



## SINDROME POLIGLANDULAR AUTOINMUNE TIPO II EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DEL CARIBE. CARTAGENA, COLOMBIA (\*)

### *AUTOIMMUNE POLYGLANDULAR SYNDROME TYPE II IN HOSPITAL UNIVERSITARIO DEL CARIBE, CARTAGENA COLOMBIA.*

Fortich Revollo Álvaro José<sup>1</sup>  
 Mora García Gustavo<sup>2</sup>  
 Fortich Salvador Adriana<sup>2</sup>  
 Malambo García Dacia<sup>3</sup>  
 Ramos Clason Enrique Carlos<sup>4</sup>  
 Franco García Samir<sup>5</sup>

Correspondencia: ajfortichr@gmail.com

Recibido para evaluación: febrero – 14 – 2011. Aceptado para publicación: marzo – 11 – 2011

### RESUMEN

El Síndrome Poliglandular Autoinmune es una poliendocrinopatía caracterizada por falla de algunas glándulas endocrinas así como también en órganos no endocrinos, originada por acciones del sistema inmune sobre tejidos endocrinos. Se han descrito dos grandes grupos y al menos dos o tres variantes de ellos. El Síndrome Poliglandular Autoinmune tipo II es la más común de las inmunoendocrinopatías. Se caracteriza por la presencia de la enfermedad de Addison en combinación con enfermedad tiroidea autoinmune y/o diabetes mellitus tipo I. Se realizó una revisión del tema con bases inmunogenéticas y etiopatológicas. Se presenta una serie de casos. La incidencia acumulada es de 1.2/100.000 habitante. El hallazgo más frecuente fue enfermedad de Addison más Tiroiditis autoinmune, (80 %) y la segunda asociación más frecuente fue tiroiditis con anemia perniciosa (60 %). Es importante resaltar la alta frecuencia de déficit de vitamina B12 en pacientes con severo compromiso neuronal. Pueden transcurrir hasta veinte años desde el diagnóstico de una endocrinopatía y la aparición de otra acompañante. Es deber realizar análisis diagnósticos para evaluar funciones hormonales correlacionadas con una endocrinopatía hasta la senescencia. **Rev.cienc. biomed. 2011; 2 (1): 54-62**

### PALABRAS CLAVES

Poliglandular autoinmune. Autoinmunidad. Incidencia.

\* Producto del Grupo Genética y Biología. Sección de Fisiología y Laboratorio de Biología Molecular. Universidad de Cartagena. Colombia. Unidad de Endocrinología Hospital Universitario del Caribe Cartagena. Colombia.

<sup>1</sup> Médico. Profesor Asociado. Departamento Ciencias Básicas. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia.

<sup>2</sup> Médico General. Laboratorio de Investigaciones. Biología Molecular. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia.

<sup>3</sup> Magíster en Biología y Genética Molecular. Laboratorio de Investigaciones Biología Molecular. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia.

<sup>4</sup> Médico. Magíster en Salud Pública. Profesor de cátedra. Departamento de Investigaciones. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia.

<sup>5</sup> Médico. Estudiante de Postgrado. III nivel Medicina Interna. Departamento Médico. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia.

## SUMMARY

*Autoimmune polyglandular syndrome is a polyendocrinopathy characterized by failure of some endocrine glands as well as nonendocrine organs, caused by actions of the immune system on endocrine tissues. It has been described two groups and at least two or three variants of them. Autoimmune polyglandular autoimmune syndrome type II is the most common autoimmune endocrinopathy that is characterized mainly by presence of Addison's disease in combination with autoimmune thyroid disease or type I diabetes mellitus. We review the topic and immunogenetics and etiopathological bases and present a case series. The incidence is 1.2/100.000. The most common finding was Addison's disease plus autoimmune thyroiditis (80%) and the second most frequent association was thyroiditis with pernicious anemia (60%). It is important to note the high frequency of vitamin B12 deficiency in patients with severe neuronal impairment. It may take up to twenty years between diagnosis of an endocrine disease and emergence of another disease. It is the duty to perform diagnostic tests to evaluate hormonal function correlated with an endocrinopathy until senescence. **Rev.cienc.biomed. 2011; 2 (1): 54-62***

