

# Enfermedad de Addison. Informe de un caso

Inés Álvarez de Iturbe,\* Mariano Rivera Echegoyen,\*\* Ramiro Alejandro Luna Sánchez,\*\*\*  
Carlos Antillón Ferreira\*\*\*\*

## RESUMEN

La enfermedad de Addison es poco frecuente en la población pediátrica y se caracteriza por astenia, adinamia, hiperpigmentación, hipoglucemia con cetosis, hiponatremia e hiperkalemia. La destrucción autoinmunitaria de las glándulas suprarrenales es responsable de cerca del 80% de los casos de EA en adultos y en niños mayores de dos años. Presentamos el caso de un paciente masculino de 11 años de edad con un padecimiento de cinco meses de evolución caracterizado por astenia, hipodinamia, mareo y pérdida de peso de 3.5 kg; posteriormente presenta vómito y ataque al estado general con datos de deshidratación. A su ingreso se reporta una hiponatremia (107 mEq/L), hiperkalemia (5.7 mEq/L), hipocloremia (76 mEq/L), cortisol sérico en antes meridiano (am), 0.67 µg/dL (5-25 µg/dL) y hormona adrenocorticotropa (ACTH) de 1,165 pg/mL (9-57 pg/mL). Se integra el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal y se inicia manejo sustitutivo con hidrocortisona y fludrohidrocortisona. A las 48 horas de iniciado el manejo con glucocorticoide el paciente presenta mejoría clínica con corrección electrolítica. Es muy importante realizar una buena historia clínica, exploración física y pruebas de laboratorio para lograr una rápida y adecuada identificación del padecimiento. La asociación de astenia, adinamia, síntomas gastrointestinales e hipotensión así como el hallazgo de hiponatremia, con hiperkalemia e hipoglucemia y la hiperpigmentación deben hacernos pensar en insuficiencia suprarrenal primaria.

**Palabras clave:** Enfermedad de Addison, niños, insuficiencia suprarrenal primaria.

**Nivel de evidencia:** IV.

## Addison's disease. A case report

### ABSTRACT

Addison's disease is rare in the pediatric population and is characterized by general fatigue, weakness, hyperpigmentation, hypoglycemia with ketosis, hyponatremia and hyperkalemia. Autoimmune destruction of the suprarenal glands is responsible for about 80% of AD cases in adults, and in children over two years. We present the case of an 11 year old boy with a five month history of general fatigue, dizziness, weight loss of 3.5 kg; that progressed to poor general condition, vomiting and dehydration. On admission he presented hyponatremia (107 mEq/L), hyperkalemia (5.7 mEq/L), hypochloremia (76 mEq/L), and in morning serum cortisol 0.67 µg/dL (5-25 µg/dL) and ACTH of 1,165 pg/mL (9-57 pg/mL). Adrenal insufficiency was then diagnosed and started on hydrocortisone and fludrohydrocortisone, after 48 hours there was clinical improvement and increased serum sodium values with normal potassium levels. It's imperative to do a good medical history, physical examination and accurate laboratory tests for early diagnosis and successful treatment. The association of fatigue, weakness, gastrointestinal symptoms, hypotension, hyponatremia, hyperkalemia and hyperpigmentation, should make us think of primary adrenocortical insufficiency.

**Key words:** Addison's disease, children, primary adrenal insufficiency.

**Level of evidence:** IV.

\* Pediatra, miembro de la Sociedad Mexicana de Pediatría, AC.

\*\* Gastroenterólogo Pediatra, miembro de la Asociación Médica del Centro Médico ABC, AC.

\*\*\* Nefrólogo Pediatra, miembro del Instituto Mexicano de Investigaciones Nefrológicas.

\*\*\*\* Endocrinólogo Pediatra, miembro de la Sociedad Mexicana de Endocrinología Pediátrica.

Centro Médico ABC, Santa Fe.

Recibido para publicación: 30/08/12. Aceptado: 23/10/12.

