



## Síndrome poliglandular autoinmunitario tipo II (síndrome de Schmidt): enfermedad de Addison y tiroiditis de Hashimoto asociado con vitíligo

Urbina-Vázquez A<sup>1</sup>, Rodríguez-Lobato E<sup>2</sup>, Aquino-Matus J<sup>1</sup>, Ramírez-Hobak L<sup>2</sup>, Arenas R<sup>2</sup>, Zacarías-Castillo R<sup>1</sup>

### Resumen

Los síndromes poliglandulares autoinmunitarios son afecciones poco frecuentes que se distinguen por la coexistencia de al menos dos enfermedades glandulares autoinmunitarias. Se clasifican en tipo I (o juvenil) y tipos II y III (o del adulto). El tipo II o síndrome de Schmidt se caracteriza por enfermedad de Addison, enfermedad tiroidea autoinmunitaria o diabetes mellitus tipo 1 que pueden vincularse con otras alteraciones de naturaleza autoinmunitaria, como vitíligo, hepatitis autoinmunitaria, miastenia gravis, anemia perniciosa, enfermedad celiaca y alopecia areata, entre otras. Se comunica el caso de una paciente de 61 años de edad con vitíligo a quien se le diagnosticó enfermedad de Addison y tiroiditis de Hashimoto (síndrome de Schmidt).

**PALABRAS CLAVE:** síndrome poliglandular autoinmunitario, síndrome de Schmidt, enfermedad de Addison, enfermedad tiroidea autoinmunitaria, diabetes mellitus tipo 1.

Med Int Méx. 2017 March;33(2):241-245.

## Polyglandular autoimmune syndrome type II (Schmidt syndrome): Addison's disease and Hashimoto's thyroiditis associated to vitiligo.

Urbina-Vázquez A<sup>1</sup>, Rodríguez-Lobato E<sup>2</sup>, Aquino-Matus J<sup>1</sup>, Ramírez-Hobak L<sup>2</sup>, Arenas R<sup>2</sup>, Zacarías-Castillo R<sup>1</sup>

### Abstract

Autoimmune polyglandular syndromes are rare conditions characterized by the coexistence of at least two autoimmune glandular diseases. They can be classified in type I (or juvenile) and type II and III (or adult). Type 2 or Schmidt's syndrome is characterized by Addison's

<sup>1</sup> Servicio de Medicina Interna.

<sup>2</sup> Servicio de Dermatología y Micología.

Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México.

**Recibido:** 24 de mayo 2016

**Aceptado:** septiembre 2016

### Correspondencia

Dra. América Urbina Vázquez  
misitarocks@gmail.com

### Este artículo debe citarse como

Urbina-Vázquez A, Rodríguez-Lobato E, Aquino-Matus J, Ramírez-Hobak L y col. Síndrome poliglandular autoinmunitario tipo II (síndrome de Schmidt): enfermedad de Addison y tiroiditis de Hashimoto asociado con vitíligo. Med Int Méx. 2017 mar;33(2):241-245.

disease, autoimmune thyroid disease and/or type 1 diabetes mellitus and may be associated with other disorders of autoimmune nature, such as vitiligo, autoimmune hepatitis, myasthenia gravis, pernicious anemia, celiac disease or alopecia areata, among others. We communicate the case of a 61 year-old woman with vitiligo diagnosed with Addison's disease and Hashimoto's thyroiditis (Schmidt's syndrome).

**KEYWORDS:** polyglandular autoimmune syndrome; Schmidt's syndrome; Addison's disease; autoimmune thyroid disease; diabetes mellitus type 1

<sup>1</sup> Servicio de Medicina Interna.

<sup>2</sup> Servicio de Dermatología y Micología.  
Hospital General Dr. Manuel Gea González,  
Ciudad de México.

