

Servicio de Reumatología  
Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas

## **Artritis Reumatoide asociada a otras enfermedades autoinmunes. Reporte y presentación de un caso inusual en Cuba y revisión de la literatura.**

**Reyes Llerena Gil A \***, **Solier Garcia Laritza \*\*** **Rodríguez Hernández J A..\*\***  
**Macías Rubén\*\***, **Guibert Toledano M.\*\*\***

\* Especialista de primer grado en Medicina Interna, Segundo grado en Reumatología. Profesor e Investigador Auxiliar .CIMEQ.

\*\* Especialista de primer grado en Medicina Interna. CIMEQ.

\*\*\* Especialista de segundo grado en Reumatología. Jefa de docencia del Servicio Nacional de Reumatología.

### **INTRODUCCIÓN**

Se ha reportado que la autoinmunidad puede considerarse como un proceso o condición necesaria para la salud y las enfermedades autoinmunes representan un deterioro de los procesos fisiológicos normales que representan o conducen a daño para la salud.

Estas enfermedades tienen una frecuencia general del 5% de la población de acuerdo con los estudios realizados y parecen estar determinadas por la acción de factores genéticos y ambientales que accionan sobre la susceptibilidad del individuo determinando su padecimiento.<sup>(1)</sup>

Se ha estimado que en un mismo individuo pueden presentarse varios procesos autoinmunes y por ello los estudiosos han dividido estos padecimientos en el denominado Síndrome pluriglandular autoinmune de tipo I, el cual se presenta durante la primera infancia, tiene carácter hereditario de forma autonómica recesiva y no está

asociado a ningún antígeno específico del complejo mayor de histocompatibilidad. En este grupo clasifican enfermedades como la Miastenia gravis, polimiositis, y miocarditis de células gigantes en el cual sólo se invoca un mecanismo patogénico. El síndrome pluriglandular tipo II, ocurre generalmente en la adultez temprana y madurez, la herencia tiene un patrón autosómico dominante, apareciendo los trastornos patológicos que causa en múltiples generaciones de la familia y se ha hallado una asociación con los antígenos DR3, del complejo mayor de histocompatibilidad. Se agrupan en este tipo el síndrome de Sjogren, A. reumatoide, cirrosis biliar primaria, esclerodermia y desórdenes autoinmunes del tiroides.<sup>(2)</sup>

Se ha distinguido un tercer grupo o tipo III, en el cual se incluyen un grupo de diez enfermedades autoinmunes que incluyen tiroiditis, miastenia, Sjogren, anemia perniciosa, púrpura

trombocitopénica inmunológica, Enfermedad de Addison, diabetes insulina dependiente, vitiligo, anemia hemolítica y lupus. En ese grupo se invoca la existencia de una predisposición genética con el fenotipo HLA-B8, DR3, y DR5 como factores importantes.<sup>(2)(3)</sup>

Humbert<sup>(4)</sup> señaló que habían 87 pacientes reportados con esa asociación y mostró los datos de cuatro casos que había reunido. En Cuba hallamos un interesante trabajo de González Zaldivar y cols. presentando sus resultados entre 217 pacientes timentomizados en los cuales señalaba la asociación de enfermedades autoinmunes con la Miastenia Gravis, hallaron la asociación en un paciente con artritis reumatoide.<sup>(2)</sup>

La posibilidad de que ocurran 3 o más enfermedades autoinmunes en un solo paciente no puede ser fortuita, y se ha sugerido que exista una relación patogénica entre ellos.<sup>(5)</sup> Esta asociación constituye una condición inusual.

