



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

REVISIÓN DE LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL SÍNDROME
POLIGLANDULAR AUTOINMUNE Y SU RELACIÓN
CON LA CAVIDAD ORAL.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N O D E N T I S T A

P R E S E N T A:

JOSUÉ PÉREZ DOMÍNGUEZ

TUTORA: Mtra. CARLA MONSERRAT RAMÍREZ MARTÍNEZ



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradecimientos.

Le doy gracias a Dios, por haberme permitido llegar a este punto de mi vida, en el que se concluye un ciclo, con el término de la licenciatura.

A la máxima casa de estudios, por darme la oportunidad de haber formado parte de sus filas y brindarme una educación académica profesional.

Dra. Carla, muchas gracias por haberme guiado en la elaboración de esta tesina y por brindarme su apoyo en todo momento.

Dra. María Eugenia, gracias por su apoyo durante este proceso y la disposición que mostró siempre.

Dedicatoria.

A mis padres, que me guiaron día a día y con su ejemplo me inspiraron para querer llegar a ser un profesionista como ustedes.

A ti mamita, de manera especial, porque que fuiste mi sostén durante toda la vida y que siempre creíste en mí.

A ti cariño, porque estuviste a mi lado en los cinco años de la carrera y que en todo momento pude contar con tu apoyo, por las palabras de aliento que me diste en momentos difíciles, de verdad muchas gracias perlita.

A ti hermano, por tu apoyo a lo largo de mi vida académica, que me instó a seguir adelante.

“Por mi raza hablará el espíritu”

ÍNDICE

| | PÁGINA |
|---|--------|
| INTRODUCCIÓN..... | 4 |
| OBJETIVOS..... | 5 |
| 1. ANTECEDENTES..... | 6 |
| 2. MARCO TEÓRICO..... | 9 |
| 2.1 INFLAMACIÓN..... | 9 |
| 2.1.1 CARACTERÍSTICAS DE LA INFLAMACIÓN CRÓNICA..... | 9 |
| 2.1.2 LINFOCITOS..... | 11 |
| 2.1.2.1 LINFOCITOS T..... | 11 |
| 2.1.2.2 LINFOCITOS B..... | 12 |
| 2.2 REACCIONES MEDIADAS POR ANTICUERPOS..... | 13 |
| 2.2.1 HIPERSENSIBILIDAD TIPO II..... | 13 |
| 2.2.2 HIPERSENSIBILIDAD TIPO III..... | 14 |
| 2.3 REACCIONES MEDIADAS POR CÉLULAS..... | 15 |
| 2.3.1 CITOTOXICIDAD MEDIADA POR LOS LINFOCITOS TCD8+..... | 16 |
| 2.4 MECANISMOS DE TOLERANCIA..... | 16 |
| 2.4.1 TOLERANCIA CENTRAL..... | 17 |
| 2.4.2 TOLERANCIA PERIFÉRICA..... | 17 |
| 2.5 COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD..... | 19 |
| 2.6 PÉRDIDA DE LA TOLERANCIA INMUNOLÓGICA..... | 21 |
| 3. SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOINMUNE..... | 22 |
| 3.1 ETIOLOGÍA..... | 24 |
| 3.2 PATOGENIA..... | 26 |
| 3.3 CLASIFICACIÓN..... | 27 |
| 3.3.1 SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOIMMUNE I..... | 29 |
| 3.3.2 SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOIMMUNE II..... | 30 |
| 3.3.3 SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOIMMUNE III..... | 31 |
| 3.3.4 SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOIMMUNE IV..... | 31 |
| 3.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y EN CAVIDAD ORAL..... | 33 |
| 3.5 DIAGNÓSTICO..... | 38 |
| 3.5.1 SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOIMMUNE I..... | 39 |
| 3.5.2 SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOIMMUNE II..... | 41 |
| 3.5.3 SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOIMMUNE III..... | 42 |
| 3.5.4 SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOIMMUNE I..... | 43 |
| 3.6 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL..... | 44 |
| 3.7 TRATAMIENTO..... | 45 |
| 3.7.1 SISTÉMICO..... | 45 |
| 3.7.2 TRATAMIENTO ODONTOLÓGICO..... | 48 |
| CONCLUSIONES..... | 49 |
| REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 55 |

INTRODUCCIÓN

El Síndrome poliglandular autoinmune (SPA), es una afección poco frecuente, con dos tipos principales, los que se consideran ser el resultado de alteraciones del genoma. Se manifiesta desde la niñez, hasta la edad adulta, con la convergencia de varias enfermedades para sus dos subtipos.

El cuadro clínico del SPA está conformado por enfermedades glandulares autoinmunes, así como por enfermedades no glandulares, tienen criterios mayores, que son los responsables de poder realizar su identificación.

En cavidad oral sus manifestaciones pueden ser desde leves, hasta presentarse casos más severos, por lo que se deberá estar atento a la convergencia de esos signos, a fin de aproximarse al SPA, de ser ese el caso.

El tratamiento es amplio e incluye la sustitución hormonal y la terapéutica inmunosupresora. En cavidad oral se podrá administrar un antimicótico y de ser necesario, realizar el tratamiento para la hipoplasia del esmalte.

OBJETIVOS

Objetivo general.

- ✓ Identificar las manifestaciones clínicas más comunes de los dos tipos principales del síndrome poliglandular autoinmune.

Objetivos específicos.

- ✓ Conocer las manifestaciones clínicas en cavidad oral de los dos tipos principales del síndrome poliglandular autoinmune.
- ✓ Distinguir las diferencias clínicas de los cuatro tipos del síndrome poliglandular autoinmune.

1. ANTECEDENTES

El SPA se define como un desorden autoinmune caracterizado por la coexistencia de por lo menos dos insuficiencias glandulares y de otras enfermedades autoinmunes no endócrinas.^{1,2} Fue descrito por primera vez por el médico británico Addison en 1855, quien lo describió como una deficiencia de hormonas esteroideas.³ Sin embargo, la primera asociación entre la enfermedad de Addison y la diabetes mellitus la realizó Oegle en 1866.⁴ Hasta 1941 sólo quince casos fueron mencionados con esa asociación.⁵ En 1908 Claude y Gourgerot explicaron que el fallo funcional de glándulas endócrinas, así como la existencia de marcadores patológicos de las glándulas afectadas, la gradual destrucción epitelial, infiltración leucocitaria y fibrosis tisular debería envolver a cada glándula independiente de la afección otras.⁶

En el año 1926, Schmidt reporta en dos pacientes la afección de la enfermedad de Addison y la tiroiditis linfocítica crónica de origen no tuberculosa, sin signos de disfunción tiroidea. Desde aquel entonces la coexistencia de ambas enfermedades se le denominó síndrome de Schmidt.⁷ En el periodo de 1929 hasta 1945 Martha F. Leonard, publicó una serie de casos correspondientes a pacientes con hipoparatiroidismo, dos de ellos afectaban a niños que mostraban signos asociados a la insuficiencia suprarrenal.⁸ En el año de 1929 Torpe y Handley describieron la asociación entre el hipoparatiroidismo y la candidiasis mucocutánea.⁹ En 1930, Wells, al estudiar a 20 pacientes, observó que es más frecuente la infiltración de linfocitos en la tiroiditis idiopática que en la insuficiencia suprarrenal tuberculosa.¹⁰ Para el año de 1931, Rowntree y Snell reportaron un paciente con la enfermedad de Addison, hipertiroidismo y diabetes mellitus.¹¹ Así mismo, en 1932 Gowen describió a un paciente afectado por la enfermedad de Addison, hipotiroidismo y diabetes mellitus, que

en la autopsia mostraba infiltración de las células beta-pancreáticas como lo visto en las glándulas suprarrenales y en la tiroides.¹²

Beaven et. al. en el año de 1959 analizaron 3 publicaciones de 66 casos de la enfermedad de Addison y la diabetes mellitus, realizadas entre 1932 y 1955, informando que había un total de 73 casos, de los cuales había tres menores de 15 años involucrados.¹³ Algunos años después Solomon et. al. mencionaron que muchos pacientes con esa asociación morían al año de haber sido realizado el diagnóstico.⁴

En 1959 Gittler, Fajans y Conn describen las interrelaciones metabólicas entre un paciente con la enfermedad de Addison y diabetes, argumentando que hay una estimulación de la gluconeogénesis e inhibición de la utilización periférica de la glucosa, ya que la hidrocortisona tiene un efecto opuesto a la insulina.¹⁴ En 1960, Wehrmacher encontró setenta y tres casos de enfermedad de Addison con diabetes mellitus, indicando la mayor frecuencia en estas afecciones debido al reconocimiento de la afección, teniendo una mayor esperanza de vida por la terapéutica empleada, que consta del remplazo hormonal.¹⁵

En 1962, Gass publicó la primera revisión extensa del síndrome poliglandular autoinmune I, asociándolo a la queratoconjuntivitis.¹⁶ Por otro lado, Carpenter en 1964 al revisar 142 casos del síndrome de Schmidt, encontró una relación del síndrome con la diabetes mellitus, denominándole el síndrome de Carpenter.⁷ En 1978 los análisis genéticos indicaron que la insuficiencia poliglandular parece estar asociado a HLA-B8.¹⁷

Para 1981 Neufeld y Blizzard introdujeron una clasificación inicial para el SPA en dos principales grupos, teniendo el síndrome poliglandular autoinmune I (SPA-I) asociación con la enfermedad de Addison, hipoparatiroidismo y candidiasis mucocutánea crónica y el síndrome poliglandular autoinmune II (SPA-II), que es más frecuente, conformado por la enfermedad de Addison con

diabetes mellitus tipo 1 y/o enfermedad tiroidea autoinmune. A pesar de ello se habla de un tercer subtipo (SPA-III), caracterizado por la afección tiroidea autoinmune y alguna otra afección autoinmune, sin la enfermedad de Addison.¹ En el año de 1987 Stieglitz et. al. describieron una serie de casos relacionando la queratopatía con en el SPA-I, que fueron incluidos por Wagman et. al. en 1987, mostrando 4 de los 16 casos de pacientes que padecían SPA-I, que tenían alguna manifestación de queratitis bilateral autolimitada.^{18,19}

