



Síndrome de Schmidt: diagnóstico difícil en el contexto latinoamericano

Claudia Barreda-Velít,^a
Rodrigo Salcedo-Pereda,^a
Jesús Ticona^b

Schmidt's syndrome: a difficult diagnosis in the Latin American context

Introduction: Schmidt's syndrome, also known as poliglandular autoimmune syndrome type 2, is a rare disease that has a prevalence between 1.5-4.5 cases per 100 000 inhabitants. The diagnosis consists in the concomitant presentation of Addison disease, autoimmune thyroid disease and other autoimmune endocrinological conditions. The aim of this paper is to describe a case of Schmidt's syndrome in the peruvian context and to analyze the difficulties in the diagnosis.

Clinic case: We present the case of a 43-year-old woman that presents to the emergency room with headache, nausea, vomits and a "syncope episode". The patient had a history of secondary amenorrhea, Addison disease, hypothyroidism, osteoporosis and diabetes mellitus type 2. Physical exam showed hyperpigmentation, hypotension and bradycardia. Lab exams demonstrated leukocytosis, hyponatremia, hyperglycemia, and compensated metabolic alkalosis. The emergency management consisted on rehydration, corticoids and insulin. During the hospital stance, exams included follicle stimulation hormone increase and vaginal echography determined uterine hypoplasia. The patient was discharged one month later with Schmidt's syndrome, based on autoimmune thyroiditis, Addison's disease and hypergonadotrophic hypogonadism. In a two week later control, the patient was asymptomatic with levothyroxine, fluodrocortisone, estradiol and insulin treatment.

Conclusions: In our context, Schmidt's syndrome is a very rare disease, which leads to a late diagnosis and difficult management.

El síndrome poliglandular autoinmune tipo 2 (SPA 2), también llamado síndrome de Schmidt, es una entidad rara que tiene una prevalencia de 1.4 a 4.5 casos por 100 000 habitantes.^{1,2}

Pertenece a un conjunto de enfermedades llamadas síndromes poliglandulares autoinmunes (SPA), término acuñado en 1980,¹ los cuales consisten en la presencia y asociación de diferentes enfermedades autoinmunes en combinaciones específicas, diagnosticadas paralela e independientemente.¹ El fenotipo básico del síndrome de Schmidt o SPA 2 es la enfermedad de Addison, la diabetes mellitus tipo 1 (DM 1) y el hipotiroidismo autoinmune.² El SPA 2 representa un diagnóstico difícil, poco sospechado, que requiere tratamiento complejo y cuyo manejo inadecuado puede derivar en la muerte. A continuación, se presenta un caso en el que hubo demora diagnóstica, por dificultad y carencias del contexto médico, lo cual conllevó a un manejo deficiente.

Caso clínico

Paciente mujer de 43 años que acudió a Emergencias por presentar intensificación de cefalea global de dos semanas de duración, a la que se agregaron náuseas y vómitos de hasta diez episodios por día y un "episodio de síncope". Los síntomas se acompañaron de astenia progresiva, mareos, polidipsia, poliuria y polifagia. La paciente presentaba diversos antecedentes, desde hace 22 años, amenorrea secundaria, cuya causa no fue estudiada; desde hace 11 años enfermedad de Addison e hipotiroidismo, 8 años osteoporosis, y hace 18 meses fue diagnosticada de diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Además, en los últimos 4 años, fue hospitalizada en varias oportunidades, al menos una vez al año, por crisis adrenal. En la ampliación de la anamnesis, refirió que su madre padece de artritis reumatoide (AR) y una hermana de lupus eritematoso sistémico (LES).

