

Página del residente

Caso clínico

## Reporte de caso y revisión de la literatura: síndrome poliglandular autoinmune tipo 3A/D, artritis reumatoide y estomatocitosis hereditaria deshidratada

Maria Clara Ospino Guerra <sup>1</sup>, Carolina Andrea Herrera Perlaza <sup>1</sup>,  
William Rojas García <sup>2</sup>, Natalia Andrea González Macías <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia

<sup>2</sup>Departamento de Endocrinología, Hospital de San José, Bogotá, Colombia

**Cómo citar:** Ospino Guerra MC, Herrera Perlaza CA, Rojas García W, González Macías NA. Reporte de caso y revisión de la literatura: síndrome poliglandular autoinmune tipo 3A/D, artritis reumatoide y estomatocitosis hereditaria deshidratada. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2026;13(2):e995. <https://doi.org/10.53853/encr.13.3.995>

Recibido: 14/Septiembre/2025

Aceptado: 05/Mayo/2026

Publicado: 14/Agosto/2026

### Resumen

**Introducción:** el síndrome poliglandular autoinmune es una entidad autoinmunitaria que se caracteriza por la presencia de dos insuficiencias glandulares en asociación con otras enfermedades inmunológicas no endocrinológicas, conociéndose cuatro subtipos de esta entidad.

**Objetivo:** presentar el caso de una mujer de 18 años con síndrome poliglandular autoinmune tipo 3A, artritis reumatoide y estomatocitosis hereditaria deshidratada, resaltando que la coexistencia de estas condiciones no ha sido descrita previamente en la literatura.

**Presentación del caso:** se presenta el caso de una mujer de 18 años, asintomática, con alteración de la glucosa en paraclínicos de rutina, quien posteriormente desarrolló sinovitis en las manos, con documentación de artritis reumatoide y anemia persistente relacionada con estomatocitosis hereditaria deshidratada.

**Discusión:** el síndrome poliglandular autoinmune tipo 3A (SPG-3A) tiene una asociación significativa con la artritis reumatoide (AR). Sin embargo, en esta paciente coexistió con otra condición genética rara, como la estomatocitosis hereditaria. Esta corresponde a la primera descripción en la literatura de la coexistencia de estas condiciones.

**Conclusión:** es poca la literatura que relaciona la asociación entre diabetes mellitus, artritis reumatoide y estomatocitosis hereditaria deshidratada, lo que resalta la importancia de este caso.

**Palabras clave:** poliendocrinopatías autoinmunes, síndrome poliglandular autoinmune tipo 3A, síndrome de superposición inmune, síndrome de solapamiento, estomatocitosis deshidratada hereditaria, enfermedad huérfana.

### Destacados

- El SPA-3 no es una entidad única, sino un grupo heterogéneo de combinaciones clínicas que deben conocerse para facilitar su correcto diagnóstico.
- Se considera una enfermedad rara; sin embargo, deben conocerse sus asociaciones, ya que estas impactan directamente en la calidad de vida de los pacientes.
- La comprensión de las bases moleculares de esta condición ha mejorado el diagnóstico y el asesoramiento genético, permitiendo una mejor estratificación del riesgo y un mejor manejo de los pacientes afectados.

 **Correspondencia:** Maria Clara Ospino Guerra, Cl. 10 # 18-75, Hospital San José, Bogotá, Colombia.  
Correo-e: [mcospino@fucsalud.edu.co](mailto:mcospino@fucsalud.edu.co)

## Case report and literature review: autoimmune polyglandular syndrome type 3A/D, rheumatoid arthritis, and hereditary dehydrated stomatocytosis

### Abstract

**Introduction:** Autoimmune polyglandular syndrome is an autoimmune entity characterized by the presence of two glandular insufficiencies in association with other non-endocrine immunological diseases, with four subtypes currently recognized.

**Objective:** To report the case of an 18-year-old woman with autoimmune polyglandular syndrome type 3A, rheumatoid arthritis, and dehydrated hereditary stomatocytosis, emphasizing that the coexistence of these conditions has not been previously described in the literature.

**Case presentation:** We present the case of an asymptomatic 18-year-old woman with altered glucose levels detected during routine laboratory testing, who subsequently developed synovitis in the hands with documented rheumatoid arthritis and persistent anemia related to hereditary dehydrated stomatocytosis.

**Discussion:** Autoimmune polyglandular syndrome type 3A (APS-3A) has a significant association with rheumatoid arthritis (RA). However, in this patient, it coexists with another rare genetic condition, hereditary stomatocytosis. This is the first description in the literature of the coexistence of these conditions.

**Conclusion:** There is limited literature addressing the association between diabetes mellitus, rheumatoid arthritis, and hereditary dehydrated stomatocytosis, underscoring the importance of this case.

**Keywords:** Autoimmune polyendocrinopathies, autoimmune polyglandular syndrome type 3A, immune overlap syndrome, overlap syndrome, hereditary dehydrated stomatocytosis, orphan disease.

### Highlights

- APS-3 is not a single entity but rather a heterogeneous group of clinical combinations that must be understood to ensure accurate diagnosis.
- Although it is considered a rare disease, its associated conditions should be recognized because they directly impact patients' quality of life.
- Understanding the molecular basis of this condition has improved diagnosis and genetic counseling, allowing for better risk stratification and management of affected patients.