### Correspondence

Dra. América Urbina Vázquez  
misitarocks@gmail.com

## ANTECEDENTES

Los síndromes poliglandulares autoinmunitarios son endocrinopatías poco frecuentes que comprenden diferentes grupos de trastornos, que se caracterizan por la coexistencia de al menos dos enfermedades glandulares autoinmunitarias; entre éstos se encuentra el tipo I (o juvenil) y los tipos II y III (o del adulto).<sup>1</sup>

Los tipos II y III son más frecuentes que el tipo I; sin embargo, siguen siendo síndromes raros. El tipo I comprende enfermedad de Addison, hipoparatiroidismo y candidiasis mucocutánea crónica.<sup>2</sup> El tipo II o síndrome de Schmidt se caracteriza por enfermedad de Addison, enfermedad tiroidea autoinmunitaria o diabetes mellitus tipo 1.<sup>1,2</sup> En el tipo III no se afecta la corteza suprarrenal, diferencia clave con el tipo II, porque hasta el momento no se ha mencionado alguna otra disimilitud.<sup>3,4</sup> En ocasiones se describe el tipo IV, que engloba dos o más enfermedades autoinmunitarias específicas de órgano que no cumplen criterios de los tipos I, II o III.<sup>3</sup>

Se comunica el caso de una paciente de 61 años de edad a quien durante su evolución clínica se le diagnosticó síndrome poliglandular autoinmunitario tipo II; la relevancia de esta enfermedad radica en que implica síndromes raros, de ma-

nifestación atípica y cuyos reportes de caso en la bibliografía actual son escasos, especialmente en lo referente a la asociación de enfermedad de Addison, tiroiditis de Hashimoto y vitiligo.

## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 61 años de edad, originaria y residente de Pochutla, Guerrero (México), con antecedentes heredofamiliares de una hija con hipotiroidismo primario. Inició su padecimiento actual en 2012 con poliartralgias, dolor abdominal y fiebre; se le administró tratamiento por aparente fiebre tifoidea. Posteriormente tuvo hiperpigmentación cutánea generalizada y manchas acrómicas en las manos, los pies y el cuello compatibles con vitiligo. A principios de 2015 sufrió infección de vías urinarias e hipotensión arterial (cifra no registrada). En julio de 2015 acudió al servicio de urgencias del Hospital General Dr. Manuel Gea González de la Ciudad de México, debido a hipotensión arterial (85/50 mmHg) e hiponatremia hipoosmolar eurolémica (sodio sérico de 121 mg/dL), por lo que se decidió su ingreso al servicio de Medicina Interna. A la exploración física se encontró con presión arterial de 90/60 mmHg, frecuencia cardíaca de 60 lpm, frecuencia respiratoria de 18 rpm, temperatura oral de 36.5°C y SaO<sub>2</sub> de 95% (aire ambiente). Padecía una dermatosis

diseminada bilateral y simétrica en el cuello, el tórax anterior, las manos y los pies, incluidas las palmas y las plantas, caracterizada por manchas acrómicas irregulares de diversos tamaños, bien delimitadas, con islas de repigmentación central. Destacaba la hiperpigmentación color marrón oscuro generalizada, a excepción de las mucosas y las regiones acrómicas mencionadas (Figura 1). El resto de los aparatos y sistemas no mostraron alteraciones. En los estudios de laboratorio se encontró: leucocitos  $10.7 \times 10^3/\mu\text{L}$ , linfocitos  $3.9 \times 10^3/\mu\text{L}$ , hemoglobina 14 g/dL, hematócrito 39.7%, plaquetas  $197 \times 10^3/\mu\text{L}$ , glucosa 107 mg/dL, nitrógeno de urea 19.8 mg/dL, creatinina 0.74 mg/dL, sodio 121 mEq/dL, potasio 4.7 mEq/dL, cloro 92 mEq/dL, calcio corregido 9.75 mg/



**Figura 1.** Manchas acrómicas irregulares, bien delimitadas, con islas de repigmentación central en las palmas y el tórax anterior. Destaca la hiperpigmentación generalizada color marrón oscuro en el resto del cuerpo secundaria a la enfermedad de Addison.

dL, fósforo 5.11 mg/dL, magnesio 1.8 mg/dL, albúmina 3.68 mg/dL. El perfil hormonal indicó: TSH 9.21 (0.34-5.60  $\mu\text{UI/mL}$ ), T4 libre 1.13 (0.54-1.64 ng/dL), anticuerpos antiperoxidasa 285.4 (0.01-5.61 UI/mL), FSH 50.3 (16.7-113.59 mUI/mL), LH 19.35 (10.87-58.64 mUI/mL), progesterona 0.12 (0-0.78 ng/mL), prolactina 33.96 (2.74-19.64 ng/mL), HCG 0.3 (0.01-5.22 mUI/mL), cortisol 0.23 (8.70-22.40  $\mu\text{g/dL}$ ), DHEA-S 4.3 (12.0-133  $\mu\text{g/dL}$ ) y estradiol 1.0 (12.0-133 pg/mL).

