

POLIENDOCRINOPATÍA AUTOINMUNE TIPO I, PRESENTACIÓN DE CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Lorena Esperanza Barreto Espinoza (1), Ronald Antonio Rojas Lárez (1), Jairo Alexander Sánchez Mago (1), Pedro Macuarisma Lezama (2)

Recibido: 18-7-2013
Aceptado: 24-5-2014

RESUMEN

El síndrome de poliendocrinopatía autoinmune tipo I, también conocido como poliendocrinopatía autoinmune-candidiasis-distrofia ectodérmica por sus siglas en inglés (APECED), es una enfermedad autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen regulador autoinmune. El diagnóstico clínico requiere la presencia de al menos dos de los tres componentes principales: candidiasis mucocutánea crónica, hipoparatiroidismo, y/o enfermedad de Addison, o sólo uno si un hermano ya ha sido diagnosticado. Caso clínico: Escolar femenina de 12,25 años consulta por contracturas musculares, mialgias, parestesias sin factor desencadenante aparente. Talla baja sin déficit de peso, distrofia ungueal e hipoplasia de esmalte dental, lo que motivó el estudio endocrino evidenciando hipocalcemia, hiperfosfatemia, niveles bajos de PTH y niveles elevados de TSH con T4 normal; se aisló *Cándida albicans* en raspado de uñas y secreción vaginal. Se orientó el diagnóstico hacia APECED. Conclusión: En pacientes que presentan cualquiera de los criterios mayores se debe considerar el diagnóstico de APECED. A pesar de ser una enfermedad poco frecuente, es importante reconocer y tratar temprano para así evitar la morbilidad y mortalidad significativas.

Palabras clave: poliendocrinopatía autoinmune, hipoparatiroidismo, candidiasis, distrofia ectodérmica, enfermedad de Addison.

AUTOIMMUNE POLYENDOCRINOPATHY TYPE I, CASE PRESENTATION AND REVIEW OF THE LITERATURE

SUMMARY

Autoimmune polyendocrinopathy syndrome type I, also known as autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) is an autosomal recessive disease caused by mutations in the autoimmune regulator gene. Clinical diagnosis requires the presence of at least two of the three main components: chronic mucocutaneous candidiasis, hypoparathyroidism, and/or Addison's disease, or only one if a sibling has already been diagnosed. Case report: We report the case of a 12 year old girl with muscle spasms, myalgia, paresthesia without apparent triggering conditions. Short stature with normal weight, nail dystrophy and dental enamel hypoplasia. Endocrinological evaluation showed hypocalcemia, hyperphosphatemia, low PTH levels, and high TSH with normal T4. *Candida albicans* was isolated in nail scrapings and vaginal discharge. These findings lead to the diagnosis of APECED. Conclusion: In patients with any of the main criteria for APECED diagnosis should be considered. Despite being a rare disease, early diagnosis and treatment is important in order to avoid significant morbidity and mortality.

Keywords: autoimmune polyendocrinopathy, hypoparathyroidism, candidiasis, ectodermal dystrophy, Addison's disease.

INTRODUCCIÓN

Los síndromes de poliendocrinopatías autoinmunes (APS) son enfermedades raras que se caracterizan por la coexistencia de al menos dos insuficiencias de glándulas endocrinas mediadas por mecanismos autoinmunes; además, pueden estar presentes enfermedades inmunes no endocrinas. El síndrome de poliendocrinopatía autoinmune tipo I (APS-1, OMIM 240300) también reconocido como poliendocrinopatía autoinmune-candidiasis-distrofia ectodérmica (APECED), es una enfermedad autosómica recesiva con prevalencia de 1-9/1000 000, causada por mutaciones en el gen regulador autoinmune (Orphanet). El síndrome se presenta en todo el mundo donde se han reportado alrededor de 500 pacientes, siendo más frecuente en Finlandia

(1:25.000), Cerdeña (1:14.400) y en población judía de Irán (1:9.000) (1-3).

El diagnóstico de APECED requiere uno de tres criterios: (1) presencia de por lo menos dos de tres componentes mayores, candidiasis mucocutánea crónica, hipoparatiroidismo o insuficiencia adrenal; (2) uno de los componentes mayores si un hermano tiene diagnóstico definido de APS-1 y (3) mutaciones en el gen regulador autoinmune (AIRE) (2-5). AIRE (21q22.3), que codifica para un factor de transcripción implicado en mecanismos de tolerancia inmune.