## Introducción

El síndrome poliglandular autoinmune tipo 3A (SPA-3A) se caracteriza por la coexistencia de la enfermedad tiroidea autoinmune 1 con otras enfermedades autoinmunes glandulares, principalmente la diabetes mellitus tipo 1 (1). Asimismo, puede coexistir con enfermedades no glandulares, como la enfermedad celíaca, el vitíligo, la anemia perniciosa y la miastenia gravis. Esta entidad presenta mutaciones en el complejo mayor de histocompatibilidad (HLA), especialmente en los alelos HLA-DR3 y HLA-DR4, las cuales se asocian con una respuesta inmune adaptativa alterada, con activación de células T autorreactivas que pueden asociarse a otras patologías inmunológicas como la artritis reumatoide. Se reporta un síndrome de superposición autoinmune que se presenta junto con

una enfermedad huérfana, como la estomatocitosis deshidratada hereditaria.

## Presentación del caso

Paciente de 18 años, asintomática, quien asiste a consulta externa para chequeo general. Durante el interrogatorio, llama la atención el antecedente familiar de artritis reumatoidea, síndrome de Sjögren y mieloma múltiple en la madre, e hipotiroidismo en el padre, sin alteraciones relevantes al examen físico. Los paraclínicos iniciales documentan elevación de los valores de glicemia pre y poscarga, así como de la HbA1C, cumpliendo criterios diagnósticos de diabetes mellitus sin descompensación aguda, por lo cual es redirigida al servicio de endocrinología. Dada la edad de la paciente, se solicita péptido C y anticuerpos, que confirman el diagnóstico de diabetes tipo 1, con indicación de bomba de

insulina. Teniendo en cuenta los antecedentes, se indica tamizaje para otros compromisos glandulares inmunes (tabla 1), con hallazgo de un perfil bioquímico de hipertiroidismo primario autoinmune, por lo que se realiza gammagrafía tiroidea que evidencia bocio multinodular con índice de captación de 11 %. Por este motivo, inicia tratamiento antitiroideo con metimazol y posteriormente requiere yodoterapia, con hipotiroidismo subsecuente y suplencia con levotiroxina. Ante la coexistencia de diabetes mellitus tipo 1 y tiroiditis de Hashimoto que debuta con hipertiroidismo, se realiza el diagnóstico de síndrome poliglandular autoinmune tipo 3A.

Durante el seguimiento, a la edad de 33 años, la paciente manifiesta poliartralgias metacarpofalángicas (MCF), de predominio en primer dedo derecho, con progresión a quinta MCF izquierda, además de dolor con limitación funcional a nivel del hombro izquierdo posterior a infección leve por SARS-CoV-2. Se realiza diagnóstico inicial de sinovitis migratoria; sin embargo, ante la persistencia de los síntomas, es valorada por reumatología, quienes solicitan un perfil inmunoserológico completo, el cual es positivo para factor reumatoide y anti péptido citrulinado (tabla 2). Con estos hallazgos, se diagnostica artritis reumatoide seropositiva no erosiva de baja actividad según DAS28. Se inicia tratamiento con metotrexato y ácido fólico, y se plantea la infección viral como probable factor detonante.

En el contexto de la paciente, se considera este nuevo compromiso inmune como un componente del síndrome poliglandular dentro del espectro de autoinmunidad endocrinológica y reumatológica, clasificándose como un síndrome tipo 3A/D.

Ante la anemia microcítica persistente, se realizó un perfil ferrocinético y carencial (tabla 3), el cual se encontró dentro del rango normal. En búsqueda de la etiología de la anemia, la paciente fue valorada por hematología a los 35 años de edad por sospecha de talasemia, se realizó electroforesis de hemoglobina, que descartó dicho diagnóstico, y electroforesis de proteínas, que descartó gammapatía monoclonal (figura 1).

Ante estos hallazgos, la paciente fue valorada por genética clínica para la secuenciación del gen de la globina, la cual reportó estomatocitosis hereditaria deshidratada, confirmada a través de exoma trío (figura 2a) y secuenciación genómica completa (figura 2b), con variante heterocigota probablemente patogénica en el gen PIEZO1 (16q24.3), la cual produce una ganancia de función del canal iónico mecanosensible. Esta alteración lleva a un aumento en la permeabilidad de la membrana eritrocitaria de los cationes, con depleción de los mismos, deshidratación y disminución de la supervivencia de los hematíes en la circulación con subsecuente hemólisis. Se realiza prueba de fragilidad osmótica (figura 3), la cual resultó positiva, confirmando enfermedad huérfana.

**Tabla 1.** Paraclínicos iniciales

| Paraclínico                             | Resultado          | Valor de referencia                                                     |
|-----------------------------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Hormona estimulante de tiroides (TSH)   | 0,005 mUI/L        | 0,37–4,7 mUI/L                                                          |
| T3 total                                | 2,45 ng/mL         | 0,84–1,72 ng/mL                                                         |
| T4 libre                                | 3,88 ng/mL         | 0,80–1,90 ng/dL                                                         |
| Anticuerpos antitiroglobulina (anti-TG) | 60 UI/mL, positivo | < 4 UI/mL                                                               |
| Anticuerpos antimicrosomales            | 38 UI/mL           | Negativos: < 35 UI/mL<br>Zona gris: 35–50 UI/mL<br>Positivos: > 50 U/mL |