Al examen físico se encontró: piel y mucosas secas, palidez e hiperpigmentación a predominio de codos, nudillos, rodillas, pómulos, encías y mucosa oral. La presión arterial fue 80/50 mmHg, frecuencia cardíaca 60 latidos por minuto, frecuencia respiratoria 16 respiraciones por minuto y saturación de oxígeno 96% (FiO₂ 21%). El hemograma mostró leucocitosis (15 300/dL), hemoglobina (Hb) de 16.8 g/dL y plaquetas en valores normales (350 000/dL). En el examen bioquímico se

Keywords

Polyendocrinopathies,
Autoimmune

Addison Disease

Adrenal Gland
Diseases

Hypothyroidism

Palabras clave

Poliendocrinopatías
Autoinmunes

Enfermedad de Addison

Enfermedades de las
Glándulas Suprarrenales

Hipotiroidismo

Recibido: 09/03/2017

Aceptado: 17/05/2017

^aFacultad de Ciencias de la Salud, Escuela de Medicina, Departamento de Investigación. Lima, Perú

^bSeguro Social del Estado Peruano (EsSalud), Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Servicio de Endocrinología. Lima, Perú

Comunicación con: Claudia Barreda-Velít

Teléfono: (51) 99 349 2762

Correo electrónico: clau.barreda.v@gmail.com

Introducción: el síndrome de Schmidt es una enfermedad rara que se presenta con prevalencia de entre 1.5 - 4.5 casos por cada 100 mil habitantes. El diagnóstico consiste en la presentación concomitante de la enfermedad de Addison, enfermedad tiroidea autoinmune y otras condiciones endocrinológicas autoinmunes. El objetivo de este trabajo fue describir un caso de síndrome de Schmidt en el contexto peruano y analizar las dificultades en el diagnóstico.

Caso clínico: se describe un caso de una paciente mujer de 43 años, quien acudió a Emergencias por cefalea intensa, náuseas y vómitos. La paciente tenía como antecedentes amenorrea secundaria, enfermedad de Addison, hipotiroidismo, osteoporosis y diabetes mellitus. Los exámenes auxiliares demostraron leucocitosis, hiponatremia, hiperglicemia y alcalosis

metabólica compensada. Durante la hospitalización se encontró hormona foliculo estimulante elevada y la ecografía transvaginal determinó hipoplasia uterina. Luego de un mes de hospitalización fue dada de alta con el diagnóstico de síndrome de Schmidt compuesto por: hipotiroidismo autoinmune con anticuerpos anti-peroxidasa, enfermedad de Addison e hipogonadismo hipergonadotrópico. Dos semanas después, la paciente se encuentra asintomática con manejo adecuado a base de levotiroxina, fludrocortisona, valerato de estradiol e insulina.

Conclusión: el síndrome de Schmidt es una enfermedad poco común en nuestro medio, lo que genera un diagnóstico tardío y manejo inadecuado.

evidenció hiponatremia (129 mmol/L), hipocloremia (91mmol/L) e hiperglicemia (481 mg/dL). En el examen de gases arteriales (AGA) se encontró pH en valores adecuados, hipocapnia (30.8 mmHg) y disminución del bicarbonato (18.3 mmol/L), cuadro compatible con trastorno mixto (acidosis metabólica y alcalosis respiratoria).

La paciente inicialmente fue rehidratada con 2 litros de cloruro de sodio (NaCl) al 0.9%, se medicó con hidrocortisona intravenosa 100 mg cada 8 horas, dimenhidrinato intravenoso 50 mg cada 8 horas, y se impuso escala móvil de insulina según requerimientos, controlándose con hemoglucotest cada 2 horas. A la semana de hospitalización y tratamiento, la paciente no respondió a la fluidoterapia, cursó con valores de presión arterial bajos (en promedio 70/40 mmHg) y bradicardia sinusal diagnosticada por electrocardiograma (EKG). Dos semanas después de su ingreso, se realizó estudio por Holter y fue diagnosticada con enfermedad del nodo sinusal, motivo por el cual se le colocó un marcapasos.

Durante la hospitalización se le realizaron diversos exámenes de bioquímica hormonal, en donde se encontraron valores de hormona foliculo estimulante (FSH) 50.7 mIU/mL, hormona luteinizante (LH) 26.8 mIU/mL, hormona estimulante de tiroides (TSH) 2.27 uIU/mL, T4 libre 1.28 ng/dL, cortisol 3.43 ug/dL y prolactina 14 ng/mL (cuadro I). Asimismo, se realizó una ecografía transvaginal, encontrándose un endometrio de 3 mm de grosor, útero en antroversión de forma piriforme, diámetro longitudinal de 60 mm, diámetro anteroposterior 29 mm y diámetro transversal 41 mm, dimensiones compatible con hipoplasia uterina e hipogonadismo.

