

Enfermedad de Addison. Caso Clínico

Oseas Osteicochea (*)
Dany Díaz de Núñez (**)
José Tomás Núñez (***)

Resumen

La enfermedad de Addison es una entidad nosológica caracterizada por una deficiencia parcial de glucocorticoides ocasionalmente asociada a déficit de mineralcorticoides, consecuencia ésta derivada de una disfunción de las glándulas suprarrenales debida a destrucción autoinmune, infecciosa o metastásica, aunque también se describen otras causas menos importantes como la interferencia en su funcionamiento mediante diversas drogas. La sintomatología de la enfermedad es sumamente variada e inespecífica, requiriéndose en ocasiones de un alto grado de sospecha para plantear su investigación. Se presenta el caso de un hombre en la séptima década de su vida quien luego del diagnóstico correspondiente inició terapia de sustitución hormonal con Prednisona (Meticorten) obteniendo una mejoría dramática.

Palabras claves: *Enfermedad de Addison, glucocorticoides, mineralcorticoides, glándulas suprarrenales, Prednisona.*

Abstract

Addison's disease. A clinical case

Addison's disease is a nosological entity characterized by a partial deficit of glucocorticoid, at times coupled with an associated deficit of mineralcorticoid, being this situation a consequence of adrenal disfunction due to autoinmune, infectious or metastatic destruction, even though another causes not so important are also described, as an interference with its function due to several drugs, for instance. The clinical picture of this disease is extremely variable and unespecific, being required at times a high grade of suspicion to search for it. The case of a man in the seventh decade of life is presented, who after the corresponding diagnosis and hormonal supplementary therapy with Prednisone (Meticorten) obtained a dramatic improvement.

Key words: *Addison's disease, glucocorticoids, mineralcorticoids, supra-renal glands, Prednisone.*

Caso ilustrativo

Un hombre de 62 años de edad consultó al Servicio de Medicina Interna presentando síntomas dispépticos con evolución de varios años, que habían sido tratados irregularmente con dieta de protección gastroduodenal, antagonistas H₂ y antiácidos. Por otra parte el paciente refirió debilidad muscular generalizada importante que a veces ocasionaba caída al suelo con incapacidad para levantarse sin ayuda. Otros síntomas al interrogatorio funcional incluyeron impotencia sexual, mialgias generalizadas y pérdida de peso.

Entre sus antecedentes personales refirió haber sido intervenido por nefrolitiasis 30 años atrás. Además admitió ingesta alcohólica abundante muchos años atrás.

El examen físico mostró un paciente en regulares condiciones generales con cifras tensionales de 110/80 mmHg, sin modificaciones a la ortostasis; palidez de piel con hiperpigmentación de la misma a nivel de la frente, codos, parte inferior de la espalda, piernas y cicatrices; ausencia de vello axilar y pubiano escaso; hipotrofia testicular bilateral con volumen de 12 mm³.

(*) Adjunto del Servicio de Medicina Interna Hospital Rafael Calles Sierra. IVSS. Punto Fijo. Edo. Falcón.

(**) Médico Residente. Clínica Falcón. Punto Fijo. Edo. Falcón. Venezuela.

(***) Clínica de Medicina Ocupacional. Maravén. Edo. Falcón. Venezuela.

Los exámenes complementarios revelaron cifras de creatinina entre 1,4 y 1,5 mg/dl; los otros exámenes, incluyendo hemoglobina, hematocrito, recuento leucocitario, glicemia, úrea, ácido úrico, triglicéridos, fosfatasas alcalinas, transaminasas, ionograma sérico, tiempo de protombina y parcial de trombo-plastina, uroanálisis y coproanálisis, mostraron resultados normales. La serie gastroduodenal baritada mostró una imagen sugestiva de neoplasia antral ulcerada. El PPD mostró reacción de 18 mm. El ultrasonido abdominal mostró hígado de tamaño normal con parénquima dishomogéneo y múltiples imágenes nodulares. La endoscopia digestiva reveló sólo hernia hiatal y gastritis crónica. Con base en la clínica del paciente se solicitaron niveles de cortisol plasmático encontrando valores de 3,8 ug/dl (VN: 5-25 ug/dl). Una prueba de estimulación con ACTH no mostró la elevación esperada en los niveles de cortisol y una TAC de abdomen reveló disminución del tamaño de ambas suprarrenales.

Se concluyó como diagnóstico en el paciente: Cirrosis alcohólica e Insuficiencia Suprarrenal de etiología autoinmune Vs TBC en etapa tardía. Se inició tratamiento con Prednisona a la dosis de 5 mg por día con lo cual la sintomatología del paciente mejoró drásticamente.

