



Enfermedad de Addison secundaria a tuberculosis suprarrenal. Un caso con hiperpigmentación cutánea, ungueal y de mucosas

María Teresa García Romero,* Roberto Arenas,** Rosa Himelda Arellano Bernal,*** Juan A Rull Rodrigo****

RESUMEN

Se comunica el caso de un paciente con hiperpigmentación mucocutánea a quien se diagnosticó insuficiencia suprarrenal por tuberculosis. El diagnóstico de insuficiencia suprarrenal primaria debe sospecharse y descartarse en todos los pacientes con hiperpigmentación cutánea difusa progresiva. En países como el nuestro deben estudiarse las causas autoinmunitarias e infecciosas, específicamente tuberculosis. Si la infección está activa debe tratarse con antifúngicos, además del reemplazo con hidrocortisona, fludrocortisona y dehidroepiandrosterona. Este caso ilustra la importancia del diagnóstico diferencial de hiperpigmentación mucocutánea.

Palabras clave: insuficiencia suprarrenal, enfermedad de Addison, hiperpigmentación mucocutánea, tuberculosis suprarrenal.

ABSTRACT

We present the case of a patient with mucocutaneous hyperpigmentation who was studied and diagnosed with primary adrenal insufficiency caused by tuberculosis. The diagnosis of primary adrenal insufficiency must be suspected and sought in every patient who presents with diffuse progressive cutaneous hyperpigmentation. In developing countries both an autoimmune and an infectious etiology must be sought, especially tuberculosis. An active infection must be treated with antituberculous drugs and hormonal replacement must be given with hydrocortisone, fludrocortisone and dehydroepiandrosterone. This case illustrates the importance of making a differential diagnosis in a patient with mucocutaneous hyperpigmentation.

Key words: adrenal insufficiency, Addison's disease, mucocutaneous hyperpigmentation, adrenal tuberculosis.

El hallazgo de hiperpigmentación cutánea difusa en un paciente puede tener múltiples causas y alertar acerca de una enfermedad sistémica como causa y correlacionarlo con la historia clínica. Aunque es un

padecimiento poco frecuente, debe sospecharse siempre enfermedad de Addison, aunque el hipertiroidismo o la esclerodermia pueden generar cambios similares. La insuficiencia suprarrenal primaria o enfermedad de Addison fue descrita por primera vez en 1855 por Thomas Addison como “debilidad y languidez generalizada, irritabilidad del estómago y un cambio peculiar en el color de la piel”.¹ En aquella época la causa más común era la infección por tuberculosis; sin embargo, actualmente las causas son muy variables.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de un paciente de 47 años de edad, soltero, originario y residente de Guerrero, que acudió al servicio de Dermatología del Hospital General Dr. Manuel Gea González debido a hiperpigmentación cutánea y de mucosas de varios años de evolución. Como antecedentes de importancia, el paciente refirió haber tenido crecimientos ganglionares en el cuello y las axilas, con drenaje al exterior de material caseoso en varias ocasiones durante su infancia, con alivio espontáneo. Negó haber tenido contactos cerca-

- * Residente de segundo año de Dermatología.
- ** Especialista en Dermatología y Micología. Médico adscrito al Departamento de Dermatología y Jefe de Micología.
- *** Especialista en Oncología. Médico adscrito al Departamento de Medicina Interna.
Hospital General Dr. Manuel Gea González.
- **** Especialista en Medicina interna y Endocrinología. Médico adscrito al Departamento de Endocrinología. Subdirector Médico del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Correspondencia: Dra. María Teresa García Romero. Hospital General Dr. Manuel Gea González. Calzada de Tlalpan 4800, colonia Sección XVI, México, DF, CP 14080. Correo electrónico: teregarro@gmail.com
Recibido: octubre, 2009. Aceptado: enero, 2010.

