



doi: 10.25005/2074-0581-2022-24-4-562-568

РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ АУТОИММУННОГО ПОЛИГЛАНДУЛЯРНОГО СИНДРОМА В ТОЛУКЕ, МЕХИКО

ЛУИС ЭДГАР КОНСЕПСЬОН КАРРИЛЬО¹, МИРИАМ ДЕЯНИРА РОДРИГЕС ПИНА¹, МАРИАНА ГУАДАЛУПЕ ПИНЕДА ГОНСАЛЕС¹, ФАТИМА ГАРСИЯ ОКАМПО¹, УГО МЕНДЬЕТА ЗЕРОН^{1,2}

¹ Медицинский факультет Автономного университета штата Мехико, Тoluка, Мексика

² Материнско-перинатальная больница «Mónica Pretelini Sáenz», Тoluка, Мексика

Аутоиммунные полиглангулярные синдромы (АПС) представляют собой эндокринопатии, основной характеристикой которых является утрата иммунной толерантности.

Цель: сообщить о распространённости АПС в службе внутренних болезней Тoluки, Мексика.

Материал и методы: настоящее исследование является описательным и ретроспективным. Были проанализированы медицинские файлы из службы внутренней медицины Ciprés Grupo Médico CGM SC (CGM), Тoluка, штат Мехико, за 11 лет. Распространённость АПС была получена с учётом всех наблюдаемых в указанный период пациентов и, в частности, с учётом только следующих заболеваний: сахарного диабета, тиреоидита и болезни Аддисона.

Результаты: из 2000 клинических карт представлены пять случаев (0,25%) по критериям и клиническим проявлениям. Выявление АПС среди больных, лечившихся по поводу эндокринной патологии (сахарный диабет = 807, тиреоидит = 473, гипокортицизм = 5), составило 5 из 1285 (0,38%).

Заключение: АПС-2 является наиболее распространённым типом АПС в структуре внутренних болезней Тoluки, штат Мехико.

Ключевые слова: аутоиммунный полиглангулярный синдром, гипотиреоз, сахарный диабет I типа.

Для цитирования: Консепсьон Каррильо ЛЭ, Родригес Пина МД, Пинеда Гонсалес МГ, Гарсия Окампо Ф, Мендьета Зерон У. Распространённость аутоиммунного полиглангулярного синдрома в Тoluке, Мехико. *Вестник Авиценны*. 2022;24(4):562-8. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2022-24-4-562-568>

AUTOIMMUNE POLYGLANDULAR SYNDROME PREVALENCE IN TOLUCA, MEXICO

CONCEPCIÓN CARRILLO LE¹, RODRÍGUEZ PIÑA MD¹, PINEDA GONZÁLEZ MG¹, GARCÍA OCAMPO F¹, MENDIETA ZERÓN H^{1,2}

¹ Faculty of Medicine, Autonomous University of the State of Mexico, Toluca, Mexico

² Maternal-Perinatal Hospital «Mónica Pretelini Sáenz», Toluca, Mexico

Background/aims: Autoimmune polyglandular syndromes (APS) are endocrinopathies whose main characteristic is the loss of immune tolerance. The objective of this work was to report the APS prevalence in an Internal Medicine Service from Toluca, Mexico.

Methods: This was a descriptive and retrospective study. Medical files from the service of Internal Medicine at Ciprés Grupo Médico CGM SC (CGM), Toluca, Mexico, in a period of 11 years were analyzed. The prevalence of APS was obtained taking into account all the patients seen in the mentioned period and in particular considering only the following diseases: diabetes mellitus, thyroiditis and Addison's disease.

Results: From 2000 clinical files, five cases (0.25%) are presented according to the criteria and clinical manifestations. APS detection among patients who were treated for endocrine pathology (diabetes mellitus = 807, thyroiditis = 473, and hypocortisolism = 5) were 5 in 1285 (0.38%).

Conclusion: APS-2 is the most common type of APS in a common Internal Medicine service in Toluca, Mexico.

Keywords: Autoimmune polyglandular syndrome, hypothyroidism, type 1 diabetes mellitus.

For citation: Concepción Carrillo LE, Rodríguez Piña MD, Pineda González MG, García Ocampo F, Mendieta Zerón H. Autoimmune polyglandular syndrome prevalence in Toluca, Mexico. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2022;24(4):562-8. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2022-24-4-562-568>

ВВЕДЕНИЕ

Аутоиммунные полиглангулярные синдромы (АПС) представляют собой эндокринопатии, вызванные утратой иммунной толерантности, которые поражают, как минимум, две эндокринные железы и проявляются специфическими признаками, та-

INTRODUCTION

Autoimmune polyglandular syndromes (APS) are endocrinopathies caused by a loss of immune tolerance that affects at least two glands and occurs in specific patterns, such as lymphocyte infiltration in glands such as adrenals, thyroid or pan-

кими как начавшаяся в детстве лимфоцитарная инфильтрация надпочечников, щитовидной или поджелудочной желёз [1], что в конечном итоге приводит к развитию органной недостаточности и неэндокринных аутоиммунных заболеваний. Кроме того, эти синдромы охватывают большое разнообразие клинических состояний, сопровождающихся появлением циркулирующих аутоантител [2].

