



Educación Médica Continua

## Diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Addison; ejemplos de su manejo clínico

Wang-Zúñiga Paula<sup>1</sup> y Chen-Ku Chih Hao<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Médico cirujano

<sup>2</sup> Médico cirujano, especialista en endocrinología. Servicio de Endocrinología, Hospital San Juan de Dios. Profesor Departamento de Farmacología y Toxicología Clínica, Universidad de Costa Rica.

---

### Resumen

La insuficiencia adrenal primaria o enfermedad de Addison, cursa con la producción insuficiente de glucocorticoides y en ocasiones mineralocorticoides. Tiene diversas manifestaciones dependiendo de la causa. Un alto porcentaje de pacientes portadores de insuficiencia adrenal primaria autoinmune cursan con dos o más desórdenes órgano-específicos, dando lugar a los síndromes autoinmunes poliendocrinos.

Debido a la variedad de manifestaciones con las que puede cursar esta enfermedad, es necesario realizar estudios para descartar disfunciones glandulares a otros niveles y finalmente llegar a la terapia de reemplazo necesaria.

En este artículo, se presenta el manejo y la evolución de casos de enfermedad de Addison de presentación variable.

**Palabras claves:** Enfermedad de Addison, Insuficiencia adrenal primaria, Síndromes Autoinmunes Poliendocrinos.

Recibido: febrero 2007. Aceptado: Abril. Publicado: Septiembre 2007

## Abstract

Primary adrenal insufficiency or Addison's disease presents with a deficient production of glucocorticoids and in some cases also on mineralocorticoids. It has diverse clinical manifestations depending on the cause. A high percentage of cases of autoimmune primary adrenal insufficiency involve two or more organ-specific disorders, developing the autoimmune polyendocrine syndromes.

Due to the variety of manifestations with which this disease can develop, it is necessary to run studies to rule out other glandular dysfunctions and finally treat the patient with the necessary replacement therapy.

In this article, we describe the follow-up and treatment of cases of variable clinical presentation of Addison's disease.

**Keywords:** Addison's disease, primary adrenal insufficiency, autoimmune polyendocrine syndromes,

## Introducción

La insuficiencia suprarrenal es poco frecuente en la población general y produce una sintomatología constitucional poco específica. Esta es la razón por la que usualmente hay retardo en el diagnóstico de la enfermedad, situación que puede ser potencialmente letal. A pesar de su rareza, esta enfermedad debe estar dentro del diagnóstico diferencial de

síndromes como pérdida de peso y fatiga ya que el tratamiento oportuno puede mejorar considerablemente la sintomatología y pronóstico del paciente.

El presente artículo hace una revisión sobre la insuficiencia suprarrenal y su causa más frecuente, la enfermedad de Addison, ejemplificando su manejo con casos clínicos.

## Materiales y métodos

Se hizo una revisión de la literatura utilizando la base de datos Medline, extrayendo los artículos más relevantes. Se revisaron los expedientes de los

últimos 3 casos de esta enfermedad que se presentaron en el Hospital San Juan de Dios, para utilizarlos como ejemplos de diagnóstico y manejo.

## Trasfondo Histórico

Thomas Addison (1793-1860), hijo de comerciantes ingleses, nació en Newcastle-upon-Tyne, Inglaterra, donde realizó inicialmente estudios de latín y posteriormente en 1812, ingresó a la escuela de medicina de la Universidad de Edimburgo, donde recibió su grado académico de médico en 1815. Continuó sus estudios de medicina hasta llegar, en 1827, a ser médico

asistente y maestro del Hospital Guys [1]. El Dr. Addison mostraba gran interés por la enseñanza de la medicina, teniendo gran estima por sus estudiantes y colegas. Fue reconocido mundialmente por la descripción del cuadro característico de la insuficiencia suprarrenal primaria y de la anemia perniciosa, y en honor a ello, ambas recibieron su nombre.

La enfermedad de Addison o insuficiencia suprarrenal primaria, fue inicialmente descrita por el Dr. Addison en 1849 (a pesar de que las glándulas adrenales fueron descritas por Eustaquio en 1714) con un comunicado en la *Gazeta Médica de Londres* en donde habla de "...una enfermedad de las cápsulas suprarrenales en la cual la enfermedad no se encuentra totalmente desligada de la nueva forma de anemia

[anemia perniciosa]..." [9]. Posteriormente, los doctores Bennett y Trousseau realizaron estudios de mayor profundidad, en donde confirmaron que el cuadro descrito por el Dr. Addison efectivamente se trataba de la insuficiencia adrenal primaria, dándole así el nombre de enfermedad de Addison [1,9].

### **Enfermedad de Addison**

La insuficiencia adrenocortical primaria se caracteriza por una producción adrenal deficiente de glucocorticoides o mineralocorticoides, llevando a la insuficiencia glandular [1]. Epidemiológicamente, la literatura americana describe una prevalencia de 100 casos y una incidencia de 5 casos, ambos por millón de habitantes [4]. El diagnóstico de la enfermedad se realiza generalmente a una edad promedio de 40 años [16].