## KEY WORD

*Autoimmune polyglandular syndrome. Autoimmunity. incidence.*

## INTRODUCCIÓN

El Síndrome Poliglandular Autoinmune es una poli-endocrinopatía caracterizada por falla de algunas glándulas endocrinas, así como también de órganos no endocrinos, originada por acciones del sistema inmune (1). El Síndrome poliglandular autoinmune comprende una variedad de alteraciones asociadas con hipofunción de glándulas endocrinas y anormalidades inmunológicas que comprometen la salud de quienes la padecen. Anticuerpos dirigidos contra algunos tejidos endocrinos se evidencian, esta alteración se presenta en dos grandes grupos clínica y analíticamente demostrables (2).

El primer investigador en hacer una descripción clínica y patológica de falla suprarrenal fue Thomas Addison en 1849. A algunos pacientes observó la asociación con anemia perniciosa (3). En 1908, Claude y Gourgerot señalaron mecanismos fisiopatológicos para intentar explicar las fallas poliglandulares (4). Posteriormente Parkinson observó la asociación entre diabetes y anemia perniciosa (5). En 1912 Hashimoto fue el primero en anotar la participación del sistema inmune, en la infiltración de mononucleares en una glándula tiroides (6). En 1926, Schmidt describió la presencia de infiltración linfocítica tanto en la glándula tiroides como en la adrenal, en autopsias de dos pacientes que padecían crisis addisoniana, esta asociación

fue denominada síndrome de Schmidt (7). Roitt y colaboradores en 1956 identificaron auto-anticuerpos a la tiroglobulina en pacientes con tiroiditis de Hashimoto lo cual fue seguido años más tarde por la identificación de otros auto-anticuerpos (8). En 1964, Carpenter publicó la asociación entre síndrome de Schmidt y diabetes tipo I y se le denominó síndrome de Carpenter (9).

En 1980, Neufeld clasifica los Síndromes Poliglandulares Autoinmunes en dos grupos: síndrome poliglandular tipo I (AOS-I) y síndrome poliglandular tipo II (APS-II) (10). Corroboradas poco tiempo después por Maclaren y Riley en 1985 (11).

Recientes investigaciones han llevado a proponer otros síndromes(12). La participación de la corteza adrenal, de los islotes de Langherans, de las células parietales gástricas y de las células gonadales productoras de hormonas teniendo como base un origen autoinmune (12,13). La presencia de enfermedad tiroidea autoinmune sin compromiso de la corteza adrenal pero asociada con diabetes tipo-I, anemia perniciosas, vitiligo o alopecia sugiriéndose el término de síndrome poliglandular autoinmune tipo-III (14). También se han observado otras patologías dentro en el espectro endocrino-autoinmune como el síndrome de POEMMS (polineuropatía, organomegalía, endocrinopatías, proteína My manifestaciones

en piel como hiperpigmentación e hipertriosis (15) y el síndrome IPEX (disfunción inmune, poliendocrinopatía, enteropatía ligada al X) que es producto de mutaciones en la caja del forkhead del gen P3 (proteína 3) resultando en un tipo de células T regulatorias disfuncionales o ausentes (16,17). El objetivo es realizar valoración retrospectiva para identificar casos de Síndrome poliglandular autoinmune.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó evaluación retrospectiva de historias clínicas presentes en el archivo del Hospital Universitario del Caribe, Cartagena Colombia. Fueron incluidos 1250 registros clínicos de pacientes entre 20 y 55 años de edad, atendidos en el servicio de endocrinología entre febrero y diciembre del año 2009. La identificación de los casos con síndrome poliglandular autoinmune tipo-II estuvo basada en los criterios de Schmidt, actualizados por Eisenbarth (18). Fueron excluidos los registros de pacientes

que cumplieron criterios para síndrome poliglandular autoinmune tipo I y III.

Para la estimación de la incidencia acumulada, la población total se determinó de acuerdo a los datos publicados por el Departamento Administrativo Nacional de Estadística-DANE (19). Finalmente se calculó el cociente entre la población total en riesgo de desarrollar el síndrome y los casos reportados.