En la mayoría de los casos, APECED aparece en la infancia o la niñez, y los tres componentes principales se desarrollan en orden cronológico: candidiasis antes de los 5 años, luego hipoparatiroidismo antes de los 10 años y por último, insuficiencia adrenal antes de los 15 años. La variabilidad de la expresión clínica implica que el diagnóstico puede ser difícil, por lo que se produce un retraso considerable entre la aparición de los síntomas y el diagnóstico. Los médicos deben estar al tanto de todos los síntomas y signos de sospecha, puesto que un diagnóstico precoz es fundamental para evitar complicaciones graves (6-9).

A continuación se presenta y discute el caso de una niña con poliendocrinopatía autoinmune tipo I.

Trabajo premiado en las XVI Jornadas Regionales Orientales de Puericultura y Pediatría 2013

- (1) Médico Residente Postgrado Puericultura y Pediatría. Hospital Universitario Antonio Patricio de Alcalá, Cumaná.
- (2) Pediatra Nefrólogo. Hospital Universitario Antonio Patricio de Alcalá, Cumaná.

Autor correspondiente:
Dra. Lorena Barreto
Telf: +58(416)6846693 Correo: lorenabarreto2003@hotmail.com

CASO CLÍNICO

Adolescente femenina de 12,25 años, primera hija de padres no consanguíneos residentes en el medio rural del Estado Sucre, Venezuela. Peso al nacer 2,900 kg, longitud 48 cm, sin complicaciones perinatales; tía materna con bocio hipofuncionante. Presentación clínica a los 2 años de edad con mialgia y contracturas musculares; hipocalcemia, hiperfosfatemia, filtración glomerular normal, PTH no detectable; a partir de los 7 años se asocia hipoplasia del esmalte dental, distrofia ungueal. Tratamiento regular incluye 1,25-(OH)₂ D más suplemento de calcio. Evolución complicada por múltiples hospitalizaciones por tetania hipocalcémica precipitada por diarrea, neumonía o infección urinaria.

Admisión a urgencias pediátricas a los 12,25 años por contracturas musculares, mialgias, parestesias sin factor desencadenante aparente. Estatura 131 cm (-3,15 DE), índice de masa corporal 16,6 kg/m² (-0,74 DE), presión arterial 90/60 mm Hg. Talla baja sin déficit de peso, prepúber, palidez cutánea moderada, uñas distróficas, con hipoplasia del esmalte dental; sin fiebre, hidratada, sin dificultad respiratoria (Figuras 1 y 2); respuesta favorable a gluconato de calcio intravenoso; 1,25-OH₂ Vitamina D, 30 ng/kg/día; calcio administrado como citrato, 700 mg/día.

Hemoglobina 9,9 g/dl, hematocrito 27,7%; VCM 124 fl; leucocitos 5,3 x 10³/mm³ (segmentados 69%, linfocitos 30%, eosinófilos 1%); plaquetas 297 x 10³/mm³. Glucosa 89 mg/dl, creatinina 0,5 mg/dl, sodio 141 mEq/L, potasio 4,2 mEq/L, cloro 102 mEq/L, HC03 25,7 mEq/L, calcio 6,0 mg/dl, fósforo 7,2 mg/dl; magnesio 1,8 mg/dl; proteína total 7,4 g/dl, albúmina 4,5 g/dl. Cortisol 08:00 am, 17 ug/dl; PTH 6,1 pg/ml [VN: 22-108], TSH 8,3 mIU/L [VN: 0,3-3,6], T4-Libre 1,66 ng/dl [VN: 0,84-1,55]. Densidad urinaria 1010, pH 7, leucocituria, hifas y levaduras en el sedimento urinario; calcio en orina 7,9 mg/dl, fósforo orina 21,8 mg/l; ácido úrico orina 37,7 mg/dl; proteína urinaria 9,9 mg/dl; creatinina urinaria 52,3 mg/dl; aislamiento de *Candida albicans* en raspado de uñas y secreción vaginal. Edad ósea: 11,5 años.

La tasa de filtración glomerular y la excreción urinaria de calcio y reabsorción tubular de fosfato fueron de 144 ml/min/1,73 m², 0,15 mg de calcio por mg de creatinina y reabsorción de 97% de la carga de fosfato filtrado.

La asociación de tetania, hipocalcemia con hiperfosfatemia con niveles reducidos de paratohormona y TSH sobre el límite superior de la referencia permitieron una orientación diagnóstica como hipoparatiroidismo primario e hipotiroidismo subclínico asociado con candidiasis mucocutánea y distrofia ectodérmica (APECED).

La paciente recibe tratamiento regular a base de citrato de calcio, vitamina D, levotiroxina. Además se orientó a los padres acerca de características de la enfermedad y consejería genética.