A inicios del siglo pasado, las principales causas de insuficiencia adrenocortical eran las causas infecciosas, principalmente la tuberculosis. Actualmente, la disminución en la incidencia de tuberculosis ha llevado a que el origen más importante de enfermedad de Addison sea la destrucción autoinmune con atrofia de las glándulas adrenales [1,9]. Cabe destacar que una de las causas más frecuentes de insuficiencia suprarrenal es la supresión exógena por glucocorticoides, pero al no ser ésta una patología de origen autoinmune, no se clasifica como enfermedad de Addison. Entre otras causas de insuficiencia glandular primaria se citan la hemorragia adrenal, infecciones (citomegalovirus,

histoplasmosis, coccidioidomicosis y virus de inmunodeficiencia humana [VIH]), adrenoleucodistrofia, y enfermedad adrenal metastásica. Causas poco comunes son la deficiencia familiar de glucocorticoides y la resistencia al cortisol. La gran variedad de causas ha llevado a que el espectro clínico de la enfermedad de Addison varíe ante la descripción de nuevos cuadros sindrómicos y de enfermedades infecciosas en la población mundial. Las patologías que producen mayor variación con respecto a la presentación del cuadro clínico son el VIH, las hemorragias o infartos adrenales, la adrenoleucodistrofia, y los síndromes autoinmunes poliendocrinos tipo I y tipo II (síndrome de Schmidt) [2,3]. Alrededor del 50% de los pacientes portadores de enfermedad de Addison autoinmune, tienen síndromes poliendocrinos [1,10]. Las causas ya mencionadas de insuficiencia adrenal primaria involucran toda la corteza adrenal, resultando en una deficiencia de cortisol, aldosterona, y andrógenos adrenales, pero hay que tener en cuenta que la severidad de la deficiencia varía de un caso a otro.

### **Fisiopatología**

El cortisol cumple un papel fundamental en el mantenimiento del tono vascular, la integridad endotelial, la permeabilidad vascular y la distribución del agua corporal en los compartimentos vasculares. Además, produce un efecto potenciador de las acciones vasoconstrictoras de las catecolaminas [15]. En los casos de insuficiencia adrenal, cabe destacar que es necesaria la pérdida de más del 80-90% de ambas cortezas adrenales para experimentar manifestaciones clínicas en pacientes con enfermedad de Addison [10]. En la destrucción cortical gradual, inicialmente se observa la disminución de la reserva adrenal y por ende la secreción de esteroides no aumenta en respuesta al estrés. Posteriormente, conforme aumenta la destrucción cortical, se altera la secreción basal de mineralocorticoides y de glucocorticoides, llevando a la insuficiencia adrenocortical crónica.

La susceptibilidad genética para la enfermedad de Addison se asocia al complejo mayor de histocompatibilidad en el cromosoma 6, al igual que a un segundo locus dentro de este mismo complejo de histocompatibilidad conocido como MICA (major histocompatibility complex class I-related Chain A) [12].

### **Manifestaciones Clínicas**

Entre las principales características clínicas de la insuficiencia adrenal se mencionan la debilidad, fatiga, anorexia, náuseas, vómitos, hipotensión, hiponatremia, hipoglicemia, y avidez por la sal [5]. La hiperpigmentación es el hallazgo físico clásico de estos pacientes y puede manifestarse de forma generalizada o más comúnmente presentándose en

cara, cuello, extremidades superiores, genitales externos, pliegues axilares, mucosas, y en zonas de presión como talones, codos, rodillas y articulaciones interfalángicas [9,16]. La destrucción adrenal crónica generalmente cursa con hiperkalemia, anemia normocítica normocrómica, neutropenia, eosinofilia, y linfocitosis relativa. Hay azotemia con elevación de nitrógeno ureico y de la creatinina [5]. En los casos de destrucción aguda, como en hemorragias, es usual la azotemia y la eosinofilia con aumento del tamaño adrenal bilateral. Los trastornos electrolíticos no son usuales en los casos agudos.

### **Diagnóstico**

Para realizar el diagnóstico de enfermedad de Addison, además de las características clínicas de insuficiencia adrenal, es necesaria la medición sérica del cortisol, del ACTH, de la actividad renina plasmática (ARP) y de la estimulación con corticotropina (12,16). Una elevación sérica de ACTH basal brinda evidencia a favor de una insuficiencia adrenal primaria, pues en estos casos el retrocontrol negativo se encuentra ausente.

La medición del cortisol sérico se recomienda realizarlo entre las 6 y las 8 de la mañana debido al carácter pulsátil de la hormona, dándose los niveles más altos en las primeras horas del día. Esta medición de cortisol es útil para evaluar la función del eje hipotálamo-hipófisis-glándulas adrenales en pacientes estables. Se acepta como normal un cortisol mayor a 19 µg/dL y como criterio definitivo de insuficiencia adrenal un cortisol menor a 3 µg/dL. El rango intermedio se considera indeterminado [14].