La hospitalización duró un mes y fue dada de alta con el diagnóstico endocrinológico de DM2 descompensado y síndrome de Schmidt con los siguientes componentes: hipotiroidismo primario por tiroiditis autoinmune, asociado con antiperoxidasa crónica en tratamiento, enfermedad de Addison no controlada e hipogonadismo hipergonadotrópico. A la paciente le fue prescrito el siguiente tratamiento: 100 µg de levotiroxina cada 24 horas, 20 mg de hidrocortisona cada 24 horas, dividido en dos dosis a las 8:00 a.m. y 4:00 p.m., fludrocortisona 100 µg cada 24 horas a las 8:00 a.m., 500 mg de carbonato de calcio cada 24 horas, 2 mg de valerato de estradiol cada 24 horas, 32 UI de insulina NPH en la

mañana y 13 UI en la noche, e insulina Lispro 7 UI tres veces al día antes de cada comida.

Dos semanas posteriores al alta, la paciente acudió a visita médica de control. Se evidenció y confirmó enfermedad asintomática con buena adherencia al tratamiento. Se indicaron controles por el servicio de Endocrinología cada tres meses.

Discusión

El síndrome de Schmidt consiste en la combinación de la enfermedad de Addison, la enfermedad tiroidea autoinmune y/o DM1.² Actualmente existe muy poca prevalencia y/o casos reportados en Latinoamérica. El presente reporte se ha basado en bibliografía encontrada de países como México,³ Chile,⁴ Colombia⁵ y Cuba.⁶

Las manifestaciones más comunes del síndrome de Schmidt, de acuerdo con estudios observacionales, dos retrospectivos y uno prospectivo, corresponden a la enfermedad tiroidea (> 90%), seguida por la DM1 (35-63%) e insuficiencia adrenal primaria (18-37%).^{7,8,9} Asimismo, se asocia a otras condiciones autoinmunes, tales como hipogonadismo hipergonadotrópico (11%), hipofisitis (5.6%), vitiligo (5.6%), alopecia areata (4.7%), hepatitis autoinmune (0.9%) y trombocitopenia autoinmune (0.9%), entre otras.^{2,8,10}

El presente caso describe a una paciente con un curso de enfermedad largo para llegar al diagnóstico final sindrómico. Se realizó el diagnóstico de crisis adrenal con insuficiencia adrenal primaria y de hipotiroidismo primario, por tiroiditis autoinmune, hace 11 años, dos de las manifestaciones clínicas más frecuentes del síndrome de Schmidt. Un estudio en Túnez refiere que la enfermedad de Addison es el primer componente del SPA 2 en 24.5% de casos, la enfermedad tiroidea en 44%, y su presentación concomitante en un 26% de casos.⁸ El estudio concluyó que el tiempo entre la primera y segunda manifestación endocrinológica es muy variable.

En caso de que la patología inicie con disfunción tiroidea, el tiempo hasta la siguiente alteración suele ser menor a tres años; en el caso opuesto, el tiempo es de