|                                                |                                                    |                   |
|------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------|
| Anticuerpos glutámico decarboxilasa (anti-GAD) | < 1,0 U/mL                                         | < 1,5 U/mL        |
| Péptido C                                      | 2,24 ng/mL                                         | 1,1–4,4 ng/mL     |
| Anticuerpos contra insulina                    | 0,6 U Kronus/mL                                    | < 1,0 U Kronus/mL |
| Anticuerpos anticélulas de islotes IgG         | 10 U JDF, positivo<br>(Fundación diabetes juvenil) | < 5,0 U JDF       |
| Glicemia en ayunas                             | 145 mg/dL                                          | 70 – 99 mg/dL     |
| Glicemia 2 horas post carga 75 gr de glucosa   | 212 mg/dL                                          | < 140 mg/dL       |
| HbA1C                                          | 8,4 %                                              | 4,7 % y 5,6 %     |
| Colesterol total                               | 112 mg/dL                                          | < 200 mg/dL       |
| Triglicéridos                                  | 72 mg/dL                                           | < 150 mg/dL       |
| LDL                                            | 47 mg/dL                                           | < 100 mg/dL       |
| Calcio                                         | 9,2 mg/dL                                          | 8 – 10 mg/dL      |
| Hormona paratiroidea (PTH)                     | 58 pg/mL                                           | 10 – 65 pg/mL     |
| Sodio                                          | 142 mEq/L                                          | 135 – 145 mEq/L   |
| Cortisol am                                    | 17,1 µg/dL                                         | 5–23 µg/dL        |
| Potasio                                        | 3,8 mEq/L                                          | 3,5 – 5,5 mEq/L   |

**Fuente:** elaboración propia.

**Tabla 2.** Perfil inmunológico

| Paraclínico                                            | Resultado             | Valor de referencia |
|--------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------|
| Factor reumatoide                                      | 23,9 UI/mL (positivo) | < 14 UI/mL          |
| Anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado (anti-CCP) | 792,4 U/mL (positivo) | < 20 UI/mL          |
| Ácido úrico                                            | 2,2 mg/dL             | 2,4–5,7 mg/dL       |
| VSG                                                    | 5 mm/h                | 2–20 mm/h           |
| Proteína C reactiva (PCR)                              | 0,59 mg/dL (positivo) | 0–0,19 mg/dL        |
| ANAS IFI en células HEp-2                              | Negativo AC-0         | Negativo AC-0       |
| C3                                                     | 116,55 mg/dL          | 90–180 mg/dL        |
| C4                                                     | 17,92 mg/dL           | 10–40 mg/dL         |

|               |            |                                                                           |
|---------------|------------|---------------------------------------------------------------------------|
| CPK           | 67 U/L     | 20–180 U/L                                                                |
| Anti-Ro       | 0,6 U/mL   | Negativo: < 15 U/mL<br>Indeterminado: 12–25 U/mL<br>Positivo: > 25 U/mL   |
| Anti-La (SSB) | < 0,1 U/mL | Negativo: < 15 U/mL<br>Indeterminado: 12–25 U/mL<br>Positivo: > 25 U/mL   |
| Anti-Sm       | < 0,1 U/mL | Negativo: < 15 UI/mL<br>Indeterminado: 12–25 U/mL<br>Positivo >25 UI/ml   |
| Anti-RNP      | 0,5 UI/mL  | Negativo: < 15 UI/mL<br>Indeterminado: 12–25 UI/mL<br>Positivo: >25 UI/mL |

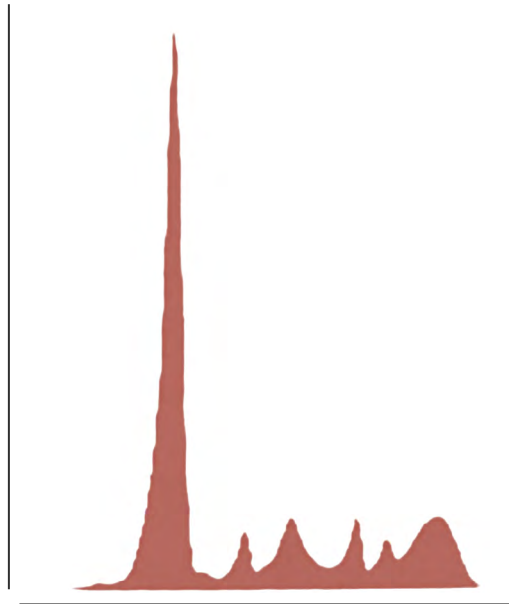
**Fuente:** elaboración propia

**Tabla 3.** Perfil hematológico

| Paraclínico                             | Resultado                       | Valor de referencia                     |
|-----------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------|
| Hemograma: leucocitos                   | 4940 células/mm <sup>3</sup>    | 4500–10 000 células/mm <sup>3</sup>     |
| Hemograma: neutrófilos                  | 3230 células/mm <sup>3</sup>    | 1,8–7,8 células/mm <sup>3</sup>         |
| Hemograma: linfocitos                   | 1270 células/mm <sup>3</sup>    | 1–3 células/mm <sup>3</sup>             |
| Hemograma: monocitos                    | 360 células/mm <sup>3</sup>     | 0,3–1 células/mm <sup>3</sup>           |
| Hemograma: eosinófilos                  | 50 células/mm <sup>3</sup>      | 0–0,5 células/mm <sup>3</sup>           |
| Hemograma: basófilos                    | 30 células/mm <sup>3</sup>      | 0–0,1 células/mm <sup>3</sup>           |
| Hemoglobina                             | 9,2 g/dL                        | 12–16 g/dL                              |
| Hematocrito                             | 29,6 %                          | 36,1– 44,3 %                            |
| Ancho de distribución eritrocitaria RDW | 15,4 %                          | 14,5–15 %                               |
| Volumen corpuscular medio               | 77 fL                           | 80–100 fL                               |
| Plaquetas                               | 309 000 células/mm <sup>3</sup> | 150 000–450 000 células/mm <sup>3</sup> |
| Ferritina                               | 150 ng/dL                       | 20–400 ng/mL                            |
| Saturación de transferrina              | 29,7 %                          | Mujeres 15–50 %                         |

