

Enfermedad de Addison en paciente con diabetes mellitus tipo 1

MA. SOLEDAD ARCUCCI^a, PAULA MORALE^a, MA. JULIA LANGE^a, VICTORIA HÜCKSTÄDT^a

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Addison es la causa más frecuente de insuficiencia suprarrenal primaria. Resulta de la destrucción de la corteza adrenal generando deficiencia de cortisol, aldosterona y en las mujeres de andrógenos adrenales.¹ Fue descrita por primera vez en 1855 por Sir Thomas Addison en su publicación *"On the constitutional and local effects of disease of the suprarrenal capsules"* a partir del estudio de un grupo de pacientes que presentaban un cuadro clínico caracterizado por un síndrome constitucional con hipotensión, melanodermia, náuseas y vómitos. Su descripción hacía referencia a la insuficiencia suprarrenal secundaria a la infección tuberculosa, hoy causa infrecuente del síndrome de Addison; sin embargo, la descripción fue tan fidedigna como la que es posible encontrar hoy en día en los textos de medicina.²

En pediatría, la incidencia de la insuficiencia suprarrenal primaria es desconocida. En un estudio retrospectivo realizado en Canadá con 103 pacientes, se identificó la hiperplasia suprarrenal congénita como la causa más frecuente (73%), seguida por la etiología autoinmune que representa aproximadamente el 13% de los casos y es la causa más frecuente de Enfermedad de Addison en niñas entre 3 y 14 años.^{3,4} Otras etiologías menos frecuentes son los desórdenes peroxisomales (5%), la deficiencia de la enzima lipasa ácida lisosomal (3%), y la hipoplasia adrenal congénita (1%).³

La sintomatología recién aparece con la pérdida de un 90% o más del tejido adrenal. A partir de ahí comienza un cuadro clínico solapado, con interurrencias de "crisis adrenales"

que expresan la incapacidad de la glándula de satisfacer las necesidades periféricas ante situaciones de estrés.

El diagnóstico suele ser tardío o erróneo ya que sus síntomas son vagos e inespecíficos en etapas tempranas. De no ser diagnosticado a tiempo, puede presentarse con colapso cardiovascular agudo poniendo en riesgo la vida del paciente.²

La enfermedad de Addison puede estar enmarcada en los síndromes poliglandulares autoinmunes. Estos son diversos, siendo el tipo 2 el más frecuente y es el más variado en cuanto a sus manifestaciones clínicas. Se asocia con diabetes en un 20%, siendo el fenotipo más habitual la enfermedad de Addison asociada a diabetes tipo 1 o a tiroiditis crónica.⁵

El objetivo de presentar el siguiente caso clínico es revisar la Enfermedad de Addison, la importancia en su sospecha y detección temprana y su asociación con otras enfermedades de origen autoinmune, en este caso la diabetes mellitus tipo 1.

CASO CLÍNICO

Paciente de 14 años de sexo femenino con diagnóstico de diabetes tipo 1 (anteriormente llamada insulino dependiente) desde los 8 años en seguimiento en el Hospital de Mercedes con regular adherencia. En el año 2011, la paciente concurre al hospital de Niños, al Servicio de Nutrición y Diabetes en tres o cuatro ocasiones en las que recibe educación diabetológica y luego discontinúa su control. La paciente comienza en el último año con alta variabilidad en los controles de glucemia, presentando registros de hiper e hipoglucemia, estos últimos muchas veces sintomáticos, con convulsiones, vómitos, deshidratación e hipotensión y requerimiento de internación.

La niña refiere un progresivo decaimiento y astenia, con gran inestabilidad emocional,

a. Clínica Pediátrica. Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez"
soledadarcucci@gmail.com

que produjeron su aislamiento y alejamiento de la escuela. Se interpretó y trató como un desorden depresivo y resultó en la necesidad de escolarización domiciliar. La paciente se encuentra en un contexto de familia disfuncional, con una madre con diagnóstico de depresión grave, lo que facilitó la confusión diagnóstica de las conductas de aislamiento y retracción social y desescolarización de la niña.

Al año de comenzar con dichos síntomas concurre al Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez por cuadro de vómitos e intolerancia a la vía oral de 48 hs de evolución. En la guardia del hospital es valorada en mal estado general, interpretando el cuadro inicial como cetosis leve. Se realiza expansión a 20 ml/kg en una hora y se decide su internación.