Cuadro I Exámenes auxiliares realizados a la paciente entre los años 2012 y 2016

Exámenes	Valor normal	2012	2015	2016 (Emergencias)	2016 (Hospitalización)	Unidades
Triyoyodotironina libre (T3)	1.8-4.2	1.82	2.21			pg/mL
Tiroxina libre (T4)	0.8-1.9	1.31	1.83		1.28	ng/dL
Hormona estimulante de tiroides (TSH)	0.4-4	6.17	0.825		2.27	uIU/mL
Anticuerpo anti-tiroglobulina	< 40	< 20			20	IU/mL
Anticuerpo anti-peroxidasa	< 35	205			46.1	IU/mL
Cortisol libre urinario en 24 horas	7-96	838			11 753.40	ug
Cortisol en suero 8:00 am	5-25		9.05		3.43	ug/dL
Hormona adrenocorticotropa (ACTH) 8 am	0-46	1222				pg/mL
Glucosa basal	74-106	298	501		343.8	mg/dL
Hemoglobina glucosilada	4-6		10.8		13.6	%
Péptido C basal	0.9-7.1		1.45		1.02	ng/mL
Anticuerpos células de islote			Negativo			
Hormona luteinizante (LH)	0-77	298	41.68		26.8	mIU/mL
Hormona folículo estimulante (FSH)	2.8-11.3	55	73.3		50.70	mIU/mL
Androstenediona		< 0.3			< 0.3	ng/dL
Estradiol	20-160	35.6				pg/mL
Sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEAS)	35-430	< 15	< 15		< 15	ug/dL
Factor de crecimiento insulínico (IGF I)	101-267	188			228	ng/mL
Prolactina	1.9-25				14	ng/mL
Paratohormona (PTH)	11-67	36.7	22.9			pg/mL
Hemoglobina	12-16			16.8	12.8	g/dL
Leucocitos	4-11			15.44	15.44	K/uL
Plaquetas	130-400			350	350	K/uL
Volumen corpuscular medio (VCM)	80-100				92.1	fl
Sodio (Na)	132-146			129	142	mmol/L
Potasio (K)	3.5-5.5			5.23	3.59	mmol/L
Cloro (Cl)	99-109			91	107	mmol/L
Calcio (Ca)	8.3-10.6			9.50		mg/dL
Fósforo (P)	2.4-5.1			4.50		mg/dL
Úrea	22-55				32	mg/dL
Creatinina	0.5-0.8			0.56	0.47	mg/dL
pH	7.35-7.45			7.393		
Bicarbonato (HCO ₃)	22-24			18.3		mmol/L
PCO ₂	35-48			30.8		mm Hg
Lactato	05-1.29			2.7		mmol/L
Glucosa aleatoria	70-110			481		mg/dL
Z score DEXA columna vertebral					-2.3	
Transaminasa glutámico oxalacética (TGO)	0-34	12		29	24	U/L
Transaminasa glutámico pirúvica (TGP)	10-49	14		24	29	U/L
Antígeno B de superficie	> 1		0.22			mU/mL
Anticore total	> 1		0.04			mU/mL
Anticuerpo Hepatitis C	> 1		0.06			mU/mL
Anticuerpos antimitocondriales		Negativo				

aproximadamente diez años.⁸ En el presente caso, a pesar de que ambas alteraciones se presentaron concomitantemente, no se diagnosticó tempranamente el SPA 2. Además, se evidenció carencia de sospecha clínica ante un caso endocrinológico que debió ser investigado con mayor profundidad, ya que la presencia de dos entidades simultáneas no es una presentación habitual.

La paciente recibió su primera atención en un hospital perteneciente al Ministerio de Salud (MINSA), luego cambió de seguro de salud, siendo atendida por la Seguridad Social (EsSalud), por lo que su historia clínica tuvo que realizarse nuevamente sin posibilidad de compartir la información anterior. Esta realidad es lamentablemente, una causa determinante para la demora en el diagnóstico de la paciente. Esto pone de manifiesto la fragmentación del sistema de salud en nuestro contexto, lo que dificultó el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la paciente.¹¹ En adición, los establecimientos de salud públicos peruanos carecen de un adecuado respaldo financiero por parte del Estado. Por ello, el hospital donde se atendió la paciente no cuenta con exámenes de anticuerpos de forma rutinaria debido a su alto costo. Esta es una limitación semejante a la de otros hospitales de Latinoamérica.⁴

A pesar de lo expuesto, se realizaron exámenes de laboratorio y se presentaron alterados: FSH, TSH, T4 libre, antiperoxidasa, cortisol y glicemias. Se descartaron patologías autoinmunes de hepatitis y trombocitopenia con anticuerpos antimitocondriales y hemograma, respectivamente, siendo negativas. Además, se descartó la autoinmunidad de la DM con anticuerpos para células de islote negativos y péptido C detectable (cuadro I). Sin embargo, no se detectaron anticuerpos anticorteza suprarrenal, ni anticuerpos anti 21-hidroxilasa en la paciente para confirmar autoinmunidad;¹² tampoco se midieron anticuerpos antiovario para el diagnóstico de hipogonadismo hipergonadotrópico autoinmune,¹² por los motivos ya explicados. La carencia de estos exámenes auxiliares dificulta el diagnóstico de autoinmunidad certero.