|                                         |                                                                                                                |                                                                                                                          |
|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Capacidad de combinación de hierro TIBC | 250 µg/dL                                                                                                      | 250–425 µg/dL                                                                                                            |
| Haptoglobina                            | 119 mg/dL                                                                                                      | Mujeres entre 12–60 años:<br>35–250 mg/dL                                                                                |
| Ácido fólico                            | 13,6 ng/mL                                                                                                     | 3,89–26,8 ng/mL                                                                                                          |
| Vitamina B12                            | 572 pg/mL                                                                                                      | 197–771 pg/mL                                                                                                            |
| Electroforesis de hemoglobina           | Fracción HbA: 97,4 %<br>Fracción A2: 2,6 %<br>Fracción F: 0%<br>Fracción HbS: ausente<br>Fracción HbC: ausente | Fracción HbA: 95–98 %<br>Fracción HbA2: 1,5–3,5 %<br>Fracción F: 0–2 %<br>Fracción HbS: ausente<br>Fracción HbC: ausente |

**Fuente:** elaboración propia.



| Fracciones | Porcentaje % | Rango de normalidad |
|------------|--------------|---------------------|
| Albúmina   | 59,2 %       | 55–65 %             |
| Alfa 1     | 3 %          | 1–3 %               |
| Alfa 2     | 7 %          | 6–10 %              |
| Beta 1     | 6,0 %        | 8–14 %              |
| Beta 2     | 4,3 %        | 8–14 %              |
| Gamma      | 14,5 %       | 12–20 %             |

**Figura 1.** Electroforesis de proteínas

**Fuente:** elaboración propia con resultado aportado por paciente.

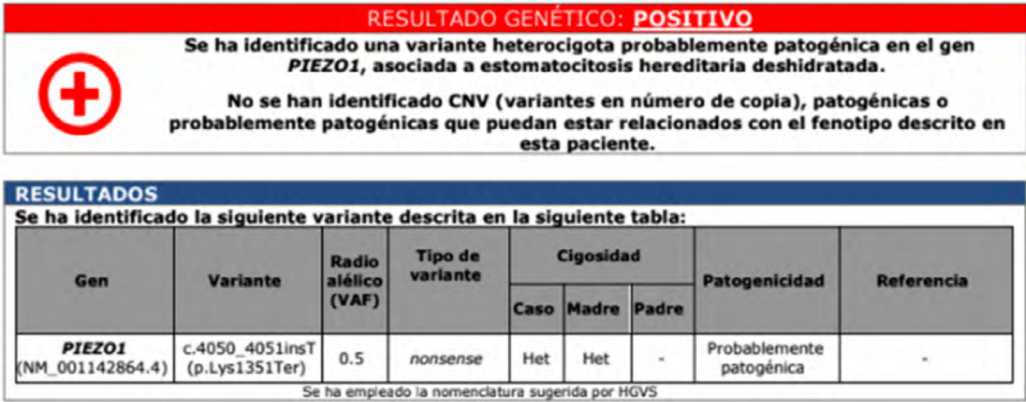


Figura 2a. Exoma trio  
Fuente: resultado aportado por paciente.

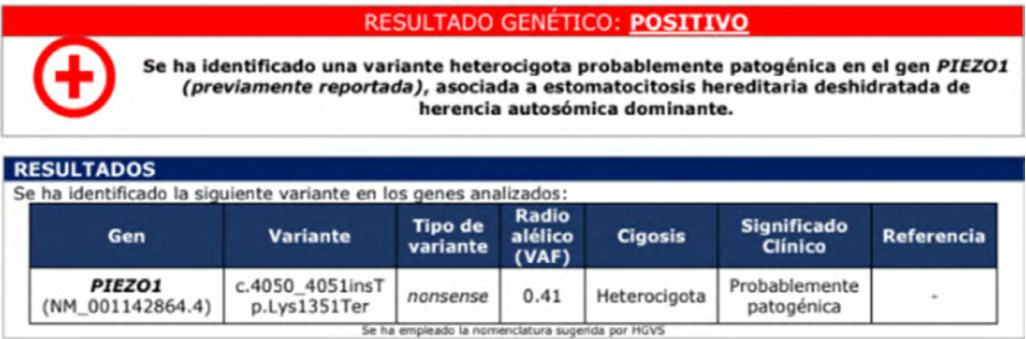


Figura 2b. Secuenciación genómica completa  
Fuente: resultado aportado por paciente.