Correspondencia: Inés Álvarez de Iturbe

Centro Médico ABC, Santa Fe, Consultorio IA. Av. Carlos Graef Fernández Núm.154, Col. Tlaxala, 05300. México, D.F. Tel/Fax: 1664-7201

E-mail: ines\_alvarez@ymail.com

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: <http://www.medigraphic.com/analesmedicos>

## INTRODUCCIÓN

Los efectos de la enfermedad de la cápsula suprarrenal fueron descritos por primera vez en 1855 por un estudio de un grupo de pacientes que presentaban hipotensión, melanodermia, náuseas y vómitos, y que en realidad correspondía con una etiología concreta de la enfermedad: la adrenalitis tuberculosa.<sup>1-4</sup> Desde entonces la insuficiencia suprarrenal ha sido estudiada para conocer más sobre su etiología.<sup>5</sup>

Una de las causas de insuficiencia suprarrenal adquirida, la enfermedad de Addison (EA), representa un proceso de evolución lento y progresivo, causado por la oferta insuficiente de hormonas corticoadrenales a las demandas habituales del organismo y tiene su origen en la destrucción inmunológica bilateral de la corteza suprarrenal;<sup>1,3,6,7</sup> otra causa puede ser la tuberculosis.<sup>1,3,4,8,9</sup> La EA es poco frecuente en la población pediátrica;<sup>4,7,8</sup> es común diagnosticarla entre la tercera y octava décadas de la vida y es más frecuente en mujeres;<sup>1-3,6</sup> su incidencia es de 5-6 casos por millón al año<sup>6</sup> y tiene una prevalencia de 90-140 por millón.<sup>2,3,6,7</sup>

Se presenta el caso de un paciente masculino con enfermedad de Addison y evolución de cinco meses, con cuadro clínico característico.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Se trata de un paciente masculino de 11 años de edad, originario de Tuxtla Gutiérrez, Chiapas, con antecedente familiar de una tía paterna portadora de fibrosis quística y madre con hipotiroidismo adquirido.

Inicia su padecimiento actual cinco meses previos a su ingreso con fatiga a medianos esfuerzos, posteriormente astenia e hipodinamia, así como mareo, el cual mejora en reposo relativo. Acude con el médico, quien le sugiere la posibilidad de disautonomías; se le indica dieta rica en sodio teniendo una mejoría parcial. Se agrega a la sintomatología, pérdida de peso de aproximadamente 3 a 4 kg en tres meses, náuseas, hipoxemia y mareos constantes. Dos semanas previas a su ingreso en nuestra institución es internado por vómito y ataque al estado general con datos de deshidratación; se le administraron soluciones intravenosas para su corrección, ceftriaxona (cinco dosis en total) y fue egresado ese mismo día. A los cinco días se presenta con el mismo cuadro, por lo que es trasladado a nuestra institución.

Exploración física: peso 28.2 kg (peso para edad menor a percentil 5), con una pérdida ponderal de 5 kg, talla 1.4 m (talla para edad menor a percentil

10), IMC 14.4 (menor a percentil 5), presión arterial 90/50 mm/Hg (en percentil 25), frecuencia cardiaca 78 latidos por minuto, frecuencia respiratoria 24 por minuto, temperatura 36 grados centígrados, con mareo a la movilización y cefalea intermitente holocraneana (5/10 opresiva). Palidez ++, hipoactivo, letárgico, hiperemia faríngea +, mucosa oral con regular estado de hidratación, tórax con leve hiperpigmentación en pezones, abdomen con dolor a la palpación en epigastrio, no visceromegalias. Exploración genital: Tanner testicular y púbico grado I, escroto con discreta hiperpigmentación. Fuerza muscular 3/5, tanto en extremidades superiores como en inferiores, proximal y distal.