## RESULTADOS

En los 1250 registros evaluados y correspondientes a pacientes que fueron atendidos entre febrero y diciembre del año 2009 se encontraron cinco casos de Síndrome Poliglandular Autoinmune Tipo II. Edad promedio  $44,8 \pm 7,3$  años. Cuatro de los casos (80%) correspondieron a individuos del sexo femenino.

Las características clínicas y paraclínicas de los cinco casos identificados están señalados en la Tabla N° 1.

**TABLA N° 1  
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PARACLÍNICAS  
DE LOS CINCO CASOS IDENTIFICADOS**

<b>CASO N°1</b>	
Paciente femenino, de 33 años de edad, natural y residente en Cartagena. Nivel socio-económico: Estrato 1	
Manifestaciones clínicas <ul style="list-style-type: none"> <li>- Deterioro del estado general</li> <li>- Alteración del estado de consciencia</li> <li>- Paraparesia de miembros inferiores</li> <li>- Hiporeflexia.</li> <li>- Hiperpigmentación de Extremidades</li> </ul>	Hallazgos paraclínicos <ul style="list-style-type: none"> <li>- TSH: 1,06 UI/ml</li> <li>- T4 Libre: 0,863 ng/dl</li> <li>- Anti tiroperoxidasas + : 122 IU/ml</li> <li>- Cortisol sérico matutino : 2,3 ug/dl</li> <li>- Cortisol sérico vespertino: 1,63 ug/dl</li> <li>- Hemoglobina: 9,6 gr/dl</li> <li>- Vitamina B12: 66,8 pg/ml</li> <li>- Hierro sérico: 115 µg/dl</li> <li>- Calcio sérico: 5,8 mg/dl</li> <li>- Gastritis atrófica crónica (Biopsia gástrica).</li> <li>- Compromiso muscular con patrón miopático (Electromiografía)</li> </ul>

<p><b>CASO N°2.</b>                  Paciente femenino de 51 años de edad, natural de San Cristóbal, Bolívar; residente en Cartagena. Antecedentes de síndrome anémico de dieciocho meses de evolución. Convulsiones con crisis de ausencia de diez años de evolución. G2P2A0C0                  Nivel socio-económico: Estrato 1.</p>	
<p>Manifestaciones clínicas</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Deterioro del estado general.</li> <li>- Edema grado III en miembro inferior derecho</li> <li>- Paresia de miembros inferiores</li> <li>- Parálisis facial derecha con disartria y ptosis palpebral</li> <li>- Estrabismo divergente</li> <li>- Nistagmo vertical</li> <li>- Crisis de ausencia</li> <li>- Epigastralgia recurrente</li> </ul>	<p>Hallazgos paraclínicos</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- TSH: 5,2 uIU/ml</li> <li>- T4 libre: 0,67 ng/dl</li> <li>- Anti tiroperoxidasas: 277 IU/ mL</li> <li>- Cortisol sérico matutino: 5,3 µg/dl</li> <li>- Cortisol sérico vespertino: 2,7 µg/dl</li> <li>- Hemoglobina: 3,5 gr/dl.</li> <li>- Volumen corpuscular medio: 128 fl.</li> <li>- RDW-CV: 30,9%</li> <li>- RDW-SD: 129 fl.</li> <li>- Vitamina B<sub>12</sub>: 30 pg/ml.</li> <li>- Gastritis atrófica (Biopsia gástrica)</li> </ul>
<p><b>CASO N°3.</b>                  Paciente femenino de 44 años de edad, natural y residente en Cartagena. Antecedentes de síndrome anémico de 5 años de evolución. G7P7A0C0                  Nivel socio-económico: Estrato 1.</p>	
<p>Manifestaciones Clínicas</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Deterioro del estado general</li> <li>- Pérdida de fuerza muscular</li> <li>- Epigastralgia recurrente</li> </ul>	<p>Hallazgos paraclínicos.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- TSH. 7,74 IU/ml</li> <li>- T4 libre: 1,44 ng%</li> <li>- Anti tiroperoxidasas+ : 102 IU/ml</li> <li>- Cortisol sérico matutino: 5,62 µg/dl.</li> <li>- Cortisol vespertino: 3,6 µg/dl</li> <li>- Hemoglobina: 7,1 gr/dl</li> <li>- Plaquetas: 100.000/mm<sup>3</sup>.</li> <li>- Vitamina B<sub>12</sub>: 182 pg/ml</li> <li>- Calcio sérico: 8,3 mEq/l.</li> <li>- TGO: 361 UI/l ,GPT :270 UI/L</li> <li>- Bilirrubina total: 1,60 mg%</li> <li>- Bilirrubina directa: 0,79 mg%,</li> <li>- Bilirrubina indirecta: 0,81 mg%</li> <li>- Fosfatasa alcalina. 74 U/l</li> <li>- Esteatosis hepática leve, signos de hepatopatía aguda (Ecografía Abdominal).</li> <li>- Gastritis atrófica difusa (Endoscopia)</li> </ul>
<p><b>CASO N°4.</b>                  Paciente masculino de 45 años de edad, natural y residente en Cartagena.                  Nivel socio-económico: Estrato 2.</p>	
<p>Manifestaciones clínicas</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Deterioro del estado general con pérdida aguda de peso</li> <li>- Hiperpigmentación en extremidades</li> <li>- Pérdida de la fuerza muscular</li> <li>- Disminución de la libido</li> </ul>	<p>Hallazgos paraclínicos.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- TSH: 13,2 IU/ml</li> <li>- T4 Libre: 0,61 ng/dl</li> <li>- Anti-tiroperoxidasas: 264 IU/ml</li> <li>- Cortisol sérico matutino: 4,2 µg/dl</li> <li>- Cortisol sérico vespertino: 3 pm. 3,5 µg/dl</li> <li>- Vitamina B-12: 33 pg/ml</li> </ul>
<p><b>CASO N°5.</b>                  Paciente femenino de 51 años de edad, natural y residente en Cartagena. Con antecedentes de síndrome de Schmidt bajo tratamiento.                  Nivel socio-económico: Estrato 3.</p>	
<p>Manifestaciones clínicas</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Perdida de peso</li> <li>- Hiperpigmentacion</li> <li>- Calambres</li> <li>- Hipotensión</li> </ul>	<p>Hallazgos paraclínicos.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- TSH: 13,6 IU/ml</li> <li>- Anti-tiroperoxidasas: 189,2 IU/ml</li> <li>- Cortisol sérico matutino: 5,5 µg/dl</li> <li>- Cortisol sérico vespertino: 3 pm. 6 µg/ml</li> <li>- Vitamina B-12. 406 pg/ml</li> </ul>