Simultanea a la medición del cortisol sérico, debe realizarse la medición del nivel de ACTH. Se considera insuficiencia adrenal primaria, con un nivel de ACTH mayor a 100 pg/mL [16]. Cabe destacar que esta

La actividad de la renina (ARP) plasmática se incrementa en respuesta a la deficiencia de glucocorticoides, pero esta prueba se ve alterada por cambios

La estimulación con corticotropina es la prueba inicial en la evaluación endocrinológica ante la sospecha de insuficiencia adrenal primaria o secundaria. En esta prueba se utilizan 250 µg de ACTH intravenoso y se mide el cortisol sérico a los 0, 30 y 60 minutos. Una prueba normal es aquella en la cual se da un nivel de cortisol mayor o igual a 18 µg/dL en cualquier momento de la prueba [14]. Dado que en Costa Rica no contamos en muchas

prueba por si sola, no hace diagnóstico de insuficiencia adrenal y que la producción de ACTH es pulsátil y es fácilmente inhibida en pocas horas por glucocorticoides exógenos.

posturales, cambios de volumen y por el nivel de potasio del paciente. Se considera un rango normal de ARP de 0.2 a 3.0 ng/mL/hr [12].

ocasiones con ACTH para realizar esta prueba, se puede hacer un test de tolerancia a la insulina (ITT).

Entre las pruebas para distinguir la falla adrenal primaria de la insuficiencia adrenal central, se encuentran la medición de los niveles plasmáticos de ACTH, las pruebas de infusión de ACTH y la prueba con corticorelina (CRH) [14]. (Tabla 1)

**Cuadro 1. Resultados esperables en insuficiencia adrenal primaria, secundaria y terciaria [14,16]**

<b>Prueba</b>	<b>Insuficiencia adrenal Primaria</b>	<b>Insuficiencia adrenal Secundaria</b>	<b>Insuficiencia adrenal Terciaria</b>
<b>ACTH plasmático basal</b>	>100 pg/ml	ACTH ↓	ACTH ↓
<b>Infusión continua con ACTH (48 hrs)</b>	17-OHS* ≤ 4 mg/ 24 hrs	17-OHS* ≥ 10 mg/ 24 hrs	17-OHS* ≥ 10 mg/ 24 hrs
<b>Prueba con corticorelina (CRH)</b>	↑ ACTH basal post CRH y ↓ lentamente a nivel basal	ACTH basal bajo que no responde a CRH	ACTH basal bajo con respuesta exagerada a CRH y se mantiene ↑↑ por periodo prolongado

\*17-OHS: 17-hidroxiesteroides.

Por otro lado, es necesario valorar la integridad del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales. La prueba de elección para los casos de enfermedad de Addison es la de estimulación con ACTH, pero de no estar disponible, puede realizar la prueba de tolerancia a la insulina (ITT), pues esta prueba crea por medio de la hipoglicemia, un estímulo indirecto sobre la liberación de cortisol. Esta prueba consiste en la administración de insulina intravenosa (0.1 unidades por kg de peso) con el fin de producir hipoglicemia. Debe alcanzarse una glicemia menor a 40 mg/dl, lo que resulta en un estímulo adecuado para liberación de insulina. Se mide los niveles de cortisol a los 0, 30, 60, 90 y 120 minutos. La respuesta normal del cortisol debe alcanzar al menos 18 ug/dl, de lo contrario se confirma la insuficiencia adrenal.

Puede además utilizarse la medición de anticuerpos contra la corteza adrenal. Se reporta un estudio con una muestra de 36 pacientes con anticuerpos positivos de base, y de éstos, una tercera parte desarrolló enfermedad de Addison sintomática o disminución de función adrenal comprobado en mediciones de ACTH seriadas [8]. En este mismo estudio, se observó que el tiempo promedio transcurrido entre una función adrenal normal y la aparición de enfermedad de Addison, fue de 5.2 años, con un rango de 23 a 71 meses [8].

Si se sospecha insuficiencia suprarrenal, pero se cuenta con mediciones de cortisol normales, se recomienda realizar la prueba de estimulación con ACTH a dosis altas (250 µg IV), siendo ésta la más adecuada para valorar la función adrenal [10,11,14]. Un resultado anómalo de esta prueba identifica la

insuficiencia adrenal, pero no distingue la enfermedad de Addison del hipoadrenalismo secundario. Por otro lado, la prueba con ACTH a dosis bajas (1 µg IV) da tiempo a una glándula adrenal sana de producir la suficiente cantidad de cortisol, pero en los casos de enfermedad de Addison, la prueba resulta anormal [11].

Se conoce que en la falla adrenal debida a adrenalitis autoinmune aislada o como parte de un síndrome poliendocrino, los estudios de imágenes (TAC y RMN) muestran glándulas adrenales normales o atróficas bilateralmente [13].

### **Tratamiento**

En la enfermedad de Addison se desea reemplazar el glucocorticoide faltante y el mineralocorticoide, en caso necesario. Se acostumbra el uso de hidrocortisona (o algún otro glucocorticoide como prednisona o dexametasona) y fludrocortisona. Estudios recientes han demostrado que la producción normal de cortisol endógeno es entre 5 y 7 mg/m<sup>2</sup> (de superficie corporal) por día, lo que equivale a una dosis de reemplazo de hidrocortisona oral de 10-12 mg/m<sup>2</sup> por día [5,7]. El reemplazo de mineralocorticoides puede valorarse por medio de la medición de presión arterial, potasio sérico, actividad de renina plasmática y péptido atrial natriurético [7,16]. Se recomienda una dosis de reemplazo de fludrocortisona de 0.05-0.2 mg por día [5].