En el año 2000, Merenmies y Tarkkan en realizaron una revisión a largo plazo en 69 pacientes con SPA-I y queratitis ocular, notando que un tercio de los pacientes con SPA-I padecían la queratitis.²⁰ Nuevamente en 2004 Eisenbarth y Gottlieb recomendaron solo dos tipos.²¹ sin embargo actualmente se siguen utilizando la clasificación que incluye a los cuatro subtipos de SPA.¹⁷

2. MARCO TEÓRICO

2.1 INFLAMACIÓN

La Inflamación se define como una respuesta del sistema inmunológico, caracterizada por el reclutamiento de leucocitos hacia los compartimientos extravasculares, como resultado de una lesión de carácter físico, o la identificación de un agente patógeno. Su finalidad es eliminar al agente causal, para promover la futura reparación de los tejidos.²²

Se pueden distinguir dos tipos de inflamación, aguda y crónica. La inflamación aguda se caracteriza por ser una respuesta de inicio brusco, con presencia de abundantes células polimorfonucleares. La inflamación crónica precede a la respuesta aguda por la persistencia del agente lesivo, por lo que habrá la persistencia en el tiempo y presencia de células mononucleares como los macrófagos, los linfocitos y las células plasmáticas.^{22, 23}

2.1.1 CARACTERÍSTICAS DE LA INFLAMACIÓN CRÓNICA

La evolución crónica de la respuesta inflamatoria se da por la incapacidad de los macrófagos de eliminar completamente al patógeno, por la resistencia que tienen para ser fagocitados los causantes de la reacción inflamatoria, un ejemplo de patógenos resistentes son las micobacterias, los tóxicos ambientales, o agentes ambientales crónicos, que generarán una respuesta de larga duración ante un estímulo persistente, por parte el reclutamiento de células linfocíticas T y B.²²

Las células mononucleares que predominan en la inflamación crónica son los macrófagos. Derivan de los monocitos circundantes del torrente sanguíneo y

se encontrarán finalmente en los tejidos, encargándose de presentar los antígenos a los linfocitos T y de responder a las señales que estos generan, provocando el favorecimiento de la inflamación mediante las funciones de sus intermediarios secretados, como el TNF y IL-1.²³

Otra contribución importante de los macrófagos es que se encargan de destruir a los agentes causales de la inflamación mediante el proceso denominado fagocitosis, que es la ingesta y eliminación de los microbios y tejidos muertos, como parte de una respuesta de la inmunidad humoral y celular. Una vez terminada la fase proinflamatoria, se da inicio a la reparación tisular y los macrófagos participan en la formación de la cicatrización y la fibrosis, después de concluido este aspecto, los macrófagos en este punto mueren o regresan a los órganos linfáticos.²³

Los macrófagos se pueden activar por dos vías, la clásica y alterna. La vía clásica es inducida por productos microbianos como la endotoxina, por las señales producidas por los linfocitos T y por sustancias extrañas, como los cristales y el material particulado, en respuesta el macrófago liberará enzimas lisosómicas como las especies reactivas del oxígeno y óxido nítrico para su destrucción. La activación alterna es inducida por citocinas como la IL-4 y IL-13, que son elaboradas por los linfocitos T y otras células como los mastocitos, los macrófagos activados por esta vía no son microbicidas de forma activa, sino que participan principalmente en la reparación tisular, secretando factores de crecimiento que inducirán la angiogenia, activarán a los fibroblastos y estimularán la síntesis de colágeno.²⁴

2.1.2 LINFOCITOS

Hay dos tipos de linfocitos, los T y B, que son nombrados así por el sitio donde maduran y distinguidos por el tipo de reacciones que median, siendo los diferentes tipos de linfocitos T encargados de las reacciones mediadas por células, y los B encargados de la síntesis de las inmunoglobulinas, encargadas de la inmunidad humoral. Esto contribuirá a la opsonización y fagocitosis de los antígenos respectivamente.²⁴

2.1.1.1 LINFOCITOS T

Dentro de los linfocitos T existen varios tipos, los linfocitos T colaboradores son llamados así por que estimulan a los linfocitos B para que produzcan anticuerpos, así como también activen a otros leucocitos. Los linfocitos T citotóxicos son los encargados de aniquilar a las células infectadas, sin hacer uso de la fagocitosis, siendo los efectores de la inmunidad celular y por último, el otro tipo de linfocitos T, son los reguladores, que median la respuesta inmunitaria, al limitar e impedir las reacciones contra antígenos propios.²⁴

La activación de los linfocitos T se realiza al contactar con los antígenos, posteriormente migran hacia el sitio de afección, secretando citocinas como la IL-2, que estimula la proliferación y activación más linfocitos T, así como la de los linfocitos B para la generación de anticuerpos, actuando en contra del antígeno.²⁴ La activación de los linfocitos T y B forma parte de una respuesta inmunitaria adaptativa en las enfermedades inmunológicas y las infecciones.²³

El linfocito T colaborador, también llamado CD4+, debido al correceptor presente en su superficie, se divide en tres subgrupos (Th1, Th2 y Th17) que

se van a producir de acuerdo a las citocinas presentes en el ambiente y que según las citocinas que generen, habrá distintas reacciones. Los linfocitos Th1 se diferencian en presencia de la IL-12 y producen INF-gamma, que es el responsable de muchas de las manifestaciones de la hipersensibilidad retardada y de la activación de los macrófagos por la vía clásica. Los Th2 se diferencian en presencia de la IL-4 y secretan las citocinas IL-4, IL-5, IL-13. La IL-4 actúa sobre los linfocitos B para estimular el cambio de clase de anticuerpos por la IgE y promueve el desarrollo de más linfocitos Th2. La IL-5 participa en el desarrollo y activación de los eosinófilos, presentes en la hipersensibilidad tipo I. La IL-13 aumenta la producción de IgE y estimula a las células epiteliales para la secreción de moco. Las células Th17 se diferencian en presencia de las IL-1, IL-6, IL-23 y secretan las citocinas como la IL-17 e IL-22, que en conjunto reclutaran a los neutrófilos y monocitos. También producen los Th17 una respuesta que amplifica a los mismos Th17.²⁴

2.1.1.2 LINFOCITOS B

Son las células encargadas de producir moléculas de anticuerpos, mediadores de la inmunidad humoral. Los linfocitos B reconocen al antígeno a través de su complejo del receptor para el antígeno del linfocito B (BCR), junto con los anticuerpos IgM e IgD, que están presentes en todos los linfocitos B vírgenes maduros, para después de esa estimulación diferenciarse en células plasmáticas, productoras de anticuerpos. Existen cinco clases de inmunoglobulinas; IgG, IgM, IgA, IgE, IgD.²³

Además de la Ig de membrana, el complejo del receptor para el antígeno del linfocito B contiene un heterodímero que es la $Ig\alpha$ e $Ig\beta$, que son esenciales para transducir la señal a través del receptor para el antígeno. Así mismo los linfocitos B expresan otras moléculas que son esenciales para su respuesta,

como es el caso del receptor para el complemento, generadas frente a los microbios y el CD40, que recibe las señales de los linfocitos T colaboradores.

23

2.2 REACCIONES MEDIADAS POR ANTICUERPOS

2.2.1 HIPERSENSIBILIDAD TIPO II

Es la reacción de los anticuerpos en contra de los antígenos presentes en las superficies celulares o en la matriz extracelular, lo que causará lesiones en los tejidos debido a la destrucción de las células afectadas por la desencadenante inflamación, teniendo como resultado la fagocitosis de las células afectadas.²⁴

Los anticuerpos unidos a las células en su porción Fab, dejan libre su porción Fc, que es reconocida por los receptores Fc de los macrófagos. Además, estas porciones libres, pueden activar la vía clásica del complemento, por la generación de opsoninas como C3b y C4b, por lo que destruirán a las células mediante la activación del complemento de ataque a la membrana.²⁴

También se pueden eliminar a los antígenos mediante el proceso denominado citotoxicidad celular mediada por anticuerpos, donde las células cubiertas por anticuerpos son lisadas por linfocitos Natural Killers y los macrófagos, sin lisis celular obtenida mediante fagocitosis.²⁴

En algunos casos los anticuerpos dirigidos contra los receptores celulares deterioran o alteran su función sin causar ninguna lesión celular ni inflamatoria. Estimulando o inhibiendo la actividad de sustancias como los neurotransmisores o las hormonas.²⁴

2.2.2 HIPERSENSIBILIDAD TIPO III

La reacción comienza cuando, en la circulación, se combinan el antígeno y al anticuerpo, de esta manera se crean inmunocomplejos que normalmente se depositan en las paredes de los vasos. Los antígenos pueden ser exógenos, como una proteína extraña que ingresa al organismo o bien, endógenos si es parte de la constitución del huésped. Las enfermedades por inmunocomplejos tienden a ser de carácter sistémico, sin embargo, los riñones, las articulaciones y los vasos sanguíneos de pequeño calibre son los más afectados.²⁴

Su patogenia está marcada por tres fases. La primera es la formación de los inmunocomplejos, como respuesta inmunitaria donde después de la previa exposición a los antígenos, se forman anticuerpos que serán liberados al torrente sanguíneo. La segunda fase es el depósito en las paredes vasculares de los complejos antígeno-anticuerpo, probablemente ocurre esto por ciertas condiciones, como el tamaño de los complejos, alteraciones locales de la pared de los vasos sanguíneos y sitios donde existe la filtración sanguínea a alta presión, como la orina y el líquido sinovial, lo que favorece su acumulación. En tercera fase se inicia el daño a los tejidos, como la vasculitis si se produce en los vasos sanguíneos, glomerulonefritis si ocurre en los glomérulos renales y artritis si ocurre en las articulaciones.²⁴