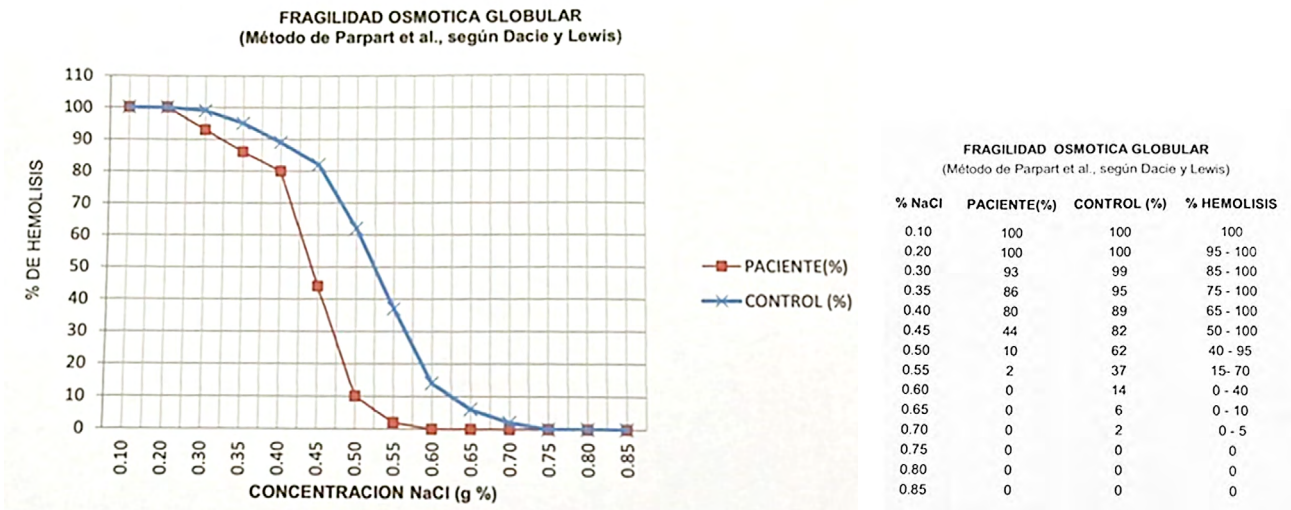


Figura 3. Prueba de fragilidad osmótica  
Fuente: resultado aportado por paciente.

## Discusión

El síndrome poliglandular autoinmune tipo 3A (SPA-3A) es una condición caracterizada por la coexistencia de enfermedad tiroidea autoinmune en asociación con otra enfermedad glandular inmune, excluyendo la enfermedad de Addison y el hipoparatiroidismo, pudiendo incluir otras enfermedades autoinmunes no glandulares (2). Este síndrome forma parte de un grupo amplio de síndromes poliglandulares autoinmunes, que se definen por la combinación de al menos dos enfermedades autoinmunes endocrinas (tabla 4).

En el caso del SPA tipo 3, la enfermedad tiroidea autoinmune puede incluir la tiroiditis de Hashimoto o la enfermedad de Graves y se asocia con otras enfermedades autoinmunes no tiroideas (3-4). El SPA-3 no es una entidad única, sino un grupo heterogéneo de combinaciones clínicas; por ello, se han propuesto subtipos o variantes según la segunda enfermedad autoinmune asociada (tabla 5). La identificación de autoanticuerpos

específicos puede ser útil para predecir el riesgo de manifestación de la enfermedad y confirmar el diagnóstico de enfermedades autoinmunes sincrónicas (2).

En cuanto a las diferencias clínicas y genéticas entre los subtipos de SPA-3, se han descrito algunas particularidades:

- El subtipo con diabetes tipo 1 (SPA-3A) suele asociarse con un inicio más tardío y un curso más lento de la diabetes, una mayor prevalencia de autoanticuerpos contra GAD65 y un claro predominio femenino (5).
- El subtipo con gastritis autoinmune (SPA-3B) puede requerir dosis más altas de levotiroxina debido a la malabsorción y presenta una mayor frecuencia de anticuerpos contra hormonas tiroideas (6).
- Las variantes con enfermedad celíaca (SPA-3D) también pueden requerir ajustes en la terapia tiroidea a alteraciones en la absorción intestinal (4).

**Tabla 4.** Síndromes poliglandulares autoinmunes

| Característica                    | SPA tipo 1 (APS-1 / APECED)                                                             | SPA tipo 2                                                                           | SPA tipo 3                                                          |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Edad de inicio                    | Infancia o adolescencia                                                                 | Adolescencia o adultez temprana                                                      | Adultez                                                             |
| Genética                          | Autosómico recesivo (mutación en el gen AIRE)                                           | Poligénico (asociado a HLA-DR3 y DR4)                                                | Poligénico (también asociado a HLA)                                 |
| Sexo más afectado                 | Ambos sexos                                                                             | Predomina en mujeres                                                                 | Predomina en mujeres                                                |
| Tríada clásica                    | 1. Candidiasis mucocutánea crónica<br>2. Hipoparatiroidismo<br>3. Enfermedad de Addison | 1. Enfermedad de Addison<br>2. Tiroiditis autoinmune<br>3. Diabetes tipo 1           | Tiroiditis autoinmune + otra enfermedad autoinmune no adrenal       |
| Enfermedades endocrinas asociadas | Hipoparatiroidismo<br>Enfermedad de Addison<br>Hipogonadismo<br>DM tipo 1               | Enfermedad de Addison<br>DM tipo 1<br>Tiroiditis de Hashimoto o enfermedad de Graves | Tiroiditis autoinmune<br>Diabetes tipo 1<br>Falla ovárica prematura |

|                                      |                                                                   |                                                     |                                                                        |
|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Enfermedades no endocrinas asociadas | Hepatitis autoinmune<br>Anemia perniciosa<br>Alopecia<br>Vitíligo | Vitíligo<br>Anemia perniciosa<br>Enfermedad celíaca | Igual que SPA tipo 2, pero sin compromiso suprarrenal                  |
| Causa endocrinológica clave          | Fallo inmune primario (defecto en la tolerancia central)          | Desregulación inmune adquirida                      | Similar al tipo 2, pero con diferentes combinaciones                   |
| Prevalencia                          | Muy raro                                                          | Más común que el tipo 1                             | Poco frecuente, pero más que tipo 1                                    |
| Diagnóstico                          | Clínico + genético (mutación en AIRE)                             | Clínico + autoinmunidad + HLA                       | Clínico (exclusión de enfermedad de Addison y presencia de tiroiditis) |
| Tratamiento                          | Hormonal sustitutivo + antifúngicos                               | Hormonal sustitutivo según la glándula afectada     | Hormonal sustitutivo según la enfermedad                               |

