



Enfermedad de Addison. Un reto diagnóstico

Armando Rojo Enríquez,* Julia Méndez,† Alejandro Díaz Borjón§

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Addison es una entidad caracterizada por una deficiencia parcial de glucocorticoides asociada a déficit de mineralocorticoides, derivada de una disfunción de las glándulas suprarrenales debida a destrucción autoinmune, infecciosa o metastásica, aunque existen descritos otros mecanismos menos comunes. La sintomatología de la enfermedad es sumamente variada e inespecífica. La baja incidencia de la enfermedad de Addison (EA), su lenta progresión, la inespecificidad de muchos de los síntomas de presentación y en ocasiones la ausencia de desarrollo completo de la tríada típica clásica de hiperpigmentación, hipotensión e hiponatremia, hacen de esta enfermedad un auténtico reto diagnóstico, requiriéndose en ocasiones de un alto grado de sospecha para plantear su investigación.^{1,2} Se presenta el caso de una mujer de 41 años en el que tras varios días de clínica progresiva y varias visitas a distintos servicios médicos, se diagnostica finalmente como enfermedad de Addison complicada con una crisis suprarrenal un mes posterior al diagnóstico.

CASO CLÍNICO

Se trata de paciente femenino de 41 años de edad con antecedente de alergia a múltiples alérgenos y alimen-

tos. Inicia su padecimiento dos semanas previas a su ingreso con astenia, adinamia y malestar general, desencadenado posterior a la ingesta de mariscos, presentando dolor abdominal, náusea y vómito de contenido biliar, con la aparición de hiperpigmentación de cara y manos, de predominio en palmas y párpados, acompañado de fiebre, tratada con antiinflamatorios con mejoría parcial; acudió a hospital en Morelia requiriendo internamiento por malestar general y anemia sintomática con hemoglobina de 8 mg/dL. Durante su estancia se realizó transfusión, sin mejoría clínica. En los estudios se documentó lipasa aumentada y bicitopenia con trombocitosis de 522,000. Se valoró por hematología con sospecha de proceso linfoproliferativo realizándose biopsia de médula ósea, reportándose negativa. Con el objetivo de descartar enfermedad neoplásica, se realizó tomografía de tórax y abdomen, documentándose derrame pleural bilateral sin evidencia de tumoración. Dos días previos a su ingreso presentó dolor cólico en fosa iliaca derecha sin irradiaciones, intensidad 8/10, incapacitante, sin mejoría a la terapéutica empleada, por lo que la paciente decide su egreso de forma voluntaria del hospital de Morelia y se trasladó a este hospital para continuar su estudio. El día de su ingreso se agregó al cuadro previo disuria, dolor en región lumbar bilateral, diaforesis y disnea de reposo.

A la exploración física presión arterial 100/70 mmHg, frecuencia cardíaca 78 latidos por minuto, frecuencia respiratoria 18 respiraciones por minuto, temperatura 36.8 °C. Consciente, orientada, con presencia de hiperpigmentación en cara y pliegues cutáneos predominantemente en palmas; pupilas isocóricas y normorreflécticas, movimientos oculares conservados, mucosa oral con deshidratación moderada, faringe sin alteraciones, cuello sin ingurgitación yugular, tráquea central, móvil, tiroides sin crecimientos. Tórax con movimientos de amplexión y amplexación adecuados, regiones pulmonares con disminución en la entrada y salida de aire; no se integró síndrome pleuropulmonar, ruidos cardíacos rítmicos, sin soplos. Abdomen blando, no do-

* Residente de Medicina Interna.

† Inmunología y Alergología.

§ Medicina Interna y Reumatología.

Hospital Ángeles de las Lomas

Correspondencia:
Armando Rojo Enríquez.
roea90@hotmail.com

Aceptado: 15-04-2009.

loroso a la palpación, peristalsis presente sin datos de irritación peritoneal, sin visceromegalias. Extremidades con la presencia de hiperpigmentación en pliegues de flexión, llenado capilar inmediato, pulsos presentes, fuerza conservada, sin edema (Figura 1). Funciones mentales superiores conservadas. Exámenes de laboratorio en rangos normales. Se continuó la valoración de forma multidisciplinaria por parte del Servicio de Inmunología y Reumatología; se realizó resonancia magnética de cráneo por niveles elevados de prolactina sin hallazgo de adenoma hipofisario. Se reportó cortisol sérico de 1 mg/dL y ACTH de 845 pg/mL corroborando la sospecha inicial de enfermedad de Addison; se inició manejo con hidrocortisona 100 mg IV; se realizó tomografía abdominal con ventana a glándulas suprarrenales sin evidencia de patología estructural; finalmente posterior a la estabilización y mejoría de la paciente, egreso del hospital con terapia sustitutiva con prednisona 10 mg vía oral.