Al ingreso se encuentra en regular estado general, adelgazada, con deshidratación del 7%, pálida, taquicárdica (FC 115), eupneica (FR 18), normotensa (TA 90/60). Examen respiratorio, cardiovascular y abdominal dentro de límites normales. Al examen físico se destaca la presencia de hiperpigmentación cutánea generalizada con mayor intensidad en rodillas, codos y cicatrices, labios, encías y áreas de lengua (*Figuras 1, 2 y 3*).

En cuanto al desarrollo pondoestatural, la paciente presenta bajo peso y baja talla para la edad. P: 29.700 kg (PC < 3, Z score -3, 08), TALLA 147 cm (PC < 3, Z score: -1, 58), IMC: 13 (PC < 3) (*Figuras 4 y 5*). En la anamnesis surge que el descenso de peso fue marcado en el último año, objetivado en curva de peso. Refiere haber presentado su menarca a los 13 años, habiéndose constatado una sola menstruación y al momento del ingreso presenta amenorrea de 7 meses de evolución.

Se realizan exámenes complementarios presentando hemograma normal, química: urea 64 mg/dl, creatinina 0,51 mg/dl, glucemia 292 mg/dl, estado ácido base: pH 7,36, PCO₂ 40 mmHg, HCO₃: 20 mmol/l, exceso de base -4,7 mmol/l, ionograma: Na 131 meq/l, K 4,2 meq/l, Cl 103 meq/l, PPD: negativa, dosaje de cortisol: 0,2 ug/dl (valores normales: 6-21 ug/dl), perfil tiroideo y gonadal normal, ACTH: 21 pg/ml (valores normales: 10-46 pg/ml). Este último dosaje, si bien es normal, se realizó con el tratamiento ya instaurado.

La sospecha clínica y los valores de laboratorio conducen al diagnóstico de insuficiencia suprarrenal, se realiza entonces dosaje

de anticuerpos antiadrenales que resultan positivos y se hace diagnóstico de enfermedad de Addison autoinmune asociado a diabetes tipo 1.

Por asociación de patologías autoinmunes se solicita perfil inmunológico, obteniendo an-