**Fuente:** elaboración propia adaptado de (3).

**Tabla 5.** Variantes clínicas del síndrome poliglandular tipo 3

|                    |                                              |                                                                                                                                           |
|--------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Subtipo SPA tipo 3 | Tiroiditis autoinmune (Hashimoto o Graves) + | Otras enfermedades autoinmunes asociadas                                                                                                  |
| Tipo 3A            |                                              | Diabetes mellitus tipo 1, síndrome de Hirata, insuficiencia ovárica, hipofisitis linfocítica                                              |
| Tipo 3B            |                                              | Anemia perniciosa (gastritis atrófica autoinmune con deficiencia de vitamina B12), enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal |
| Tipo 3C            |                                              | Vitiligo y/o alopecia areata y/o otras dermatosis autoinmunes                                                                             |
| Tipo 3D            |                                              | Lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea, miastenia gravis u otra enfermedad inmunológica sistémica                              |

**Fuente:** elaboración propia adaptado de (6).

La literatura médica disponible no proporciona datos específicos sobre la incidencia y la prevalencia exactas del SPA-3A en la población general. Sin embargo, Katarzyna *et al.* (1) mencionan que la

prevalencia del SPA-3, definido en este estudio como la coexistencia de tiroiditis autoinmune con insuficiencia ovárica primaria (POI), es del 33,7 % en pacientes con POI espontánea con cariotipo 46 XX.

El SPA-3 tiene una asociación significativa con la artritis reumatoide (AR). En la literatura se describe una interacción bidireccional entre la enfermedad tiroidea autoinmune (AITD) y la AR, lo que sugiere que estas condiciones pueden influirse mutuamente en términos de actividad de la enfermedad y manifestaciones clínicas (7).

Los estudios genéticos han demostrado una correlación genética significativa entre la AR y los desórdenes tiroideos autoinmunes, lo que sugiere que ambos pueden compartir vías patogénicas comunes (8). Esta asociación se ha relacionado con mutaciones del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA), especialmente de los alelos HLA-DR3 y HLA-DR4, asociados a una respuesta inmune adaptativa alterada, con activación de células T autorreactivas que pueden asociarse a otras patologías inmunológicas, como la AR. Asimismo, se ha descrito que la presencia de desórdenes tiroideos autoinmunes en pacientes con AR puede exacerbar la actividad de la enfermedad y aumentar el riesgo de otras complicaciones, como enfermedades cardiovasculares y dolor crónico generalizado (9).

La coexistencia de estas enfermedades también se ha asociado con una mayor prevalencia de anticuerpos no órgano-específicos, como el factor reumatoide y los anticuerpos anti-CCP, que pueden servir como marcadores predictivos para el desarrollo de enfermedades reumáticas en pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune (10). Por lo tanto, es importante considerar la evaluación y el monitoreo de la función tiroidea en pacientes con AR para optimizar su manejo clínico (11).

Con respecto a la asociación genética entre estas dos entidades, la literatura describe ciertos polimorfismos de nucleótido único (SNP) y genes que están implicados en la susceptibilidad a enfermedades autoinmunes, incluyendo la AR y los síndromes poliglandulares autoinmunes. Uno de los genes clave es PTPN22, el cual codifica una proteína tirosina fosfatasa que regula la activación de células T, y cuyo polimorfismo rs2476601 ha mostrado aumentar el riesgo de desarrollar estas enfermedades (SPA y AR). También se menciona el gen CTLA-4, implicado en la regulación de la respuesta inmune, presenta polimorfismos que se

asocian con el SPA y la AR, sugiriendo un papel en la pérdida de la tolerancia inmunológica (12).

La vía de señalización del receptor de células T (TCR) también es relevante, ya que se ha identificado que variantes en genes relacionados con esta vía, como PTPRC (CD45) y LCK, están presentes en familias con agregación de enfermedades autoinmunes, incluyendo la AR (13). Estos genes son cruciales para la activación y función de las células T, lo que subraya su papel en la patogénesis de enfermedades autoinmunes.

El influjo de calcio es crucial en el proceso de activación de las células T, pues dirige la cascada de señales que, en última instancia, conduce a la proliferación y diferenciación celular, además de la secreción de citoquinas. Por lo tanto, la respuesta disregulada del calcio en las células T ha sido relacionada con autoinmunidad (14). Algunos estudios, como el realizado por Jairaman *et al.* exploraron el papel de PIEZO1 en la respuesta de los linfocitos T en modelos murinos con enfermedad autoinmune, concluyendo que PIEZO1 restringe selectivamente las células T reguladoras, sin influir en los eventos de activación ni en las funciones de las células T efectoras (15).

Además, el gen AFF3, que facilita la recombinación de cambio de clase de inmunoglobulinas, ha sido identificado como un factor de susceptibilidad para la AR y otras enfermedades autoinmunes, lo que sugiere que puede influir en la respuesta inmune adaptativa (16).