Al realizar el reemplazo con glucocorticoides, se debe ser cuidadoso, pues el ajustar la dosis de glucocorticoide para suprimir el ACTH, puede producir signos del síndrome de Cushing en pacientes con enfermedad de Addison [7]. Se deben realizar

mediciones frecuentes de niveles de cortisol sérico en 24 horas y/o medición de cortisoluria de 24 horas [7]. Cabe recalcar que el ajuste de dosis debe realizarse basado en criterios clínicos más que en pruebas de laboratorio. Hay que tener en cuenta que el tratamiento con dosis suprafisiológicas de glucocorticoides (no así las dosis adecuadas de reemplazo), producen una rápida disminución de la masa ósea, por medio de la inhibición de la absorción del calcio, supresión de hormonas gonadales, supresión de la secreción de andrógenos, y por efecto directo sobre el hueso. Posterior a la exposición a glucocorticoides, se acelera la resorción ósea, llevando a la inducción de la osteoclastogénesis. Finalmente, se llega a una inhibición de la formación ósea, secundaria a la disminución en número y actividad de las células osteoblásticas. Estos efectos del exceso de glucocorticoides lleva a fracturas vertebrales en 30-50% de los pacientes [7]. Es por ello que el tratamiento de reemplazo debe ser cuidadosamente controlado y debe monitorizarse la densidad mineral ósea cada 1-2 años para identificar adecuadamente la pérdida ósea y el requerimiento de terapia antiresortiva de ser necesaria.

### **Manejo en enfermedad aguda**

Se conoce que durante la enfermedad aguda en un paciente sano, hay activación del eje hipotálamo-hipófisis-glándulas adrenales, generando un aumento en las concentraciones de corticotropina y cortisol séricos. Por el contrario, los pacientes con insuficiencia adrenal, no generan una adecuada respuesta del cortisol ante el aumento de los niveles de corticotropina. Más aún, en pacientes

en estado crítico puede darse la insuficiencia adrenal relativa oculta, la cual se define como el estado en el que la administración de corticoesteroides disminuye o elimina el requerimiento de las drogas vasopresoras [15]. En estos casos de enfermedad severa o cirugía, se recomienda modificar el tratamiento de reemplazo con la utilización de 100 a 150 mg de hidrocortisona por día por infusión intravenosa continua (o la duplicación de la dosis oral) y así evitar complicaciones tales como inestabilidad hemodinámica, fiebre alta, y alteraciones mentales [15,16].

### **Síndromes Autoinmunes Poliendocrinos (SAP)**

Los principales SAP incluyen desordenes de tipo monogénicos (SAP tipo I) y desórdenes genéticos complejos (SAP tipo II) en donde los componentes de la enfermedad son más variables. Se cree que en estas patologías hay una falla del sistema inmunitario en mantener la tolerancia inmunológica a diferentes péptidos en las moléculas de los tejidos haciendo que éstas se vuelvan el blanco en los órganos afectados [6]. Más aún, hay que tener presente que en las enfermedades autoinmunes, generalmente no se da una penetrancia del 100%, pues aún en gemelos monocigotos, se observa usualmente una penetrancia del 30 al 70% [6]. Debido a esto, la presentación clínica de los síndromes varía frecuentemente. Existe también otra teoría con respecto a la autoinmunidad. Se considera que la presencia de genes que aumentan la expresión en el timo de antígenos periféricos favorece tolerancia lo que disminuye el riesgo de padecer una enfermedad de carácter inmunitario [6].

El SAP tipo I es de prevalencia poco común, generalmente da sus primeros signos en la infancia y se debe a mutaciones en el gen supresor autoinmune AIRE (regulador autoinmune) con herencia tipo recesiva en el cromosoma 21 [13]. Este síndrome cursa principalmente con hipoparatiroidismo, enfermedad de Addison y candidiasis en mucosas y piel. El hipoparatiroidismo tiene su mayor aparición durante la adolescencia, mientras que la candidiasis generalmente se presenta en infantes sin infección sistémica pero asociada a una inmunodeficiencia. La insuficiencia corticosuprarrenal se desarrolla en el 80% de los pacientes con SAP tipo I y el 18% presenta diabetes tipo 1 [6]. Además, pueden presentar en algunas ocasiones hipotiroidismo, anemia perniciosa, alopecia, vitíligo, hepatitis, atrofia ovárica y keratitis.

El SAP tipo II o síndrome de Schmidt con prevalencia más común, de 1.5-4.5 por 100.000 habitantes [10,13], se observa más comúnmente en mujeres de edad media, y es de carácter poligénico, asociado al genotipo HLA-DR y HLA-DQ. Clásicamente cursa obligatoriamente con enfermedad de Addison, en combinación con diabetes mellitus tipo 1, y/o tiroiditis crónica [6,13]. En el caso de este síndrome, el curso de enfermedad de Addison, es de inicio insidioso hasta que eventualmente se da un episodio hipotensivo. Se considera que el 75% de los casos de SAP tipo II se presentan con la combinación de falla adrenal y falla tiroidea [10]. Con respecto a la asociación con diabetes, se describe que cerca de 1.5% de los pacientes diabéticos tipo 1 tienen autoanticuerpos 21-hidroxilasa positivos, teniendo mayor

riesgo para enfermedad de Addison, la cual se desarrolla en una tercera parte de estos pacientes [6,16]. En los casos de diabetes tipo 1 y falla adrenal, la diabetes típicamente se presenta primero, cursando con disminución de los requerimientos insulínicos [13]. Únicamente el 10% de los casos cursan con falla a nivel de los tres órganos [10].