DISCUSIÓN

La poliendocrinopatía autoinmune con candidiasis y dis-

trofia ectodérmica es una rara enfermedad autosómica recesiva con fenotipo clínico complejo; es la primera enfermedad autoinmune múltiple causada por mutaciones del gen regulador autoinmune (AIRE), que mapeado en 21q22.3 y que codifica a una proteína que actúa como un regulador de la transcripción; se expresa en órganos relacionados con el sistema inmune (2-4,6).

El diagnóstico de APECED debe considerarse ante la presencia de dos de las tres características clínicas más comunes: hipoparatiroidismo, candidiasis mucocutánea crónica y enfermedad de Addison.

El hipoparatiroidismo, la enfermedad de Addison y la insuficiencia ovárica son los tres componentes autoinmunes más frecuentes en APECED con prevalencia de 90%, 78%, 65% (9). APECED debe considerarse en el diagnóstico diferencial de todo paciente con hipoparatiroidismo de causa desconocida, deficiencia tanto de glucocorticoides como mineralocorticoides o amenorrea primaria.

El hipoparatiroidismo es generalmente la primera enfermedad endocrina durante el curso de APS1, se ha reportado en 70%-93% de los casos; fue la forma de presentación clínica en 60% de los casos pediátricos a una edad promedio de 3,8 años con un rango entre 1,7 y 6,3 años (10). Muchos de los síntomas de hipocalcemia tales como estridor, parestesias, calambres musculares son inespecíficos; en casos más graves pueden ocurrir convulsiones (11-13). La presencia de hipocalcemia con fosfato sérico elevado y función renal normal permiten orientar hacia hipoparatiroidismo primario. No se identificaron anomalías cardiovasculares o marcadores clínicos que pudieran sugerir síndrome de Di George.

La infección crónica superficial con *Candida albicans* se produce a menudo antes de los 5 años y su gravedad es variable. Aunque las formas invasivas de candidiasis son poco frecuentes, la candidiasis esofágica se asocia con carcinoma de células escamosas. El diagnóstico se basa en los signos y síntomas, crecimiento de *Candida albicans* en cultivo y en la respuesta al tratamiento (2,4,8,10,11).

La insuficiencia suprarrenal primaria autoinmune suele ocurrir alrededor de los 15 años de edad; las manifestaciones clínicas suelen ser inespecíficas caracterizados por fatiga, pérdida de peso, avidez por sal, hipotensión, dolor abdominal, y aumento de la pigmentación de la piel (1). En el presente caso el nivel de cortisol sérico de 17 µg/dl en presencia de sodio y potasio séricos normales permite excluir el diagnóstico de insuficiencia adrenal. La presencia de niveles elevados de TSH con T4 normal sugiere hipotiroidismo subclínico; un tercio de los pacientes con APECED desarrollan hipotiroidismo, usualmente después de la pubertad, aunque la enfermedad clínica no siempre está presente con frecuencia se encuentran anticuerpos antitiroideos (9). En este caso, la investigación de anticuerpos contra células adrenales, 21 hidroxilasa, antitiroideos permiten definir el perfil de riesgo.

La asociación de hipoparatiroidismo primario crónico con distrofia ungueal, formación defectuosa del esmalte dental y



Figura 1.
Candidiasis y distrofia ungueal



Figura 2.
Displasia del esmalte en detención permanente

candidiasis crónica permite orientar hacia el diagnóstico de poliendocrinopatía autoinmune tipo I. Otras formas clínicas de distrofia ectodérmica incluyen alopecia, vitiligo y queratopatía (5,9).

La APECED sigue un curso variable e impredecible, por lo que es de vital importancia la pesquisa en el reconocimiento precoz de los diferentes componentes de la misma. La insuficiencia gonadal es el tercer componente autoinmune más común, con la prevalencia de 65% en mujeres con APECED (9). Puede presentarse como amenorrea primaria con falla total del desarrollo puberal. La paciente en consideración, prepúber con 12,25 años, velocidad de talla de 4 cm/año, retardo del crecimiento y de la maduración ósea enfrenta riesgo de insuficiencia gonadal primaria. La presencia de anemia con índices corpusculares sugestivos de macrocitosis sugiere pesquisa de gastritis autoinmune con probable anemia perniciosa (9).

La mortalidad global de los pacientes con APECED varía ampliamente en función del espectro clínico. Las manifestaciones autoinmunes de mayor riesgo son la hepatitis fulminante, malabsorción grave y la nefritis tubulointersticial.