Este artículo debe citarse como: García-Romero MT, Arenas R, Arellano-Bernal RH y col. Enfermedad de Addison secundaria a tuberculosis suprarrenal. Un caso con hiperpigmentación cutánea, ungueal y de mucosas. Med Int Mex 2010;26(3):281-285.

www.nietoeditores.com.mx

nos con tuberculosis. A la exploración física se encontró una dermatosis con tendencia a la generalización que afectaba la cabeza, el tronco y las extremidades, constituida por hiperpigmentación color marrón oscuro, predominantemente en los pliegues de los párpados, el cuello, las axilas y las palmas. (Figuras 1-3) Se le encontraron cicatrices en la región cervical y axilar derecha. En el resto de la exploración física se encontraron manchas hiperpigmentadas color marrón en la mucosa oral, específicamente en las encías, en la lengua y el paladar, y melanoniquia en las uñas de las manos y los pies. (Figuras 1-3) Los signos vitales del paciente no mostraron alteraciones (TA 130/80 mmHg) ni datos de ortostatismo.



Figura 1. Melanoniquia e hiperpigmentación en las encías.



Figura 2. Hiperpigmentación en los pliegues.

Se realizó PPD y se encontró francamente positivo (eritema 1.5 cm x 1.5 cm con induración). Se pidieron exámenes de laboratorio que reportaron biometría hemática, química sanguínea y electrólitos séricos sin alteraciones, concentraciones de cortisol sérico de 3.4 mcg/dL (normal 8.7-22.4). Se pidió una radiografía de tórax que se encontró sin alteraciones y una TAC de abdomen en la que se evidenció aumento de tamaño, infiltración



Figura 3. Hiperpigmentación en la mucosa oral del paladar y la lengua.

granulomatosa y calcificación focal en ambas glándulas suprarrenales (Figura 4). La baciloscopía fue negativa. Con todo esto se integró, de manera práctica, el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal crónica secundaria a infección por tuberculosis y se inició tratamiento con esquema de antifímicos (rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol) además de prednisona 5 mg por la mañana y 2.5 mg por la noche, con consecuente normalización de los parámetros laboratoriales.



Figura 4. Glándulas suprarrenales calcificadas y aumentadas de tamaño.

DISCUSIÓN

Se estima una prevalencia de insuficiencia suprarrenal primaria crónica de 93-140 por millón y una incidencia de 4.7 a 6.2 por millón.¹ En los países del primer mundo la causa principal es la destrucción autoinmunitaria por autoanticuerpos contra las glándulas suprarrenales (en

44.4 a 91.2%);^{2,3} ya sea aislada o asociada con un síndrome poliglandular autoinmunitario (hasta en 47%) y otras alteraciones autoinmunitarias tiroideas, vitílico, anemia perniciosa o diabetes mellitus tipo 1.² En los países del tercer mundo, o en vías de desarrollo, la causa principal continúa siendo la infecciosa, específicamente por *M. tuberculosis*, en la India⁴ se reporta una prevalencia de 47% y de 34% en Sudáfrica.⁵ En México se han reportado casos; sin embargo, se carece de cifras epidemiológicas.⁶ La incidencia es variable según el lugar donde se reporte, desde 4.7 a 8.3 por millón en algunas series hasta 110 por millón. Una gran proporción de pacientes con enfermedad de Addison no llegan a tener un diagnóstico etiológico (hasta un tercio).³

La suprarrenal es la glándula más comúnmente afectada por la tuberculosis, también puede afectarse la hipófisis. Diferentes agentes pueden causar infección suprarrenal: micobacterias atípicas (complejo *Mycobacterium avium*), histoplasmosis, blastomicosis, paracoccidioidomicosis, coccidioidomicosis, criptococosis, y citomegalovirus que es una causa importante en pacientes con SIDA.⁷ El síndrome de Waterhouse-Friderichsen se refiere al infarto de las suprarrenales por hemorragia durante una infección bacteriana aguda, típicamente meningococcemia.