Laboratorios: biometría hemática con hemoglobina 12.4 g/dL, hematocrito 35%, 5,000 leucocitos (segmentados 48%, linfocitos 39%, monocitos 8% y 5% de eosinófilos) y 214,000 plaquetas; glucemia 59mg/dL, creatinina 0.6 mg/dL, nitrógeno de urea 17 mg/dL, sodio 107 mEq/L, sodio urinario 107 mEq/L y potasio urinario 19 mEq/L, cortisol sérico en a.m. 0.67 µg/dL, ACTH 1,165 pg/mL y actividad de renina plasmática de 23 ng/mL/h (0.25-5.82 ng/mL/h). Durante la hospitalización realizamos estudios complementarios, entre los que destacan: perfil tiroideo: T3 0.8 ng/mL (0.8-2.0 ng/mL), T4 7.167 µg/dL (4.5-12.167 µg/dL), TSH 6.60 µUI/mL (0.7-6.4 µUI/mL); anticuerpos antiadrenales positivos (1:40) y prueba de tuberculina negativa.

Tratamiento: se realiza corrección del desequilibrio hidroelectrolítico con solución fisiológica 0.9% 20 mL/kg/dosis y posteriormente soluciones de base a 1,500mL/m<sup>2</sup>/día con 60 mEq/m<sup>2</sup>/día de aporte de sodio.

Al descartar pérdidas urinarias de sodio y cloro se sospecha insuficiencia suprarrenal por la hiponatremia, hiperkalemia, niveles de cortisol sérico en a.m. bajos y de ACTH elevados; iniciándose hidrocortisona a 150 mg/m<sup>2</sup>/día, fludrocortisona 0.1 mg por vía oral cada 24 horas y se aumenta aporte de sodio intravenoso a 150 mEq/m<sup>2</sup>/día.

A las 48 horas de iniciado el manejo con glucocorticoide presenta mejoría clínica y de sus cifras tensionales (98/67 mmHg, percentil 50), disminuyó la hiponatremia (123 mEq/L) ajustándose dosis de esteroide a 75 mg/m<sup>2</sup>/día y hemoglobina de 7.6 g/dL, por lo que se transfunde concentrado eritrocitario a 10 mL/kg/dosis en tres horas.

Al cuarto día de tratamiento intravenoso con esteroide a 45 mg/m<sup>2</sup>/día y aporte de sodio 76 mEq/m<sup>2</sup>/día, el paciente se encuentra clínicamente estable y se retiran soluciones endovenosas y se pasan medi-

Cuadro I. Valores de laboratorio del paciente antes y después del tratamiento.

Variable estudiada	Pretratamiento	Post tx 3 meses	Post tx 6 meses
Sodio (137-145 mEq/L)	107 mEq/L	141 mEq/L	135 mEq/L
Potasio (3.5-5.6 mEq/L)	5.7 mEq/L	4.1 mEq/L	4.5 mEq/L
Cortisol (5-25 µg/dL)	0.67 µg/dL	-	-
ACTH (9-57 pg/mL)	1,165 pg/mL	527 pg/mL	254 pg/mL

camentos a vía oral; prednisolona 30 mg/m<sup>2</sup>/día en base al cortisol y fludrocortisona 0.1 mg cada 12 horas para su alta a domicilio.

Acude a los 19 días refiriendo mejoría en su apetito, sin fatiga ni mareos con sodio 139 mEq/L, potasio 4.0 mEq/L, cloro 107 mEq/L, glucosa de 87 mg/dL. Se mantiene mismo manejo. Durante su seguimiento se reportan laboratorios de control en rangos de normalidad (*Cuadro I*).

Su evolución ha sido satisfactoria, manteniéndose asintomático, con reajuste de dosis de glucocorticoide durante dos eventos infecciosos de vías respiratorias.

## DISCUSIÓN

Paciente masculino de 11 años de edad. Presenta astenia, adinamia, mareo, hipotensión hiperpigmentación en pezones y genitales y síntomas gastrointestinales; con exámenes de laboratorio con hiponatremia, hiperkalemia, hipocloremia, niveles de cortisol sérico en a.m bajos y de ACTH elevados; este cuadro clínico sugirió enfermedad de Addison.