En conjunto, estos hallazgos resaltan la complejidad de las interacciones genéticas que contribuyen a la asociación entre SPA-3A y AR (SPA3A/D), implicando vías de señalización inmunológica y genes que regulan la activación y función de células T. Estos descubrimientos ofrecen potenciales dianas terapéuticas para el manejo de estas condiciones autoinmunes (17).

La deshidratación hereditaria por estomatocitosis, también conocida como xerocitosis hereditaria, es un trastorno genético raro que afecta la permeabilidad de la membrana de los glóbulos rojos, lo que resulta en anemia hemolítica no inmune. Esta condición se caracteriza por una fuga catiónica no específica en la membrana de los glóbulos rojos, lo que lleva a un aumento del

contenido de sodio, una disminución del contenido de potasio, un aumento de la concentración de hemoglobina corpuscular media (MCHC) y del volumen corpuscular medio (MCV), así como una disminución de la fragilidad osmótica. Sin embargo, en algunos casos, la deshidratación eritrocitaria es tan marcada que el VCM disminuye, generando microcitosis. Esto se ha descrito en variantes más severas de la DHS o en situaciones de hemólisis crónica con reticulocitosis compensatoria (18).

La deshidratación hereditaria por estomatocitosis es causada principalmente por mutaciones de ganancia de función en el gen *PIEZO1*, que codifica un canal iónico mecanosensible (19). Estas mutaciones alteran la regulación del canal, lo que lleva a un aumento del transporte de cationes en las células eritroides (20). Además, se han identificado mutaciones en el gen *KCNN4*, que codifica el canal de Gardos, como causantes de esta condición en un subconjunto más pequeño de individuos (21).

Clínicamente, la estomatocitosis hereditaria deshidratada se presenta como una anemia hemolítica usualmente compensada con macrocitosis y glóbulos rojos de forma anormal evidentes en el extendido de sangre periférica. También puede estar asociada con pseudohiperpotasemia y edema perinatal transitorio (21). La enfermedad se transmite de manera autosómica dominante y puede variar en severidad, desde anemia leve a moderada, en ocasiones acompañada de ictericia, esplenomegalia y colelitiasis (22).

El diagnóstico se basa en la identificación de las características clínicas y de laboratorio, junto con pruebas genéticas para detectar mutaciones en los genes *PIEZO1* y *KCNN4* (23). La comprensión de las bases moleculares de esta condición ha mejorado el diagnóstico y el asesoramiento genético, permitiendo una mejor estratificación del riesgo y manejo de los pacientes afectados (24). No se encuentra en la literatura correlación de esta entidad hereditaria con el síndrome de superposición autoinmune, por lo que el presente artículo se distingue por presentar la coexistencia de estas entidades.

## Conclusiones

El síndrome poliglandular autoinmune tipo 3A es una enfermedad cuya incidencia y prevalencia no están definidas, aparentemente poco frecuente, caracterizada por el compromiso autoinmune tiroideo y pancreático, con subsecuente desarrollo de diabetes mellitus tipo 1, y que se encuentra relacionado con la presentación de otras enfermedades inmunológicas como la artritis reumatoidea, con correlación genética impactando en mayor actividad y complicaciones. No se documenta literatura médica que reporte relación directa entre la estomatocitosis hereditaria deshidratada y el síndrome poliglandular autoinmune, por lo que este reporte de caso es el primero en documentarlo.

## Contribuciones de los autores

Natalia González: conceptualización, investigación, metodología, escritura (borrador original); Carolina Herrera: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, escritura (borrador original); María Clara Ospino: conceptualización, investigación, metodología, escritura (borrador original); William Rojas: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, escritura (revisión y correcciones del borrador).

## Implicaciones éticas

Para la escritura de este artículo, se cuenta con el consentimiento informado del paciente.

## Declaración de fuentes de financiación

Los autores declaran no haber recibido financiación para la escritura ni publicación de este artículo.

## Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

## Uso de inteligencia artificial (IA)

Los autores deben declarar no haber hecho uso de herramientas de inteligencia artificial para la elaboración del manuscrito.

## Declaración de datos abiertos

Los autores declaran que no existen datos disponibles publicados en acceso abierto en repositorios. Para cualquier consulta o solicitud relacionada con el artículo, se debe contactar al autor de correspondencia.