Atendiendo a la pobre frecuencia de asociación entre estas alteraciones autoinmunes y pocos casos reportados en nuestro medio decidimos presentar el siguiente paciente en el cual mostramos la asociación entre una enfermedad autoinmune reumática y sistémica como la artritis reumatoide, con otras enfermedades autoinmunes como la tiroiditis autoinmune, y el vitiligo conformando en el orden de la clasificación un inusual caso de Síndrome Pluriglandular tipo III.<sup>(5)</sup> (Figuras 1-2-3)

## PRESENTACIÓN DEL CASO.

### RESUMEN DE HISTORIA CLINICA

- Paciente: C. B. B / Femenina / edad 54 años / HC: O-1084
- Fecha de ingreso: 4/Febrero/2003 / Fecha de egreso: 21/Febrero/2003
- Motivo de Ingreso: ‘ Dolores poliarticulares e inflamación’



*Se observa lesiones típicas de Vitiligo en los miembros inferiores*



*Observe las manifestaciones inflamatorias deformantes de las articulaciones de las manos*



*Se aprecia «Mirada de asombro» por Hiperfunción tiroidea*

### Historia de la Enfermedad actual:

Paciente femenina, de 54 años de edad, con antecedentes de Hipertiroidismo desde hace

aproximadamente 5 años determinado por pruebas de función tiroideas T3, T4 y TSH anormales, Vitiligo diagnosticado desde la infancia con distribución en antebrazos y miembros inferiores con simetría y bilateralidad. Evolutivamente refiere que desde hace aproximadamente 8 meses viene presentando dolores articulares generalizados, que afectan fundamentalmente las articulaciones de las manos, rodillas, caderas y tobillos, con aumento de volumen, rubor y calor como expresión de flogosis articular y rigidez matutina de más de una hora de duración. Presenta además manifestaciones generales.

-APP: -Vitiligo desde la infancia.

-Hipertiroidismo diagnosticado hace aproximadamente 5 años

-Tratamiento con Propiltiouracilo 1 tableta 3 veces al día.

-APF: padre y madre/ Diabetes Mellitus

- Hábitos tóxicos: Fumadora desde los 16 años.

#### **Examen Físico** (datos positivos):

- Piel: Lesiones maculares hipocrómicas redondeadas, en tórax, abdomen y piernas.

-Cara: Exoftalmos.

-SOMA: Tumefacción y flogosis evidente de carpos MCFs e IFPs bilateral, con dificultad para hacer el puño. Maniobra de poullouson positiva. Rodillas inflamadas, con derrame sinovial demostrado por peloteo rotuliano principalmente rodilla izquierda más calor local. Limitación funcional a la flexo-extensión.

#### **Exámenes complementarios:**

- Hemograma con diferencial: Hb: 11.0 g/l  
Hto: 33 Leucocitos:  $9 \times 10^9/l$ , Seg. 66 Linf. 25.6  
Mon. 3.7 Eos. 4.2 Bas. 0.5

- Eritrosedimentación : 113 mm/h

- Glicemia :4.88 mmol/l

-TGP: 9 U/L -TGO: 15 U/L -Creatinina: 52  $\mu\text{mol/l}$

-Colesterol: 5.99 mmol/l

-Ácido úrico: 222 mmol/l

-Cituria: Albúmina: No contiene. No elementos de sepsis

-Dosificación de hormona tiroidea T4:199.71 nmol/l (VN: 47.4 – 160.5 nmol/l)

-Factor Reumatoideo: Positivo

-Inmunocomplejos Circulantes: 0.031 (CN=0.013)

-ECG: Sinusal. Eje 30° FC: 75 l/min

-Ultrasonido abdominal: Hígado normal. Vesícula con tabique a nivel del cuello. Páncreas normal. Ptosis renal bilateral. Bazo mide 124 mm.

-Rx de Tórax: Aorta ateromatosa. Fibroenfisema generalizado. Engrosamiento pleural apical bilateral. Tractus fibroso hacia ambos lóbulos superiores.

-Gammagrafía Ósea: Captación aumentada en ambas cabezas femorales a predominio izquierdo con aumento difuso de la actividad de ambas rodillas, carpos y articulaciones metacarpofalángicas sugerentes de Artritis Reumatoidea. Necrosis aséptica de ambas cabezas femorales.