Un mes posterior al alta hospitalaria presentó cuadro de astenia, adinamia, náusea, sialorrea sin llegar al vómito, con cambios en el estado de ánimo tipo depresivo, acompañados de irritabilidad e insomnio; requiriendo internamiento en hospital del IMSS; inició manejo con hidrocortisona 100 mg IV y posterior traslado a este hospital. Durante su reingreso al hospital se encontró con ansiedad generalizada, taquicardia, taquipnea, sin dolor precordial; se realizó electrocardiograma con taquicardia sinusal, hemodinámicamente estable; se realizaron maniobras vagales con masaje carotídeo estabilizando la frecuencia cardiaca a 80 latidos por minuto y se inicia infusión de hidrocortisona 100 mg IV cada 8 horas. Se realizó nueva toma de estudios de laboratorio sobresaliendo un cortisol sérico de 2.37 mg/dL. Se inicia manejo de reemplazo con fludrocortisona 0.1 mg vía oral, presentando mejoría clínica significativa, tanto por su efecto mineralocorticoide como glucocorticoide; finalmente se decide su alta hospitalaria sin recurrencias, continuando con fludrocortisona como manejo de reemplazo hormonal.

DISCUSIÓN

La enfermedad de Addison es un proceso que se desarrolla de forma lenta y progresiva, causado por la destrucción bilateral de la corteza suprarrenal con el consiguiente déficit de producción hormonal (glucocorticoides, mineralocorticoides y andrógenos adrenales), dando lugar a un cuadro clínico inespecífico de debilidad, fatiga y pérdida de peso al que se añaden episodios críticos de riesgo vital ante situaciones de estrés.^{3,4} La reserva funcional de dicha glándula hace necesaria una destruc-

ción en torno al 90% de su tejido para que se manifieste la enfermedad, proceso que suele ser de desarrollo lento, como en el caso de las de origen autoinmune, por lo que muchos pacientes se enfrentan durante años a síntomas subclínicos. De forma menos frecuente dicha destrucción se produce de forma aguda en casos de hemorragia o trombosis adrenal, sepsis o síndrome antifosfolípido.^{5,6} Es una patología poco frecuente, generalmente subdiagnosticada, con una incidencia estimada, en torno a 0.4 a 0.8 casos por 100,000 y una prevalencia entre 4 y 14 casos/100,000, cifras que varían según distintos estudios.⁶ En países desarrollados entre 80-90% de los casos son autoinmunes, aisladas (40%, prevalencia en varones) o formando parte del síndrome poliglandular autoinmune (60%, prevalencia en mujeres).⁷ En este caso, el paciente desarrolló la enfermedad de forma gradual y enmascarado por el cuadro alérgico, asociado a alimentos, presentando como primer dato evidente la hiperpigmentación, el síntoma más específico de la insuficiencia adrenal primaria debido a la alta concentración de ACTH por falta de supresión de la retroalimentación por parte del cortisol, aunque su ausencia no excluye el diagnóstico; lo refiere progresivo en la última semana, con oscurecimiento difuso de la piel, pezones y predominio de pliegues de flexión. En los últimos 3 meses presentó astenia, adinamia, pérdida de peso y síntomas gastrointestinales, que son la forma más frecuente de presentación de la EA, por lo que recibió atención médica, sin establecerse el diagnóstico, hecho nada raro en este tipo de patología, permitiendo su evolución de forma aguda ante situaciones de estrés, desencadenando la crisis adisoniana que es la



Figura 1. Hiperpigmentación de las líneas palmares.

instauración rápida de hipotensión (que requiere en ocasiones soporte inotrópico, además de la reposición de volumen), taquicardia, fiebre, hipoglucemia y deterioro progresivo del estado mental, lo que precisa del aporte inmediato de las hormonas deficientes para evitar un desenlace fatal, siendo en este momento cuando se establece la sospecha diagnóstica de insuficiencia suprarrenal. El déficit de mineralocorticoides que se presenta produce deshidratación e hipovolemia con afectaciones hemodinámicas con hipotensión de gasto cardíaco alto, presión capilar pulmonar normal y resistencias sistémicas bajas. La patogénesis del choque puede incluir la combinación de tres mecanismos: deterioro del efecto directo de glucocorticoides sobre la musculatura vascular, que en condiciones normales produciría aumento de las resistencias sistémicas, pérdida del efecto permisivo sobre la síntesis y acción de las catecolaminas y disminución de los efectos de los glucocorticoides sobre los péptidos vasoactivos. Este déficit ocasiona además hiponatremia e hipercaliemia.^{7,8} Ante la sospecha clínica de enfermedad de Addison se debe obtener confirmación bioquímica del diagnóstico, mediante determinación de cortisol y ACTH séricas que mostrará una elevación característica de ACTH mayor de 50 pg/mL en respuesta a niveles de cortisol prácticamente imperceptibles, menores de 5 mg/dL, aunque en las formas iniciales la cifra puede ser normal. Los niveles de aldosterona están en límite bajo o por debajo del mismo con elevación de la actividad de renina plasmática por encima de lo normal.⁹ Como se corroboró con la paciente encontrando cifras de cortisol sérico de 1 mg/dL y ACTH de 845 pg/mL. El diagnóstico bioquímico de la EA es fundamental previo al inicio del tratamiento de reemplazo. Como parte del proceso diagnóstico se encuentran las pruebas inmunológicas, debido a que éste es el principal agente etiológico de la insuficiencia adrenal primaria. La prueba estándar para detectar anticuerpos frente a la corteza suprarrenal es la inmunofluorescencia indirecta; el inmunoanálisis demuestra la presencia de autoanticuerpos frente a las enzimas 17 α -hidroxilasa y 21 α -hidroxilasa, con una sensibilidad en torno al 70%, con una alta especificidad de la enfermedad.^{10,11} El tratamiento de sustitución debe incluir una combinación de corticosteroides y mineralocorticoides, aunque la hidrocortisona por sí sola puede ser adecuada en casos leves. La hidrocortisona es el fármaco de elección. La mayoría de los pacientes se mantienen con 15 a 25 mg vía oral divididos en dos tomas, dos tercios de la dosis total en la mañana y el tercio restante por la tarde o temprano por la noche. Por lo general, apropiada normaliza el recuento diferencial de leucocitos. Sin em-