АПС являются редкими заболеваниями в популяции, и они могут возникать в любом возрасте, при этом АПС-1 чаще выявляются в детстве, а АПС-2 – у пациентов в возрасте от 20 до 40 лет [3]. В 1980 г. Neufeld и Blizzard классифицировали четыре типа АПС в зависимости от поражённости органов [4].

АПС-1 определяется как сочетание, как минимум, двух из трёх его основных компонентов: аутоиммунной полиэндокринопатии, хронического кожно-слизистого кандидоза и эктодермальной дистрофии/дисплазии, иногда с добавлением первичного гипопаратиреоза и аутоиммунной надпочечниковой недостаточности [5].

Этот моногенетический синдром, связанный с аутосомно-рецессивным типом наследования, имеет распространённость приблизительно 1:80000 жителей, с более высокой заболеваемостью в Финляндии (1:25000), а также в Сардинии (1:14000) и среди персидских евреев, проживающих в Израиле. Общеизвестно, что в популяциях с высокой степенью кровного родства отмечается более высокая заболеваемость [6], соотношение женщин и мужчин составляет от 0,8:1 до 2,4:1.

При АПС-1 имеет место мутация гена аутоиммунного регулятора (AIRE), фактора транскрипции, расположенного на хромосоме 21q22.3, экспрессируемого преимущественно эпителиальными клетками мозгового вещества тимуса [7]. Следовательно, при данном заболевании утрачивается толерантность центральной иммунной системы, и начинается поражение слизисто-кожной и железистой тканей [8].

Этот синдром обычно проявляется у младенцев, имея хронологическую последовательность, которая начинается с хронического кандидоза, обычно в возрасте до пяти или даже одного месяца, гипопаратиреоза в возрасте до десяти лет и аутоиммунной надпочечниковой недостаточности по достижении примерно 15 лет. В дополнение к основным проявлениям могут появляться, помимо прочих, такие, как алопеция, аутоиммунный гепатит, гипогонадизм, кератит и витилиго.

АПС-2 характеризуется недостаточностью, по меньшей мере, двух эндокринных желёз: с поражением надпочечников и щитовидной железы он известен как синдром Шмидта; другой вариант, поражающий надпочечники и поджелудочную железу, называется синдромом Карпентера. Начало Аддисоновой болезни также наблюдается до или после начала развития сахарного диабета I типа (СД1) или аутоиммунного тиреоидита с пиком развития в третьем десятилетии жизни [9].

АПС-2, несмотря на то что он остаётся редким заболеванием, является наиболее распространённым АПС с частотой встречаемости 1,4-2 случая на 100000 жителей. Обычно чаще встречается у женщин среднего возраста и очень редко в детском возрасте [10]. При этом синдроме развивается сложное генетическое нарушение, связанное с HLA гаплотипом, которое имеет множественные связи с аутоиммунными заболеваниями. Предрасположенность к Аддисоновой болезни обусловлена кодированием генов главного комплекса гистосовместимости (ГКГ) II, при этом обнаруживается сильная связь с гаплотипами HLA-DR3: DQA1 * 0501, DQB1 * 0201 и связь с развитием СД1 и целиакии. Другими редкими проявлениями являются тиреоидит Хашимото и витилиго, связанные с гаплотипами DR3/DQ2, DR4/DQ8 и B8 [11].

creas since childhood [1], eventually leading to organ failure and non-endocrinological autoimmune diseases. Furthermore, these syndromes encompass a great variety of clinical conditions, characterized by an insidious presentation of circulating autoantibodies [2].

APS are rare diseases in the population, but they can occur at any age, with APS-1 being more frequently found during childhood and APS-2 in patients between 20 and 40 years of age [3]. In 1980, Neufeld and Blizzard classified the APS into four types, according to the affected organs [4].

APS-1 is defined as the association of at least two of its three main components: autoimmune polyendocrinopathy, chronic mucocutaneous candidiasis, and ectodermal dystrophy/dysplasia (APECED), sometimes adding primary hypoparathyroidism and autoimmune adrenal insufficiency [5].

This monogenetic syndrome associated with an autosomal recessive inheritance pattern has an approximate prevalence of 1:80,000 inhabitants, with a higher incidence in Finland (1:25,000), Sardinia (1:14,000), and among Persian Jews living in Israel. It is well known that there is a higher prevalence in populations with a high degree of consanguinity [6], being a female-male ratio of 0.8:1 to 2.4:1.

In APS-1, there is a mutation of the autoimmunity regulator gene (AIRE), a transcriptional coding regulatory gene located in the chromosomal region 21q22.3, expressed mainly in the medullary epithelial cells of the thymus (mTEC) [7]. Therefore, the central tolerance of the immune system is lost and damage to mucocutaneous and glandular tissues begins [8].

This syndrome characteristically presents in infants, having a chronological sequence that begins with chronic candidiasis, usually before the age of five or even one month, hypoparathyroidism before the age of ten, and autoimmune adrenal insufficiency around 15 years. In addition to the main components, minor components such as alopecia, autoimmune hepatitis, hypogonadism, keratitis, and vitiligo, among others, may be present.