## **DISCUSIÓN**

En nuestro paciente hemos reportado la asociación de una enfermedad reumática como la artritis reumatoide cuya prevalencia en Cuba según estudios COPCORD, realizados alcanza el 1.24% cifra elevada aunque dentro del rango internacionalmente reportado<sup>(6)</sup> Esta enfermedad tiene una base genética y la autoinmunidad juega un importante papel en su génesis y desarrollo junto a factores infecciosos, ambientales y constitucionales. Se conoce que estas afecciones pueden aparecer en un mismo individuo constituyendo casos de múltiples enfermedades autoinmunes concomitantes. Las características y comportamiento clínico epidemiológico de expresión de esta enfermedad en Cuba han sido publicadas<sup>(7)</sup>

El hipertiroidismo por hiperfunción tiroidea está entre las más frecuentes afecciones órgano-específicas que se reportan como fenómeno autoinmune asociado a otras entidades. Las enfermedades autoinmunes del tiroides se caracterizan por la producción de autoanticuerpos en con-

tra de diferentes antígenos tiroideos como el receptor de la hormona estimulante del tiroides. La tiroglobulina y la peroxidasa del tiroides. Incluye la tiroiditis de Hashimoto, Enfermedad de Graves Basedow, tioiditis postpartum las cuales están determinadas por factores genéticos y ambientales entre otros.<sup>(8)</sup>

En nuestra paciente hallamos las características clínicas propias de una hiperfunción tiroidea con movimiento enzimático importante y otros elementos que propiciaron establecer el diagnóstico de hipertiroidismo de causa autoinmune. La prevalencia reportada de enfermedad del tiroides de causa autoinmune se ha situado entre 3.9-24% y la presencia de anticuerpos antitiroideos entre 11-51%. En pacientes con enfermedades autoinmunes como lupus los reportes son considerablemente variables<sup>(9)</sup>

El vitíligo, fue otra de las manifestaciones halladas. Esta entidad nosológica consiste en una anomalía de la pigmentación de la piel sin otro daño asociado, en la cual se presentan manchas blancas con borde normal o rojizo. Resulta frecuente en los trópicos y tiene una distribución que incluye la cara, tronco, dorso de las manos, articulaciones como rodillas y miembros inferiores de manera bilateral y simétrica. Rara vez resulta universal. Las causas son multifactoriales y se conjugan la presencia de anticuerpos contra antígenos de los melanocitos, agentes neurotóxicos o neurotransmisores que inhiben las reacciones de formación de melanina y por último la exposición a productos químicos exógenos que conducen a la despigmentación.

La asociación del vitíligo con otras enfermedades autoinmunes del tiroides ha sido documentada hace más de dos décadas. Shong<sup>(10)</sup> entre 293 pacientes con enfermedades autoinmunes del tiroides halló la asociación en el 6.83% de la serie y constató la existencia de artritis reumatoide en algunos de sus casos.

Un estudio de 218 pacientes con enfermedades autoinmunes del tiroides tenían asociadas

enfermedades autoinmunes en el 13.7%. Las enfermedades reumáticas como S. de Sjogren y Lupus fueron las asociaciones más demostradas<sup>(11)</sup> Concluyeron su estudio al igual que en otros realizados destacando como altamente prevalentes estas asociaciones. Un reciente trabajo de investigación entre 300 pacientes con lupus halló que 22 (7%) tenían una enfermedad tiroidea y de ellos, 5 (1.7%), fueron hipertiroidismo y 42 (14%), tenían autoanticuerpos<sup>(9)</sup>

Otro estudio sin embargo con similares criterios no evidenció un riesgo aumentado cuando compararon contra un grupo control bien pareados a los pacientes de la serie motivo de estudio. Así mismo no hallaron evidencias de la presencia de autoanticuerpos ligados a los antígenos característicos de lupus o Sjogren, al margen de constatar la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) en el suero de varios de los pacientes estudiados.<sup>(12)</sup>