bargo, muchos pacientes no obtienen el efecto conservador de sal suficiente y requieren fludrocortisona complementaria o sal adicional en la dieta. El acetato de fludrocortisona tiene efecto potente para la retención de sal. La dosis es de 0.05 a 0.3 mg vía oral todos los días o en días alternos. En presencia de hipotensión postural, hiponatremia o hipercaliemia se incrementa la dosis. Si existe edema, hipocaliemia o hipertensión se reduce la dosis.¹² La esperanza de vida en pacientes con enfermedad de Addison es normal si la insuficiencia suprarrenal se diagnostica y trata con las dosis de restitución adecuadas de corticosteroides y mineralocorticoides. Por otra parte se debe contemplar que las enfermedades alérgicas mediadas por IgE constituyen una de las patologías crónicas y recurrentes, estimándose que el 20% de la población mundial sufre alguna enfermedad mediada por IgE. En este caso, en particular, la alergia a los alimentos tiene un factor de predisposición y relación con las enfermedades autoinmunes, debido a desregulación inmunológica, situación que pasa desapercibida en la práctica clínica por desconocimiento de esta relación.¹³ Como se mencionó, la enfermedad de Addison es una enfermedad infrecuente por la destrucción o disfunción de la corteza suprarrenal, de instauración lenta caracterizada por deficiencia de cortisol, aldosterona y andrógenos suprarrenales, produciendo una hiperpigmentación que puede ser sutil como la que presentó la paciente, hasta muy oscura. La sintomatología de la enfermedad es sumamente variada e inespecífica, haciendo de la enfermedad un reto diagnóstico, por lo que se debe tener una alta sospecha clínica para incluirla como parte del diferencial.

REFERENCIAS

1. Brosnan CM, Gowin NFC. Addison's disease. *BMJ* 1996; 312: 1085-1087.
2. Baker S, Kenward D, White KG. Addison's disease: after 40 years much remains the same. *BMJ* 2001; 322: 494.
3. Arit W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2003; 361: 1881-1893.
4. Werbel SS, Patrick K. Acute adrenal insufficiency. *Endocrinol Metab Clinics North Am* 1993; 22: 303-328.
5. Oelkers W. Adrenal insufficiency. Current-concepts. *N Engl J Med* 1996; 335: 1206-1212.
6. Candel GFJ, Matesanz DM, Candel MI. Insuficiencia corticoadrenal primaria. Enfermedad de Addison. *An Med Interna (Madrid)* 2001; 18: 492-498.
7. Ten S, New M, Maclaren N. Clinical review 130: Addison's disease 2001. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2909-2922.
8. Keljo D, Squires R. Just in time. *N Engl J Med* 1996; 334: 46-48.

9. Laurenti S, Vecchi L, Santeusano F, Falorni A. Is the prevalence of Addison's disease underestimated? *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1762.
10. Baker JR. Autoimmune endocrine disease. *JAMA* 1997; 278: 1931-1937.
11. Martín Martorell P, Roep BO, Smit JW, Martorell PM. Autoimmunity in Addison's disease. *Neth J Med* 2002; 60: 269-275.
12. Alonso N et al. Evaluation of two replacement regimens in primary adrenal insufficiency patients. Effect on clinical symptoms, health related quality of life and biochemical parameters. *J Endocrinol Invest*. 2004; 27(5): 449-454.
13. Méndez J, Huerta J, Bellanti J y cols. *Alergia: enfermedad multisistémica, fundamentos básicos y clínicos*. México. Editorial Médica Panamericana, 2008.

www.medigraphic.com