Los pacientes con SAP que presentan únicamente enfermedad a un nivel, tales como insuficiencia adrenal o diabetes tipo 1, tienen una prevalencia de desórdenes autoinmunes 30-50 veces mayor que la prevalencia de la población general [6].

Se recomienda que todos los pacientes con antecedentes de enfermedades autoinmunes tipo SAP, sus familiares, y pacientes con enfermedad de Addison y diabetes tipo 1 aislada, sean monitorizados periódicamente. Se recomienda la monitorización en búsqueda de hipotiroidismo. En estos pacientes, además se recomienda el tamizaje para autoanticuerpos 21-hidroxilasa y transglutaminasa. En caso de tener anticuerpos positivos, debe realizarse una medición anual de niveles de corticotropina y niveles de cortisol antes y después de la estimulación con cosintropina, y así evitar una crisis hipotensiva [6].

En casos que cursan con enfermedad de Addison e hipotiroidismo, se debe normalizar primero la funcional adrenal y luego la tiroidea, pues de lo contrario, puede precipitarse una crisis de insuficiencia adrenal aguda [10,13]. Esto se debe a que el hipotiroidismo reduce el aclaramiento de cortisol, por lo que el reemplazo de hormona tiroidea disminuye la disponibilidad del cortisol circulante. Además, el hipotiroidismo

crea una reducción en la tasa de metabolismo basal, produciendo un menor requerimiento de cortisol.

### **Caso #1: paciente joven cuya presentación inicial fue anemia**

Paciente masculino de 16 años, referido de una clínica periférica en el año 2003, sin antecedentes patológicos personales conocidos, con historia de anemia microcítica normocrómica de larga data y cuadro de astenia, adinamia, náuseas, vómitos, pérdida de peso, cansancio y anorexia de 2 meses de evolución que lo llevó a retirarse del colegio. Al consultar al servicio de emergencias del HSJD, presentaba además cuadro de diarrea de 3 días de evolución. Durante el internamiento, se le realizó un aspirado de médula ósea, el cual resultó negativo por infiltración.

Bioquímicamente se documentó neutropenia relativa, hiponatremia, hiperkalemia, hipoglicemia, ACTH plasmático en 118 pg/ml (normal 0.0-46 pg/ml), llegando hasta 1750 pg/ml meses después, y cortisol plasmático en menos de 1.00 µg/dL (normal 5-25 µg/dL). Además presentaba actividad de renina plasmática de pie en más de 34.9 ng/ml/hr (normal 0.84-2.5 ng/ml/hr), y aldosterona de pie en menos de 2.5 ng/dl (normal 4-31 ng/dl). Se documentó además ortostatismo en varias ocasiones.

Se trató con hidrocortisona y se egresó con el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal aguda con control en la consulta externa del HSJD. Posteriormente se le realizó un ultrasonido de glándulas suprarrenales, el cual resultó sin evidencia de alteración a este nivel.

Actualmente, el paciente presenta leve hiperpigmentación, ha presentado ganancia de peso y estatura considerable, y ha logrado un rendimiento

académico adecuado. Se mantiene con dosis diarias de hidrocortisona 20 mg en am y 10 mg en pm VO y fludrocortisona 0.15 mg VO.

### **Caso #2: paciente joven con síntomas constitucionales y pérdida de peso**

Paciente femenina de 33 años, referida al Servicio de Endocrinología del HSJD con el único antecedente patológico personal de asma desde la infancia. La paciente consultó con historia de un año y medio de evolución de un cuadro de astenia, adinamia, malestar general, dolor epigástrico, vómitos ocasionales, pérdida de peso (15 kg aproximadamente) y marcada hiperpigmentación facial y en miembros inferiores que se intensificó hasta hacerse generalizada en los últimos 6 meses. (Ver imagen 1 y 2) Además se documentó leve anemia normocítica normocrómica asociada a fatiga de mínimos esfuerzos e hipotensión. La paciente además refiere una historia de amenorrea desde hace más de 3 años, por lo que era tratada con terapia de reemplazo hormonal.

Al ingreso al HSJD presentaba un nivel de cortisol sérico en menos de 1.00 µg/dl y ACTH plasmático en 34.9 pg/ml, además de niveles de sodio y potasio normales. Se valoraron los demás ejes hormonales, todos dentro de los límites normales para la paciente. No se encontraron bacilos alcohol-ácido resistentes en jugo gástrico y orina, descartando el origen infeccioso de la insuficiencia suprarrenal primaria.

Se le realizó un TAC de abdomen en donde se observan las dos glándulas suprarrenales de forma, tamaño y ubicación normales, con evidencia de un riñón en herradura y sin presencia de masas intra-abdominales.

Durante este internamiento, se trató a la paciente con hidrocortisona 50 mg IV c/8 horas, cursando con buen estado general, asintomática, y sin hipotensión. Se egresó a la paciente con cita control en la consulta externa de endocrinología y tratamiento de reemplazo con hidrocortisona VO 20 mg en am y 10 mg en pm más fludrocortisona 0.1 mg VO por día. Aproximadamente 4 meses después se presenta a la consulta externa de endocrinología con historia de haber suspendido la hidrocortisona en el último mes por lo que reinició síntomas, teniendo un nivel de ACTH en 1720 pg/ml.