Los anticuerpos IgG e IgM inducen las lesiones patológicas en los trastornos por inmunocomplejos. De la misma manera el sistema del complemento contribuye la patogenia de la lesión tisular.²⁴

2.3 REACCIONES MEDIADAS POR CÉLULAS

Esta hipersensibilidad es mediada por linfocitos T CD4+ ante la inducción por antígenos ambientales o propios. Es la causa de muchas de las inflamaciones crónicas como las enfermedades autoinmunes de órgano y sistema.²⁴

El prototipo de inflamación mediada por el linfocito T es la hipersensibilidad retardada. En esta reacción, las reacciones clínicas detectables en un paciente previamente inmunizado aparecerán tardíamente, de las 24 a 48 horas después del primer contacto. Tanto los linfocitos Th1 y los Th17, contribuyen a las enfermedades específicas de órgano, en las que la inflamación es una característica principal de la enfermedad.²⁴

Existen fases secuenciales en esta hipersensibilidad, la activación de los linfocitos TCD4+ ocurre cuando reconocen al patógeno los TCD4+ vírgenes y secretan la IL-2, que activarán a más linfocitos T reactivos frente al antígeno. Los linfocitos T reactivos se diferencian a linfocitos Th1 y Th17, mediante citocinas como la IL12, IFN-gamma, Il-1, Il-6, Il-23 producidas por los macrófagos y células dendríticas. Algunas de las células efectoras entran en la circulación y pueden servir en la reserva de memoria de los linfocitos T. También los linfocitos T, secretan citocinas que son responsables de las manifestaciones de hipersensibilidad retardada y de la activación de los macrófagos.²⁴

Los linfocitos Th1 secretan citocinas como la IFN-gamma, que dará muchas de las manifestaciones de la hipersensibilidad retardada, el INF-gamma potencia la actividad fagocítica de los macrófagos activados, e inducen la mayor expresión de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad en su superficie, facilitando así una mayor presentación del antígeno, promoviendo que los macrófagos activados eliminen al antígeno iniciador.

También los linfocitos Th1 fomentan la inflamación con la secreción de TNF, IL-1 e IL-12, promoviendo esta última la respuesta de Th1.²⁴

2.3.1 CITOTOXICIDAD MEDIADA POR LOS LINFOCITOS TCD8+

En este tipo de reacción, los linfocitos TCD8+ aniquilan a las células diana que expresan el antígeno en la superficie celular mediante el empleo de un complejo que contiene perforinas y granzimas, mediadores preformados por el linfocito T, que ingresan al interior de la célula diana por endocitosis. En el citoplasma de las células infectadas, liberan del complejo a las granzimas las perforinas y una vez libres las granzimas activan a las caspasas, que inician la apoptosis de la célula. También estos leucocitos citotóxicos expresan el ligando de Fas, una molécula homóloga al TNF, que al unirse con el Fas de las células diana, desencadenarán apoptosis.²⁴

2.4 MECANISMOS DE TOLERANCIA

La tolerancia es la falta de respuesta por parte de las células de la inmunidad ante un antígeno, que previamente se ha expuesto ante los linfocitos. Cuando los linfocitos reconocen que han sido activados por antígenos propios, los receptores para los antígenos linfocitarios recombinan sus genes para expresar nula afinidad ante los antígenos propios. La tolerancia consta de la tolerancia central y la tolerancia periférica, dependiendo el sitio donde se efectúe.²⁴

2.4.1 TOLERANCIA CENTRAL

La tolerancia central es el proceso mediante el cual los linfocitos autorreactivos son eliminados o convertidos en inofensivos en los órganos linfoides como el timo, bazo y la médula ósea. Existen varios mecanismos para efectuarse la tolerancia central. La selección negativa es el proceso en el cual se identifica a linfocitos T autorreactivos y provoca su eliminación. La edición del receptor es el proceso por el que linfocitos B en desarrollo al reconocer al antígeno, reordenan su material genético para expresar distintos receptores para el antígeno y no ser específicos frente antígenos propios (figura 1).²⁴

2.4.2 TOLERANCIA PERIFÉRICA

La Tolerancia periférica son los mecanismos en los que silencian a los linfocitos T y B autorreactivos en los tejidos periféricos, como en los ganglios linfáticos. La anergia es la falta de respuesta inmunológica cuando el antígeno se presenta a los linfocitos T y no hay cantidades adecuadas de coestimuladores, que se generan cuando el complejo antígeno leucocito se activa. La tolerancia periférica para los linfocitos B, ocurre con la ausencia de los linfocitos T colaboradores (TCD4+), por lo que se vuelven incapaces de responder al estímulo antigénico y son excluidos de los folículos linfoides provocando su muerte. También pueden expresar receptores inhibidores, para limitar su activación en contra de los autoantígenos (figura 1).²⁴

Una población de linfocitos T reguladores, funciona evitando las reacciones inmunitarias contra antígenos propios.²⁴

Los linfocitos T al reconocer a antígenos propios, pueden expresar un miembro proapoptótico de la familia Bcl, llamado Bim, que sin oposición, desencadena la apoptosis por la vía mitocondrial. Un segundo mecanismo en donde participan los linfocitos TCD4+ y los linfocitos B, es el sistema del Fas-ligando. El ligando del Fas es una proteína de membrana homologa a la de la citocina TNF, se expresa sobre todo en los linfocitos T activados. La unión del Fas con su ligando induce la apoptosis de los linfocitos T activados. Los linfocitos B autorreactivos también pueden eliminarse por medio de esta unión del Fas-ligando, teniendo el ligando en los linfocitos T, con el Fas situado en los linfocitos B.²⁴

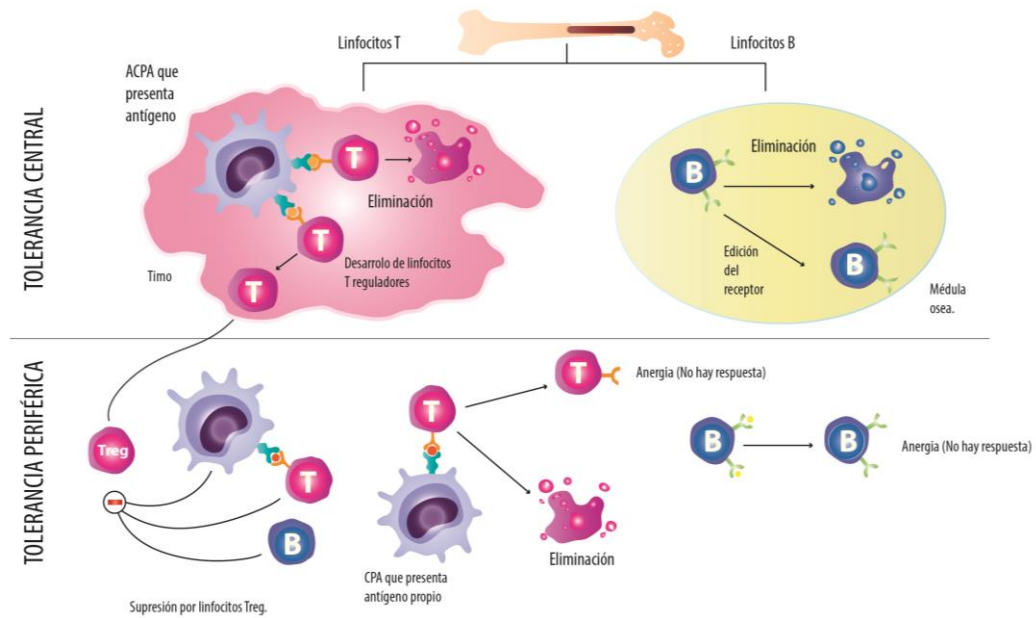


Figura 1 Tolerancia central y periférica.

2.5 COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD

El complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) es una proteína receptora ubicada en la membrana celular. Su principal función es el reconocimiento de los antígenos y su presentación a los linfocitos T. Los genes que codifican su transcripción y traducción se encuentran ubicados en el cromosoma 6, brazo corto, locus CMH y son llamados antígeno leucocitario humano (HLA). Existen dos tipos principales del CMH de acuerdo con su estructura química, la distribución en los tejidos y su función. Los CMH clase I son codificados por los genes HLA-A, HLA-B y HLA-C. Estos receptores están constituidos por un heterodímero formado de una cadena α unida en su dominio 3 a una proteína llamada β 2 microglobulina. La cadena α tiene tres dominios, justo en los dominios α 1 y α 2 presenta una hendidura llamada de unión a péptidos, sitio en el cual se reconocerá el antígeno de naturaleza proteica, de 9 aminoácidos y que en general son de origen vírico, sintetizados en el citoplasma de las células. Este CMH de clase I se encuentra localizado en todas las células nucleadas y su función es la presentación antigénica a los linfocitos T CD8+ (figura 2).²³

Los CMH de clase II son codificados por los genes, HLA-DP, HLA-DQ, y HLA-DR. Estos receptores igualmente están constituidos por un heterodímero, compuesto de 2 cadenas, una α y otra β , ambas con dos dominios. Entre los dominios α 1 y β 1 se encuentra la hendidura para la unión de los péptidos sintetizados extracelularmente, que generalmente son producidos por las bacterias. Esta hendidura permite el reconocimiento de antígenos más grandes, de más de 15 aminoácidos. El CMH II es exclusivo de las células presentadoras de antígeno como las células dendríticas, los macrófagos y los linfocitos B y su función es la presentación antigénica a los linfocitos T CD4+ para la amplificación de la respuesta inmune (figura 2).²³