Los síntomas de la insuficiencia suprarrenal crónica o gradual son poco específicos, de manera insidiosa se presenta fatiga, debilidad, anorexia, náusea y vómito, pérdida de peso, dolor abdominal, diarrea, hipotensión, depresión y otras manifestaciones neuropsiquiátricas, como cambios en: estado de ánimo, motivación y conducta.^{1,5,8,9} Se han reportado casos de psicosis, como el síntoma inicial de una crisis suprarrenal.⁹ Puede haber también anemia leve, linfocitosis, eosinofilia e hipoglucemia (18%), hipercalcemia (21%), hiponatremia e hipercalemia en 90 y 65% de los pacientes, respectivamente.^{5,8} Se ha reportado el hallazgo asociado de osteopenia u osteoporosis (28%).⁵

Aun cuando la causa es tuberculosa, las manifestaciones pueden variar desde leves hasta un cuadro fulminante, según la duración y grado de disfunción.¹⁰

La hiperpigmentación cutánea ocurre en 86-94%,⁵ tal vez es el signo relativamente más específico.¹ Ésta es más pronunciada en áreas de la piel que tienen mayor fricción, como: pliegues palmares, nudillos, rodillas, cicatrices y mucosa oral.¹ La causa es la ACTH y MSH elevadas, secundarias a la activación compensatoria del eje hipotálamo-hipofisario. La contribución de la alfa-MSH (producida

centralmente, que por lo general circula a concentraciones extremadamente bajas) y la ACTH sérica es mínima en estados fisiológicos; sin embargo, cuando la producción es elevada por estrés en el organismo o de manera compensatoria como en la insuficiencia suprarrenal primaria, ésta juega un papel importante en la pigmentación.^{11,12} Otros hallazgos cutáneos son: melanoniquia en bandas longitudinales, disminución de vello axilar y púbico en mujeres y calcificación de los cartílagos auriculares en los hombres.¹³ La pigmentación racial hace el diagnóstico más difícil; sin embargo, generalmente el paciente reporta un aumento reciente y progresivo de la pigmentación. Todas estas manifestaciones no sobrevienen hasta que la función glandular se ha perdido en más de 90%.^{13,14}

El diagnóstico se confirma por concentraciones bajas de cortisol sérico o una prueba de estimulación con ACTH negativa. También pueden medirse 17-hidroxicorticoestroides urinarios y 17-cetoesteroides. Se integra la causa tuberculosa mediante demostración del bacilo indirecta o directamente con PPD positivo, biopsia, baciloscopía, cultivo y PCR.¹⁵ En este paciente en específico se consideró innecesario realizar más estudios ya que desde un punto de vista práctico el paciente padece tuberculosis que ha causado una pérdida de la función suprarrenal y requiere tratamiento.

En cuanto a los hallazgos radiográficos en las suprarrenales, en la TAC se encuentra aumento de tamaño bilateral en 91%, aunque también hay reportes de masas unilaterales,¹⁰ calcificación focal o difusa en 50%, que es directamente proporcional a la duración de la enfermedad.^{5,16} El aumento de tamaño corresponde a la fase subaguda; la calcificación indica etapas tardías.¹ En la resonancia magnética se describe la afección generalmente bilateral (89%) con crecimiento (97%) y ocasionalmente atrofia (3%). En T2 hay hipointensidad (62%) más que hiperintensidad, y al añadir contraste en 83% resalta un halo periférico.¹⁷

En ocasiones, el diagnóstico de tuberculosis suprarrenal se hace con biopsia de las glándulas bajo la sospecha de neoplasia primaria o metástasis a distancia, por los hallazgos radiográficos, especialmente en casos en que el crecimiento o la calcificación son unilaterales.¹⁸

Las características histopatológicas que se encuentran en la piel hiperpigmentada en esta enfermedad son un número normal de melanocitos, pero con actividad incrementada que resulta en melanización densa de las células

del estrato basal y espinoso, esto frecuentemente asociado con incontinencia de pigmento. Este patrón es completamente inespecífico y puede encontrarse en hipertiroidismo, desnutrición, hemocromatosis, argiria, arsenicismo, uso de amiodarona o minociclina y otros agentes psicotrópicos o quimioterapéuticos.¹⁹