APS-2 is characterized by at least two deficiencies with involvement of the adrenal and thyroid glands, also known as Schmidt syndrome; another variant that affects the adrenal gland and pancreas is called Carpenter syndrome. The onset of Addison's disease has also been observed prior to or following the onset of type 1 diabetes mellitus (T1DM) or autoimmune thyroid disease, with a peak onset in the third decade of life [9].

APS-2, despite remaining a rare condition, is the most common APS, with a prevalence of 1.4-2 per 100,000 inhabitants. It usually occurs more frequently in women in their middle age of life, and it is very rare in childhood [10]. In this syndrome, a complex genetic disorder related to the HLA haplotype develops, which has multiple relationships with autoimmune diseases. The susceptibility to acquire Addison's disease is conferred by the coding of the MHC II genes, finding a strong association with the HLA-DR3 haplotypes DQA1 * 0501, DQB1 * 0201 and are associated with the development of T1DM and celiac disease. Another rare presentation is Hashimoto's thyroiditis and vitiligo associated with the DR3/DQ2, DR4/DQ8, and B8 haplotypes [11].

APS-3 is defined as the association between thyroid autoimmune disease and another autoimmune disease excluding Addison's disease. This syndrome is subdivided into 4 types according to the minor components it presents, being subtype A that which occurs with other endocrine diseases; subtype B presenting with

АПС-3 определяется как связь аутоиммунного тиреоидита и какого-то другого аутоиммунного заболевания, за исключением Аддисоновой болезни. Этот синдром подразделяется на 4 подтипа в соответствии с второстепенными проявлениями: так, подтип А предполагает развитие других эндокринных заболеваний; подтип В проявляется аутоиммунным поражением желудочно-кишечного тракта и печени; подтип С характеризуется развитием нервно-мышечной патологии или аутоиммунного заболевания кожи; подтип D проявляется коллагеновыми, сосудистыми или гематологическими заболеваниями аутоиммунного происхождения [12].

АПС-3, как и тип 2, связан с вовлечением генов HLA. Этот дефект может быть связан с дисбалансом продукции цитокинов Т-клетками. Однако при этом типе в патологический процесс не вовлекаются надпочечники. Реакция типа Th2 связана с болезнью Гревса, а Th1 – с СД1 [13].

АПС-4 – наименее распространённый из четырёх классических типов. Он состоит из комбинации двух или более аутоиммунных заболеваний, не вошедших в предыдущие категории, вместе с его вторичными проявлениями, общими с АПС-1 [2]. Этот АПС, как и типы 2 и 3, связан с изменениями в генах HLA. Патопфизиология у этих типов такая же, но поскольку к ним добавляются аутоиммунные проявления, их нельзя классифицировать как АПС-1 или АПС-2 [6].

В дополнение к четырём основным типам АПС существует X-сцепленный синдром иммунной дисрегуляции, полиэндокринопатии и энтеропатии (IPEX), который обычно возникает в неонатальном периоде; больные этой нозологией, как правило, умирают в раннем возрасте. Клиническими проявлениями этого синдрома являются хроническая диарея, дерматит, задержка роста, кишечная мальабсорбция, СД1 и другие аутоиммунные заболевания. Помимо этого, серьёзные нарушения питания и рецидивирующие инфекции также осложняют течение заболевания, приводя к быстрому летальному исходу [13].

Неспособность фактора транскрипции FOXP3 связывать ДНК, регулируя активность Т-клеток, приводит к нарушению их иммуносупрессивной функции, что вызывает усиление аутоиммунного ответа. В экспериментах на животных было показано, что у мышей с мутацией гена, гомологичного человеческому FOXP3, развивается заболевание, сходное с синдромом IPEX, что позволяет понять лучше патогенез заболевания [14].

В 2004 г. Eisenbarth и Gottlieb инициировали дискуссию относительно классификации АПС, рекомендуя оставить только два типа: тип 1 и 2. Однако из-за разнообразия клинических проявлений всё ещё применяется первоначальная классификация [15]. Целью этой работы является оценка распространённости АПС по данным службы внутренних болезней города Тoluка, штат Мехико.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено описательное ретроспективное исследование. Были проанализированы медицинские данные службы внутренних болезней Cíprés Grupo Médico CGM SC (CGM), Тoluка, штат Мехико, за 11 лет. Научный комитет CGM одобрил проведение исследования и отменил необходимость проведения этической экспертизы для этой рукописи. Документация была рассмотрена ретроспективно, и все субъекты исследования были деидентифицированы. Распространённость АПС была оценена на основании данных о пациентах, обследованных в обозначенный период, имеющих следующие заболевания: сахарный диабет, тиреоидит и Аддисонову болезнь.

autoimmune gastrointestinal liver disease; subtype C consisting of neuromuscular or autoimmune skin disease; and subtype D presenting with collagen, vascular or hematological diseases of autoimmune origin [12].

APS-3, like type 2, originates from the HLA genes. This defect may be associated with an imbalance in the production of cytokines by T cells. However, in this type, there is no involvement of the adrenal glands. A Th2 type response is associated with Graves' disease and a Th1 with T1DM [13].