La población habitante en Cartagena, Colombia, catalogada como población en riesgo de desarrollar la enfermedad durante el año de observación, fue estimada en 420.896 individuos. Se excluye población pediátrica y adulta mayor. De acuerdo con esto, la incidencia acumulada de casos se calculó en 1,2 /100.00 habitantes, para el caso de Cartagena, que tiene una población cercana al millón de habitantes según el censo de ese año.

## DISCUSIÓN

El Síndrome Poliglandular Autoinmune tipo-II es la más común de las inmunoendocrinopatías. (20)

Se caracteriza por la presencia de enfermedad de Addison en combinación con enfermedad tiroidea autoinmune y/o diabetes mellitus tipo-I. También se encuentran asociadas comúnmente entidades como hipogonadismo primario, anemia perniciosa y enfermedad celíaca entre otras patologías (20).

La prevalencia de esta patología oscila de 4-5 x 100.000 habitantes o sea 1 x 20.000 habitantes. (21, 22,23), valor ligeramente superior al encontrado en este estudio aunque es probable que existan sub-registros y no

se estén reportando casos a las autoridades que los manejan. Es a su vez de mayor frecuencia en mujeres que en varones, con una relación de 3:1, situación similar a la encontrada en esta evaluación.

La enfermedad de Addison (clínicamente o con anticuerpos positivos) está presente generalmente en el 100% de los casos de SPA tipo-II. (12) La enfermedad tiroidea autoinmune se presenta entre el 70% al 90% y la diabetes tipo-I del 20% al 50% (12,13). Aproximadamente un 10% de los casos del síndrome poliglandular autoinmune tipo-II tiene la triada completa (13,24, 25,). La primera alteración endocrina en aparecer es la falla adrenal, en el 50% de los pacientes; la enfermedad tiroidea autoinmune en el 30% y la diabetes tipo-I en el 20%. La enfermedad tiroidea autoinmune comprende una variedad de trastornos, entre ellos, la tiroiditis de Hashimoto, hipotiroidismo atrófico y con menor frecuencia enfermedad de Graves o tiroiditis postparto (26).