El polimorfismo es una característica fundamental en el CMH, debido a que le permite reconocer y presentar una gran variedad de péptidos para presentarlos a los linfocitos T. Sin embargo, esta misma característica es responsable del rechazo de injerto de órganos y tejidos.²³

PROTEÍNAS DEL COMPLEMENTO

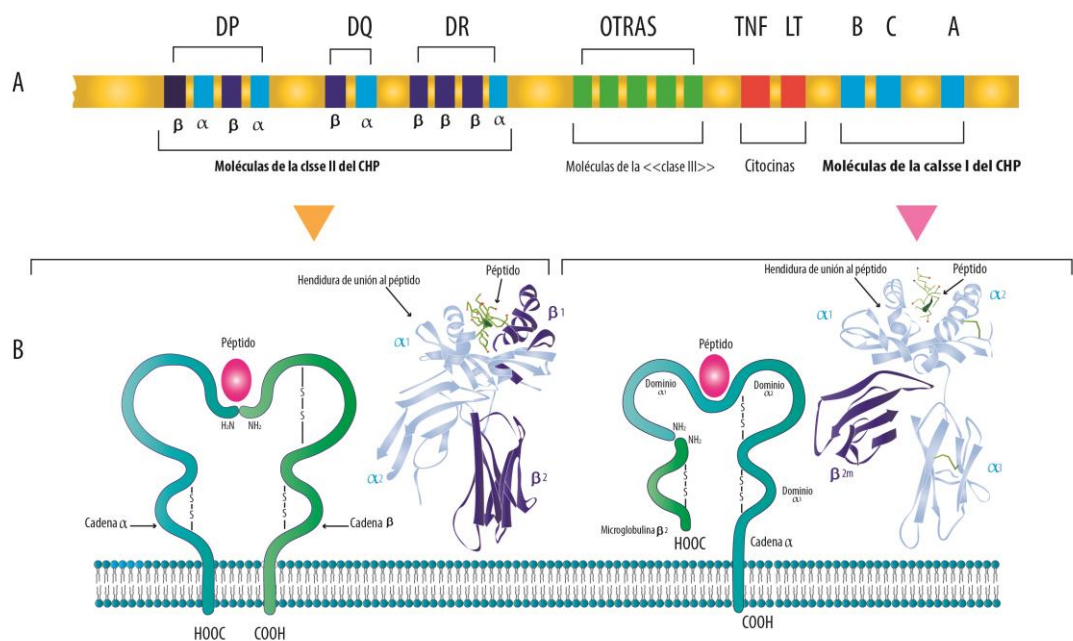


Figura 2 CMH I y CMH II.

2.6 PÉRDIDA DE LA TOLERANCIA INMUNOLÓGICA

En ciertas ocasiones las reacciones inmunitarias se desarrollan en contra de los tejidos del paciente, causando enfermedades autoinmunes. Estas patologías causan una reacción autoperpetuada en el sitio donde se lleva a cabo la inflamación.²⁵

Se produce por la pérdida de la inmunotolerancia frente a autoantígenos al haber una falla de los mecanismos de la tolerancia y por consiguiente la alteración en la supresión de las células autorreactivas o la presencia de antígenos extraños del organismo.²⁵ La susceptibilidad genética, la participación de factores externos como la infección o injuria etc. así como un sistema inmune desregulado, favorecerán el fallo de los mecanismos que intervienen en la tolerancia inmunológica, provocando el desarrollo de las enfermedades autoinmunes.²⁶

Cuando ocurre la pérdida de la tolerancia, existirá la aparición de dos grandes grupos de enfermedades. Las reacciones por hipersensibilidad a agentes externos provocarán una respuesta inflamatoria contra él, dando base a la patogenia de las enfermedades alérgicas y en el otro grupo existirán las reacciones de hipersensibilidad contra el propio organismo, que dan origen a las llamadas enfermedades autoinmunes, pudiendo ser órgano específicas o sistémicas.^{26, 27}

El desarrollo de la autoinmunidad múltiple en el SPA, puede ser debido a uno o varios epítopes compartidos, como agentes ambientales o como un antígeno propio común que está presente en varios tejidos endócrinos.²⁸

3. SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOINMUNE

El SPA, también llamado síndrome poliendócrino autoinmunitario, constituye un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizado por la presencia de la actividad autoinmunitaria contra más de un órgano endócrino y que también puede tener la afectación de órganos no endocrinos.²⁹ Existe una clasificación que los divide en 4 tipos de acuerdo a las manifestaciones clínicas, pero generalmente dividen el SPA en dos subtipos principales, el SPA-I y SPA-II, los cuales están distinguidos por su presentación, los patrones característicos de las combinaciones de la enfermedad y por múltiples afecciones de genéticas.³⁰ El SPA I tiene es de carácter autosómico recesivo, mientras que en el SPA-II existe un patrón de herencia tanto autosómico recesivo y autosómica dominante, con penetrancia incompleta, donde normalmente aparecen las afecciones de manera secuencial.^{29,30,31} Figura 3.

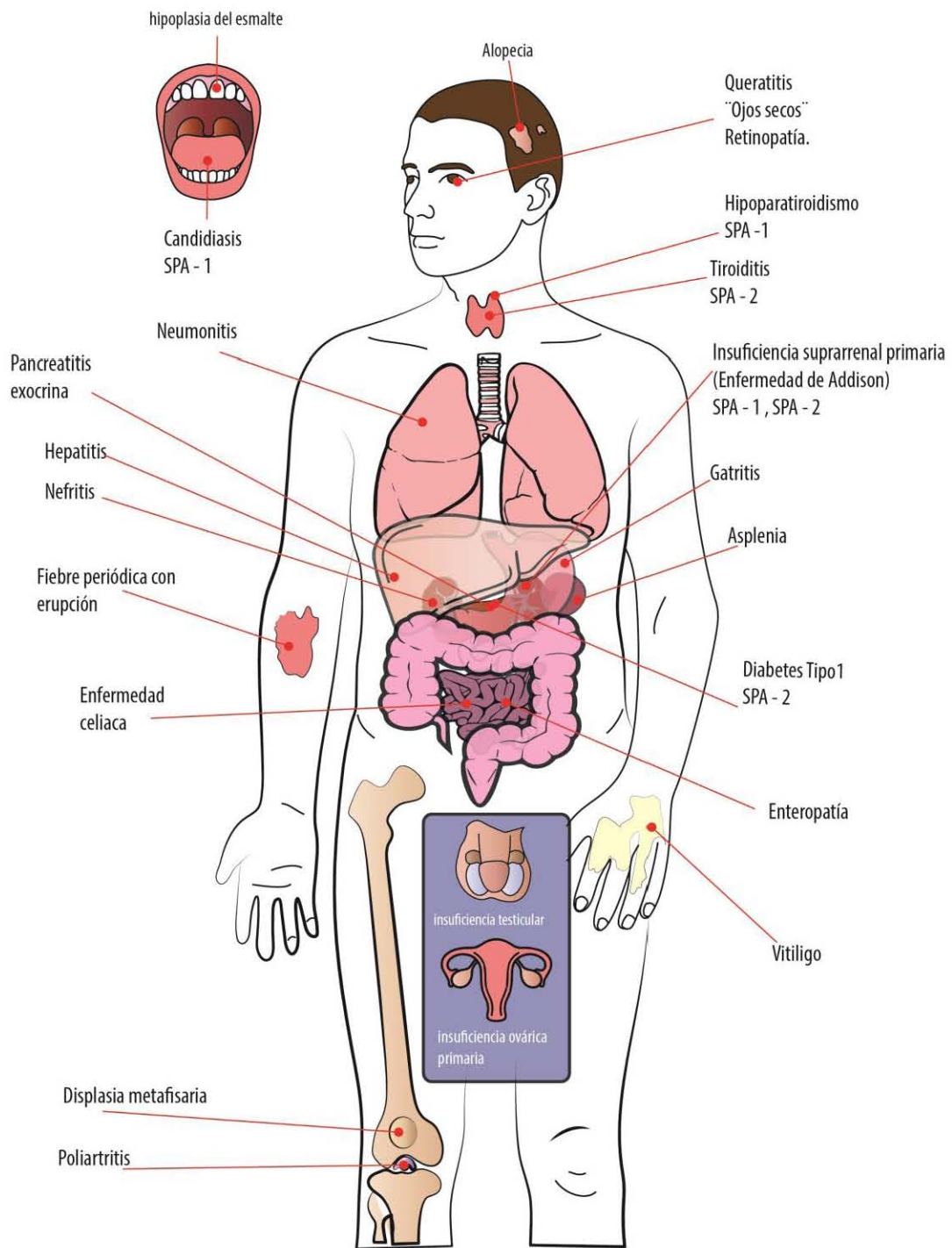


Figura 3 Manifestaciones del SPA-I y SPA-II.³²

3.1 ETIOLOGÍA

SPA-I

Los dos principales tipos del SPA tienen afecciones genéticas distintas.²⁹ El SPA-I ocurre debido a las mutaciones en el gen regulador autoinmune, denominado 'AIRE' (autoinmune regulator gene, por sus siglas en inglés).³¹ Es un factor de transcripción que es expresado en el timo y los nódulos linfoides, cuya información genética se encuentra localizada en cromosoma 21q22.3, con 14 exones y con un peso molecular de 58 KDa. Existen más de 126 mutaciones de este gen asociadas al SPA-I y que afectan generalmente a los exones 6 y 8, en el dominio SAND y el motivo dedo de zinc PHD. La expresión de AIRE también puede ser inhibida por mecanismos epigenéticos, en el cual, RNA no codificantes como el microRNA-220b, es capaz de reaccionar con la región 3'UTR del ARNm de AIRE, impidiendo su traducción (figura 4).³³