Figura 1

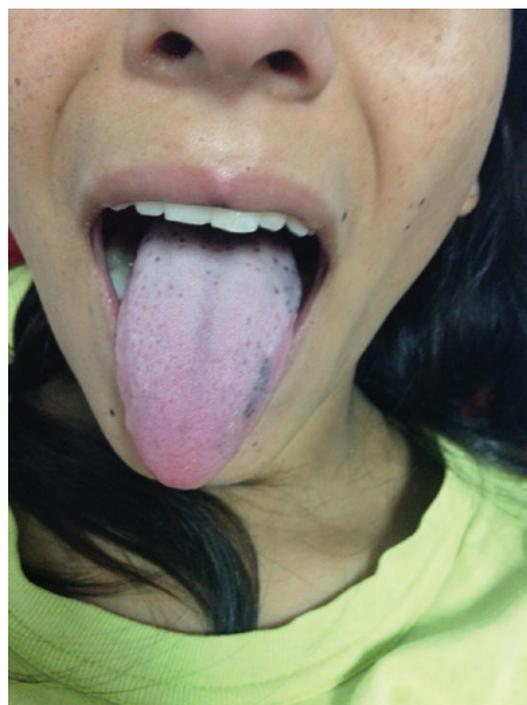


Figura 2



Figura 3

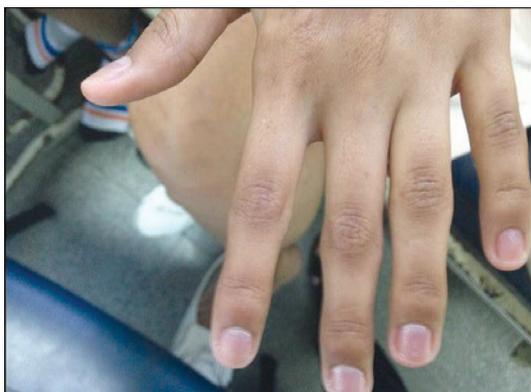


Figura 4

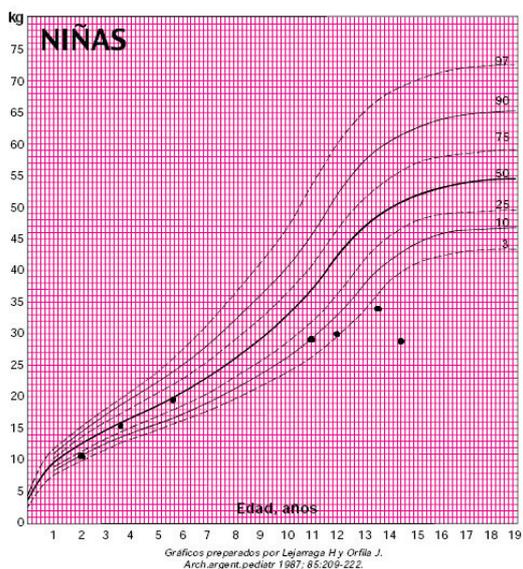
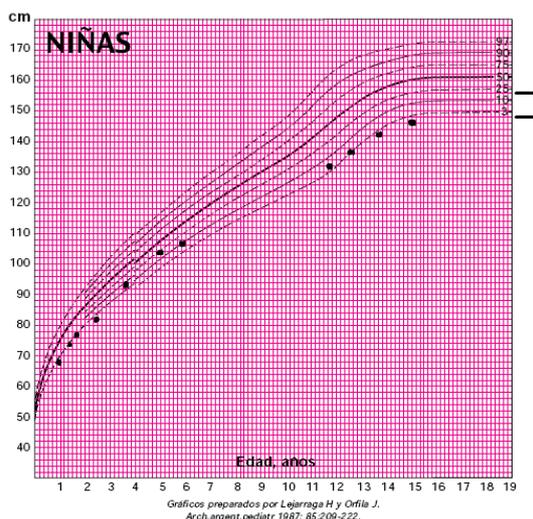


Figura 5



ticuerpos anti celiacía, anti ovario, anti LKM, anti mitocondriales, ASMA, APCA, ANCA P, ANCA C negativos; poblaciones linfocitarias e Inmunoglobulinas GAM normales.

Se indica inicialmente hidrocortisona a dosis de stress grave por insuficiencia suprarrenal y se desciende paulatinamente. Actualmente recibe hidrocortisona en dosis sustitutivas e Insulina glargina y corriente para control de su diabetes.

A lo largo de su internación, con la titulación y con el tratamiento glucocorticoideo se valora mejoría significativa de la hiperpigmentación y aumento de peso, mejoría en control de glucemias sin nuevos episodios de hipoglucemias sintomáticas.

La paciente es dada de alta al mes de internación. Continúa con control ambulatorio por servicio de clínica, nutrición y endocrinología. Presenta mejoría de la sintomatología y en su desenvolvimiento social con mayor energía para realizar actividades.

DISCUSIÓN

Se presenta una paciente con diagnóstico de diabetes tipo 1, la cual consulta con signo-sintomatología compatible con mal control metabólico de su enfermedad de base a expensas de gran variabilidad glucémica con numerosas hipoglucemias.

A medida que se realiza la anamnesis y el examen físico detallado, surgen datos que no se corresponden únicamente con descompensación diabética, como el hallazgo de hiperpigmentación cutánea generalizada, el antecedente de cuadros de vómitos y deshidratación, decaimiento en el último año y el aumento de hipoglucemias sintomáticas e inexplicables. Esta sintomatología obliga a pensar en otras patologías asociadas a la diabetes mellitus tipo I.

Teniendo en cuenta la fuerte asociación con otras enfermedades autoinmunes, y la presentación compatible con insuficiencia suprarrenal, se realiza interconsulta con el servicio de endocrinología, se solicita dosaje cortisol y anticuerpos antiadrenales y se instaaura tratamiento específico para enfermedad de Addison.

La enfermedad de Addison se define como un desequilibrio entre la síntesis y la liberación de hormonas adrenocorticales, producida por la destrucción bilateral de la corteza suprarrenal.³

La causa autoinmune, que es la que presenta esta paciente es, como se mencionó anteriormente, la más frecuente de Enfermedad de Addison en niñas entre 3 y 14 años. Más del 50% de los pacientes con adrenalitis autoinmunes presentan anticuerpos contra la corteza suprarrenal, cuya presencia tiene relevancia diagnóstica ya que permiten la detección temprana y disminuyen la morbilidad.¹ Estos aparecen al comienzo de la enfermedad, antes que la deficiencia hormonal y descienden hasta desaparecer con su evolución.^{1,4}