La Tabla Nº 2 presenta los criterios mayores para el diagnóstico del síndrome poliglandular autoinmune tipo-II y se comparan con los criterios mayores del tipo-I.

<b>TABLA Nº 2                      CRITERIOS MAYORES                      DIAGNOSTICO DEL SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOINMUNE TIPO-II                      COMPARACION CON LOS CRITERIOS MAYORES                      DEL SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOINMUNE TIPO-I</b>		
	TIPO-I	TIPO-II
EDAD DE INICIO	Niños 4-10 ANOS	Adultos 16-40
RELACION MUJER:VARON	1:1	3:1
MANIFESTACIONES PRINCIPALES	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipoparatiroidismo</li> <li>• Candidiasis</li> <li>• Enfermedad de Addison</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad. De Addison</li> <li>• Enf. tiroidea autoinmune</li> <li>• Diabetes tipo-I</li> </ul>
PREVALENCIA	Rara 3/1.000.000 de habitantes	Mas común 1:20.000 habitantes
GENETICA	Autosómica recesiva, Gen aire	Compleja: HLA, ctla4, ptpn22. otros

Los criterios menores se registran en las Tablas Nº 3 La anemia perniciosa y el hipogonadismo primario son los que más comúnmente se presentan. En mujeres es importante la falla ovárica prematura, en varones la falla testicular es rara (26, 27,28).

<b>TABLA N° 3 CRITERIOS MENORES DIAGNOSTICO DEL SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOINMUNE TIPO-II</b>	
MANIFESTACIONES	FRECUENCIA. (%)
Anemia perniciosa	1 - 25
Falla gonadal	Mujeres: 3.5 - 10 Varones: 1 - 2
Vitíligo	4 - 12
Alopecia	2 - 5
Hepatitis autoinmune	4
Mal absorción con enfermedad celiaca	1 - 2
Síndrome de Sjögren	1
Neoplasias	3

La Tabla N° 4 presenta otras manifestaciones consideradas raras por la poca frecuencia de aparición (2).

<b>TABLA N° 4 SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTOINMUNE TIPO-II MANIFESTACIONES POCO FRECUENTES</b>	
<b>Endocrinas</b>	<b>Neurológicas</b>
Hipofisitis	Miositis/ neuropatia
Silla turca vacia	Miastenia gravis
Hipoparatiroidismo tardio	S. Stiff man
<b>Gastrointestinales</b>	<b>Otras</b>
Colitis ulcerativa	Sarcoidosis
Cirrosis biliar primaria	Serositis
<b>Dermatológicas</b>	Deficit selectivo de iga
Granuloma anular	Bloqueo cardiaco desconocido
Dermatitis herpetiforme	Purpura trombocitopenica idiop.

Para definir el diagnóstico de SPA II, se requiere como base enfermedad de Addison con enfermedad tiroidea autoinmune o diabetes mellitus tipo I; los criterios menores que se hallen se agregan para completar el espectro clínico y el abordaje terapéutico de cada caso (2).

Las bases de los mecanismos etiológicos y patológicos se fundamentan en procesos multifactoriales de agresión inmune a las glándulas. El inicio hipotético se daría por la acción de células presentadoras de anti-

geno (células dendríticas) (29) las que a su vez activarían células T helpers antígeno-específicas que inician procesos citotóxicos (Th-1) contra las glándulas y luego vía activación de citocinas u otras vías humorales amplificarían la cascada de eventos. (30,31). En estos procesos también se activan monocitos y macrófagos. Entonces al generarse la pérdida de la regulación inmune, la autoagresión aparece (32). Igualmente se pueden identificar defectos en la regulación de CD4 CD25+ con defectos en su capacidad supresora (33).

Se ha observado que existe una importante asociación entre el síndrome poliglandular autoinmune tipo-II y alteraciones en múltiples antígenos del HLA clase I, identificándose la disminución en la expresión de estos antígenos sobre la superficie de linfocitos, sumado también a un defecto en el proceso de transcripción de los genes (34,35).

