los componentes mayores y/o menores para hacer un diagnóstico de APS son:

- aTPO (antiperoxidasa); TRAb (antirreceptor de TSH)
- aGAD (anti ácido-glutámico decarboxilasa), IA2 (autoantígeno del islote anti tirosina fosfatasa), ICA (anti-islote), IAA (anti-insulina)
- a21OHLasa (anti-21hidroxilasa)
- StCA (anti células productoras de esteroides)

Si son negativos, se sugiere su medición cada 1 ó 2 años, siempre ante la sospecha de un APS incompleto latente. Se repiten las pruebas funcionales con la misma frecuencia en los casos subclínicos:

- test de estimulación ACTH-cortisol (a21OHLasa +)
- perfil tiroideo con ecografía tiroidea (aTPO +)
- POTG (aGAD +)

### **Imágenes**

En la **tomografía de adrenales**, las glándulas son normales o disminuidas en pacientes con adrenalitis autoinmune, según el grado de atrofia.

### **Evolución de la Adrenalitis y Progresión a APS**

Los estadios clínicos de insuficiencia adrenal en la adrenalitis autoinmune incluyen:

- El estadio *inicial 0* es cuando sólo está presente el a21OHLasa, sin ninguna alteración bioquímica ni clínica (latente o potencial)
- El *estadio 1* presenta aumento de la actividad renínica del plasma con niveles normales de aldosterona, ACTH y cortisol.
- El *estadio 2* se asocia con cortisol basal normal, ACTH normal y prueba ACTH-cortisol patológica
- El *estadio 3* ya presenta cortisol basal bajo y leve aumento de ACTH basal
- El *estadio 4* comprende ACTH muy elevada con cortisol basal muy bajo y clínica evidente de enfermedad, siendo los estadios 1,2 y 3 los llamados *subclínicos*.

TABLE 11. Stages of adrenal function in patients with ACA during rapid ACTH test

| Time                  | ACTH | Cortisol |     | PRA | Aldosterone | Clinical Signs of AD |
|-----------------------|------|----------|-----|-----|-------------|----------------------|
|                       | 0'   | 0'       | 60' | 0'  | 0'          |                      |
| Stage 0 (potential)   | N    | N        | N   | N   | N           | Absent               |
| Stage 1 (subclinical) | N    | N        | N   | ↑   | N/↓         | Absent               |
| Stage 2 (subclinical) | N    | N        | ↓   | ↑   | N/↓         | Absent               |
| Stage 3 (subclinical) | N/↑  | ↓        | ↓   | ↑↑  | ↓           | Absent               |
| Stage 4 (clinical)    | ↑↑   | ↓↓       | ↓   | ↑↑  | ↓           | Present              |

PRA, Plasma renin activity; N, normal value; time 0', basal; time 60', 60 min after iv injection of 0.25 mg of synthetic ACTH. [Modified from C. Betterle *et al.*: *J Endocrinol* 117:467–475, 1988 (237).]

La prevalencia de anticuerpos a21OHlase en pacientes con enfermedades autoinmunes no adrenales no está claramente establecida en la bibliografía internacional y estaría relacionada con la misma prevalencia de los ACA (alrededor del 1% a 40% en pacientes con otros componentes de APS). En la Argentina no hay experiencia al respecto, pero en 2007 se publicó un trabajo sobre la prevalencia del a21OHlase en pacientes con anticuerpos antifracción microsomal (AFM) positivos y enfermedad autoinmune no adrenal; la proporción fue de 2.8%, encontrándose 2 casos de APS incompleto y latente, en relación con el componente adrenal (adrenalitis).

En cuanto a la progresión a enfermedad clínica de insuficiencia adrenal en pacientes con a21OHlase positivos, con una o dos enfermedades autoinmunes de APS, la incidencia en adultos es del 5% por año, con un riesgo acumulativo del 32% a los 10 años; mientras que, en niños, la incidencia anual es del 35%, con un riesgo acumulativo a los 10 años casi del 100%.