## Referencias

- [1] Szlendak-Sauer K, Jakubik D, Kunicki M, Skórska J, Smolarczyk R. Autoimmune polyglandular syndrome type 3 (APS-3) among patients with premature ovarian insufficiency (POI). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;203:61–65. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.05.023>
- [2] Fernández Miró M, Colom Comí C, Godoy Lorenzo R. Síndromes pluriglandulares autoinmunes. *Med Clin (Barc).* 2021;157(5):241–246. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2021.02.004>
- [3] Frommer L, Kahaly GJ. Autoimmune polyendocrinopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(10):4769–4782. <https://doi.org/10.1210/jc.2019-00602>
- [4] Betterle C, Furmaniak J, Sabbadin C, Scaroni C, Presotto F. Type 3 autoimmune polyglandular syndrome (APS-3) or type 3 multiple autoimmune syndrome (MAS-3): An expanding galaxy. *J Endocrinol Invest.* 2023;46:643–665. <https://doi.org/10.1007/s40618-022-01994-1>
- [5] Horie I, Kawasaki E, Ando T, Kuwahara H, Abiru N, Usa T, et al. Clinical and genetic characteristics of autoimmune polyglandular syndrome type 3 variant in the Japanese population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(6):E1043–1050. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-3109>
- [6] Vita R, Santaguida MG, Virili C, Segni M, Galletti M, Mandolino M, et al. Serum thyroid hormone antibodies are frequent in patients with polyglandular autoimmune syndrome type 3, particularly in those who require thyroxine treatment. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017;8:00212. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00212>
- [7] Conigliaro P, D'Antonio A, Pinto S, Chimenti MS, Triggianese P, Rotondi M, et al. Autoimmune thyroid disorders and rheumatoid arthritis: A bidirectional interplay. *Autoimmun Rev.* 2020;19:102529. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102529>
- [8] Liu X, Yuan J, Wang X, Tang M, Meng X, Zhang L, et al. Association between rheumatoid arthritis and autoimmune thyroid disease: evidence from complementary genetic methods. *Endocrine.* 2023;84:171–178. <https://doi.org/10.1007/s12020-023-03571-9>
- [9] Lichtiger A, Fadaei G, Tagoe CE. Autoimmune thyroid disease and rheumatoid arthritis: Where the twain meet. *Clin Rheumatol.* 2024;43:895–905. <https://doi.org/10.1007/s10067-024-06888-6>
- [10] Elnady BM, Kamal NM, Shaker RHM, Soliman AF, Hasan WA, Alghamdi HA, et al. Prevalence and clinical significance of nonorgan specific antibodies in patients with autoimmune thyroiditis as predictor markers for rheumatic diseases. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(38):e4336. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000004336>
- [11] Emamifar A, Jensen Hansen IM. The influence of thyroid diseases, diabetes mellitus, primary hyperparathyroidism, vitamin B12 deficiency and other comorbid autoimmune diseases on treatment outcome in patients with rheumatoid arthritis: An exploratory cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(21):e10865. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000010865>
- [12] Houcken J, Degenhart C, Bender K, König J, Frommer L, Kahaly GJ. PTPN22 and CTLA-4 polymorphisms are associated with polyglandular autoimmunity. *J Clin*

- Endocrinol Metab. 2018;103(5):1977–1984. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02577>
- [13] Wang Y, Chen S, Chen J, Xie X, Gao S, Zhang C, et al. Germline genetic patterns underlying familial rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and primary Sjögren's syndrome highlight T cell-initiated autoimmunity. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(2):268–275. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215533>
- [14] Choi SH, Santin A, Myers JT, Kim B-G, Eid S, Tomchuck SL, et al. Piezo1 restrains proinflammatory response but is essential in T-cell-mediated immunopathology. *J Leukoc Biol*. 2025;117(3):qiae242. <https://doi.org/10.1093/jleuko/qiae242>
- [15] Jairaman A, Othy S, Dynes JL, Yeromin AV, Zavala A, Greenberg ML, et al. Piezo1 channels restrain regulatory T cells but are dispensable for effector CD4+ T cell responses. *Sci Adv*. 2021;7(28):eabg5859. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abg5859>
- [16] Tsukumo S-I, Subramani PG, Seija N, Tabata M, Maekawa Y, Mori Y, et al. AIF1, a susceptibility factor for autoimmune diseases, is a molecular facilitator of immunoglobulin class switch recombination. *Sci Adv*. 2022;8(34):abq0008. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abq0008>
- [17] Orsini EM, Perelas A, Southern BD, Grove LM, Olman MA, Scheraga RG. Stretching the function of innate immune cells. *Front Immunol*. 2021;12:767319. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.767319>
- [18] Andolfo I, Iolascon A, Russo R. The evolving landscape of hereditary stomatocytosis. *Blood*. 2025;145(26):3089–3100. <https://doi.org/10.1182/blood.2024024294>
- [19] Andolfo I, Alper SL, De Franceschi L, Auriemma C, Russo R, De Falco L, et al. Multiple clinical forms of dehydrated hereditary stomatocytosis arise from mutations in PIEZO1. *Blood*. 2013;121(19):3925–3935. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-02-482489>
- [20] Albuissou J, Murthy SE, Bandell M, Coste B, Louis-dit-Picard H, Mathur J, et al. Dehydrated hereditary stomatocytosis linked to gain-of-function mutations in mechanically activated PIEZO1 ion channels. *Nat Commun*. 2013;4:1884. <https://doi.org/10.1038/ncomms2899>
- [21] Ghesh L, Besnard T, Joubert M, Picard V, Le Vaillant C, Beneteau C. A Gardos channelopathy associated with nonimmune hydrops and fetal loss. *Clin Genet*. 2022;102(6):543–547. <https://doi.org/10.1111/cge.14217>
- [22] Andolfo I, Russo R, Gambale A, Iolascon A. Hereditary stomatocytosis: An underdiagnosed condition. *Am J Hematol*. 2018;93(1):107–121. <https://doi.org/10.1002/ajh.24929>
- [23] Carella M, Stewart G, Ajetunmobi JF, Perrotta S, Grootenboer S, Tchernia G, et al. Genomewide search for dehydrated hereditary stomatocytosis (hereditary xerocytosis): Mapping of locus to chromosome 16 (16q23-qter). *Am J Hum Genet*. 1998;63(3):810–816. <https://doi.org/10.1086/302024>
- [24] Andolfo I, Russo R, Rosato BE, Manna F, Gambale A, Brugnara C, et al. Genotype-phenotype correlation and risk stratification in a cohort of 123 hereditary stomatocytosis patients. *Am J Hematol*. 2018;93(12):1509–1517. <https://doi.org/10.1002/ajh.25276>