Nuestro paciente, cinco meses previos a su ingreso, fue valorado por un médico quien indicó dieta rica en sal sin sustento diagnóstico; posterior a este manejo, el paciente presentó dos cuadros gastrointestinales, manejados en forma sintomática; los padres, al no ver mejoría clínica, solicitaron el traslado a nuestra institución. A su ingreso se le realizó el abordaje diagnóstico con base en el cuadro clínico descrito al inicio, apoyado por los exámenes de laboratorio: hiponatremia, hiperkalemia, hipocloremia, niveles de cortisol sérico en a.m. bajos y ACTH elevados, con lo que se confirmó el diagnóstico de enfermedad de Addison y se inició tratamiento específico con hidrocortisona, fludrocortisona y aporte de sal; presentando el paciente mejoría clínica.

En una encuesta realizada se encontró que el 60% de los sujetos con enfermedad de Addison requieren de la valoración de más de dos médicos para llegar al diagnóstico, como sucedió en nuestro caso.<sup>5</sup>

La insuficiencia suprarrenal puede clasificarse como primaria, que corresponde a un daño directo a la glándula con incapacidad asociada para producir cortisol o secundaria, cuando la disfunción es de la hipófisis anterior con déficit de ACTH y en consecuencia una hipofunción de la corteza suprarrenal.<sup>3,4</sup>

La insuficiencia suprarrenal primaria puede ser causada por trastornos genéticos que no siempre se manifiestan en la lactancia y por patologías adquiridas como las enfermedades autoinmunitarias.<sup>1,3</sup> Otras causas de insuficiencia suprarrenal primaria son: alteraciones hereditarias, infección por meningococo, tuberculosis y hongos, hemorragia de las glándulas o por efecto adverso de fármacos como ketoconazol, rifampicina, fenitoína, fenobarbital y mitotane.<sup>1,3,4</sup>

La destrucción autoinmunitaria de las glándulas suprarrenales es responsable de cerca del 80% de los casos de EA en adultos<sup>3</sup> y en niños mayores de dos años es la primera causa.<sup>2</sup> En neonatos, la principal causa de insuficiencia suprarrenal es la hiperplasia suprarrenal congénita, con una incidencia de 1 en 15,000 hasta 18,000 nacidos vivos.<sup>2,3,10</sup> La presencia de anticuerpos antisuprarrenales sugiere una patogenia autoinmunitaria,<sup>1-10</sup> pero su ausencia nos obliga a descartar mutaciones genéticas para llegar a un diagnóstico etiológico para, en caso necesario, realizar consejería genética.<sup>10</sup>

Nosotros encontramos anticuerpos antiadrenales positivos (1:40), con prueba de tuberculina negativa, concluyendo en nuestro caso una etiología autoinmune. La EA puede presentarse aislada o como un síndrome poliglandular autoinmune.<sup>6,8</sup> Ante el antecedente materno y debido a que hasta en 50% de los casos existe asociación con alguna otra patología autoinmune como enfermedad tiroidea o diabetes mellitus tipo 1,<sup>6,9</sup> lo cual se descartó en nuestro paciente por el perfil tiroideo, el cual se reportó normal pero requerirá vigilancia.

La astenia y adinamia son términos muy difíciles de definir y que usualmente se usan en forma intercambiable. Se puede definir como falta de energía, letargo o debilidad muscular, que son importantes sólo cuando se prolongan. En estos casos debemos buscar etiología infecciosa, toxicológica, hematológica, endocrinológica, neurológica o cardiovascular.

El cuadro clínico prolongado en un paciente como el que se presenta, se entiende porque la corteza suprarrenal posee una reserva funcional tal, que la sintomatología no se inicia sino hasta que la pérdida es de un 90% o más del tejido adrenal,<sup>1</sup> siendo entonces incapaz de secretar la cantidad necesaria de gluco-

corticoides (cortisol), mineralocorticoides (aldosterona) y andrógenos.<sup>1,2,4</sup>