Se concluyó, de acuerdo con la manifestación clínica y los resultados de laboratorio, que la paciente padecía insuficiencia suprarrenal primaria, hipotiroidismo primario autoinmunitario y vitíligo asociado, por lo que se integró el diagnóstico de síndrome poliglandular autoinmunitario tipo II o síndrome de Schmidt. Se inició tratamiento con hidratación a base de solución salina e hidrocortisona intravenosa a dosis de 100 mg cada 8 horas como dosis de estrés, debido al riesgo de una crisis adrenal, además de 100  $\mu\text{g}$  de levotiroxina por vía oral diariamente. La paciente mostró mejoría en los parámetros hidroelectrolíticos (corrección de la hiponatremia e hipercalemia) y reducción de la astenia y adinamia. Se mantuvo en vigilancia estrecha durante 72 horas y se le dio de alta por mejoría, con cita posterior para su seguimiento.

## DISCUSIÓN

El síndrome poliglandular autoinmunitario tipo II o síndrome de Schmidt es el más común de los síndromes poliglandulares autoinmunitarios; afecta con más frecuencia a adultos y se caracteriza por insuficiencia suprarrenal (enfermedad de Addison) como requisito indispensable en 40 a 50%, y por lo menos otra alteración endocrina autoinmunitaria, principalmente enfermedad tiroidea autoinmunitaria en 70 a 75% (tiroiditis de Hashimoto o enfermedad de Graves), diabetes mellitus tipo 2 (50-60%) o ambas. El orden

de manifestación es variable, en 50% de los pacientes la manifestación inicial es la afección suprarrenal, como en el caso descrito. Puede asociarse con otras alteraciones endocrinas, como hipogonadismo e hipoparatiroidismo, y alteraciones no endocrinas de naturaleza autoinmunitaria, como vitíligo, hepatitis autoinmunitaria, miastenia gravis, anemia perniciosa, enfermedad celiaca y alopecia areata, entre otras.<sup>1,3,5,6</sup>

Tiene prevalencia de 1.4-2.0 por 100,000 habitantes al año; es más frecuente en mujeres, con relación hombre-mujer de 1:3. Se manifiesta a la edad de 20 a 60 años, con predominio en la tercera y cuarta décadas de la vida.<sup>2,3</sup>

La etiopatogenia es poligénica y multifactorial. Existe predisposición genética, con herencia autosómica dominante; se ha relacionado con el HLA haplotipos DR3/DQ2, DR4/DQ8 y B8, así como con el CTL-4, localizado en el cromosoma 2 (locus 2q33). Entre los factores ambientales destacan infecciones bacterianas, virales y factores psicológicos, que contribuyen a la pérdida de la tolerancia autoinmunitaria.<sup>1,3,7</sup>

Los autoanticuerpos circulantes órgano específicos están presentes en cada una de las enfermedades asociadas, incluso pueden preceder a las manifestaciones clínicas muchos años antes. En el caso de la tiroiditis de Hashimoto se encuentran los anticuerpos antiperoxidasa tiroidea y antitiroglobulina; en la enfermedad de Addison, los autoanticuerpos adrenales anti 21-hidroxilasa y anti 17-hidroxilasa, y en el vitíligo, la antitirosinasa, antitirosina hidroxilasa y antimelanocitos.<sup>1,3</sup>

Existe evidencia de que están implicados mecanismos inmunológicos humorales y celulares, dirigidos en un inicio contra la glándula suprarrenal, y que posteriormente se asocian con la destrucción autoinmunológica de las otras glándulas endocrinas.<sup>2</sup>

La respuesta principal antígeno-específica se inicia por las células presentadoras de antígeno, las células dendríticas son las más importantes, y en las que las células inmaduras recogen antígenos de órganos no linfoides, los fragmentan y migran a órganos linfoides secundarios donde presentan su HLA clase I o II asociado con los fragmentos antigénicos.

