

- ERK-1/2 and p38 MAPK signaling pathways. *Neurosci Res.* 2006;56:29-38.
16. Lu DY, Leung YM, Cheung CW, Chen YR, Wong KL. Glial cell line-derived neurotrophic factor induces cell migration and matrix metalloproteinase-13 expression in glioma cells. *Biochem Pharmacol.* 2010;80:1201-9.

María Luisa Isidro*, Francisco Pita y Belén Ruano

Servicio de Endocrinología, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña, España

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: tonton@telefonica.net (M.L. Isidro).

doi:10.1016/j.endonu.2011.03.006

Urticaria crónica autoinmune como posible manifestación no endocrina de un síndrome poliglandular autoinmune tipo 2

Chronic autoimmune urticaria as a possible non endocrine manifestation of autoimmune polyglandular syndrome type II

Sr. Director:

Los síndromes poliglandulares autoinmunes son asociaciones poco prevalentes de endocrinopatías en las que coexisten al menos dos insuficiencias glandulares por mecanismos autoinmunes, pudiendo asociarse otras patologías autoinmunes no endocrinas. La urticaria crónica autoinmune (UCA) es una enfermedad que se ha visto asociada con la tiroiditis de Hashimoto. En la literatura no está descrita la UCA como componente de un síndrome poliglandular autoinmune (SPA).

Mujer de 33 años en la que destacan como antecedentes familiares: padre con tiroiditis de Hashimoto y una hermana con vitiligo y alopecia areata. Se sigue en las consultas de endocrinología desde los 14 años, edad en la que se le diagnosticó diabetes mellitus tipo 1 que debutó con clínica cardinal y cetosis. A los 16 años la paciente acudió a urgencias por clínica de astenia y pigmentación progresiva de labios y nudillos. Se detectó hiponatremia e hiperpotasemia. Los niveles bajos de cortisol y aldosterona, y elevados de ACTH confirmaron el diagnóstico de enfermedad de Addison.

A los 20 años, la paciente presentó un aumento en la frecuencia de las defecaciones, temblor fino y adelgazamiento, además de taquipsiquia y cansancio. El estudio de función tiroidea mostró T4 total > 6 ng/dl; T3: 375 ng/ml; TSH < 1 mU/L, Ac. antiperoxidasa (Anti-TPO): 518 U/ml (50-75); Ac. antiroglobulina (Anti-TG): 550 UI/ml (100-150), y Ac. anti-receptor de TSH (TRAC): 11,6 UI/L (0-2). En la gammagrafía tiroidea se confirmó aumento de captación de forma difusa compatible con enfermedad de Graves-Basedow. Tras año y medio con fármacos antitiroideos de síntesis, y ante la persistencia del hipertiroidismo, se indicó tratamiento con l-131 que produjo un hipotiroidismo yatrógeno. Desde entonces, la paciente recibe tratamiento sustitutivo. La tasa de autoanticuerpos se negativizó progresivamente hasta anti-TPO de 31,2 UI/ml y antiroglobulina de 119,7 UI/ml.

Seis años más tarde la paciente consultó por presentar episodios recurrentes de lesiones eritemato-habonosas pruriginosas, evanescentes, asociado a varios episodios de edema de glotis. Se trató con diferentes combinaciones

de antihistamínicos y corticoides sin lograr eficacia terapéutica. Se realizó biopsia de piel que fue compatible con urticaria. Los análisis de inmunoglobulinas fueron normales salvo déficit de IgA. Tanto la alfa-tripsina, como los factores de complemento C3 y C4 y el factor B fueron normales. La serología para VHB, VHC y VIH resultó negativa. Ante sospecha de urticaria crónica autoinmune (UCA) se realizó prueba de suero autólogo que fue positiva, confirmando la enfermedad. Tras fracaso de otros tratamientos con antihistamínicos y corticoides orales, se inició tratamiento con ciclosporina, logrando control de la urticaria.

Coincidiendo con el inicio de la urticaria se produjo un aumento de los anticuerpos antitiroideos (anti-TPO: 139,1 UI/ml; anti-TG: 409,7 UI/ml; TRAC: 3,75 UI/L), y una posterior disminución de éstos, sin que esto se relacionase con mejoría de las lesiones cutáneas. En la actualidad la paciente se encuentra con tratamiento inmunosupresor, no tolerando la retirada del mismo por reaparición de las lesiones.