APS-4 is the least frequent of the four classic types. It consists of the combination of two or more autoimmune diseases that are not included in the previous categories, together with its minor components, which it shares with APS-1 [2]. This APS, like types 2 and 3, is caused by alterations in the HLA genes. The pathophysiology is the same, but as they have added autoimmune symptoms, they cannot be classified as APS-1 or APS-2 [6].

In addition to the four main types of autoimmune polyglandular syndrome, there is the immuno-dysregulation-polyendocrinopathy-X-linked enteropathy (IPEX) syndrome, which generally occurs in the neonatal period; those affected tend to die during both early life. The clinical manifestations that are part of this syndrome are chronic diarrhea, dermatitis, growth retardation, intestinal malabsorption, T1DM, and other autoimmune disorders. Likewise, severe malnutrition and recurrent infections are part of the complications that present a rapid and serious outcome [13].

The inability of FOXP3 factor transcription to bind DNA in a regulatory manner on T cells fails in their immunosuppressive function, leading to increased autoimmune response. In animal models, mice with a mutation of the gene homologous to the human FOXP3 develop a disease similar to the IPEX syndrome, which allows us to understand the pathogenesis of the disease [14].

In 2004, Eisenbarth and Gottlieb opened a debate regarding APS classification, recommending the denomination of only two types, 1 and 2. However, due to differences in clinical presentations, the original classification is still in use [15]. The objective of this work was to report the APS prevalence in an Internal Medicine Service from Toluca, Mexico.

METHODS

This was a descriptive and retrospective study. Medical files from the service of Internal Medicine at Cíprés Grupo Médico CGM SC (CGM), Toluca, Mexico, in a period of 11 years were analyzed. Institutional approval was granted and ethics requirements were waived for this manuscript by the Research Committee of CGM. The files were reviewed retrospectively and all subjects were deidentified.

The prevalence of APS was obtained taking into account all the patients seen in the mentioned period and in particular considering only the following diseases: diabetes mellitus, thyroiditis and Addison's disease.

RESULTS

In summary, five patients with APS criteria, have been presented in a period of 11 years in an Internal Medicine service that has attended 2,000 patients, giving a prevalence of 0.25% in this course of time. Table shows the demographic indicators and main

Таблица Демографические данные и основные заболевания у пациентов**Table** Demographic characteristics and main diseases of the patients

Параметр / Variable	Мужчины / Men (n=750)	Женщины / Women (n=1250)
Возраст, лет / Age (years)	47.5 (18-92)	42.3 (18-99)
Основные заболевания, Абс. (%) / Main diseases (frequency, percentage)		
Ожирение / Obesity	412 (54.93)	700 (56.00)
Дислипидемия / Dyslipidemia	468 (62.40)	585 (46.80)
Сахарный диабет II типа / Type 2 diabetes mellitus	350 (46.67)	457 (36.56)
Системная гипертензия / Systemic hypertension	287 (38.27)	399 (31.92)
Гипотиреоз / Hypothyroidism	87 (11.60)	292 (23.36)
Гипертиреоз / Hyperthyroidism	28 (3.73)	66 (5.28)
Депрессия / Depression	87 (11.60)	279 (22.32)
Тревога / Anxiety	75 (10.00)	176 (14.08)
Анемия / Anemia	66 (8.80)	274 (21.92)
Аутоиммунные болезни* / Autoimmune diseases*	76 (10.13)	187 (14.96)
Гиперпролактинемия / Hyperprolactinemia	1 (0.13)	188 (15.04)
Синдром поликистозных яичников / Polycystic ovarian syndrome	0 (0)	80 (6.40)

Примечание: * – аутоиммунный васкулит, болезнь Аддисона, болезнь Грейвса, тиреодит Хашимото, пернициозная анемия, ревматоидный артрит, синдром Шегрена, системная красная волчанка, сахарный диабет I типа

Note: * – autoimmune vasculitis, Addison's disease, Graves' disease, Hashimoto's thyroiditis, pernicious anemia, rheumatoid arthritis, Sjögren's syndrome, systemic lupus erythematosus, T1DM

РЕЗУЛЬТАТЫ

В общей сложности, пять пациентов с критериями, удовлетворяющими диагнозу АПС, были идентифицированы в течение 11 лет службой внутренних болезней, через которую за это время прошло 2000 пациентов, что позволяет определить заболеваемость в 0,25% за данный период времени. Демографические данные и основные заболевания пациентов представлены в табл. АПС был диагностирован у 5 пациентов из 1285 (0,38%), получавших лечение от эндокринных заболеваний (сахарный диабет = 807, тиреодит = 473, гипокортицизм = 5).