Enfermedad de Addison. Definición

La enfermedad de Addison (Insuficiencia Suprarrenal Primaria) es un trastorno endocrino poco común que ocurre con una frecuencia de 39 casos por cada millón de personas, y se caracteriza por una deficiencia parcial de cortisol, ya sea aislada o en combinación con una deficiencia de aldosterona, lo cual condiciona una variedad de síntomas y signos, en su mayoría inespecíficos (Davenport et al. 1991).

Etiología

La etiología de la enfermedad es variada, pero en Estados Unidos, a la par con el desa-

rollo, la destrucción autoinmune de las suprarrenales ha reemplazado a la tuberculosis como la principal causa; sin embargo, en nuestros países en desarrollo la situación es diferente, con una preponderancia para la tuberculosis y otras enfermedades infecciosas, básicamente de tipo micótico. Aun cuando la enfermedad afecta por igual a ambos sexos, la adrenalitis autoinmune ocurre con mayor frecuencia en mujeres y personas de raza caucásica. Un breve repaso a las causas principales de la destrucción de ambas suprarrenales deberá incluir las infecciosas, la adrenalitis autoinmune y la enfermedad metastásica. Entre las primeras destaca la tuberculosis que, como se indica arriba, dominó en el pasado el espectro etiológico en Estados Unidos con una prevalencia de hasta un 70% en una revisión de 1930. Generalmente la adrenalitis tuberculosa se presenta con evidencia de afectación en otros órganos, particularmente en el sistema genitourinario y los pulmones. Las infecciones micóticas incluyen la Histoplasmosis y Coccidiomicosis o Blastomicosis. La afectación suprarrenal *H. capsulatum* es la más frecuente en su grupo y generalmente forma parte de la forma sistémica, a la vez que constituye la principal causa de muerte (Kannan 1988).

El diagnóstico preciso de una afectación suprarrenal tiene una triple importancia: Primero, el tratamiento con el agente antimicótico ketoconazol puede comprometer aún más una reserva adrenal ya comprometida; segundo, el tratamiento precoz de la afección puede restaurar la reserva adrenal; tercero, la enfermedad micótica puede semejar tomográficamente una lesión tumoral unilateral de modo que un diagnóstico apropiado puede evitar una cirugía innecesaria.

La segunda gran causa, primera en Estados Unidos y Europa, es la Adrenalitis Autoinmune debida a la presencia de anticuerpos circulantes dirigidos contra el tejido adrenocortical, los cuales en contraste con la tuberculosis y la enfermedad metastásica, respetan el tejido

muscular. Estos anticuerpos pueden ser detectados en el suero de los pacientes, mediante fluorescencia indirecta con un frecuencia de 70% (Redman et al. 1987).

La enfermedad metastásica como causa de insuficiencia adrenal está siendo planteada con creciente interés y se sospecha que hay un subregistro. Generalmente, al sucederse el caso el paciente muestra signos evidentes de la neoplasia en cuestión, aunque rara vez puede la afectación adrenal anteceder a las manifestaciones del tumor primario. Las neoplasias más comunmente implicadas son las del pulmón, mamas, melanoma maligno y linfoma de Hodgkin. Se recomienda en consecuencia el estudio de la función suprarrenal en pacientes con cáncer y adrenales agrandadas tomográficamente (Redman et al. 1987).

Otras causas menos comunes de la enfermedad incluyen la hemorragia adrenal (Síndrome de Waterhouse-Friderichsen), que puede depender de septicemia fulminante, terapia anticoagulante o traumatismo toraco-abdominal. Ciertos medicamentos entre los que destacan el Ketoconazol, la Rifampicina y el Etomidato tienen también importancia etiológica. El primero de ellos lo hace a través de la inhibición de las enzimas que dependen del citocromo p-450 y la 11 β -Hidroxilasa; además puede unirse al receptor de glucocorticoides y ejercer un efecto antagónico a nivel de órganos blancos. En relación a la Rifampicina se describe que acelera el metabolismo hepático del cortisol acentuando la inducción microsomal del órgano y ocurre dentro de las dos semanas de haber iniciado el tratamiento con el antibiótico en cuestión. El etomidato, utilizado como anestésico endovenoso puede también inhibir las enzimas dependientes del citocromo p-450 (Kannan, 1988).

Recientemente ha habido reportes de una incidencia aumentada de insuficiencia adrenal en pacientes con SIDA, probablemente secundaria a infección por citomegalovirus (Frederick et al. 1991).