Las manifestaciones clínicas se explican por el déficit hormonal y dependen de la edad del paciente y de la etiología subyacente.<sup>1,2</sup> En este paciente el inicio fue gradual como sucede en los niños y no lactantes.<sup>2,3</sup> La hiperpigmentación es característica<sup>8</sup> en áreas no expuestas al sol y se localiza más frecuente en pliegues, codos, rodillas y mucosa oral,<sup>2-4</sup> aunque aquí fue sólo en pezones y escroto. En los exámenes de laboratorio se encontró hipoglucemia con cetosis, hiponatremia e hiperkalemia;<sup>2-5,7</sup> niveles de cortisol bajos, de ACTH elevados y de renina plasmática elevada<sup>1,3,4,7,8</sup> para confirmar el diagnóstico como se observó en este caso. La prueba diagnóstica definitiva de insuficiencia suprarrenal se hace mediante la determinación de niveles de cortisol antes y después de administración de ACTH; para tener una prueba positiva los niveles de cortisol basales son bajos y no aumentan tras la administración de ACTH;<sup>2-4</sup> esta prueba se realiza cuando no hay crisis adrenal en pacientes ambulatorios con sospecha diagnóstica, lo cual no es el caso de nuestro paciente. Las pruebas adicionales se enfocan a determinar la etiología.<sup>1,2</sup>

Las alteraciones del sodio reflejan generalmente desequilibrio del agua corporal total, o bien, exceso o déficit de sodio.<sup>11</sup> La hiponatremia debe ser diagnosticada y tratada de acuerdo a la enfermedad que presenta el paciente y no como un desequilibrio aislado.

El caso que nos ocupa presenta hiponatremia verdadera, es decir, se acompaña de hipoosmolaridad con función renal conservada (azoados normales). La etiología de dicha hiponatremia se debe a la retención de agua en mayor proporción que de sodio, la cual conducirá al aumento progresivo del agua corporal total. Dichos pacientes se encuentran clínicamente sin datos de retención hídrica en ningún nivel (euvolemia). Es así como la insuficiencia suprarrenal desempeña un papel multifactorial como causa de hiponatremia. Primero, la deficiencia de mineralocorticoides previene la reabsorción del sodio en el túbulo colector y se estimula la hormona antidiurética; en segundo lugar, el cortisol inhibe normalmente la liberación de la hormona antidiurética en el hipotálamo, pero ante la deficiencia de cortisol en el caso presentado, la retroalimentación negativa no es realizada, resultando en una liberación de hormona antidiurética no regulada.<sup>11</sup>

La presencia de hiponatremia severa en ausencia de deterioro neurológico sugiere un padecimiento crónico de origen no renal en la mayoría de los casos. Las pérdidas de sodio por el riñón, siendo este órgano

la causa primaria de la hiponatremia, puede presentarse en diversas enfermedades tubulares.<sup>12</sup> En este caso, la presencia de hiponatremia verdadera con volumen circulatorio efectivo disminuido sin cursar con hipovolemia ni hipervolemia, con función glomerular conservada y ante la ausencia de síntomas agudos de hiponatremia, con la fracción excretada de sodio normal, descartó afección de origen renal.

El tratamiento inicial dependerá del estado en el que se encuentre el paciente al diagnóstico, es necesario corregir la hiponatremia, hipoglucemia e hipotensión.<sup>3</sup> El tratamiento consiste en hidrocortisona, en un principio a dosis de estrés (50-75 mg/m<sup>2</sup>/día) y en cuanto las condiciones generales lo permiten, un glucocorticoide a dosis de mantenimiento (20-25 mg/día en base al cortisol, siendo posible utilizar hidrocortisona, prednisona, prednisolona y un mineralocorticoide, fludrohidrocortisona 0.05-0.2 mg/día), así como garantizar ingesta de sal por vía oral.<sup>1-3,5</sup> Si la hiperkalemia es grave puede requerir tratamiento con calcio intravenoso, resinas quelantes de potasio o soluciones de glucosa e insulina.<sup>4</sup>

Después de controladas las manifestaciones agudas, los pacientes requieren tratamiento sustitutivo de por vida para su déficit de cortisol y aldosterona.<sup>2,3</sup> Durante situaciones de estrés, como las infecciones o cirugías, la dosis de hidrocortisona debe aumentarse dos o tres veces, y en caso de cirugía mayor se aplica a dosis de insuficiencia suprarrenal aguda (100 mg/m<sup>2</sup>/día).<sup>3,5</sup>

Una vez diagnosticada y tratada adecuadamente la EA, los pacientes tienen una expectativa de vida normal, pero un estudio hecho en Noruega por Eriksen y colaboradores concluyó que si se diagnostica la EA antes de los 40 años existe aumento de mortalidad debido a crisis adrenales, infecciones y muertes súbitas (accidentes y suicidios) especialmente en hombres.<sup>6</sup> Por lo anterior se debe educar al paciente sobre su enfermedad y mejorar el conocimiento de los médicos sobre la EA.