Por otro lado, en años recientes se ha desarrollado recomendaciones tentativas de métodos de screening tras el diagnóstico de una única enfermedad glandular.¹⁰ Está descrito que los resultados serológicos positivos para el SPA 2 preceden al inicio de manifestaciones.¹⁰ Es por ello que se sugiere solicitar antitransglutaminasa, anti 21-hidroxilasa, antitiroglobulina y antiperoxidasa, enzimas citocromo p450, anti-islote, tirosinasa, y tirosinhidroxilasa para la identificación precoz de enfermedad celíaca, de Addison, enfermedad tiroidea, hepatitis autoinmune, diabetes mellitus 1, vitiligo y alopecia areata, respectivamente.^{10,12} Asimismo, de manera preventiva, se debería realizar tamizaje a los familiares de primer grado de pacientes con SPA 2 con tests para glicemia.¹³ En la misma línea, el SPA 2 está asociada con los genes HLADR3, HLADR4, HLA-B8 y genes del antígeno T-linfocítico citotóxico (CTLA-4); puede ser de herencia dominante, recesiva o poligénica^{2,14,15} y suele presentarse entre los 20 y 30 años de edad, con mayor frecuencia en mujeres, sobre todo si existen antecedentes familiares de autoinmunidad.^{7,8}

En el presente caso, hubiera sido ideal realizar un tamizaje adecuado, ya que la paciente cumplía con dos de los criterios recomendados. En primer lugar, presentó un intervalo de diez años entre enfermedades glandulares, tiempo en el cual se hubiera podido realizar los exámenes

mencionados. En segundo lugar, la paciente tenía una alta carga genética de autoinmunidad, madre con AR y hermana con LES. No obstante, el tamizaje aún no se aplica en nuestro contexto, lo que demora el diagnóstico y el manejo sindrómico posterior.

Finalmente, la paciente no cuenta con ciertos exámenes para la certeza de la autoinmunidad de la enfermedad de Addison, ni para el hipogonadismo hipergonadotrópico, siendo una limitación muy importante para el diagnóstico. Sin embargo, en nuestro contexto, frente a la secuencia lenta de hechos y de diagnósticos específicos independientes, se analizó su situación clínica, que cumplía criterios de afección de tres glándulas: adrenal, tiroidea y gonadal, fue así que se definió a la paciente como portadora de síndrome de Schmidt.²

Conclusión

En síntesis, el síndrome de Schmidt es una condición poco habitual, para la cual existe escasez de bibliografía en nuestro medio, por lo que es valioso el reporte de casos con las particularidades de cada territorio. En el contexto peruano, el diagnóstico de SPA 2 es difícil debido a la falta de sospecha por su pequeña prevalencia, además de su dificultad para establecer un diagnóstico certero, y dar seguimiento y tratamiento, debido a la falta de exámenes auxiliares y fragmentación en el sistema de salud. Es importante recalcar que en el presente reporte de caso existe debilidad en la confirmación de autoinmunidad para la enfermedad de Addison^{16,17} y el hipogonadismo hipergonadotrópico por motivos extramédicos; sin embargo, se llegó al diagnóstico por unidad clínica y afectación poliglandular que cumplen con criterios de SPA 2. Es imperativo realizar estudios respecto al síndrome en nuestro contexto, ya que el poco conocimiento puede retrasar el diagnóstico y arriesgar la vida de los pacientes. Asimismo, determinar la prevalencia en nuestro país para valorar la necesidad de tamizajes como medida de salud pública.

Agradecimientos

Al Departamento de Endocrinología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins por la información suministrada en el desarrollo de este estudio.