Cuadro Clínico

La enfermedad de Addison tiene un curso insidioso, casi imperceptible, con síntomas inespecíficos y una presentación clínica variada. Los síntomas constitucionales incluyen malestar, lasitud, pérdida de energía, pérdida de peso y fatiga.

Los cambios pigmentarios incluyen hiperpigmentación de la piel y de la membrana mucosa con una afectación llamativa de codos, pliegues palmares y cicatrices antiguas. Estos cambios se deben a niveles aumentados de B-lipoproteínas circulantes.

Pueden estar presentes síntomas gastrointestinales, tales como calambres abdominales, anorexia y náuseas. Estos síntomas se intensifican durante las crisis que de hecho son precedidas por aquellos, además de diarrea y vómitos.

Se presenta hipotensión en 80 a 90% de los casos, y en casi todos los pacientes se ve hipotensión ortostática de moderada a severa, y algo menos del 10% de los pacientes experimentan síncope. La hipotensión ortostática es claramente un reflejo de deficiencia de mineralcorticoides.

Los síntomas músculoesqueléticos como debilidad y fatiga son casi universales en estos pacientes y probablemente se deban a pérdida de los andrógenos anabólicos. Con menos frecuencia pueden verse mialgias y contracturas de flexión.

Con frecuencia variable pueden verse síntomas psiquiátricos tales como depresión endógena que puede preceder a otras manifestaciones.

Igualmente pueden verse síntomas generales como disminución de la líbido en hombres y oligomenorrea en mujeres.

Diagnóstico de laboratorio

Ciertamente algunos datos de laboratorio, aunque inespecíficos, hacen aumentar las sos-

pechas en cuanto a la posibilidad de una insuficiencia suprarrenal, especialmente en el contexto clínico pertinente. Tenemos por una parte la presencia de hiponatremia e hiperkalemia, más comunmente aquella, debidas a la pérdida del efecto de la aldosterona sobre el riñón y la ausencia que ejercen los glucocorticoides sobre la bomba sodio-potasio. Por otra parte, la glucocorticoides hepática se encuentra también comprometida de manera que es común encontrar hipoglicemia la cual, cuando se consigue asociada con un cuadro de shock, debe dirigir las sospechas hacia una crisis addisoniana.

Una azoemia leve es también posible encontrar en esta entidad, debido a depresión de volumen y a una disminución de la fracción de filtración glomerular. Igualmente hay una disminución de la secreción de agua libre y de amonio e hidrogeniones condicionando una acidosis metabólica ligera. La hipercalcemia es un rasgo poco común y probablemente se deba a una reabsorción tubular proximal aumentada del ion; ocasionalmente se han visto crisis hipercalcémicas.

El método óptimo de diagnóstico para la insuficiencia suprarrenal es evaluar la respuesta de la corteza adrenal a un bolus de ACTH sintética por vía endovenosa, aun cuando un nivel basal de cortisol se encuentre dentro de los valores normales, ya que la capacidad de la corteza adrenal para responder bajo estimulación debe ser el parámetro para detectar una función comprometida. El "test rápido de ACTH" es una forma simple y segura de estudiar la función adrenal. En su forma más simple, el cortisol sérico se mide en condiciones basales y secuencialmente los 30, 60 y 90 minutos después de la administración intravenosa de 2,5 mg de ACTH sintética (Cosyntropin). Hay diversidad de criterios entre los investigadores en relación a la respuesta normal, pero el más exigente de ellos establece un valor que duplique los niveles basales o un incremento de a menos 10 ug/dl.

Si no se logra esto, se considera como probable la Insuficiencia Suprarrenal.

Después de ello se debe realizar la prueba confirmatoria llamada "Estimulación prolongada con ACTH" (o cortisol libre); luego se continúa la recolección urinaria por tres días adicionales durante los cuales se administran 500 ug de ACTH en 500 cc de solución salina normal. La personas normales muestran al menos una duplicación de los valores normales de esteroides urinarios durante el primer día de la estimulación con ACTH, pero cuando la enfermedad está presente hay una respuesta "plana" y por otra parte cuando la disfunción hipofisaria ocasiona una deficiencia de ACTH, la respuesta es escalonada con una triplicación de los niveles de esteroides urinarios hacia el tercer día de la prueba.

Subsecuentemente es importante establecer el diagnóstico etiológico de la enfermedad para lo cual es de incuestionable valor la Tomografía Axial Computarizada. La Adrenalitis Autoinmune se asocia con atrofia de las adrenales, mientras que enfermedades como la tuberculosis, infecciones micóticas, hemorragia bilateral, tumor primario o metastásico típicamente se asocian con agrandamiento adrenal. Sin embargo debe tenerse en cuenta que la tuberculosis de larga data puede también causar atrofia adrenal y calcificación. La TBC u otras causas deben definirse mediante biopsia percutánea con aguja fina.