Se habla de una prevalencia mayor a la reportada de insuficiencia suprarrenal y de infección por tuberculosis, y probablemente también de la insuficiencia suprarrenal por tuberculosis. En una serie retrospectiva de autopsias y adrenalectomías se encontró tuberculosis activa en 6.5% de todas las autopsias, que fue diagnosticada *postmortem* en 70%. Se encontró tuberculosis extrapulmonar en 30% de los pacientes, con afección suprarrenal en 6%, en 25% era el único órgano afectado.²⁰

El tratamiento debe ser con sustitución hormonal específica, además de tratamiento antifílmico. El reemplazo hormonal debe corregir la deficiencia de glucocorticoides y de mineralocorticoides. La hidrocortisona es la base del tratamiento, con dosis de 15 a 30 mg por día.¹ Para simular la secreción circadiana se toman 2/3 de la dosis por la mañana y 1/3 por la tarde. La administración de fludrocortisona para reemplazar el componente mineralocorticoide se hace con dosis de 0.05 a 0.2 mg por día, además de una ingestión suficiente de sodio en los alimentos. La dosis se valora con medición de la presión arterial y electrolitos séricos.^{1,21} El reemplazo con dehidroepiandrosterona (DHEA) se reporta cada vez más porque mejora la calidad de vida, la densidad mineral ósea y tal vez la supervivencia. Especialmente debe indicarse en mujeres fértiles.²¹ Durante períodos de estrés o enfermedad debe aumentarse la dosis de hidrocortisona al doble o hasta 150 mg diarios en caso necesario. La dosis de fludrocortisona debe incrementarse durante períodos de mucho calor, ejercicios extenuantes o durante cuadros de diarrea.¹⁴

El tratamiento de elección en todas las formas de tuberculosis consiste en una fase inicial de dos meses con isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol seguida de una fase de continuación de cuatro meses con isoniazida y rifampicina. Puede administrarse diario o intermitentemente (dos o tres veces por semana). Para prevenir la neuropatía por isoniazida se recomienda añadir al régimen piridoxina 10 a 25 mg diarios.¹⁴ La dosis de reemplazo de glucocorticoides debe doblarse durante el tiempo que el paciente esté en tratamiento con rifampicina, ya que ésta incrementa su metabolismo.¹

La función suprarrenal medida en términos de cortisol y aldosterona no se recupera con el tratamiento antifílmico, de hecho puede llegar a disminuir la secreción hormonal con el tiempo. Sin embargo, se requiere seguimiento prolongado con mediciones de hormonas suprarrenales para mantener adecuada sustitución y la mejor calidad de vida posible para el paciente.^{22,23} Con el tratamiento de sustitución puede haber cambios graduales en las alteraciones cutáneas.¹³

Aun con tratamiento de reemplazo adecuado, la calidad de vida es subóptima en los pacientes con insuficiencia suprarrenal según algunos autores, se reportan falta de energía, depresión y alteraciones en la libido.¹ La tasa de supervivencia en pacientes con enfermedad de Addison se desconoce, pero se ha reportado que aun con tratamiento de reemplazo tienen un riesgo de muerte mayor al doble comparados con la población general.^{1,24} La tasa de mortalidad elevada se atribuye a enfermedades cardiovasculares, neoplasias e infecciones, probablemente secundarias a dosis inadecuadas del tratamiento de reemplazo (insuficientes o excesivas).²⁴

CONCLUSIONES

La insuficiencia suprarrenal primaria debe sospecharse y descartarse en todos los pacientes con hiperpigmentación cutánea difusa progresiva. En países como el nuestro deben estudiarse las causas autoinmunitaria e infecciosa, específicamente tuberculosis. El tratamiento de reemplazo hormonal se recomienda con hidrocortisona, fludrocortisona y dehidroepiandrosterona. Si hay tuberculosis activa debe darse tratamiento antifílmico con cuatro fármacos durante dos meses y de mantenimiento con dos fármacos durante cuatro meses; debe doblarse la dosis de glucocorticoide mientras el paciente reciba rifampicina.