Su clínica es secundaria al déficit hormonal. El déficit de glucocorticoides produce como síntomas cardinales hipoglucemia, astenia y fatigabilidad debida a la disminución de gluconeogénesis, hiporexia, náuseas sin vómitos y dolores abdominales. La hiperpigmentación es el signo más específico de insuficiencia suprarrenal primaria y se debe a que por cada molécula de ACTH que se escinde de su precursor hipofisario, la pro-opiomelanocortina, se produce otra molécula de b-lipotropina, que contiene una secuencia melanocito estimulante. Puede haber diarrea, pero también son frecuentes la hipomotilidad y el estreñimiento. También pueden observarse síntomas psiquiátricos como la irritabilidad, inquietud, insomnio y trastornos depresivos.

En cuanto al déficit de mineralcorticoides, la pérdida de sodio y agua por el hipoaldosteronismo crea una situación de hipovolemia caracterizada por hipotensión arterial. Aparece hipotensión ortostática, síncope, taquicardia, palpitaciones, vértigo y avidez por la sal, pérdida de peso, anorexia, deshidratación y alteraciones hidroelectrolíticas como la hiponatremia, hipercalemia, acidosis metabólica leve.^{2,4}

En esta paciente las manifestaciones clínicas eran debidas predominantemente al déficit de glucocorticoides, lo que coincide con la clínica del Síndrome de Addison en sus etapas iniciales.

La historia natural de la Enfermedad de Addison sigue un patrón típico, en etapas, que se puede correlacionar con su clínica. La primera, la fase de la enfermedad potencial, donde el paciente tiene la susceptibilidad genética y/ o los anticuerpos; la segunda, la fase latente de la enfermedad donde aumenta la actividad de la renina plasmática con niveles normales de cortisol y ACTH y finalmente, la fase clínica con niveles disminuídos de estas

dos hormonas. Estos parámetros mencionados sirven para la evaluación endócrina de la función adrenal.¹

El diagnóstico se divide en tres etapas. En la primera es necesaria la confirmación de insuficiencia suprarrenal al demostrar la secreción inadecuada de cortisol. Para ello se debe medir el cortisol sérico y ACTH matinal (8 am). Si el cortisol sérico es bajo, se demuestra la insuficiencia adrenal. En el paso siguiente es necesario determinar si la insuficiencia es primaria o secundaria/ terciaria y evaluación de la secreción mineralcorticoidea. Finalmente, una vez hecho el diagnóstico de insuficiencia primaria, se debe evaluar la causa, para ello se solicitan anticuerpos antiadrenales. El resultado positivo obliga a buscar asociación a síndromes poliglandulares autoinmunes y por lo tanto se deben solicitar anticuerpos contra páncreas, tiroides y paratiroides. En el caso de un resultado negativo se deben buscar otras causas de destrucción de la glándula, como pueden ser una tuberculosis o adrenoleucodistrofia.⁵⁻⁷

La diabetes tipo 1 se caracteriza por la presencia de insulinitis y autoanticuerpos contra las células beta del páncreas. En varios de estos pacientes el ataque autoinmune no se limita a estas células sino que se expande a un síndrome poliglandular autoinmune. Se ha visto que el 15-30% sufre tiroiditis autoinmune, 5-10% gastritis autoinmune y/ o anemia perniciosa, 4-9% enfermedad celíaca, 2-10% vitíligo y 0,5% enfermedad de Addison.¹

La aparición de alteraciones de tipo inmunitario asociadas en un mismo paciente debe hacer pensar en el diagnóstico de síndromes poliglandulares autoinmunes, especialmente si a las alteraciones funcionales de dos o más glándulas se asocian otros trastornos autoinmunes no endocrinos, siendo los cutáneos los más comunes.