Después de este proceso se activan las respuestas Th1 y Th2, produciéndose anticuerpos órgano-específicos y destrucción progresiva inmunomediada de los tejidos endocrinos. En la fase clínica, la mayor destrucción de los tejidos se debe a la actividad autoinmunitaria con infiltrado inflamatorio crónico de linfocitos, y posteriormente apoptosis con desregulación de las vías de señalización apoptótica.<sup>1</sup>

Los síndromes poliglandulares autoinmunitarios son la causa más frecuente de infiltración linfocitaria de las glándulas endocrinas y provocan destrucción lenta y progresiva de las mismas que culmina en insuficiencia hormonal; esto implica que no siempre ocurren las manifestaciones clínicas características de cada padecimiento, ya que dependen del grado y la velocidad de la destrucción glandular.<sup>3</sup>

El diagnóstico de los síndromes poliglandulares autoinmunitarios es difícil debido a que los signos y síntomas pueden ser insidiosos, además de poco específicos. Deben realizarse estudios de laboratorio que demuestren el estado de las funciones endocrinas, como cifras de TSH, FSH, LH, T4 libre, testosterona, estradiol, glucosa, cortisol matutino, prueba de estimulación con ACTH (cuando hay anticuerpos adrenales), Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>+</sup> séricos y recuento de glóbulos rojos; de los estudios especiales, deben determinarse autoanticuerpos contra: células de los islotes pancreáticos, tiroperoxidasa, receptor de TSH, descarboxilasa de ácido glutámico, enzimas del citocromo p450 (especialmente



21-hidroxilasa), ATP asa de H<sup>+</sup> y K<sup>+</sup> de células parietales, factor intrínseco y transglutaminasa. Puede tipificarse el HLA con motivo de investigación científica.<sup>1</sup>

El seguimiento de estos pacientes se hace a intervalos regulares porque los autoanticuerpos pueden desarrollarse en cualquier momento, incluso, aunque las manifestaciones clínicas no sean evidentes.<sup>5,7</sup>

El tratamiento de los tipos II y III se basa en la terapia de reemplazo hormonal y depende del órgano endocrino afectado, así como del reconocimiento y diagnóstico temprano, lo que permite disminuir considerablemente la morbilidad y mortalidad por este trastorno.<sup>1,3,7</sup>

## CONCLUSIONES

Los síndromes poliglandulares autoinmunitarios son poco frecuentes; sin embargo, deben sospecharse en los pacientes afectados por dos o más endocrinopatías asociadas. Su diagnóstico es difícil debido a su manifestación atípica porque los síntomas y signos clínicos, además de ser inespecíficos, dependen de la glándula inicial afectada y de la severidad de la destrucción de la misma.

Tener conocimiento de estos trastornos y de los probables órganos endocrinos afectados, así como de su asociación con otras manifestaciones autoinmunitarias, como el vitíligo en el caso de nuestra paciente, permite realizar el diagnóstico oportuno para iniciar el tratamiento adecuado y dirigido, lo que disminuye de manera importante la morbilidad y mortalidad causadas por esta enfermedad.

## REFERENCIAS

1. Kahaly G. Polyglandular autoimmune syndrome type II. *Presse Med* 2012;41:663-670.
2. Narayan G, Kaniyoor N. Schmidt's syndrome, case report. *AMJ* 2012;5:292-295.
3. Molina M, Guillén C, Guirado M, Mora A, Carrato A. Síndrome pluriglandular autoinmune. *An Med Int* 2007;24:445-452.
4. Betterle C, Dal Para C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocr Rev* 2002;23:327-364.
5. Bain A, Stewart M, Mwamure P, Nirmalaraj K. Addison's disease in a patient with hypothyroidism: autoimmune polyglandular syndrome type 2, case report. *BMJ* 2015. doi:10.1136/bcr-2015-210506.
6. Lakhotia M, Pahadia H, Kumar H, Singh J, Tak S. A case of autoimmune polyglandular syndrome (APS) type II with hypothyroidism, hypoadrenalism, and celiac disease. *J Clin Diagn Res* 2015;9:1-3.
7. Cutolo M. Autoimmune polyendocrine syndromes. *Autoimmunity reviews* 2014;13:85-89.