Varios de los componentes del síndrome presentan un trasfondo común, sin embargo el factor genético de mayor impacto se encuentra en la región que codifica para HLA por lo que se ha atribuido también como factor en la patogénesis del SPA una posible disfunción inmunológica, producto de daños en uno o más genes del cromosoma 6, y en consecuencia un desequilibrio en uno de los alelos del HLA-B8 (36,37).

Al describir una herencia poligénica con características de heredabilidad dominante, se hace necesario que se establezca un protocolo de seguimiento. En una familia en la que se haya documentado un caso hay que informar a los pacientes de los síntomas y los signos de las principales enfermedades que forman parte del síndrome. Aún en ausencia de sintomatología, se debe evaluar cada tres o cinco años a los pacientes con riesgo entre 20 y 60 años de edad. Es importante realizar anamnesis y un examen físico completos, determinar glucosa en ayunas, anticuerpos citoplasmáticos contra las células de los islotes, TSH, tiroxina en sangre y niveles de cortisol (38). Se debe recordar que pueden transcurrir incluso 20 años desde el diagnóstico de una endocrinopatía y la aparición de otra acompañante, por ello por ello es obligatorio plantear un adecuado seguimiento (27,39).

En pacientes con insuficiencia suprarrenal Idiopática, alrededor del 50% de los casos desarrollan otra endocrinopatía, por lo cual en estos pacientes, se hace rutinario la determinación de TSH, tiroxina, vitamina B12 y glucemia basal. Se ha estimado que uno de cada cuatro de estos pacientes con enfermedad autoinmune, desarrollará otra de estas entidades a lo largo de su vida (40).

Es importante resaltar la alta frecuencia de déficit de vitamina B12 en nuestros pacientes con severo compromiso neuronal; consecuencia de este déficit sobre el metabolismo axonal, (en ocasiones se pueden asociar con deficiencias nutricionales comunes en nuestra región), a su vez la anemia megaloblástica se asoció con gastritis crónica linfocítica, evidente por biopsias que orientaron al compromiso de células parietales por el sistema inmune y el hallazgo hematológico que indicaba al diagnóstico de anemia megaloblástica. (18,27)

Si se detecta la aparición de una segunda inmunoendocrinopatía es necesario realizar la medición de auto-anticuerpos específicos de órgano y screening funcional de endocrinopatías autoinmunes en los familiares de primer grado. La identificación tardía

significa la aparición de daños irreversibles con futuras fallas neurológicas y alto riesgo de potencial falla circulatoria. El manejo de esta patología se basa en la suplementación hormonal de acuerdo a cada presentación, la suplementación de vitamina B12 en los casos asociados, manejo de la diabetes en forma de monitoreo continuo con búsquedas de metas de acuerdo a guías y asesoría familiar para tamizajes en la búsqueda de nuevas patologías asociadas (18,27,40. 41).

## CONCLUSIÓN

No existe registro amplio de casos que describan la magnitud de la presencia de esta patología en la costa Caribe colombiana. Esta sería la primera serie de casos reportada de Síndrome Poliglandular Autoinmune Tipo II en la región. Este estudio presenta indicadores de esta patología y alerta a que en casos de cuadro mórbido autoinmune, aparentemente aislado se practique seguimiento para poder detectar a tiempo una segunda enfermedad.