## CONCLUSIONES

Un paciente que presenta en forma crónica síntomas generales, que está pigmentado y tiene astenia, hipodinamia y pérdida de peso, debe ser valorado en forma integral. En todo paciente que llegue al servicio de urgencias con mal estado general y que luzca tóxico, se deben solicitar estudios generales como son biometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos y urinarios, así como examen general de orina, si dentro de estos estudios encontramos hipogli-

cemia, alteración electrolítica, anemia, además de cuadro clínico crónico; es necesario descartar patología endocrina.

Cuando se sospecha alteración a nivel suprarrenal, se debe medir cortisol, actividad de renina plasmática, aldosterona y ACTH en sangre previo al inicio del tratamiento sustitutivo, siendo indispensable determinar la etiología de dicha insuficiencia, así como posibles patologías asociadas, por ejemplo, trastornos tiroideos.

Es inminente el manejo de dosis de estrés en caso de procesos infecciosos agregados, traumatismos o procedimientos quirúrgicos, así como educación en la enfermedad tanto con el paciente como sus familiares. El paciente debe contar con una identificación donde se especifique que padece de insuficiencia suprarrenal crónica, lo que permitirá un adecuado manejo en el caso de una situación de emergencia.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Candel FJ, Matesanz M, Candel I. Insuficiencia corticosuprarrenal primaria. *Enfermedad de Addison. Ann Med Interna.* 2001; 18: 492-498.
2. Ulate A, Jaramillo O. Enfermedad de Addison en una gemela de 19 meses. *Acta Pediatr Costarric.* 2009; 21: 47-51.
3. Shulman D, Palmert MR, Kemp SF. Lawson Wilkins Drugs and Therapeutics Committee. Adrenal Insufficiency: still a cause of morbidity and in childhood. *Pediatrics.* 2009; 119: 484-494.
4. August GP. Consultation with the specialist: treatment of Adrenocortical Insufficiency. *Pediatr Rev.* 1997; 18: 59-62.
5. Ten S, New M, Maclaren N. Clinical Review 130: Addison's disease 2001. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 2909-2920.
6. Erichsen M, Lovas K, Fougner K, Svartberg J, Hauge E, Bollerslev J et al. Normal overall mortality rate in Addison's disease, but young patients are at risk of premature death. *Eur J Endocrinol.* 2009; 160: 233-237.
7. Hsieh S, White P. Presentation of primary adrenal insufficiency in childhood. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96: 925-928.
8. Velasco R, Pavia C, Valls C, Pueyo MJ. Enfermedad de Addison en la infancia: Nuestra experiencia. *Act Ped Esp.* 1995; 53: 8-10.
9. Kasperlik A, Migdalska B, Czarnocka B, Drac J, Niegowska E, Czech W. Association of Addison's disease with autoimmune disorders-a long term observation of 180 patients. *Postgrad Med J.* 1991; 67: 984-987.
10. Perry R, Kecha O, Paquette J, Huot C, Van Vliet G, Deal C. Primary Adrenal insufficiency in children: twenty years of experience at the Sainte-Justine Hospital, Montreal. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 3243-3249.
11. Cogan MG. Sodium disturbances In: *Fluid and electrolytes physiology and pathophysiology.* San Francisco: Appleton and Lange; 1993: 115-25.
12. Stefan G. Kiessling. Trastornos del balance hídrico y del sodio. En: *Nefrología Pediátrica en cuidado intensivo.* Colombia: Distribuidora Editorial Médica; 2012: 14-17.