REFERENCIAS

1. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. Lancet 2003;361(9372):1881-1893.
2. Zelissen PM, Bast EJ, Croughs RJ. Associated autoimmunity in Addison's disease. J Autoimmun 1995;8(1):121-130.
3. García-Pascual L, Simó-Canonge R, Mesa-Manteca J y col. Enfermedad de Addison: un estudio clínico-epidemiológico de 45 casos. Rev Clin Esp 1990;187(2):49-52.
4. Agarwal G, Bhatia E, Pandey R, et al. Clinical profile and prognosis of Addison's disease in India. Natl Med J India 2001;14:23-25.

5. Soule S. Addison's disease in Africa: a teaching hospital experience. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50(1):115-120.
6. Sánchez-Laparade JR, Posadas-Romero C. Enfermedad de Addison: Estudio de 3 casos. *Dermatología Rev Mex* 1974;XVIII(2-3):116-123.
7. Alevritis EM, Sarubbi FA, Jordan RM, et al. Infectious causes of adrenal insufficiency. *South Med J* 2003;96(9):888-890.
8. Barnard C, Kanani R, Friedman JN. Her tongue tipped us off. *CMAJ* 2004;171(5):451.
9. Anglin RE, Rosebush PI, Mazurek MF. The neuropsychiatric profile of Addison's disease: revisiting a forgotten phenomenon. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2006;18(4):450-459.
10. Serter R, Koc G, Demirbas B. Acute adrenal crisis together with unilateral adrenal mass caused by isolated tuberculosis of adrenal gland. *Endocr Pract* 2003;9(2):157-161.
11. Grimes P, Nordlund JJ, Pandya AG, et al. Increasing our understanding of pigmentary disorders. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:S255-S261.
12. Gantz I, Fong TM. The melanocortin system. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;284:E468-E474.
13. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. McGraw-Hill, 2008.
14. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed. McGraw-Hill, 2004.
15. Lanzas-Prieto JM, Guate-Ortiz JL, González-Tuero J, et al. Adrenal tuberculosis. Diagnosis using PCR. *Arch Esp Urol* 1997;50(7):802-804.
16. Guo YK, Yang ZG, Li Y, et al. Addison's disease due to adrenal tuberculosis: contrast-enhanced Ct features and clinical duration correlation. *Eur J Radiol* 2007;62(1):126-131.
17. Zhang XC, Yang ZG, Li Y, et al. Addison's disease due to adrenal tuberculosis: MRI features. *Abdom Imaging* 2008;33(6):689-694.
18. Jedrzejowski M, Frzesiuk W, Pawlik-Pachucka E, et al. Adrenal tuberculosis as a cause of primary adrenal insufficiency-case report. *Pol Merkur Lekarski* 2005;19(110):193-195.
19. Barnhill RL, Crowson AN. *Textbook of Dermatopathology*. McGraw-Hill, 2004.
20. Lam KY, Lo CY. A critical examination of adrenal tuberculosis and a 28-year autopsy experience of active tuberculosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;54(5):633-639.
21. Hahner S, Allolio B. Management of adrenal insufficiency in different clinical settings. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6(14):2407-2417.
22. Stoffer SS. Addison's disease. How to improve patients' quality of life. *Postgrad Med* 1993;93(4):265-266.
23. Bhatia E, Jain SK, Gupta RK. Tuberculous Addison's disease: lack of normalization of adrenocortical function after antituberculous chemotherapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48(3):355-359.
24. Bergthorsdottir R, Leonsson-Zachrisson M, et al. Premature mortality in patients with Addison's disease: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(12):4849-4853.