Пациентка N1, 26 лет, с отягощённым семейным анамнезом (рак желудка, лейкемия и сахарный диабет); имеет в своем анамнезе анемию, диагностированную в 2003 году (Hb: 6 г/дл, нормальные значения 12-15 г/дл). Лабораторный анализ от 22.09.2010 показал наличие у пациентки гипохромной микроцитарной анемии и увеличения ширины распределения эритроцитов по объёму (RDW). Гипертиреоз был диагностирован 10.06.2010 по данным сканирования щитовидной железы, после чего больная получала лечение радиоактивным йодом. Исследования от 12.11.2020 показали наличие анизозитоза, гипохромии, микроцитоза и пойкилоцитоза. Электрофорез Hb от 27.01.2021 показал наличие A1 98% и A2 1,6%; паратиреоидный гормон 99,5 пг/мл (максимально нормальный уровень до 67 пг/мл) и Hb 10,2 г/дл; уровень кортизола в сыворотке был нормальным (12 мкг/дл, нормальные значения 5-25 мкг/дл). Анализ от 02.04.2021 показали аномальные значения антител к двухспиральной ДНК (ds ДНК) и антинуклеарных антител (АНА) 2:1. На последней врачебной консультации была диагностирована дерматопатия.

Пациент N2, мужчина, 41 год, с продолжительной историей гипотиреоза. 28 июля 2020 года был впервые выявлен диабетический кетоацидоз (глюкоза: 310 мг/дл, артериальное pH: 7.25 и присутствие кетонов в моче и сыворотке). При поступлении в отделение неотложной помощи жаловался на боли в животе, но аддисоновский криз был исключён соответствующими исследованиями (кортизол: 10 мг/дл).

Пациентка N3, женщина 62 лет с остеоартрозом, грыжей межпозвоночного диска, болью в пояснице в анамнезе. Её род-

diseases of the patients. APS detection among patients who were treated for endocrine pathology (diabetes mellitus = 807, thyroiditis = 473, and hypocortisolism = 5) were 5 in 1285 (0.38%). Briefly, the cases are described below.

Patient 1 was a 26-year-old female patient with a significant family history of gastric cancer, leukemia, and diabetes; pathological personal history of anemia diagnosed since 2003 (Hb: 6 g/dL, normal range 12-15 g/dL). The laboratories of 22/09/2010 with hypochromic microcytic anemia and elevated Red Cell Distribution Width (RDW). Hyperthyroidism was diagnosed on 06/10/2010 with a thyroid scan, after which she received radioactive iodine as treatment. The studies from 11/12/2020 showed anisocytosis, hypochromia, microcytosis, and poikilocytosis. The Hb electrophoresis of 27/01/2021 with A1 98% and A2 1.6%, parathyroid hormone 99.5 pg/mL (maximum normal reference up to 67 pg/mL), and Hb 10.2 g/dL, normal serum cortisol (12 µg/dL, normal range 5-25 µg/dL). The tests from 04/02/2021 with abnormal anti-dsDNA antibodies values and antinuclear antibodies (ANA) 2:1. In the last medical consultation she referred dermatopathy.

Patient 2 was a 41-year-old male patient who was known for long-standing hypothyroidism and debuted with diabetic ketoacidosis on July 28, 2020 (glucose 310 mg/dL, arterial pH: 7.25 and positive ketones in urine serum). When he arrived at the emergency department, he presented abdominal pain, but an Addisonian crisis was ruled out with the respective studies (cortisol: 10 µg/dL).

Patient 3 was a 62-year-old female patient with a history of osteoarthritis, herniated disc, and low back pain, a second-degree relative with probable Addison's disease who died in adolescence. She was consulted on 06/06/2020 for 6-month weight loss, anorexia, arthralgia, nausea, and sleep. The ultrasound of 14/06/2020 reported a multinodular goiter. Studies on 16/06/2020 showed ACTH at 1474 pg/mL (normal range up to 46 pg/mL) and serum cortisol at 2 µg/dL (normal range 5-25 µg/dL). She was prescribed with prednisone 25 mg PO every 12 h. On August 8, 2020, laboratories found thyroglobulin 3.06 µg/L, glucose

стенница второй степени родства, вероятно, страдала Аддисоновой болезнью и умерла в подростковом возрасте. Консультирована 06.06.2020 по поводу резкого снижения веса в течение 6 месяцев, анорексии, артралгии, тошноты, нарушения сна. На УЗИ от 06.14.2020 выявлен многоузловой зоб. Исследования от 16.06.2020 показали уровень АКТГ 1474 пг/мл (в норме до 46 пг/мл), кортизола в сыворотке – 2 мкг/дл (в норме 5-25 мкг/дл). Ей был назначен преднизон по 25 мг перорально каждые 12 часов. По лабораторным данным от 8 августа 2020 года: тиреоглобулин 3,06 мкг/л, глюкоза 84 мг/дл, кортизол в моче 10,84 мкг/24 ч (в норме 12,9-25,3 мкг/24 ч), Т3 – 75,8 нг/дл (в норме 76,3-220,8 нг/дл), и ТТГ – 9,98 мМЕ/мл (в норме 0,4-3,6 мМЕ/мл).

Пациент N4, 41-летний мужчина, страдал астмой с 15 лет и гипертиреозом с того же возраста, лечился радиоактивным йодом. С 30 лет у него диагностировали СД1, лечили инсулиновой помпой; с недавнего времени получал лечение от лимфопении, состояние улучшилось после приёма витамина D.

Пациент N5, 42-летний мужчина с Аддисоновой болезнью в анамнезе с 2015 года и гипотиреозом с 2019 года, продолжающий лечение преднизолоном и левотироксином. В последнее время у него появились симптомы гастрита и колита.