**CONFLICTOS DE INTERÉS:** ninguno que declarar.

**FINANCIACIÓN:** recursos propios de los autores.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Baker JR. 1997 Autoimmune endocrine disease. *JAMA* 278:1931-1937
2. Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med*. May 13 2004;350(20):2068-79.
3. Addison T. Anemia: disease of the suprarenal capsules. *Lond Med Gaz* 1849;12:535-46.
4. Claude H, Gourgerot H. Insufficance, pluriglandulaire, endocrinienne. *J Physiol Pathol Gen* 1908; 10:469-80.
5. Parkinson J. A case of pernicious anemia terminating in acute diabetes. *Lancet* 1910;2:543-6.
6. Hashimoto H. Zur kenntnis der lymphomatosen veränderung der schilddrüse (struma lymphomatosa) *Acta Klin Chir* 1912; 97:219-48.
7. Schmidt MB. Eine biglandulare Erkrankung (Nebennieren und Schilddrüse) bei Morbus Addisonii. *Verh Dtsch Ges Pathol Ges* 1926;21:212-21.
8. Roitt I, Doniach D, Campbell PN, Hudson RV. Autoantibodies in Hashimoto's disease (lymphadenoid goitre). *Lancet* 1956;2:820-1.
9. Carpenter CCJ, Solomon N, Silverberg SG, Bledsoe T, Northcutt RC, Klihenberg JR, et al. Schmidt's syndrome (thyroid and adrenal insufficiency): A review of the literature and a report of fifteen new cases including ten instances of coexistent diabetes mellitus. *Med* 1964;43:153-80.
10. Neufeld M, Maclaren N, Blizzard R. Autoimmune polyglandular syndromes. *Pediatr Ann* 1980;9:154-62.
11. Maclaren N, Riley W. Thyroid, gastric and adrenal autoimmunities and insulin dependent diabetes. *Diabetes Care (Suppl 1)* 1985;8:34-8.
12. Dittmar M, Kahaly G. Polyglandular Autoimmune Syndromes: Immunogenetics and Long-Term Follow-Up *J Clin Endo Metab* Vol. 88, No. 7 2983-2992. 2003.
13. Michels AW, Eisenbarth G. Immunologic Endocrine Disorders *J Allergy Clin Immunol*. 2010 February ; 125(2 Suppl 2): S226-S237.
14. Muir A, She JX 1999 Advances in the genetics and immunology of autoimmune polyglandular syndrome II/III and their clinical applications. *Ann Med Interne (Paris)* 150:301-312