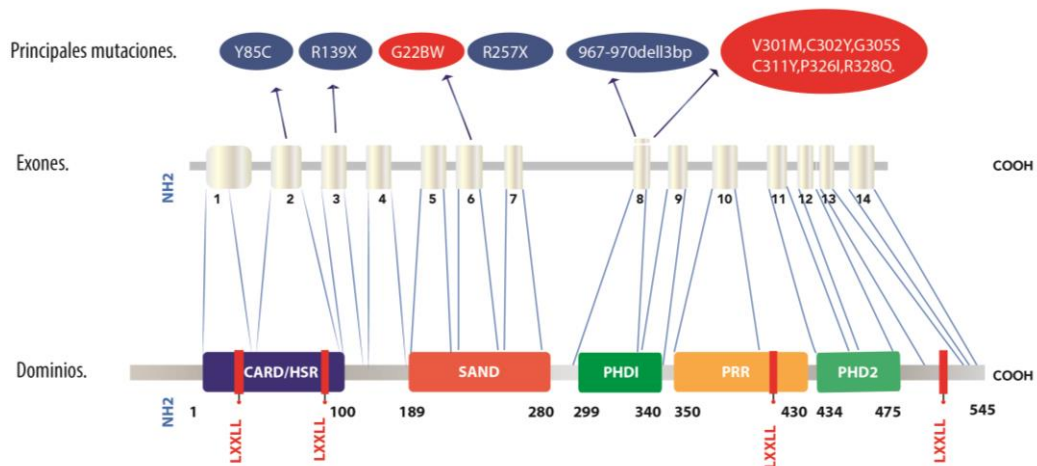


Figura 4 Gen AIRE, que muestra además de otros, los dominios SAND Y Zinc PHD.

SPA-II

Las anomalías genéticas que confieren la susceptibilidad autoinmunitaria son los genes del complejo mayor de histocompatibilidad clase I y II, relacionado a los haplotipos HLA-B, HLADR3/DQ2, DR4/DQ8 y HLA-DRB1*0404 respectivamente. Existe también la asociación a otros genes como el alelo MICA 5.1, que tiene una asociación fuerte con la enfermedad de Addison. El gen PTPN22, que se ha implicado en la diabetes mellitus tipo I y a la enfermedad de Addison. El gen CTLA4, que codifica un receptor superficial de las células T, que modula el estado de activación de la célula; Los polimorfismos de este gen darán como resultado la baja expresión del receptor celular, por lo que disminuirá la activación y proliferación de los linfocitos T. El gen de la proteína reguladora transcripcional (BACH2), también está implicando. El gen del receptor interleucina 2 CD25 y las variantes alélicas de la IL-2R α , están relacionadas con la diabetes mellitus tipo I y la enfermedad tiroidea autoinmunitaria en este subgrupo del síndrome.³²

3.2 PATOGENIA

SPA-I

El gen AIRE se expresa principalmente en las células epiteliales de la médula tímica, donde parece controlar la expresión de los antígenos propios de los tejidos específicos glandulares y no glandulares. La pérdida de la función del gen AIRE, impide la expresión y presentación de antígenos periféricos propios a las células T tímicas en proceso de maduración, por lo que en consecuencia las células T autorreactivas escapan a la periferia y favorecerán la agresión autoinmunitaria.^{29,31}

SPA-II

Los polimorfismos en los genes HLA contribuyen a la selección de los tejidos periféricos específicos para el ataque de las células T autorreactivas y por su parte, los genes que no forman parte del HLA reducen el umbral para el desencadenamiento de la autoinmunidad o participan determinando la naturaleza organoespecífica de las enfermedades subyacentes.^{29,31}

3.3 CLASIFICACIÓN

Como se mencionó anteriormente, de acuerdo a las características clínicas, en la literatura se han reportado 4 tipos clínicos de SPA, que se obtendrán de las dos categorías principales, donde a partir del SPA-II, si ocurre sin la enfermedad de Addison, se le denomina SPA-III, y SPA-IV a la variante que no está incluido en los tipos anteriores. En los distintos tipos del SPA, existirán los criterios mayores que serán los que caractericen a cada tipo, sin embargo, habrá también la presencia de algunas manifestaciones clínicas no tan frecuentes, conocidas como criterios menores.^{29,31} La prevalencia de las formas subclínicas incompletas del SPA-II al SPA-IV es mayor y está estimada alrededor de los 150:100,000.¹⁷

De los dos tipos principales del SPA, el SPA-I o juvenil, es monogenético, mientras que el SPA-II o del adulto, es caracterizado por ser poligenético.¹⁷

Tabla 1

| TIPOS DE SPA | SPA- 1 | SPA - 2 |
|--|--|---|
| Criterios mayores | Candidiasis mucocutánea. Hipoparatiroidismo. Enfermedad de Addison. | Enfermedad de Addison. Enfermedad tiroidea autoinmune. Diabetes mellitus tipo I. |
| Criterios menores | Alopecia. Vitiligo. Anemia perniciosa. Hipogonadismo masculino. Displasia ectodérmica (Queratitis, hipoplasia del esmalte, displasia ungueal) Malabsorción. Hipotiroidismo/ enfermedad de Graves Hepatitis. | Alopecia. Vitiligo. Anemia perniciosa. Hipogonadismo. Miastenia grave. Enfermedad celiaca. Hipofisitis. |
| Inicio. Gen y herencia. Prevalencia. Fenotipo Inmunológico Anticuerpos contra enzimas intracelulares Anticuerpos frente a citocinas | Temprano. AIRE, autosómica recesiva Poco frecuente. Anticuerpos frente a enzimas intracelulares Sí Anticuerpos contra interferón Contra tipo 1, IL17, e IL-22 | Más tardío. HLA DR3/DR4, MICA, PTPN22, CTLA4. Poligénica Frecuente. Anticuerpos órgano específicos No Sin anticuerpos contra citocinas |

Tabla 1 Características los principales tipos del SPA. ^{29, 31}

3.3.1 SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOINMUNE I

Las manifestaciones clínicas conocidas como criterios mayores para establecer el diagnóstico clínico del SPA-I son la enfermedad de Addison, el hipoparatiroidismo y la candidiasis mucocutánea. Dentro de las afecciones menos frecuentes conocidas como criterios menores, se encuentran: la alopecia, el vitíligo, la anemia perniciosa, el hipogonadismo masculino, la displasia ectodérmica (que incluye a la queratitis, distrofia ungueal e hipoplasia del esmalte), la hepatitis, la Malabsorción, el hipotiroidismo y hepatitis autoinmune (Tabla 2).³¹

El SPA-I es también llamado poliendocrinopatía autoinmunitaria-candidiasis-distrofia ectodérmica (APCED por sus siglas en inglés: autoinmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy); Generalmente se manifiesta tempranamente, es decir, en la infancia o en la adolescencia, afectando a varios hermanos, aunque también pueden aparecer en una etapa tardía. Afecta igualmente a ambos géneros, con una prevalencia de 1/100,000 personas, siendo más frecuente en la población europea como en los finlandeses (1:25,000), los sardinianos (1:14,000), los judíos iraníes (1:9,000), los noruegos (1:80,000), los irlandeses, los cerdeños, de Italia (1:14,400), los franceses (1:500,000), los eslovenos (1:43,000) y los polacos (1:129,000).^{29, 30,31,33,32,36}

Clínicamente existen dos fenotipos en la presentación del SPA-I, los de las manifestaciones clínicas clásicas y las no clásicas. Las manifestaciones clínicas clásicas tienen al menos dos de los tres criterios mayores que lo caracteriza, iniciando en la niñez. Las manifestaciones clásicas suelen ocurrir antes de los cinco años, con una moderada pero recurrente candidiasis mucocutánea como primer signo, como segunda manifestación se encuentra

el hipoparatiroidismo y ocurre normalmente antes de los 10 años de edad y la enfermedad de Addison ocurre antes de los 15 años de edad.³³

Las manifestaciones clínicas no clásicas tienen un comienzo variable, que va desde la infancia, donde aparece alguna manifestación de los criterios menores, como la hipoplasia del esmalte, presentándose en dos de cada cinco pacientes, hasta la edad adulta donde desarrolla los criterios mayores, lo que representa un problema al tratar de identificar al SPA-I, pues la ausencia de candidiasis mucocutánea crónica y el hipoparatiroidismo podría hacer pensar que se trata del SPA-II.^{32,33} Tabla 2

3.3.2 SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOINMUNE II

Es más común que el SPA-I, tiene por criterios mayores a la enfermedad de Addison, que es su componente principal, la enfermedad tiroidea y la diabetes mellitus tipo I.³² También tiene criterios menores como lo son la alopecia, vitíligo, anemia perniciosa, hipogonadismo, enfermedad celiaca, hipofisitis, miastenia grave. Su prevalencia es de 1:100,000 de personas, teniendo una incidencia de 0.5/100,000 personas, con un predominio en las mujeres, con una relación de 3:1. Su comienzo ocurre normalmente cuando se es adulto joven, entre los 20 y los 40 años de edad (tabla 2).^{29, 32, 31}

3.3.3 SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOINMUNE III

Se considera una variante del SPA-II, puesto que no tiene la enfermedad de Addison y/o el hipoparatiroidismo.^{29, 34, 35} Es caracterizado por la presencia de la enfermedad tiroidea autoinmune, que es su único criterio mayor, estando asociado con otras enfermedades de criterio menor, como la anemia perniciosa, vitíligo, alopecia y miastenia gravis, hipofisitis linfocitaria, enfermedad celíaca y hepatitis autoinmune.³⁶ Su prevalencia exacta es desconocida, sin embargo los casos del SPA-III representan el 41.5% de todos los SPA registrados.³⁵ Betterle lo sub dividió en cuatro grupos de acuerdo los criterios menores con que se manifieste.^{35, 36} Tabla 2