Los síndromes poliglandulares autoinmunes son cuadros clínicos en los que se afectan al menos dos glándulas endocrinas por etiología autoinmune, pudiendo asociarse otras enfermedades autoinmunes no endocrinas. Hay dos tipos principales (tabla 1). El SPA 2, con una incidencia de 1,5-4,5 de cada 100.000 habitantes/año, es más frecuente que el tipo 1¹. Las alteraciones endocrinas más frecuentes de este síndrome son la enfermedad tiroidea autoinmune (con prevalencia similar entre enfermedad de Graves y tiroiditis de Hashimoto), la DM-1 y la enfermedad de Addison². Lo más frecuente es que solo estén presentes dos de estos componentes en el transcurso de la vida del paciente. La triple asociación de estas enfermedades es poco habitual; solo se da en un 10-12% de los casos¹.

Las enfermedades autoinmunes no endocrinas más frecuentemente asociadas al SPA 2 son el vitiligo (19,9%), la alopecia areata (9,6%) y la anemia perniciosa (5,3%)².

La paciente ha presentado de forma escalonada tres enfermedades endocrinas, si bien, en muchos casos de SPA 2 estas enfermedades pueden presentarse de manera simultánea.

La urticaria crónica autoinmune (UCA) se caracteriza por episodios recurrentes de lesiones eritemato-habonosas pruriginosas, evanescentes y con una duración de al menos 6 semanas. Frecuentemente se asocia a angioedema que se produce cuando afecta a la dermis profunda y al tejido celular subcutáneo³. El origen de esta enfermedad se desconoce. Un alto porcentaje de pacientes queda sin diagnóstico etiológico, siendo clasificadas como urticaria crónica idiopática. En los últimos años se ha demostrado que un 45%

Tabla 1 Características de los principales tipos de síndrome poliglandular autoinmune

	SPA 1	SPA 2
Edad de inicio de manifestaciones clínicas	Infancia (3-5 años de edad)	Infancia-edad adulta
Herencia	Autosómica recesiva	Poligénica
Genes relacionados	AIRE (cromosoma 21)	Cromosoma 6
Asociación HLA	No	Sí
Fenotipo clínico clásico	Hipoparatiroidismo Insuficiencia suprarrenal Candidiasis mucocutánea	Insuficiencia suprarrenal Diabetes tipo 1 Enfermedad tiroidea autoinmune
Enfermedades no endocrinas asociadas	Anemia perniciosa Enfermedad celíaca Hepatitis autoinmune Vitíligo Alopecia areata Síndrome de Sjögren y artritis reumatoide Distrofia ectodérmica Queratoconjuntivitis Asplenia Neoplasias malignas: carcinoma de mucosa oral, lengua, esófago y estómago	Vitíligo Alopecia areata Anemia perniciosa Enfermedad celíaca Hepatitis autoinmune Cirrosis biliar primaria Síndrome de Sjögren Artritis reumatoide Miositis intersticial
Desarrollo clínico	Escalonado	Simultáneo

de pacientes con urticaria crónica parece tener un origen autoinmune⁴. La presencia de autoanticuerpos activa los basófilos y las células mastoideas, produciéndose su degranulación y liberando histamina, entre otras citocinas⁵. La biopsia muestra edema tisular, dilatación vascular, degranulación de células mastoideas e infiltrado perivascular compuesto por linfocitos CD4+ /CD8+, eosinófilos, neutrófilos y basófilos⁶.