Es importante mencionar que una de cada siete personas con diabetes tipo 1 sufre síndrome poliglandular autoinmune tipo II; un porcentaje suficientemente alto como para justificar la búsqueda.⁸

Los síndromes poliglandulares autoinmunes son diversos, siendo el tipo II (PAS II) el más frecuente y es el más variado en cuanto a sus manifestaciones clínicas. Suele presentarse desde la infancia hasta la adultez. Es de herencia poligénica, el genotipo HLA-DQ2, HLA-DQ8, HLA-DRB1*0404 le confieren ma-

yor riesgo. No cursa con inmunodeficiencias, a diferencia de los otros síndromes. El PAS II se asocia con diabetes en un 20% y el fenotipo más habitual es el de la enfermedad. Presenta según su descripción diabetes mellitus, insuficiencia suprarrenal y tiroiditis. Para su diagnóstico son precisas la coexistencia de disfunción corticoadrenal con diabetes o con hipertiroidismo. La presencia de anticuerpos positivos antimicrosomales o antitiroglobulina no predicen la futura aparición de enfermedad tiroidea, que suele presentarse en forma de tiroiditis de Hashimoto. Son menos frecuentes que en el tipo I las asociaciones dermatológicas como vitiligo o alopecia.⁸

En cuanto al tratamiento de la enfermedad de Addison, se deben suplementar las hormonas faltantes. La droga de elección es la hidrocortisona ya que, debido a su corta duración de acción y baja potencia, es más fácil titular a la dosis óptima. En cambio, la prednisona o prednisolona tienen mayor potencia y mayor vida media y por lo tanto son más difíciles de titular, pero se pueden dar cada 12 horas. En el caso de que el paciente presenta clínica compatible con déficit de mineralcorticoides es necesario agregar además tratamiento sustitutivo, generalmente con fludrocortisona.

Se debe tener en cuenta que los pacientes con sospecha de enfermedad de Addison e hipotiroidismo deben ser evaluados y tratados para insuficiencia suprarrenal previos al reemplazo de hormonas tiroideas para evitar crisis adisonianas ya que las hormonas tiroideas aumentan el metabolismo hepático de hormonas corticoesteroides.¹

Ante situaciones de stress moderados o graves se requiere ajuste de la dosis de hidrocortisona. Finalmente, como cuadro agudo grave, ante un paciente con Crisis adrenal se debe actuar rápidamente realizando los estudios de laboratorio correspondientes, reponiendo volumen y administrando una dosis rápida de hidrocortisona.³

CONCLUSIÓN

La insuficiencia suprarrenal es un cuadro relativamente raro en niños y adolescentes. Sus síntomas son inespecíficos y eso dificulta el diagnóstico temprano pero, si no es reconocida a tiempo, puede generar a largo plazo consecuencias deletéreas en los niños e incluso aumentar la mortalidad ante la aparición de crisis adrenales. Es importante entonces un alto índice de sospecha en pacientes con enfermedades autoinmunes de base y con signo-sintomatología inespecífica, con episodios de hipoglucemias difíciles de explicar, frecuentes episodios de náuseas y decaimiento; para poder realizar un diagnóstico precoz para iniciar el tratamiento sustitutivo oportuno.

Agradecimientos

- Unidad 5, Clínica Pediátrica del Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez".
- Servicio de Nutrición y Diabetes, Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez".
- Servicio de Endocrinología, Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez".

Bibliografía

1. A. Van den Driessche, V. Eenkhoorn, L. Van Gaal, C. De Block. Type I diabetes and autoimmune polyglandular syndrome: a clinical review. *J Med* 2009; 67:11.
2. Candel González FJ; Matesanz David M, Candel Monserrate I. Insuficiencia corticosuprarrenal primaria. Enfermedad de Addison. *Anales de Med Inter* 2001; 18:9. ISSN 0212-7199.
3. Donohoue. Causes and clinical manifestations, pathogenesis, Diagnosis and treatment of adrenal insufficiency in children. *Up to date*, 2015.
4. Shulman DI, Palmert MR, Kemp SF, et al. Adrenal Insufficiency: Still a cause of morbidity and death in childhood. *Pediatrics* 2007. Págs.119-e494.
5. Forest MG. Hipofunción suprarrenal. *Tratado de endocrinología pediátrica*, 1997.
6. Eisenbarth GS, Peter A, et al. Autoimmune Polyendocrine Syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350:2068-2079 May 13, 2004 DOI: 10.1056/NEJMra030158.
7. Neelam Vashi, Roopal Kundu. Approach to the patient with hyperpigmentation disorders. *Up to date*. 2015.
8. Prieto Checa I, Martínez Machuca S, García Espinosa V. Síndromes poliglandulares autoinmunes: Diagnóstico y seguimiento en Atención Primaria. *Medifam* 2001; 11:10 [citado 2015-05-11], pp. 73-81. ISSN 1131-5768.