Financiación

Este artículo no tuvo financiación por parte de entidades públicas o privadas.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. 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(3):327-64. DOI: 10.1210/edrv.23.3.0466.
2. Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med.* 2004;350:2068-79. DOI: 10.1056/NEJMr030158.
3. Urbina-Vázquez A, Rodríguez-Lobato E, Aquino-Matus J, Ramírez-Hobak L. Síndrome poliglandular autoinmunitario tipo II (síndrome de Schmidt): enfermedad de Addison y tiroiditis de Hashimoto asociado con vitiligo. *Med Int Méx.* 2017;33(2):241-245.
4. Pereira N, Rau C, Araya V. Caso clínico: síndrome poliglandular autoinmune tipo II, forma de presentación en un paciente adulto. *Rev Hosp Clin Univ Chile.* 2008;19:149-55.
5. Fortich-Revollo AJ, Mora-García G, Fortich-Salvador A, Malambo-García D, Ramos-Clason EC, Franco-García S. Síndrome polyglandular autoinmune tipo II en el Hospital Universitario del Caribe. Cartagena, Colombia. *Rev Cienc Biomed.* 2011;2(1):54-62.
6. Pila-Pérez R, Pila-Peláez R, Prieto H, Víctor A, Torres E, Rodríguez M. Síndrome poliglandular autoinmune tipo II: presentación de un caso. *Archivo médico de Camagüey.* 2013;17(3):301-11.
7. Dittmar M, Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes: immunogenetics and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(7):2983-92. DOI: 10.1210/jc.2002-021845.
8. Fatmaa M, Mounaa E, Raouf H, Hajerc F, Hatem M, Mohammed A. Autoimmune Polyglandular Syndrome Type II: Epidemiological, Clinical and Immunological Data. *J Endocrinol Metab.* 2014;4(4):101-109. DOI:10.14740/jem227w.
9. Weyermann D, Spinass G, Roth S, Guglielmetti M, Viollier E, Staub JJ. Combined endocrine autoimmune syndrome-incidence, forms of manifestation and clinical significance. *Schweiz Med Wochenschr.* 1994;124(44):1971-75.
10. Cutolo M. Autoimmune polyendocrine syndromes. *Autoimmun Rev.* 2014;13(2):85-9. DOI: 10.1016/j.autrev.2013.07.006
11. Alcalde-Rabanal JE, Lazo-González O, Nigenda G. Sistemas de salud de Perú. *Salud Pública de México.* 2011;53(2):243-254.
12. Letelier MC. Síndromes endocrinos autoinmunes: cuándo sospechar y estudiar un síndrome poliglandular. *Rev Med Clin Condes.* 2013;24(5):784-89.
13. Brix TH, Hansen PS, Kyvik KO, Hegedüs L. Aggregation of thyroid autoantibodies in first-degree relatives of patients with autoimmune thyroid disease is mainly due to genes: a twin study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;60(3):329-34. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2004.01983.x.
14. Hrda P, Sterzl I, Matucha P, Korióth F, Kromminga A. HLA antigen expression in autoimmune endocrinopathies. *Physiol Res.* 2004;53(2):191-97.
15. Michels AW, Gottlieb PA. Autoimmune polyglandular syndromes. *Nat Rev Endocrinol.* 2010;6:270-77. DOI: 10.1038/nrendo.2010.40.
16. Papierska L, Rabijewski M. Delay in diagnosis of adrenal insufficiency is a frequent cause of adrenal crisis. *Int Jour Endocrin.* 2013. DOI: 10.1155/2013/482370.
17. Bleicken B, Hahner S, Ventz M, Quinkler M. Delayed diagnosis of adrenal insufficiency is common: a cross-sectional study in 216 patients. *Am J Med Sci.* 2010;339(6):525-31. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e3181db6b7a.

Cómo citar este artículo:

Barreda-Velít C, Salcedo-Pereda R, Ticona J. Síndrome de Schmidt: diagnóstico difícil en el contexto latinoamericano. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2018;56(2):189-93.