### **Caso #3: enfermedad de Addison y síndrome poliglandular autoinmune tipo II**

Paciente femenina de 40 años, cocinera, con historia de etilismo inactivo y tabaquismo ocasional también inactiva, portadora de una derivación ventrículo-peritoneal colocada en 1995 en control en neurocirugía del HSJD.

La paciente fue referida de una clínica periférica e ingresó al HSJD en marzo del 2004 con historia de pérdida de peso de 22 kg en los últimos 3 meses asociado a dolor abdominal en hipocondrio derecho, astenia, adinamia, anorexia, vómitos matutinos, parestesias en manos y piernas, disuria y polaquiuria. Además presentaba mialgias generalizadas desde varios meses atrás.

Al examen físico, presentaba ortostatismo y múltiples adenopatías retroauriculares, submandibulares, inguinales y axilares. Además cursaba con hiperpigmentación en los dedos de las manos, áreas de presión, encías y lengua.

Los exámenes de laboratorio iniciales mostraron hiperkalemia con hiponatremia y anemia microcítica normocrómica. Presentó niveles de ACTH séricos iniciales en 971 pg/ml y cortisol sérico en menos de 1.0

µg/dl, aldosterona en menos de 2.5 ng/dl y ARP en 37 ng/ml/hr, ambos de pie. Los valores de aldosterona y ARP acostada fueron de menos de 2.5 ng/dl y 24.9 ng/ml/hr respectivamente. Además, durante este internamiento, se documentó alteración de las pruebas de función tiroideas con niveles de T4 libre en 0.77 pg/ml (normal 0.8-1.9 pg/ml) y TSH en 6.34 µUI/ml (normal 0.4-5.0 µUI/ml), con anticuerpos negativos. Los niveles de FSH y LH se encontraron normales. Además presentó alteración de las pruebas de función hepáticas con serología por virus de hepatitis B positivo e inicialmente alteración de las pruebas de función renal con patrón de tipo renal.

Se realizó un TAC de glándulas suprarrenales donde se observó hepatoesplenomegalia sin documentar presencia de lesión en glándulas suprarrenales. Un TAC de cerebro evidenció colapso de los ventrículos laterales por disfunción de la válvula ventrículo-peritoneal y a nivel de la silla turca se observó una hipófisis con diámetro vertical de 10 mm de aspecto hiperplásico. Un ultrasonido de tiroides no mostró cambios ni lesión alguna a este nivel.

### **Discusión:**

La insuficiencia adrenal o enfermedad de Addison es frecuentemente subdiagnosticada en las etapas iniciales de la enfermedad. Esto sucede debido a que en su evolución natural, hay una etapa inicial asintomática con pruebas hormonales normales en donde se dan eventos que precipitan la autoinmunidad anti-adrenal ya genéticamente establecida en el

paciente. Posteriormente se hay una etapa en la cual se presentan síntomas únicamente bajo estrés, llevando a una etapa final donde se produce primero un incremento del nivel de renina plasmática seguido del desarrollo de otros cambios metabólicos como la disminución del cortisol posterior a estimulación con cosintropina (ACTH), aumento en ACTH, y disminución de los niveles de cortisol sérico basal. Dentro de la evolución de la enfermedad, con estas últimas alteraciones, ya el paciente cursa con síntomas severos de insuficiencia adrenal [6]. Cabe destacar que dentro de la descripción del cuadro clínico se encuentran síntomas muy inespecíficos y variables; más aún hay signos y síntomas clásicos de este cuadro.

Como se menciona en los cuatro casos expuestos anteriormente, son muy comunes los síntomas gastrointestinales, la astenia, adinamia, fatiga, hipotensión ortostática, y pérdida de peso. Cabe recalcar que en 45 casos se hace evidente la asociación de anemia con la insuficiencia adrenal, pero a diferencia de la anemia perniciosa descrita por el Dr. Addison en el siglo XIX [9], en estos casos la enfermedad se presentó con anemias de tipo microcítica normocrómica y normocítica normocrómica, hablando más de un tipo de anemia de enfermedad crónica.

Más aun, en los casos descritos las pruebas de laboratorio revelaron un claro diagnóstico de insuficiencia adrenal primaria, dando las alteraciones clásicas de aumento de ACTH a niveles mayores a los 100 pg/ml y cortisol sérico disminuido o incluso normal [16]. Esto ocurrió en todos los casos a excepción del caso #2, quien presentó al ingreso ACTH dentro de los límites normales.

Esto hace sospechar que la paciente del caso #2 previo a la hospitalización en el Hospital San Juan de Dios recibió tratamiento con dosis suprafisiológicas de glucocorticoides, provocando así que el ACTH se encontrara dentro de los límites de la normalidad. En este caso el ACTH normal no descarta la sospecha de insuficiencia glandular primaria, dada la sintomatología y la hiperpigmentación tan marcada que presentaba la paciente. Esto se confirmó meses después ya que la paciente al suspender su tratamiento se presentó con niveles aumentados de ACTH como era de esperar en estos casos. Cabe recordar que es frecuente que los pacientes con insuficiencia suprarrenal de tipo primaria, cursen con niveles de ACTH superiores a los normales a pesar de contar con un tratamiento de sustitución hormonal adecuado [5] debido a que con el tratamiento de reemplazo no se logra simular completamente el ritmo circadiano normal del cortisol.