3.3.4 SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOINMUNE IV

Es la inclusión de las variantes de enfermedades glandulares autoinmunes que no están consideradas en los tipos SPA-I al SPA-III.¹⁷ Puede incluir por ejemplo la asociación de la enfermedad de Addison con otras enfermedades autoinmunitarias, así como con los criterios menores, como lo podrán ser el hipogonadismo, vitíligo, alopecia, hepatitis inmunitaria, gastritis atrófica, anemia perniciosa etc.^{29,37} Tabla 2

| Componente Principal | SPA-I | SPA-II | SPA-III | SPA-IV |
|-----------------------------|---|--|---|---|
| Criterio mayor | Candidiasis mucocutánea Hipoparatiroidismo Enfermedad de Addison | Enfermedad de Addison Enfermedad tiroidea Diabetes tipo I | Enfermedad tiroidea | Enfermedades no incluidas en los tipos anteriores |
| Criterio menor | Alopecia. Vitiligo. Anemia perniciosa. Hipogonadismo masculino. Displasia ectodérmica (Queratitis, hipoplasia del esmalte, displasia ungueal) Malabsorción. Hipotiroidismo/enfermedad de Graves Hepatitis. | Alopecia. Vitiligo. Anemia perniciosa. Hipogonadismo. Miastenia grave. Enfermedad celiaca. Hipoisitis. | SPA-III A Otras enfermedades endócrinas SPA-III B Enfermedad hepática o gastrointestinal autoinmune SPA-III C Enfermedad neuromuscular o de la piel autoinmune SPA-IV D Enfermedades de la colágena, enfermedades vasculares o hematológicas autoinmunes | Alopecia Vitiligo Anemia perniciosa Hipogonadismo Hepatitis Hipoisitis Diabetes Tipo 1 Enfermedad celiaca Gastritis |

Tabla 2 Afecciones clínicas de los cuatro tipos clínicos de SPA.^{31, 37}

3.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y EN CAVIDAD ORAL

La candidiasis mucocutánea suele ser el primer signo en manifestarse, soliendo estar presente en casi la totalidad de los pacientes con el SPA-I, afecta menos del 5% de la superficie corporal, manifestándose predominantemente en las mucosas y las uñas, así como también pueden estar en el esófago, la piel, la nariz y raramente en los genitales de ambos sexos.^{29,31,33,37} Figura 5



Figura 5 Candidiasis en la uña.³⁸

Dentro de la manifestación del hipoparatiroidismo puede haber contracturas musculares paroxísticas y al examen físico se podrá realizar la percusión del nervio facial por delante de la oreja, observando el signo de Chvostek, que consiste en un espasmo facial, especialmente observado en la comisura labial, característicos de la hipocalcemia.³⁷ Figura 6



Figura 6 Signo de Chvostek.³⁹

La hiperpigmentación de la piel y mucosas es un signo específico de la enfermedad de Addison, que se manifiesta en los puntos de presión y en los pliegues palmares.⁴⁰ Es igualmente evidente a la exploración física, sobre todo las áreas previamente pigmentadas como las mamas y los genitales externos, las áreas expuestas al sol o con micro traumas.³⁷ Figura 7



Figura 7 Hiperpigmentación por la enfermedad de Addison.⁴¹

Otros componentes que se manifiestan en el paciente son la alopecia y el vitíligo, que se presenta en todo el cuerpo como máculas despigmentadas, con la apariencia de manchas blancas en la piel y que a veces está acompañada del blanqueamiento del cabello.^{31,35, 40} La distrofia ungueal y la queratitis bilateral está acompañada de una severa fotofobia, estas últimas son el resultado de la displasia ectodérmica. Puede desarrollar también fiebre periódica y erupciones cutáneas.^{29,31,32} Figura 8, 9

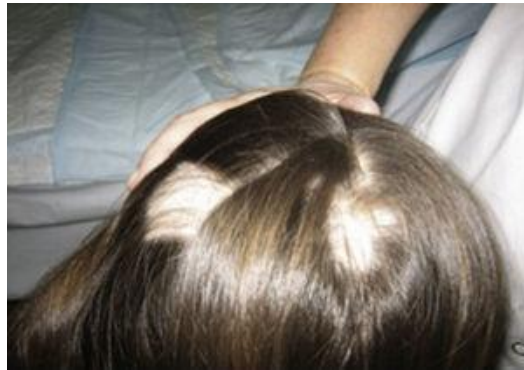


Figura 8 Alopecia.⁴²



Figura 9 Vitiligo.⁴³

En la cavidad oral la infección por *Candida* puede causar leucoplasias que se desprenden, dejando zonas erosivas o eritematosas en la mucosa. En tanto que, por la displasia ectodérmica, se manifestará como hipoplasia en esmalte, afectando a dos de cinco pacientes. La mucosa oral se verá hiperpigmentada en los pacientes con la enfermedad de Addison.^{31,32,37} Figura 10, 11, 12



Figura 10 Candidiasis. Fuente directa. Departamento de patología, medicina bucal y maxilofacial UNAM.



Figura 11 Hipoplasia del esmalte. Fuente directa. Departamento de patología, medicina bucal y maxilofacial UNAM.



Figura 12 Hiperpigmentación por la enfermedad de Addison. Fuente directa.

Departamento de patología, medicina bucal y maxilofacial UNAM.

3.5 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del SPA se establece una vez corroborada la insuficiencia glandular, sin embargo en el inicio del desarrollo de las enfermedades no habrá signos ni síntomas, por lo que se tendrá que hacer uso de los auxiliares diagnósticos, como es el caso de los estudios de laboratorio, para conocer los valores hormonales o aquel que refleje los anticuerpos específicos de las enfermedades autoinmunes, puesto que esos aparecen muchos años antes del desarrollo de las manifestaciones clínicas, por lo que se podrán utilizar como marcadores para identificar alguna alteración específica, que se pueda relacionar con el SPA.³⁶ En el caso de haber signos, se realizará además a los pacientes en los que se tenga la sospecha del futuro desarrollo del SPA, un examen físico a detalle.^{31,37}

Una vez que comiencen clínicamente la primera afección, la aparición de las enfermedades posteriores se presentará de manera secuencial, lo que permitirá ayudar a identificar los trastornos e incluir la prevención del desarrollo de las enfermedades o de la obstaculización de su progresión.³⁵

3.5.1 SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOINMUNE I

El diagnóstico clínico se basará en la identificación de por lo menos dos de los tres criterios mayores, que por lo general ocurre entre los 5 y 15 años de edad, que incluya a la candidiasis mucocutánea, el hipoparatiroidismo y la enfermedad de Addison^{31,33} Además el hallazgo en la mutación del gen AIRE, dará la certeza del diagnóstico de este tipo de afección; así mismo se sabe que los pacientes que han padecido el SPA-I, muestran algunos subtipos del interferón $INF\alpha$ y $INF\Omega$, que son una clase de auto anticuerpos no específicos para los órganos, que están fuertemente implicados en los pacientes con las manifestaciones clásicas del SPA-I y que así mismo el tipo I del INF se ha correlacionado inversamente con la diabetes tipo I, al cual se considera como un auto anticuerpo mejorado específico del SPA-I, por los que pueden servir igualmente de guía para orientarnos al diagnóstico.³³

Dentro de sus criterios mayores, los anticuerpos atacarán: en la infección por cándida a la IL-17A, IL-17F, IL-22 y miosina 9, eso aumenta la susceptibilidad en el desarrollo de la infección micótica, en el hipoparatiroidismo a una proteína inhibitoria superficial celular denominada NALP5, que es un sensor sensible al calcio y es altamente sensible para esta condición, también la proteína NACHT y CaSR, en la enfermedad Addison a la 21 hidroxilasa, la 17 hidroxilasa, el P450scc el CYPSCC y la CYP511a1 (tabla 3).^{31,33,42}

| Criterio | Enfermedad | Anticuerpos en contra de: |
|----------|--------------------|--|
| Mayor | Cándida | IL-17A IL-17F IL-22 Miosina 9 |
| | Hipoparatiroidismo | NALP5 NACHT CaSR |
| | Enfermedad Addison | 17 hidroxilasa 21 hidroxilasa P450scc CYPSCC CYP11a1 |

Tabla 3 Anticuerpos en el SPA-I.

3.5.2 SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOINMUNE II

El diagnóstico clínico se realiza con la presencia de dos de los tres criterios mayores que son: la enfermedad de Addison, tiroiditis autoinmune y/o diabetes mellitus tipo I. Se asocia a los genes HLA DQ3/DQ4, HLA DRB1, así como la implicación de los otros genes no pertenecientes a este complejo.^{29,31}

Para confirmar la actividad autoinmune, se buscarán anticuerpos contra: para la diabetes tipo I, los islotes pancreáticos, el ácido glutámico descarboxilasa 65 (GAD65), la IA-2, la insulina, el ZnT8 y el ICA512, en la enfermedad tiroidea la peroxidasa tiroidea (TPO), la tiroglobulina, la TGAAb, la TSHRAb, en la enfermedad de Graves el receptor para TSH, en la enfermedad de Addison la 21- hidroxilasa, la 17 hidroxilasa, el P450SCC, el CYPSCC y el CYP511a1 (tabla 4).^{31,33,42}

| Criterio | Enfermedad | Anticuerpos en contra de: |
|--------------|--|---|
| Mayor | Enfermedad de Addison | 21- hidroxilasa 17 hidroxilasa P450SCC CYPSCC CYP511a1 |
| | Enfermedad tiroidea | |
| | Hipertiroidismo (enfermedad de graves) | Receptor para TSH |
| | Hipotiroidismo | Peroxidasa tiroidea Tiroglobulina TGAAb TSHRAb |
| | Diabetes tipo I | Islotes pancreáticos Ácido glutámico descarboxilasa 65 IA-2 Insulina ZnT8 ICA512 |

Tabla 4 Anticuerpos en el SPA-II.