Un estudio realizado en el instituto de la Nutrición de México, entre 33 pacientes con S. Sjogren, demostró la asociación en el 45% de su serie con enfermedades del tiroides de causa autoinmune. Hallaron tiroiditis 8 (24%), hipertiroidismo 2 (6%), e hipotiroidismo 5 (15%). Entre los sujetos eutiroides hallaron en 24 pacientes, la presencia de autoanticuerpos.<sup>(13)</sup> Estos datos hablan de una frecuencia general elevada tal como había sido señalado<sup>(14)</sup> Probablemente sea válida y de fuerza la hipótesis de que las enfermedades autoinmunes del tiroides son frecuentes en el curso de otras enfermedades autoinmunes como las de índole reumáticas que no son órgano-específicas como es el caso del Lupus, Sjogren y la artritis reumatoide crónica incluso en su variedad juvenil.<sup>(15)</sup>

En un estudio realizado entre pacientes con artritis reumatoide juvenil y tiroiditis, observaron el desarrollo de tirotoxicosis luego de la suspensión de la terapéutica esteroidea utilizada para el tratamiento de control de la artritis reumatoide.<sup>(16)</sup> Resulta curiosa esta observación

La ocurrencia de tres o más afecciones

autoinmunes concomitantes, resulta infrecuente y la presencia de vitiligo en esta asociación resulta importante. Entre 11 pacientes clasificados en el grupo III, se halló al vitiligo presente en 7 pacientes con toma bilateral simétrica, acrofacial en 8 y tenían asociación con enfermedades del tiroides 10 pacientes junto a enfermedades reumáticas no órgano específicas.

Las enfermedades autoinmunes resulta conocido que cursan crónicamente, causan determinada morbilidad y discapacidad asociada. El estudio de Jacobson incluye 24 enfermedades autoinmunes predefinidas por su patogénesis. Las afecciones del tiroides, diabetes insulino dependiente, anemia perniciosa, vitiligo y artritis reumatoide como reportamos en nuestro caso, se presentan en el 93% de los casos estudiados.<sup>(17)</sup>

También Rodríguez reporto en 1995 un caso de síndrome pluriglandular tipo III definido como la asociación de diabetes, afectación del tiroides, y otras enfermedades no endocrinas o reumatológicas. Se considera también la asociación con vitiligo y alopecia areata.

El autor reporto un caso de 16 años con Artritis reumatoide severa, diabetes insulino dependiente desde la edad de tres años, y anemia perniciosa, la cual tuvo una buena respuesta a la terapéutica con Indometacina como antiinflamatorio y metotrexate.<sup>(18)</sup>

Un caso reportado por Kornizky<sup>(19)</sup> y colaboradores, señaló la asociación de miastenia gravis, con polimiositis con enfermedades autoinmunes órgano específicas, asociadas a un cuadro de disfagia por acalasia idiopática cuyo carácter inflamatorio y mecanismo de producción han propiciado se proponga como mecanismo a la autoinmunidad. La susceptibilidad genética particularmente aquello relacionado con el complejo mayor de histocompatibilidad tiene un importante papel en la etiología de estas enfermedades y expresión de estos múltiples síndromes.<sup>(20)</sup>

## CONCLUSIONES

Nuestra paciente portadora de un síndrome pluriglandular tipo III, ha cursado con una artritis reumatoide de reciente debut con notable severidad y una distribución en el orden clínico con marcada tipicidad y severidad. La terapéutica impuesta para el control de su enfermedad reumática con anitinflamatorios y metotrexate ha ofrecido resultados satisfactorios y existe control de su afectación endocrinometabólica al igual que de su afectación dermatológica crónica. Consideramos que este reporte resulta válido pues no constatamos otros estudios que pongan de relieve la asociación de artritis reumatoide con otras dos enfermedades autoinmunes lo cual puede resultar inusual en nuestro medio. Este abre las perspectivas nuevos estudios reportando estas curiosas asociaciones entre enfermedades presididas por la autoinmunidad.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1-Moreno Rodríguez J. Respuesta inmune y mecanismos de autoinmunidad. Ed. Limusa S.A. de CV. Noriega ed. México 1996.
- 2-González Zaldivar A, Pérez Nellar J, Llorens Figueroa JA. Enfermedades autoinmunes asociadas a la miastenia Gravis en 217 pacientes timectomizados. Rev Cub de Medicina 1997; 36(3): 1-7 ISSN 0034-7523 versión on line.
- 3-Drachman D B, Myastenia Gravis. N Engl J Med. 1994; 330: 1797-1810
- 4-Humbert O, Dupont J L. Multiples autoimmune syndrome. Ann Med Interne 1988; 139(3): 159-68
- 5-Klisnick A. Schmidt J, Duppond J L, Bouchou K, Rousset H, Thieblot P et al. Vitiligo in multiple autoimmune syndrome: a retrospective study of 11 cases and review of the literature.
- 6-Reyes Llerena Gil A.: Prevalencia comunitaria de las enfermedades reumáticas en Cuba. Trabajo de Tesis Doctoral en Ciencias Médicas. 2004. Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas de Cuba. (CIMEQ) C. Habana . Cuba 2004.
- 7-Reyes Llerena Gil A, Guibert Toledano M,