La duración media de la enfermedad es de 3 a 5 años, persistiendo en un 20% de los pacientes más de 5 años. Entre los factores que se asocian a una duración más larga de la enfermedad se encuentran la presencia de angioedema y de autoinmunidad⁶. Para el diagnóstico de urticaria crónica autoinmune se utiliza el test autólogo, que consiste en una inyección intradérmica de suero autólogo en la piel de un sujeto, usándose suero fisiológico como control negativo e histamina como control positivo. Se considera patológico si se produce un habón 1,5mm mayor que el control con suero salino (fig. 1). La presencia de otros autoanticuerpos especialmente antiperoxidasa, apoya de forma indirecta el diagnóstico de la enfermedad. La prevalencia de estos en la urticaria crónica autoinmune es del 10-29%⁷, en cambio, existen muy pocas referencias que informen sobre la asociación con la enfermedad de Graves-Basedow o con presencia de anticuerpos frente al receptor de TSH⁸. No hemos encontrado referencias en la literatura que mencionen la presencia de UCA como componente del SPA, aunque en algunos casos se ha visto asociada a otras enfermedades autoinmunes como enfermedad celíaca, diabetes tipo 1, artritis crónica juvenil y dentro de familias con enfermedades autoinmunes⁹. En nuestro caso, la UCA podría haber aparecido como un componente no endocrino del SPA con un antecedente de enfermedad de Graves-Basedow, a diferencia del antecedente más habitual, que suele ser la tiroiditis

de Hashimoto. La paciente, además, tenía antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes.

En cuanto al momento de aparición, la UCA puede aparecer antes, durante o después del inicio de la tiroiditis⁹. En algunos estudios se ha descrito mejoría de la urticaria al normalizarse la función tiroidea, a pesar de la persistencia de anticuerpos¹⁰, aunque otros estudios no han encontrado tal asociación⁹. Tampoco se ha visto una correlación entre la resolución clínica y los niveles de anticuerpos¹¹. En nuestro caso, el inicio de la UCA se relacionó temporalmente con un aumento de anticuerpos antitiroideos, si bien la urticaria persistió pese a volver a disminuir estos tras el inicio del tratamiento inmunosupresor.

En conclusión, se presenta un caso cuyo interés radica en una posible asociación inusual de SPA-2 con sus tres compo-

**Figura 1** Habón de 1,5 mm en la prueba del suero autólogo.

nentes clásicos, y una urticaria crónica autoinmune. Esta asociación y los antecedentes familiares encontrados en nuestra paciente, unido a las asociaciones encontradas en otras publicaciones recientes con otras enfermedades autoinmunes, podría enmarcar la urticaria crónica como otra manifestación de un amplio espectro autoinmune, además de la ya conocida asociación con la tiroiditis de Hashimoto.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Betterle C, Zanchetta R. Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS). *Acta Biomed.* 2003;74:9–33.
2. Dittmar M, Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes: Immunogenetics and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:2983–92.
3. Champion RH, Roberts SO, Carpenter RG, Roger JH. Urticaria and angioedema; a review of 554 patients. *Br J Dermatol.* 1969;81:588–98.
4. Kaplan AP, Greaves M. Pathogenesis of chronic urticaria. *Clin Exp Allergy.* 2009;39:777–87.
5. Niimi N, Francis DM, Kermani F, O'Donnell BF, Hide M, Kobza-Black A, et al. Dermal mast cell activation by autoantibodies against the high affinity IgE receptor in chronic urticaria. *J Invest Dermatol.* 1996;106:1001–6.
6. Vonakis BM, Saini PD. New concepts in chronic urticaria. *Curr Opin Immunol.* 2008;20:709–16.

7. Bansal AS, Hayman GR. Graves disease associated with chronic idiopathic urticaria: 2 case reports. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2009;19:54–6.
8. Small P, Lerman S. Hyperthyroidism and polycythemia vera with chronic urticaria and angioedema. *Ann Allergy.* 1981;46:256–9.
9. Levy Y, Segal N, Weintrob N, Danon YL. Chronic urticaria: association with thyroid autoimmunity. *Arch Dis Child.* 2003;88:517–9.
10. Gaig P, García-Ortega P, Enrique E, Richart C. Successful treatment of chronic idiopathic urticaria associated with thyroid autoimmunity. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2000;10:342–5.
11. Rumblyrt JS, Katz JL, Schocket AL. Resolution of chronic urticaria in patients with thyroid autoimmunity. *J Allergy Clin Immunol.* 1995;96:901–5.

Agustín Ramos-Prol^{a,*}, Matilde Rubio-Almanza^a,
Vicente Campos-Alborg^a, Isabel Febrer-Bosch^b y
Juan Francisco Merino-Torres^a

^a *Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España*

^b *Servicio de Dermatología, Consorcio Hospital General Universitario, Valencia, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: agustinprol@hotmail.com
(A. Ramos-Prol).

doi:10.1016/j.endonu.2011.04.006