3.5.3 SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOINMUNE III

Su identificación es a partir de su único criterio mayor clínico, que es la enfermedad tiroidea autoinmune, cabe recordar, que, en este tipo clínico del SPA, no está incluida la enfermedad de Addison y/o el hipoparatiroidismo. Se asocia a los genes HLA DQ3/DQ4, HLA DRB1, así como la implicación de los otros genes no pertenecientes a este complejo.^{29, 31}

Normalmente por el tiempo en que aparecen sus manifestaciones, el diagnóstico clínico ocurre después de los 29 años.³⁵ Las otras enfermedades de sus criterios menores son: el vitíligo, la gastritis autoinmune, la diabetes tipo I, la anemia perniciosa, la alopecia, la miastenia gravis, la hipofisitis linfocitaria, la enfermedad celíaca, la hepatitis autoinmune y enfermedades del colágeno, estas enfermedades ocurren en un 60 % de los casos de SPA-III.³⁵ Se sabe que si ocurre la enfermedad de Graves, ocurre normalmente antes que la diabetes tipo I.^{35,36} Los anticuerpos en contra de la enfermedad tiroidea son: la peroxidasa tiroidea (TPO), la tiroglobulina, la TGAb, la TSHRAb y en la enfermedad de Graves habrá anticuerpos contra el receptor para TSH.^{31, 33}

Tabla 5

| Criterio | Enfermedad | Anticuerpos en contra de: |
|--------------|----------------------|--|
| Mayor | Enfermedad tiroidea | |
| | Hipotiroidismo | Peroxidasa tiroidea Tiroglobulina TGAb TSHRAb |
| | Enfermedad de graves | Receptor para TSH |

Tabla 5 Anticuerpos en el SPA-III.^{37,42}

3.5.4 SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOINMUNE IV

Cualquier tipo de manifestaciones que no encuadren en los tipos anteriores se incluirá en este tipo, por lo que se deberá estar atento en identificar las afecciones existentes por medio de anticuerpos y compaginarlo con las manifestaciones clínicas.¹⁷ Se asocia a los genes HLA DQ3/DQ4, HLA DRB1, así como la implicación de los otros genes no pertenecientes a este complejo.³¹

3.6 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Por la diversidad de los trastornos manifestados en el síndrome, podría de manera aislada asociarse a alguna enfermedad que lo conforma, sin embargo la coexistencia de múltiples afecciones glandulares autoinmunes dará la pauta en pensar en otro síndrome, por lo que se debe conocer la existencia de otra condición muy parecida, se trata de la desregulación inmunitaria, poliendocrinopatía, enteropatía y enfermedad ligada al cromosoma X, (IPEX, por sus siglas en inglés immune dysregulation poliendocrinopathy enteropathy and X-linked disease). Las características de este síndrome es que se manifiesta en el periodo perinatal y hasta la primera infancia, con afecciones como la diarrea crónica, retraso en el crecimiento y múltiples endocrinopatías como la diabetes mellitus tipo I autoinmunitaria, que afecta a más de la mitad de los pacientes que cursan con IPEX. En algunos casos se ha descrito insuficiencia suprarrenal, déficit en la hormona del crecimiento, de manera que varias de las manifestaciones entre el SPA-I y el IPEX son comunes, por lo que se puede confundir, sin embargo, se debe saber que el IPEX es más grave clínicamente, provocando la muerte de los pacientes en los primeros días de su vida.²⁹

3.7 TRATAMIENTO

3.7.1 SISTÉMICO

El tratamiento en los distintos tipos de SPA en general consiste en terapia hormonal para remplazo de las deficiencias producidas por las enfermedades glandulares que los componen, así como la del tratamiento inmunosupresor que servirán para disminuir las manifestaciones de las enfermedades no glandulares.²⁹ A continuación se describen las dosis y fármacos del remplazo hormonal, utilizados en las manifestaciones más frecuentes del SPA. A excepción de la enfermedad de graves, el tratamiento de cada uno de los componentes endócrinos del SPA-II se realiza mediante la sustitución hormonal, que deberán ser individualizadas de acuerdo con las necesidades del paciente.^{29,31,33}

En la enfermedad de Addison para el remplazo de los glucocorticoides se utiliza hidrocortisona, a una dosis de 15 a 25 mg, divididas de dos a tres veces al día. Para la deficiencia de mineralocorticoides se realiza la sustitución con acetato de fludrocortisona, a una dosis inicial de 100 a 150 µg. Los pacientes que viven en zonas calurosas o en climas tropicales, la dosis deberá elevarse durante el verano de 50 a 100 µg.³¹

Para el hipogonadismo hipergonadotrófico se administrará testosterona de 50 mg cada 2 a 3 semanas durante 6 meses, seguidas de 100 mg cada 3 semanas durante 1 año y después 250 mg cada 2 a 3 semanas. El tratamiento inicia cuando haya una edad ósea de unos 12.5 años. En el sexo femenino se utiliza etinilestradiol, iniciando con una dosis de 2.5 µg en dosis crecientes hasta alcanzar un máximo de 10 µg al día.²⁹

El tratamiento en el hipoparatiroidismo se lleva a cabo con la vitamina D o calcitriol, a una dosis de 40,000 a 120,000 U al día, lo que equivale de 1 a 3 mg, junto con una alta ingesta oral de calcio elemental, de hasta 1 mg, sin embargo, la dosis de mantenimiento para la vitamina D es de 0.5 a 1 µg de calcitriol.³¹

En caso de haber hipomagnesemia, se tratará la forma asintomática leve con la sal de magnesio (MgCl₂), dividido en dosis totales de 20 a 30 mmol (40-60 meq) al día, mientras en una forma más severa de hipoparatiroidismo, se tratará por la vía parenteral, preferentemente por la vía intramuscular, utilizando la forma MgCl₂, a una continua infusión de 50 mmol (100 meq Mg²⁺) al día. Se administra también la PTH humana recombinante (rhPTH 1-84) una vez al día, a una dosis de 50 µg.^{29,31}

Para el hipotiroidismo la dosis de sustitución en pacientes que no tienen funciones residuales de 1.6 µg por kilogramo al día, lo que normalmente es de 100 a 150 µg de levotiroxina, ingeridos 30 minutos antes del desayuno. Los pacientes que padecieron el hipotiroidismo como resultado del tratamiento de la enfermedad de Graves, se administrará dosis de 75 a 125 µg por día.³¹

La hipertiroiditis o enfermedad de Graves se trata disminuyendo la síntesis de las hormonas tiroideas con la administración de fármacos antitiroideos como el carbimazol o metimazol que tendrán una dosificación inicial de 10 a 20 mg cada 8 horas o cada 12 horas, o con propiltiouracilo, que se administra de 100 a 200 mg cada 6 a 8 horas. Una vez que este estabilice el paciente, se disminuirá la dosis de carbimazol o metimazol 2.5 a 10mg y de 50 a 100 mg para el propiltiouracilo.³¹

En el tratamiento con insulina en pacientes diabéticos tipo I deberá adecuarse a la ingesta calórica, estilo de vida etc. Se ha calculado que estos pacientes requieren de 0.6 a 0.9 unidades de insulina por kilogramo de peso corporal.²⁹ Un régimen con múltiples componentes consiste en utilizar una insulina de

larga duración como la NPH a la hora de acostarse, otra dosis pequeña de la misma a la hora del desayuno y una insulina de acción corta a la hora de la comida.³¹

La candida mucocutánea se trata con fluconazol a una dosis de 100 a 400 mg por día. Sin embargo, el tratamiento para la candidiasis orofaríngea leve puede controlarse con enjuagues de clotrimazol o nistatina en suspensión, teniendo un periodo de tratamiento de 1 a 2 semanas.^{29, 31}

Consideraciones al momento de medicar.

Se debe hacer énfasis en algunos aspectos clínico importantes, como que el hipotiroidismo primario puede enmascarar a la enfermedad de Addison por estar prolongando la vida media del cortisol, por lo que la administración de la hormona tiroidea en un paciente sin la sospecha de que padezca insuficiencia suprarrenal, puede precipitar en una crisis aguda suprarrenal, debido a ello se recomienda que lo pacientes que padezcan hipotiroidismo por causa del SPA, los monitoricen y si presentan la enfermedad de Addison, deberán ser tratados primero con los glucocorticoides, antes de comenzar con la terapia de la hormona tiroidea, o al mismo tiempo.³¹

En los pacientes que sean diabéticos controlados y que presenten hipoglucemia o disminución de los requerimientos de insulina, deberán realizarse pruebas que permitan detectar la enfermedad de Addison, puesto que ese descenso de la necesidad de insulina puede ser por ese motivo.³¹

Si persisten los signos y síntomas se podrá utilizar la segunda línea de tratamiento, se trata del uso de inmunosupresores, que son fármacos

alternativos cuando los pacientes no logran llegar a la remisión con los corticosteroides, como lo es la azatriopina.³¹

3.7.2 TRATAMIENTO ODONTOLÓGICO

Por otro lado, de las afecciones bucales del SPA-I, incluye el tratamiento de la hipoplasia del esmalte en el adulto, que será restaurado con la colocación directa de resinas, incrustaciones o hasta coronas totales, dependiendo la severidad del caso. El tratamiento deberá estar encaminado a evitar la pérdida del esmalte y consecuentemente del diente por la atrición. El uso de coronas estéticas para el segmento anterior y coronas metálicas en el segmento posterior, son la opción para seguir para la dentición decidua.⁴⁴

El tratamiento para la candidiasis bucal se pueda tratar con antimicóticos de aplicación local, con cremas, como es el caso del ketoconazol a una dosificación de 400 mg al día, durante 2 semanas. El tratamiento se efectuará de esa manera, excepto por algunas circunstancias en las que se requerirá administrar sistémicamente el tratamiento, aunque esto no es frecuente.³¹

Además, se recomienda el uso de limpiadores de prótesis bucales si es el caso y enjuagues para irrumpir el biofilm de cándida de diferentes sustratos, para disminuir el agravamiento por infecciones por hongos.³³

CONCLUSIONES

Es importante conocer esta afección, pues como ya se describió, ciertas manifestaciones bucales podrían dar la pauta a pensar que se trata de este síndrome, por lo que se podrá emplear el tratamiento bucal correcto si es que se llega a necesitar. Los fármacos administrados contra la candidiasis de la mucosa oral, por tener la necesidad de administrarse de manera crónica y como competencia del cirujano dentista, deberán conocerse cuales son los que se puedan administrar de manera más segura, puesto que se indican de manera continua y con la posibilidad de que ya este diagnosticado el SPA y este administrando otro antimicótico, a fin de prevenir prescribir más medicamento y causar estragos por dicha adición medicamentosa.