15. Bardwick P. A, Zvaifler N.J, Gill GN et al. Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein and skin changes. The POEMS síndrome, *Medicine* 1980;58, 311-322.
16. Bacchetta R, Passerini L, Gambineri E, Dai M, Allan SE, Perroni L, Dagna-Bricarelli F, et al. Defective regulatory and effector T cell functions in patients with FOXP3 mutations. *J Clin Invest* 2006 June; 116(6):1713-22
17. Le BS, Geha RS. IPEX and the role of Foxp3 in the development and function of human Tregs. *J Clin Invest* 2006 June;116(6):1473-5.
18. Aaron M, and Eisenbarth G. Immunologic Endocrine Disorders . *J Allergy Clin Immunol*. 2010 February ; 125(2 Suppl 2): S226-S237
19. Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE). Censo General de 2005. Libro censo general. 2006. (1) 35.
20. Ten S, New M, MacLaren N 2001 Clinical review 130: Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 86:2909-2922.
21. Laureti S, Vecchi L, et al. Is the prevalence of Addison disease underestimated? *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(5):1762.
22. Falorni A, Laureti S, et al. Autoantibodies in autoimmune polyendocrine syndrometype II. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002;31(2):369-89.
23. Neufeld M, Maclaren NK, et al. Two types of auto-immune Addison's disease associated with different polyglandular autoimmune (PGA) syndromes. *Medicine (Baltimore)* 1981;60(5):355-62.
24. Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmunepolyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocr Rev* 2002;23(3):327-64.
25. Betterle C, Lazzarotto F. Autoimmune polyglandular syndrome type 2: the tip of an iceberg? *Clin Exp Immunol* 2004;137(2):225-33.
26. Bakalov VK, Anasti JN, Calis KA, Vanderhoof VH, Premkumar A, Chen S, Furmaniak J, Smith BR, Merino MJ, Nelson LM. Autoimmune oophoritis as a mechanism of follicular dysfunction in women with 46,XX spontaneous premature ovarian failure. *Fertil Steril* 2005 October;84(4):958-65.
27. Schatz DA, Winter WE. Autoimmune polyglandular syndrome II: clinical síndrome and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002;31(2):339-52.
28. Owen CJ, Cheetham T. Diagnosis and management of polyendocrinopathy syndrome. *Endocrinol Metab Clin N Am* 38 (2009) 419-436.
29. Marrack P, Kappler J, Kotzin BL 2001 Autoimmune disease: why and where it occurs. *Nat Med* 7:899-905.
30. Otto E, Ochs K, Hansen C, Wall J, Kahaly G. Orbital tissue-derived T lymphocytes from patients with Graves' ophthalmopathy recognize autologous orbital antigens. *J Clin Endocrinol Metab* 81:3045-3050.
31. Muir A, She JX. Advances in the genetics and immunology of autoimmune polyglandular syndrome II/III and their clinical applications. *Ann Med Interne (Paris)* 150:301-312.
32. Kriegel M, Lohmann T, Gabler C, Blank N, Kalden JR, and Lorenz H-M. Regulatory T Cells in Autoimmune Polyglandular Syndrome Type II. *J. Exp. Med.* Volume 199, Number 9, May 3, 2004 1285-1291.
33. Jonuleit H, Schmitt E, Stassen M, Tuettenberg A, Knop J, Enk AH 2001 Identification and functional characterization of human CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T cells with regulatory properties isolated from peripheral blood. *J Exp Med* 193:1285-1294
34. Eisenbarth G, Wilson P, Ward F, Lebovita H 1978 HLA type and occurrence of disease in familial polyglandular failure. *N Engl J Med* 298:92-94
35. Badenhop K, Walfish PG, Rau H, Fischer S, Nicolay A, Bogner U. Susceptibility and resistance alleles of human leukocyte antigen (HLA) DQA1 and HLA DQB1 are shared in endocrine autoimmune disease. *J Clin Endocrinol Metab* 80:2112
36. Badenhop K, Walfish PG, Rau H, Fischer S, Nicolay A, Bogner U. Susceptibility and resistance alleles of human leukocyte antigen (HLA) DQA1 and HLA DQB1 are shared in endocrine autoimmune disease. *J Clin Endocrinol Metab* 80:2112-2117
37. Huang W, Connor E, Rosa TD, Muir A, Schatz D, Silverstein J, Crockett S, She JX, Maclaren NK 1996 Although DR3-DQB1\*0201 may be associated with multiple component diseases of the autoimmune polyglandular syndromes, the human leukocyte antigen DR4-DQB1\*0302 haplotype is implicated only in  $\beta$ -cell autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab* 81:2559-2563.
38. Eisenbarth GS, Wilson PW, Ward F, Buckley C, Lebovita H. The polyglandular failure syndrome: disease inheritance, HLA type, and immune function. *Ann Intern Med* 91:528-533.
39. Ghanny S, Wallerstein R, Chartoff A, Post J, Aisenberg J, Auyeung V. Six year old with autoimmune polyglandular syndrome: can genetics tell us the story? *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2010 Jul;23(7):725-8.
40. Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, Graham NM. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. *Clin Immunol Immunopathol* 1997;84:223-43.
41. Molina Garrido M.J, Guillén Ponce C, Síndrome pluriglandular autoinmune. Revisión . *An. Med. Interna (Madrid)* v.24 n.9 Madrid sep. 2007.



**UNIVERSIDAD DE CARTAGENA  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE POSTGRADO**

Anuncia que próximamente espera abrir convocatoria para admitir estudiantes a sus nuevos programas de especializaciones en fase de registro y reglamentación.

**ESPECIALIZACIONES:**

DERMATOLOGÍA - MEDICINA CRÍTICA - NEUROLOGÍA -  
MEDICINA FAMILIAR

**MAESTRÍAS:**

FISIOLOGÍA - GENÉTICA - TOXICOLOGÍA - BIOQUÍMICA

Espera detalles, apertura, fases del proceso y reglamentación, en:  
**[www.unicartagena.edu.co](http://www.unicartagena.edu.co)**



**UNIVERSIDAD DE CARTAGENA  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIONES**

Realiza permanentemente cursos y talleres para docentes y estudiantes del área de la salud de la Universidad de Cartagena.

- BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA Y NORMAS DE VANCOUVER.
- MODELOS DE INVESTIGACIÓN EPIDEMIOLÓGICA
- COMPRENSIÓN DE TEXTOS CIENTÍFICOS
- EPI-INFO, HERRAMIENTA PARA LA INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA

**Informes:** [jefedeinvestigaciones@gmail.com](mailto:jefedeinvestigaciones@gmail.com)