Los anticuerpos neutralizantes contra IFN- ω e IFN- α representan un marcador precoz, sensible y altamente específico para APS-1 sugerido recientemente como criterio diagnóstico de APECED (15,16). La identificación de anticuerpos contra una proteína paratiroidea específica NALP5 en pacientes con APS-1 refuerza el papel de autoinmunidad en la patogenia de hipoparatiroidismo (2). La candidiasis mucocutánea crónica en pacientes con APECED se correlaciona con autoinmunidad a IL22 o IL17 (17). El análisis molecular del AIRE puede ayudar a confirmar el diagnóstico clínico en aquellos casos con presentación atípica (7).

La terapia estándar es el reemplazo para hipoparatiroidismo (calcio y vitamina D), para la insuficiencia adrenal (cortisol y fludrocortisona), hipotiroidismo (levotiroxina); ciertos trastornos autoinmunes pocos frecuentes tales como hepatitis autoinmune, nefritis y disfunción de páncreas exocrino, han respondido a tratamiento inmunosupresor con ocasional regresión de otras manifestaciones de APS1 y de anticuerpos circulantes (18).

El análisis de autoanticuerpos en pacientes con APS-1 es una herramienta útil para el reconocimiento de manifestaciones autoinmunes de la enfermedad, así como para realizar el diagnóstico en pacientes con sospecha de la enfermedad.

Cualquier niño con uno de los componentes de la enfermedad debe ser examinado para otros y considerar ensayo de mutación AIRE. El seguimiento a largo plazo es esencial para realizar una transición efectiva de la atención pediátrica a la adulta.

REFERENCIAS

1. 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(3):327–364.
2. Alimohammadi M, Björklund P, Hallgren A, Pöntynen N, Szinnai G, Shikama N, et al. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 and NALP5, a parathyroid autoantigen. *N Engl J Med* 2008; 358(10):1018–1028.
3. Meloni A, Willcox N, Meager A, Atzeni M, Wolff AS, Husebye ES, et al. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1: an extensive longitudinal study in Sardinian patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(4): 1114–1124.
4. Weiler FG, Dias-da-Silva MR, Lazaretti-Castro M. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1: case report and review of literature. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2012; 56(1):54–66.
5. Husebye ES, Perheentupa J, Rautemaa R, Kämpe O. Clinical manifestations and management of patients with autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Intern Med* 2009;265(5):514–529.
6. Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes. *Eur J Endocrinol* 2009; 161(1):11–20.
7. Capalbo D, De Martino L, Giardino G, Di Mase R, Di Donato I, Parenti G, et al. Autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy: insights into genotype-phenotype correlation. *Int J Endocrinol* 2012; 2012:1–9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3485503/> [Consultado en: marzo de 2013].
8. Kisand K, Peterson P. Autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy: known and novel aspects of the syndrome. *Ann NY Acad Sci* 2011; 1246: 77–91.
9. Perheentupa J. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(8):2843–2850.

10. Millar S, Carson D. Clinical phenotypes of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy seen in the Northern Ireland paediatric population over the last 30 years. *Ulster Med J* 2012; 81(3): 118-122. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3632819/>. [Consultado en: febrero de 2013].
11. Sonal C, Michael M, Daniele T, Paolo R. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2012; 5(12):18-22. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3533323/>. [Consultado en: febrero de 2013].
12. Molina Garrido MJ, Guillén Ponce C, Guirado Risueño M, Mora A, Carrato A. Síndrome pluriglandular autoinmune. *An Med Interna* 2007; 24(9):445-452.
13. Ahonen P, Myllärniemi S, Sipilä I, Perheentupa J. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. *N Engl J Med* 1990; 322(26):1829-1836.
14. Gylling M, Kääriäinen E, Väisänen R, Kerosuo L, Solin ML, Halme L, et al. The hypoparathyroidism of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy protective effect of male sex. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(10):4602-4608.
15. Meager A, Visvalingam K, Peterson P, Möll K, Murumägi A, Krohn K, et al. Anti-interferon autoantibodies in autoimmune polyendocrinopathy syndrome type 1. *PLoS Med* 2006; 3:e289.
16. Meloni A, Furcas M, Cetani F, Marcocci C, Falorni A, Perniola R, et al. Autoantibodies against type I interferons as an additional diagnostic criterion for autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(11):4389-4397.
17. Kisand K, Boe Wolff AS, Podkrajsek KT, Tserel L, Link M, Kisand KV, et al. Chronic mucocutaneous candidiasis in APECED or thymoma patients correlates with autoimmunity to Th17-associated cytokines. *J Exp Med* 2010; 207(2):299-308. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20123959>. [Consultado en: enero de 2013].
18. Ulinski T, Perrin L, Morris M, Houang M, Cabrol S, Grapin C, et al. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy syndrome with renal failure: impact of post-transplant immunosuppression on disease activity. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:192-195.