Los fármacos que toman estos pacientes son numerosos y si el cirujano dentista prescribe algún medicamento, deberá conocer si existe alguna interacción farmacológica, con el fin de evitar alguna reacción no favorable. Así mismo, se deberá tener en cuenta que posiblemente los pacientes con SPA estén tratados contra la afección autoinmune con sustancias inmunodepresoras, por lo que los pacientes estarán más vulnerables a otras afecciones oportunistas y en esto recae la importancia de tomar medidas precautorias, a fin de evitar mal praxis, que lleve al paciente a un estado inconveniente no previsto.

La alteración de los valores hormonales repercutirá en todo el organismo, así que se deberán a hacer pruebas de laboratorio ante cualquier procedimiento quirúrgico en boca.

También es importante resaltar que aquellos pacientes que tengan la enfermedad de Addison, al estar en la consulta odontológica, pueden caer en una crisis addisoniana por el estrés inducido por la misma, así que también se

deberá conocer el procedimiento a seguir ante tal situación, tratando en la medida de lo posible evitar esta circunstancia.

El encaminamiento de los pacientes que tengan los signos y síntomas específicos para este síndrome hacia el personal profesional de salud o con los especialistas, hará que ellos a su vez puedan brindar el diagnóstico y tratamiento a esta afección, así que una vez más, la exploración detallada extra oral e intra oral, deberá ser tarea en el día a día, de los cirujanos dentistas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Neufeld M, Maclaren N, Blizzard R. Two types of autoimmune Addison's disease associated with different polyglandular autoimmune (PGA) syndromes. *Medicine*. 1985; 60 (5): 355-362.
2. Husebye E, Anderson M. Autoimmune polyendocrine syndromes: clues to type 1 diabetes Pathogenesis. *Immunity*. 2010; 32 (4): 479–487.
3. Pearce J. Thomas addison (1793-1860). *J R Soc Med*. 2004; 97: 297–300.
4. Solomon N, Carpenter C, Bennett I, McGehee A. Schmidt's syndrome (thyroid and adrenal insufficiency) and coexistent diabetes mellitus. *Diabetes*. 1965; 14: 300-304.
5. Wehrmacher W. Addison's disease with diabetes mellitus. *Med*. 1961; 108: 182– 188.
6. Meyerson J, Lechuga-Gomez E, Bigazzi P, Walfish P. Polyglandular autoimmune síndrome: current concepts. *CMAJ*. 1988; 138: 605-612.
7. Betterle C, Lazzarotto F, Presotto F. Autoimmune poliglandular syndrome type 2: the tip of an iceberg?. *Clin Exp Immunol*. 2004; 137: 225-233.
8. Leonard M. Chronic idiopathic hypoparathyroidism with superimposed Addison's disease in a child. 1946; 6.
9. Shah M, Holland E, Chan C. Resolution of autoimmune polyglandular syndrome associated keratopathy with keratolimbal cell transplantation. *Cornea*. 2007; 26 (5): 632-635.
10. Wells H. Addison's disease with the selective destruction of the suprarenal cortex. *Arch Pathol*. 1930; 10: 499–523.

11. Rowntree L, Snell A. A clinical study of Addison's disease. Mayo Clinic Monographs: W B. 1931.
12. Gowen W. Addison's disease with diabetes mellitus. N Engl J Med. 1932; 207: 577–579.
13. Beaven D, Nelson H, Renold A, Thorn G. Diabetes mellitus and Addison's disease. N Engl J Med. 1959; 261: 443–54.
14. Kenna A. Addison's disease and diabetes mellitus. Arch Dis Childh. 1967; 42: 319-321.
15. Wehrmacher W. Addison's disease with diabetes mellitus. Arch. Intern. Med. 1961; 108-114.
16. Gass J. The syndrome of keratoconjunctivitis, superficial moniliasis, idiopathic hypoparathyroidism and Addison's disease. Am J Ophthalmol 1962; 54: 660–674.
17. Kalaly G, Frommer L. Polyglandular autoimmune syndromes. J Endocrinol Invest. 2018; 41: 91-98.
18. Stieglitz L, Kind H, Kazdan J, et al. Keratitis with hypoparathyroidism. Am J Ophthalmol. 1977; 84: 467–472.
19. Wagman R, Kazdan J, Kooh S, et al. Keratitis associated with the multiple endocrine deficiency, autoimmune disease, and candidiasis syndrome. Am J Ophthalmol 1987; 103: 569–575.
20. Merenmies L, Tarkkanen A. Chronic bilateral keratitis in autoimmune polyendocrinopathy candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED). A long-term follow-up and visual prognosis. Acta Ophthalmol Scand. 2000; 78: 532–535.
21. Eisenbarth G, Gottlieb P. Autoimmune polyendocrine syndromes. N Engl J Med. 2004; 350: 2068-2079.

22. Leyva E, Gaitán L. Patología general e inmunología. 1a. ed. México. Editorial Trillas. 2008. Pp. 152, 153, 159, 159, 170, 171.
23. Kumar V, Abbas A, Aster J. Robbins patología humana. 9a. ed. España. Editorial Elsevier. 2013. Pp. 53-66, 100-122.
24. Kumar V, Abbas A, Aster J. Robbins y Cotran patología estructural y funcional. 9a. ed. España. Editorial: Elsevier. 2015. Pp. 93-99, 189-216.
25. Deighton, C. and L.A. Criswell, Recent advances in the genetics of rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2006. 8(5): p. 394-400.
26. Jadue N, Gonzalera I. Inmunopatogenia de las enfermedades autoinmunes. *Rev Med Clin Condes.* 2012; 23 (4): 464-472.
27. Matzinger, P. Tolerance damage and the extended family. *Annual Review of Immunology.* 1994. 12: p. 991-1045.
28. Kamradt T, Mitchinson N. Tolerance and autoimmunity. *N Engl J Med.* 2001; 344 (9): 655-664.
29. Farreras P, Rozman C. Medicina interna. 18a ed. España. Editorial: Elsevier. 2016. Tomo 2. Pp. 1844, 2036-2056, 2218.
30. Kahaly G, Frommer L, Schuppan D. Celiac disease and glandular autoimmunity. *Nutrients.* 2018; 10, 814-822.
31. Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine. 19a ed. United States of America. Editorial: McGraw-Hill. 2018. Tomo 2. Pp. 3078-3080, 2957-2959, 3016, 3021, 3022, 3115, 3091, 2921, 2925-2926, 2992.
32. Husebye E, Anderson M, Kämpe O. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med.* 2018; 378: 1132-1141.

33. Guo C, Leungb P, Zhang W, Ma X, Gershwinb M. The immunobiology and clinical features of type 1 autoimmune polyglandular syndrome (APS-1). *Autoimmunity Reviews*. 2018; (17): 78–85.
34. Wagner A, Da Silva V, Alencar P, Uchôa D, Mamede G, Morais E, Souza M. Polyglandular syndrome type III and severe peripheral. *Neuropathy: An Unusual Association*. *Ge Port J Gastroenterol*. 2015; 22 (1): 15-18.
35. Mohamed M, Tarek H. Induction of remission in autoimmune polyglandular syndrome type three (APS III): An old drug with new perspectives. *Clin Case Rep*. 2018; 6: 2178–2184.
36. Navarrete U, Síndrome poliglandular autoimmune. *Rev Med Hosp Gen* 2013; 76: 105-167.
37. Navarrete U. Síndrome poliglandular autoimmune. *Rev Med Hosp Gen*. 2013; 76(3): 143-152.
38. Rodríguez I. Candidiasis en la uña. Disponible en: <https://sites.google.com/site/candidiasisivanrod/actividades-grupales-1>.
39. EcuRed contributors. Chvostek. Disponible en: <https://www.ecured.cu/index.php?title=Chvostek&oldid=3092100>.
40. Wang X, Ping F, Qi C, Xiao X. Delayed diagnosis with autoimmune poliglandular syndrome type 2 causing acute adrenal crisis. A case report. *Medicine*. 2016; 95 (42): 1-4.
41. Lipsker D, Lenormand C. Hiperpigmentaciones. *EMC-Dermatología*. 2017. 51 (3): 1-14.
42. Roncalés P, De Arriba A, Francés L, Ferrer M, Justa M, Labarta J. Síndrome poliglandular autoimmune tipo 1 y mutación C322fsX372. *An Pediatr*. 2015; 82 (1): 60-63.

43. Urrieta E. Calidad De Vidas. 2019. Disponible en:
<https://calidadevidas.com/que-es-la-enfermedad-de-addison/>.

44. Bezerra L. Tratado de odontopediatría. 2a ed. Brasil. Editorial: Amolca.
2018. tomo 1. Pp. 286, 287.