- Hernández Martínez A. y cols. Evaluación de variables epidemiológicas poco usuales en la Artritis Reumatoide. *Rev Cubana de Reumatol.*
- 8-Kong Y M, Lomo I, Motte R W, et al. HLA-DRB1 polymorphism determine susceptibility to autoimmune thyroiditis in transgenic mice: definitive association with HLA-DRB1\*3001 (DR3) gene' *J Clin Esp Med* 1996; 184: 1167-1172
- 9-D Pyne, D A Isenberg. Autoimmune thyroid disease in systemic lupus erythematosus. Concise report. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 70-72
- 10-Shong Y K, Kim J A. Vitiligo in autoimmune thyroid disease. *Thyroidology* 1991; 3 (2): 89-91
- 11-Gaches F, Delaire L, Nadalon S. et al. Frequency of autoimmune diseases in 218 patients with autoimmune thyroid pathologies. *Rev Med Interne* 1998; 19(3): 173-79
- 12-Scofield R H. Autoimmune thyroid diseases in systemic lupus erythematosus and Sjogren Syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14(3): 321-23
- 13-Perez B, Krauss A, López G, Cifuentes M, Alarcón Segovia D. Autoimmune thyroid diseases in primary Sjogren's síndrome. *Am J Med* 1995; 199(5): 480-84
- 14-Caron P, Lassoued S, Dromer B, Oksman f, Fournie A. Prevalence of thyroid abnormalities in patients with rheumatoid arthritis. *Thyroidology* 1992; (3): 99-102
- 15-Mihailova D, Grigorova R, Vassilieva B. et al. Autoimmune thyroid disorders in Juvenil Chronic arthritis and systemic lupus erythematosus. *Adv Exp Med Biol.* 1999; 455(55-60)
- 16-Maruyama H, Kato M, Mizono O, Katoola K, Matsuki S. Transient thyrotoxicosis occurred after cessation of steroid therapy in patient with autoimmune thyroiditis and rheumatoid arthritis. *Endocrinol J P N* 1982; 29(5): 583-88
- 17-Jacobson D L, Gange S J, Rose N R, Graham N M. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune disease in the United status. *Clin Immunolpathol.* 1997; 84(3): 223-43
- 18-Rodríguez Quiroz F, Berrón Pérez R, Ortega Martell J A, Onuma Takane E. Type III polyglandular autoimmune syndrome report of case. *Allergo Immunopathol* 1995; 23(5). 251-53
- 19-Y. Kornizky, I Heller, A Isakov, I Shapira and M Topilsky  
Dysphagia with multiple autoimmune disease. Case report. *Clinical Rheumatology* 2000; 19: 321-23
- 20-González Treviño O, Yamamoto-Furusho J, Moguel Cutiño T, Hernández Martínez B, Rodríguez Reyna S T, Ruiz Morález J A, Vargas Alarcón G, Granados J. HLA study in two mexican mestizos familias with autoimmune thyroid disease. *Autoimmunity* 2002; 35(4): 265-69