Con respecto a los niveles de aldosterona, como era de esperar en estos casos, se encuentran disminuidos y la actividad renina plasmática elevada. En cuanto a alteraciones de electrolitos, es común encontrar en esta patología hiperkalemia con hiponatremia con volumen de líquido extracelular normal.

Como signo muy característico de la enfermedad de Addison, la literatura describe la hiperpigmentación dada por el aumento de MSH y ACTH causada por una activación compensatoria del eje hipotálamo-hipófisis.<sup>(5)</sup> Esta hiperpigmentación fue evidente en el 100% de los casos descritos en este artículo. Cabe notar que esta coloración de piel y mucosas se diferencia de otras debido a que en estos casos hay hiperpigmentación incluso en zonas no

expuestas al sol como son las encías, palmas de las manos y cicatrices de heridas quirúrgicas.

Como se mencionó anteriormente, es importante valorar los demás ejes hormonales en pacientes con enfermedades endocrinológicas, siendo común encontrar la asociación de insuficiencia adrenal tipo autoinmune con otra patología glandular de este mismo origen, haciendo el diagnóstico de síndrome autoinmune poliendocrino. Tal como en la paciente del caso #3, la cual asocia enfermedad de Addison, hipotiroidismo primario y una hepatopatía crónica que a pesar de tener serología positiva por hepatitis B, la paciente también tiene una historia de alcoholismo, que aunada a 2 patologías autoinmune, se podría plantear un origen mixto a esta hepatopatía o incluso un origen de tipo autoinmunitario. Cabe mencionar que en estudios de pacientes con SAP tipo II, la asociación más frecuente es entre insuficiencia adrenal primaria y 46 tiroidea, la cual se da en cerca de 75% de los casos (10). En este síndrome poliendocrino, la enfermedad de Addison se encuentra en 100% de los casos, la enfermedad tiroidea autoinmune en 69-88% y la diabetes mellitus tipo 1 en 23-52% [13]. La incidencia de la hepatitis crónica en el síndrome de Schmidt es de un 4% [10]. Es por esto que se recalca la importancia de realizar en pacientes con enfermedad de Addison los tamizajes en busca de otras patologías tales como disfunción tiroidea o diabetes.

Con respecto al tratamiento, en estos casos todos los pacientes requirieron de terapia de reemplazo tanto con glucocorticoides como con

mineralocorticoides, siendo de vital importancia la evaluación de la clínica del paciente para el reajuste de las dosis en un manejo adecuado de la enfermedad.

## Conclusiones

- El origen más común de la insuficiencia adrenal primaria es la destrucción autoinmune con atrofia de las glándulas adrenales.
- La enfermedad de Addison, por su evolución clínica, puede ser subdiagnosticada inicialmente.
- Se debe mantener la sospecha clínica de enfermedad de Addison ante la presencia de síntomas tales como astenia, adinamia, náuseas, vómitos, hipotensión y alteraciones como hiponatremia, hiperkalemia, hipoglicemia y avidez por la sal.
- Descartar la insuficiencia suprarrenal primaria en pacientes con hiperpigmentación aún en zonas no expuestas al sol y sin causa aparente.
- Descartar la presencia de otras disfunciones hormonales y de haberlas, considerar el diagnóstico de síndrome autoinmune poliendocrino.
- Mantener una adecuada monitorización clínica de la terapia de sustitución para evitar efectos adversos del reemplazo en dosis suprafisiológicas o crisis addisonianas en casos de enfermedad aguda.

## Bibliografía

1. Lovas K, Husebye E. Addison's disease. *Lancet*. Junio 2005(9476);365:2058-2061.
2. Carey R. The changing clinical spectrum of adrenal insufficiency. *Ann Intern Med*. Diciembre 1997;127(12):1103-1105.
3. Falorni A, Laureti S, De Bellis A, Zanchetta R, Tiberti C, Arnaldi G, et al. Italian Addison Network Study: Update of diagnostic criteria for the etiological classification of primary adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. Abril 2004;89(4):1598-1604.
4. Dorin R, Qualls C, Crapo L. Diagnosis of adrenal insufficiency. *Ann Intern Med*. Agosto 2003;139(3):194-204.
5. Ten S, New M, Maclaren N. Addison's disease 2001. *J Clin Endocrinol Metab*. Julio 2001;86(7):2909-2922.
6. Eisenbarth G, Gottlieb P. Autoir <sup>47</sup> polyendocrine síndromes. *N Engl J Med*. Mayo 2004;350(20):2068-2079.
7. Lukert BP. Glucocorticoid replacement—How much is enough? *J Clin Endocrinol Metab*. Marzo 2006;91(3):793-794.
8. Pearce SH, Leech NJ. Toward precise forecasting of autoimmune endocrinopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. Febrero 2004;89(2):544-547.
9. Pearce JM. Thomas Addison (1793-1860). *J R Soc Med*. Junio 2004;97(6):297-300.
10. Graves L, Klein R, Walling A. Addisonian crisis precipitated by thyroxine therapy: a complication of type 2 autoimmune polyglandular syndrome. *Southern Medical Journal*. Agosto 2003;96(8):824-827.
11. Syeda RD, Mecci FN, Syed AA. Short ACTH stimulation test for adrenal reserves of cortisol, not adrenal function. *CMAJ*. Febrero 2005;172(4):451-452.
12. Barker JM, Ide A, Hostetler C, Yu L, Miao D, et al. Endocrine and immunogenetic testing in individuals with type 1 diabetes and 21-hydroxylase autoantibodies: addison's disease in a high-risk population. *J Clin Endocrinol Metab*. Enero 2005;90(1):128-134.
13. Betterle C, Lazzarotto F, Presotto F. Autoimmune polyglandular síndrome type 2: the tip of an iceberg? *Clin Exp Immunol*. Agosto 2004;137(2):225-233.
14. Grinspoon S, Biller B. Clinical Review 62 Laboratory assessment of adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, Octubre 1994;79(4):923-931.
15. Lamberts S, Bruinning H, De Jong F. Corticosteroid therapy in severe illness. *N Engl J Med*. Octubre 1997;337(18):1285-1292.
16. Oelkers W. Adrenal insufficiency. *N Engl J Med*. Octubre 1996;335(16):1206-1212.