ОБСУЖДЕНИЕ

АПС представляют собой группу заболеваний, возникающих вследствие аутоиммунной реакции. Пациентка N1, из-за заболевания щитовидной железы, других эндокринологических нарушений (гипертиреоз), гематологических и дерматологических проявлений может быть отнесена к типу АПС-3. Следует подчеркнуть, что не все существующие тесты на антитела [4] были применены у данной больной, но она была направлена к соответствующим специалистам (дерматологу, гематологу и ревматологу).

Относительно пациента N2, страдающего гипотиреозом, вероятно, аутоиммунной этиологии и с впервые выявленным СД1, его отнесли к подтипу АПС-2. Больной продолжает находиться под постоянным наблюдением в связи с предрасположенностью к аутоиммунной надпочечниковой недостаточности в соответствии с анамнезом заболевания [16]. Поэтому было решено наладить своевременную неотложную терапию гидрокортизоном и длительное лечение флудрокортизоном или преднизолоном.

Пациентка N3 была отнесена к типу АПС-2 из-за выраженной надпочечниковой недостаточности и заболевания щитовидной железы. Пациентка постоянно мониторируется с применением контрольной терапевтической схемы, и её состояние значительно улучшилось после начала приёма стероидов, как это и описано в литературе [17].

Пациент N4, из-за сочетания заболевания щитовидной железы и СД1, мог быть отнесён к типу АПС-2. Однако, если учитывать гематологические проявления (лимфопению), то его можно было бы отнести к типу АПС-3, или даже АПС-4, если принять во внимание, что у него впервые появились симптомы астмы. Он находится под наблюдением на случай развития надпочечниковой недостаточности, хотя, поскольку он периодически принимает стероиды для контроля приступов астмы, это могло нивелировать надпочечниковую недостаточность.

Наконец, пациент N5, по-видимому, также относится к типу АПС-2.

То обстоятельство, что в данном исследовании у четырёх больных из пяти был выявлен АПС-2, согласуется с тем фактом, что это наиболее распространённый тип данного синдрома. Говоря более конкретно, для города Толука с населением 910608

84 mg/dL, urinary cortisol 10.84 µg/24 h (normal range 12.9-25.3 µg/24 h), T3 75.8 ng/dL (normal range 76.3-220.8 ng/dL), and TSH 9.98 mIU/mL (normal range 0.4-3.6 mIU/mL).

Patient 4 was a 41-year-old male, with a history of asthma since the age of 15, and hyperthyroidism at the same age treated with radioactive iodine. He was diagnosed with T1DM since the age of 30, treated with an insulin pump and recently with lymphopenia that improved with vitamin D.

Patient 5 was a 42-year-old male, with a history of Addison's disease since 2015 and hypothyroidism since 2019, keeping on a treatment with prednisone and levothyroxine. Recently, he has been experiencing gastritis and colitis symptomatology.

DISCUSSION

APS are a group of diseases that occur due to an autoimmune reaction. Patient 1, due to thyroid disease, other endocrinological disorders (hyperthyroidism), hematological and dermatological disorders, could be classified as an APS-3. It should be emphasized that not all existing antibody tests [4], were applied, but she was referred to other subspecialties (dermatology, hematology, and rheumatology).

Regarding patient 2, known for hypothyroidism with a probability of autoimmune etiology and debuting with T1DM, it was considered as APS-2. The patient continues under constant follow-up due to a predisposition to autoimmune adrenal failure according to the natural history of the disease [16]. Therefore, it was decided to set up timely rescue management with hydrocortisone and long-term with fludrocortisone or prednisone.

Patient 3 was considered an APS-2 due to frank adrenal insufficiency and thyroid disease. The patient is constantly monitored with a control therapeutic scheme and she improved dramatically when starting steroids as described in the literature [17].

Patient 4, due to the combination of thyroid disease and T1DM, could be an APS-2. However, if we consider the hematological alteration (lymphopenia), it could be an APS-3, but it could also be an APS-4 if we take into account that it debuted with asthma. He is kept under follow-up if adrenal insufficiency is added, although since he takes intermittent steroids to control his asthmatic attacks, the adrenal insufficiency could be masked.

Finally, patient number 5 seems to be compatible also with APS-2.

The fact that four potential cases of APS-2 were identified out of five in this search is consistent with the fact it is the most common of these syndromes. Being more specific, for the city of Toluca, with a population of 910,608 inhabitants [18], between 12.7 and 18.2 cases would be expected, and if we add the conurbation municipalities of Metepec, Zinacantan, and San Mateo Atenco (242,307; 203,872 and 97,418 inhabitants, respectively), a total population of 1,454,205 people is reached, and therefore it would be expected to have between 20.3 and 29.0 cases of this syndrome.

As we know, the success of the control of patients with APS lies in detecting and providing early treatment to limit the morbidity and mortality. It is important to emphasize that all APS variants require monitoring by a multidisciplinary team. Singh et al., by means of a biannual follow-up with blood tests (functional screening, with specific organ and molecular antibodies), to avoid excessive or insufficient treatments, stated that Addison's disease

жителей [18] можно было бы ожидать от 12,7 до 18,2 случаев, а если добавить муниципалитеты-агломерации Метепек, Зинакан-тепек и Сан-Матео-Атенко (242307; 203872 и 97418 жителей соответственно), общая численность населения составляет 1454205 человек, и, следовательно, можно ожидать от 20,3 до 29,0 случаев этого синдрома.