El riesgo de progresión a insuficiencia adrenal en pacientes con anticuerpos a21OHlase positivos está en relación con:

- tipo y número de las enfermedades autoinmunes asociadas, siendo mayor el riesgo con el hipoparatiroidismo y menor con ETA o diabetes
- niveles de a21OHlase que aumenten en el tiempo
- menor edad de los pacientes
- tipos de HLA

Los enfermos con riesgo de padecer un APS en general son:

- portadores de autoanticuerpos correspondientes a un componente mayor
- los que tienen una o más enfermedades autoinmunes endocrinas o no endocrinas correspondientes a un componente mayor o menor de APS
- aquellos con antecedentes familiares de 1er grado de enfermedades autoinmunes
- los que tienen títulos elevados de anticuerpos
- los sujetos con un fenotipo de HLA asociado con APS
- jóvenes o niños con cualquiera de los factores anteriores.

*¿Qué debe hacerse ante un paciente con una enfermedad autoinmune comprendida entre todos los componentes de un APS?*

- Historia familiar (antecedentes sobre todo en familiares de 1er grado)
- Medición de los anticuerpos aTPO, a21OHlase, aGAD, TRAb
- Diagnóstico de enfermedad clínica, subclínica (incompleta y latente), con pruebas funcionales cuando corresponda (ACTH-cortisol, POTG, perfil y ecografía tiroidea)
- Si el paciente tiene diabetes como enfermedad primaria, estar atentos a los menores requerimientos de insulina en el tiempo

- 5) En pacientes con hipoparatiroidismo o hipocalcemias que requieran menos calcio, por ejemplo en pacientes celíacos, pensar en insuficiencia adrenal subclínica latente.
- 6) Evaluar la necesidad de estudios de HLA, sobre todo en pacientes jóvenes o familias con hijos jóvenes.
- 7) Seguimiento serológico de anticuerpos una vez cada 1 o 2 años
- 8) Pruebas funcionales en pacientes con inmunidad positiva, una vez cada 1 ó 2 años

### **Conclusiones**

- La identificación de pacientes con autoinmunidad positiva para cualquiera de los componentes de un APS es el comienzo para establecer el diagnóstico de APS completo o incompleto, o el riesgo de padecerlo.
- La presencia de un anticuerpo y/o de una enfermedad autoinmune puede ser la punta del *iceberg* para el diagnóstico de este síndrome complejo y con riesgo de vida, no sólo en relación con la insuficiencia adrenal, sino también en términos de enfermedades como la diabetes, la enfermedad celíaca o el hipotiroidismo, donde la falta de diagnóstico precoz puede perturbar la evolución de cada una de ellas.
- El diagnóstico de las formas latentes de adrenalitis puede prevenir complicaciones graves que pueden conducir a la muerte. Los recursos actuales resultan una forma sencilla para establecer un diagnóstico o un riesgo de evolución a enfermedad clínica.
- Los estudios genéticos, si bien no estarían indicados en forma rutinaria, deberían realizarse para identificar casos familiares, sobre todo cuando estuvieran constituidas por niños y jóvenes.
- La positividad del a21OHlase puede no sólo ser indicadora de riesgo de insuficiencia adrenal, la cual puede no aparecer nunca, sino que puede ser marcadora de presencia o riesgo de cualquiera de los componentes de un APS, a corto o largo plazo, siendo más elevada ante mayor asociación con otros anticuerpos relacionados.

### **Bibliografía**

1. Betterle C, Lazzarotto F, Pressoto F. Autoimmune polyglandular syndrome type 2: the tip of an iceberg. Clin Exp Imm 2004; 137: 225-33.
2. Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndrome: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. Endocrine Rev 2002; 23: 327-64
3. Botta S, Roveto S, Rimoldi D. Anticuerpos anti 21 -hidroxilasa séricos en pacientes con anticuerpos antifracción microsomal. Síndrome poliendocrino autoimmune. Medicina 2007; 67 : 143-46
4. Van den Driessche A, Eenkhoom V, Van Gaal L, De Block C. Type I diabetes and autoimmune polyglandular syndrome: a clinical review. The Journal of Medicine 2009; 67: 376-87
5. Botta S, Roveto S, Galarza P, Perusco A, Rimoldi D. Análisis de la asociación de HLA DRB1-DQB1 y autoanticuerpos en familias con síndrome poliendocrino autoimmune (APS). RAEM 2008; 45: 22-27
6. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. Lancet 2003; 361: 1881-93
7. Weetman A. Autoimmune thyroid disease: propagation and progression. Eur.J.Endocrinol 2003; 148, 1-9
8. Fenalti G, Rowley M. GAD65 as a prototypic autoantigen. Journal of Autoimmunity 2008; 31:228-32
9. Klein J, Sato A. The HLA system. NEJM 2000; 343, 10:702-09.