## Fotos de los casos anteriores



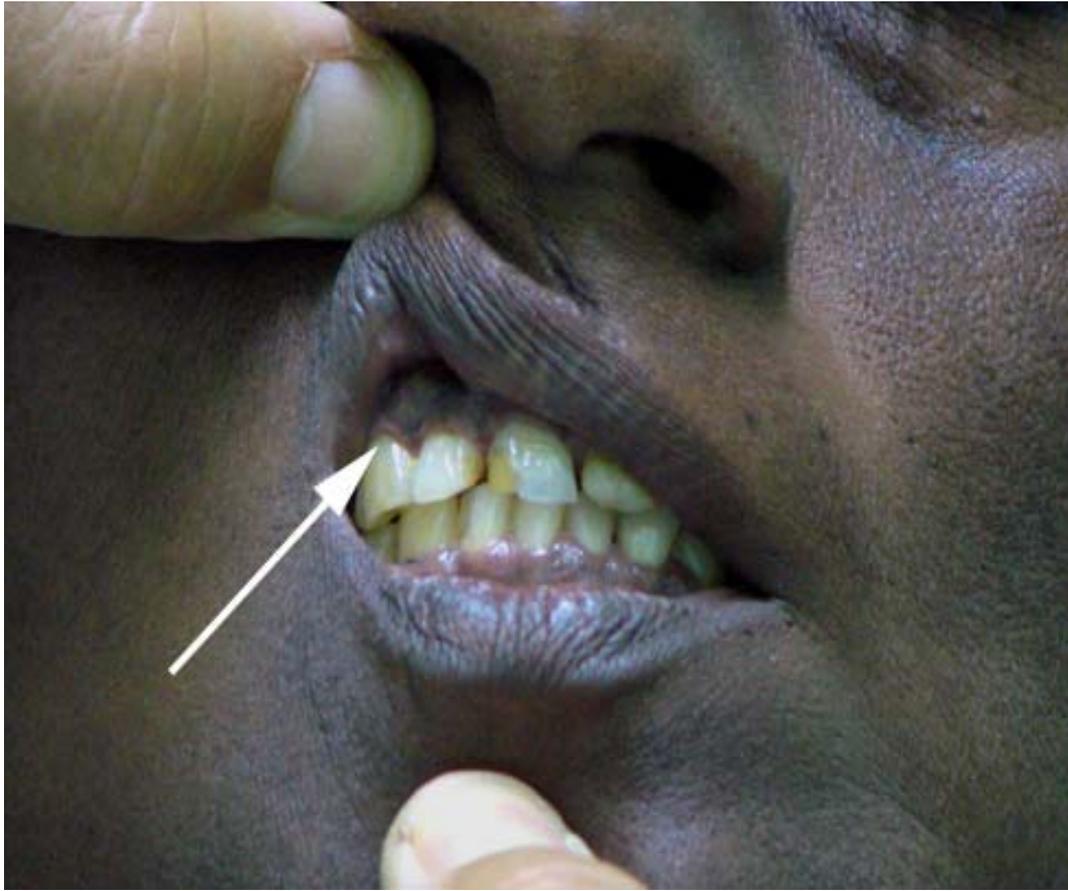
**Imagen 1.** Hiperpigmentación de la paciente del caso #2. La foto de la izquierda corresponde al 2003 y la foto a la derecha corresponde al internamiento en el 2006.



**Imagen 2.** Nótese la hiperpigmentación de la encía de la paciente del caso #2.



**Imagen 3.** Hiperpigmentación de la paciente del caso #3. La joven de la izquierda es la hija de la paciente y en estados normales, comparten una pigmentación cutánea similar. Obsérvese la evidente hiperpigmentación de la paciente a la derecha.



**Imagen 4.** Nótese la hiperpigmentación de encías de la paciente del caso #3.



**Imagen 5.** Paciente del caso #3. Nótese la diferencia en la pigmentación de la palma de la mano entre la hija (el centro) y la paciente (a los lados).

## **Correspondencia**

Dr. Chih Hao Chen Ku  
Fax: (506) 2310924  
Apartado postal: 1406-1200  
E-mail: [chenku@racsa.co.cr](mailto:chenku@racsa.co.cr)