Как известно, успех контроля пациентов с АПС заключается в выявлении и проведении раннего лечения для снижения заболеваемости и смертности. Важно подчеркнуть, что все варианты АПС требуют наблюдения со стороны междисциплинарной группы. Singh G et al (2022), проводя обследование больных 2 раза в год с анализами крови (функциональный скрининг с определением органных и молекулярных антител), чтобы избежать избыточного или недостаточного лечения, пришли к выводу, что Аддисонова болезнь должна быть исключена до начала заместительной терапии при гипотиреозе, так как лечение левотироксином может спровоцировать Аддисонов криз [19].

В заключение, в различных случаях АПС могут быть выявлены разные комбинации аутоиммунных состояний, однако своевременная диагностика у пациентов с АПС с различными клиническими проявлениями имеет решающее значение для совершенствования оказываемой им медицинской помощи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным службы внутренних болезней города Толука, штат Мехико, АПС-2 является наиболее распространённым типом АПС; адекватная интерпретация лабораторных исследований и совершенствование клинической практики способны обеспечить достоверную раннюю диагностику и лечение. Получение более полных данных об эпидемиологии АПС и их постоянное обновление имеет большое значение, особенно для штата Мехико, поскольку в настоящее время число проводимых на национальном уровне эпидемиологических исследований является недостаточным.

must be ruled out before starting thyroid replacement therapy in hypothyroidism, since levothyroxine therapy can precipitate an Addisonian crisis [19].

A last comment is that among the cases, different combinations of autoimmune conditions exist but the purpose of having a timely diagnosis in patients with different clinical manifestations is critical to improving the clinical evolution.

CONCLUSION

APS-2 is the most common type of APS in a common Internal Medicine service in Toluca, Mexico, and an adequate interpretation of the studies and clinic skills will help to ensure certainty, early diagnosis, and treatment. It is necessary to have more precise and current data about APS epidemiology, mainly in Mexico, because nowadays there are few epidemiological studies at the national level.

ЛИТЕРАТУРА

1. Letelier BMC. Síndromes endocrinos autoinmunes: cuándo sospechar y estudiar un síndrome poliglandular (SPG). *Rev Med Clin Conde*. 2013;24(5):784-9.
2. Husebye ES, Anderson MS, Kämpe O. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med*. 2018;378(12):1132-41.
3. Zirilli G, Santucci S, Cuzzupè C, Corica D, Pitrolo E, Salzano G. Peculiarities of autoimmune polyglandular syndromes in children and adolescents. *Acta Biomed*. 2017;88(3):271-5.
4. Neufeld M, Maclaren N, Blizzard R. Autoimmune polyglandular syndromes. *Pediatric Annals*. 1980;9(4):154-62.
5. Suknuntha K, Yu Q, Weisman PS, Corliss RF. Fatal adrenal crisis due to Addison's disease arising in the context of autoimmune polyglandular syndrome type 1. *Forensic Sci Med Pathol*. 2020;16(1):166-70.
6. Navarrete-Tapia U. Síndrome poliglandular autoinmune. *Rev Med Hosp Gen Méx*. 2013;76(3):143-52.
7. Zhao B, Chang L, Fu H, Sun G, Yang W. The role of autoimmune regulator (AIRE) in peripheral tolerance. *J Immunol Res*. 2018;2018:3930750.
8. Sajjadi-Jazi SM, Soltani A, Enayati S, Kakavand Hamidi A, Amoli MM. Autoimmune polyglandular syndrome type 1: A case report. *BMC Med Genet*. 2019;20(1):1-7.
9. Manso J, Censi S, Iacobone M, Galuppini F, Pennelli G, Betterle C, et al. First proof of association between autoimmune polyglandular syndrome and multiple endocrine neoplasia in humans. *Endocr J*. 2020;67(9):929-34.
10. Resende E, Gómez GN, Nascimento M, Loidi L, Saborido Fiaño R, Cabanas Rodríguez P, et al. Precocious presentation of autoimmune polyglandular

REFERENCES

1. syndrome type 2 associated with an AIRE mutation. *Hormones (Athens)*. 2015;14(2):312-6.
11. Kraus AU, Penna-Martinez M, Shoghi F, Meyer G, Badenhop K. Monocytic cytokines in autoimmune polyglandular syndrome type 2 are modulated by vitamin D and HLA-DQ. *Front Immunol*. 2020;11:583709.
12. Solis Cartas U, García González V, Hernández Yane A. Síndrome poliglandular tipo III. A propósito de un caso. *Rev Cuba Reumatol*. 2014;16(3 Suppl. 1):400-3.
13. Kahaly GJ, Frommer L. Autoimmune polyglandular diseases. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019;33(6):101344.
14. Michels AW, Gottlieb PA. Autoimmune polyglandular syndromes. *Nat Rev Endocrinol*. 2010;6(5):270-7.
15. Eisenbarth GS. Autoimmune polyendocrine syndromes. *Adv Exp Med Biol*. 2004;552:204-18.
16. Lakhotia M, Pahadia HR, Kumar H, Singh J, Tak S. A case of autoimmune polyglandular syndrome (APS) type II with hypothyroidism, hypoadrenalism, and celiac disease – A rare combination. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(4):OD01-3.
17. Perniola R, Fierabracci A, Falorni A. Autoimmune Addison's disease as part of the autoimmune polyglandular syndrome type 1: Historical overview and current evidence. *Front Immunol*. 2021;12:606860.
18. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. <https://cuentame.inegi.org.mx/monografias/informacion/mex/poblacion/>
19. Singh G, Jialal I. Polyglandular autoimmune syndrome type II. [Updated 2022 Jun 19]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525992/>

И СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Луис Эдгар Концепсьон Каррильо, MD, Медицинский факультет Автономного университета штата Мехико, Тoluка, Мексика

ORCID ID: 0000-0002-2195-022X
E-mail: luisedgarcoca@gmail.com

Мириам Деянира Родригес Пина, MD, Медицинский факультет Автономного университета штата Мехико, Тoluка, Мексика

ORCID ID: 0000-0003-1882-2814
E-mail: miriam_drp@hotmail.com

Мариана Гуадалупе Пинеда Гонсалес, MD, Медицинский факультет Автономного университета штата Мехико, Тoluка, Мексика

ORCID ID: 0000-0003-1013-9500
E-mail: mariana.pineda2910@gmail.com

Фатима Гарсия Окампо, MD, Медицинский факультет Автономного университета штата Мехико, Тoluка, Мексика

ORCID ID: 0000-0002-7034-8673
E-mail: faty.2000.14@gmail.com

Уго Мендьета Зерон, PhD, Медицинский факультет Автономного университета штата Мехико, Тoluка, Мексика; Материнско-перинатальная больница «Mónica Pretelini Sáenz», Тoluка, Мексика
ORCID ID: 0000-0003-3492-8950
E-mail: hmendietaz@gmail.com

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получили

Конфликт интересов: отсутствует

✉ АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Уго Мендьета Зерон, PhD
Медицинский факультет Автономного университета штата Мехико, Тoluка, Мексика; Материнско-перинатальная больница «Mónica Pretelini Sáenz», Тoluка, Мексика

Paseo Tollocan Poniente 201, Universidad, 50010, Toluca, Mexico
E-mail: hmendietaz@gmail.com

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: УМЗ
Сбор материала: ЛЭКК, МДРП, МГПГ, ФГО
Анализ полученных данных: ЛЭКК, УМЗ
Подготовка текста: ЛЭКК, МДРП, МГПГ, ФГО, УМЗ
Редактирование: ЛЭКК, УМЗ
Общая ответственность: УМЗ

Поступила 29.09.22
Принята в печать 22.12.22

Благодарность

Авторы благодарят студенческую команду Латиноамериканской научной ассоциации (ASCILA) за идеи по улучшению рукописи

И AUTHOR INFORMATION

Luis Edgar Concepción Carrillo, MD
Faculty of Medicine, Autonomous University of the State of Mexico, Toluca, Mexico

ORCID ID: 0000-0002-2195-022X
E-mail: luisedgarcoca@gmail.com

Miriam Deyanira Rodríguez Piña, MD
Faculty of Medicine, Autonomous University of the State of Mexico, Toluca, Mexico

ORCID ID: 0000-0003-1882-2814
E-mail: miriam_drp@hotmail.com

Mariana Guadalupe Pineda González, MD
Faculty of Medicine, Autonomous University of the State of Mexico, Toluca, Mexico

ORCID ID: 0000-0003-1013-9500
E-mail: mariana.pineda2910@gmail.com

Fátima García Ocampo, MD
Faculty of Medicine, Autonomous University of the State of Mexico, Toluca, Mexico

ORCID ID: 0000-0002-7034-8673
E-mail: faty.2000.14@gmail.com

Hugo Mendieta Zerón, PhD
Faculty of Medicine, Autonomous University of the State of Mexico, Toluca, Mexico, and Maternal-Perinatal Hospital «Mónica Pretelini Sáenz»
ORCID ID: 0000-0003-3492-8950
E-mail: hmendietaz@gmail.com

Information about support in the form of grants, equipment, medications

The authors did not receive financial support from companies manufacturing medications and medical equipment

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest

✉ ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Hugo Mendieta Zerón, PhD
Faculty of Medicine, Autonomous University of the State of Mexico, Toluca, Mexico, and Maternal-Perinatal Hospital «Mónica Pretelini Sáenz»

Paseo Tollocan Poniente 201, Universidad, 50010, Toluca, Mexico
E-mail: hmendietaz@gmail.com

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: HMZ
Data collection: LECC, MDRP, MGPG, FGO
Analysis and interpretation: LECC, HMZ
Writing the article: LECC, MDRP, MGPG, FGO, HMZ
Critical revision of the article: LECC, HMZ
Overall responsibility: HMZ

Submitted 29.09.22
Accepted 22.12.22

Acknowledgements

Authors thank the participation of the students' team of the Latin American Scientific Association (ASCILA) for the ideas to improve the manuscript