Tratamiento

El tratamiento de la insuficiencia adrenal no debe posponerse, especialmente si el paciente es visto con una crisis addisoniana, en cuyo caso deberán usarse altas dosis de esteroides por vía endovenosa, además de hidratación vigorosa y aporte de sodio. El tratamiento de mantenimiento consiste en Acetato de Hidrocortisona en dosis de 25 mg en la mañana y 12,5 mg en la tarde, entre las 4 y 6 pm, o también Hemisuccinato de Hidrocortisona, 20 mg en la mañana y 10 mg en la

noche; puede, sin embargo, utilizarse otro corticosteroide en dosis equivalente. Este esquema simula el ritmo circadiano normal de la excreción de esteroides suprarrenales.

Generalmente no es necesario agregar mineralocorticoidea, pero si el paciente continúa con hipotensión ortostática debe agregarse Fludrocortisona (Florinef-Acetate), 0,005 a 0,1 mg con incrementos de 0,05 cada vez, hasta la corrección de la misma.

La Hidrocortisona debe aumentarse en periodos de estrés. Cuando el paciente sufre una enfermedad menor interrecurrente, la dosis debe duplicarse o triplicarse por un corto periodo de tiempo. Si el paciente presenta vómitos, deberá plantearse la administración endovenosa del medicamento. Una recomen-

dación saludable adicional es que el paciente lleve consigo una jeringa con 100 mg de hidrocortisona para autoinyección en el caso de encontrarse en situaciones donde no se disponga de facilidades de atención médica. Igualmente debe portar una identificación personal para facilitar una atención específica con instrucciones sobre cómo administrar hidrocortisona endovenosa en el caso de que el paciente sea encontrado inconsciente (Frederick, 1991; Gritzmaker, 1987).

Reconocimiento

Los autores expresan su reconocimiento a la señorita Glenda Medina L. por su gentil colaboración en la preparación de este manuscrito.

Bibliografía

- GRITZMAKER S. 1987. *Steroid-Dependent States and Adrenal Insufficiency*. Nurs Clin North Am, 22: 837-841.
- REDMAN B, PAZDUR R, ZINGAS A, LOREDO R. 1987. *Prospective Evaluation of Adrenal Insufficiency in Patients with Adrenal Metastasis*. Cancer, 60: 103-107.
- KANNAN CR. 1988. *Diseases of the Adrenal Cortex*. DM, 34: 627-638.
- DAVENPORT J, KELLERMAN CH, REIS D, HARRISON L. 1991. *Addison's Disease*. Am Fam Physician, 43: 1338-1342.
- FREDERICK R, BROWN C, RENUSCH J, TURNER L. 1991. *Addisonian Crisis: Emergency Presentation of Primary Adrenal Insufficiency*. Ann Emerg Med, 20: 802-806.

Hacemos referencia a MedULA

Ha aparecido entre nosotros el primer número de la revista *MedULA* de la Facultad de Medicina lo cual reviste gran interés y nos llena de beneplácito ya que a partir de ahora, docentes e investigadores de las diferentes áreas que conforman las ciencias de la salud, podrán dar a conocer en nuestra Universidad sus inquietudes, experiencia y realizaciones del quehacer científico en una publicación que nos pertenece.

En estos momentos cuando requerimos de una participación expresa y el máximo aporte a nivel de lo académico, como de los campos de investigación y la extensión,

Pedro E. Castro Peñalver

MedULA han venido a llenar un gran vacío, pero estamos conscientes de que una publicación como ésta no puede, desde su inicio, reunir todas las cualidades que exige una revista llamada a convertirse en el órgano divulgativo de la labor científica que cumplimos. Demandamos entonces de la participación de cada uno de los entes que conforman el pensamiento y la acción de una Universidad que debe responder al reto permanente del conocimiento.

Publicar los resultados del trabajo investigativo en medios de infor-

mación o divulgación de otras regiones del país, como son las revistas médicas, no niega el interés y la importancia que reviste comunicar esos mismos resultados en publicaciones nuestras. *MedULA* está llamada a convertirse en el vocero del pensar y sentir de los problemas ligados a la ciencia y por eso estamos en la obligación de brindarle todo el apoyo para alcanzar la proyección y vigencia deseables. El nivel de aceptación de esta revista que hoy reseñamos va a depender exclusivamente del calor universitario que hayamos de brindarle.

(Tomado del diario *Frontera* el 27-11-92)