

Enfermedad de Addison secundaria a tuberculosis

M. Repiso Moreno^a, R. Daroca Pérez^b, M.J. Elizondo Pernaut^c y F. Jiménez Bermejo^b

^aMédico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Servicio de Medicina Interna.

^bServicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario San Millán– San Pedro. Logroño.

^cDUE Hospital de Navarra. Pamplona.

INTRODUCCIÓN

En el año 1855 Thomas Addison describió el funcionalismo de las glándulas suprarrenales y describió 10 casos de pacientes con la enfermedad que hoy lleva su nombre. El pronóstico de esta enfermedad era ominoso hasta que en 1945 se inició la terapia sustitutiva esteroidea.

La enfermedad de Addison es una insuficiencia suprarrenal producida por destrucción de la corteza adrenal. Las principales etiologías son la adrenalitis autoinmune y la tuberculosis.

La tuberculosis adrenal ha ido disminuyendo su incidencia como consecuencia de una mejor prevención y tratamiento de la enfermedad. La adrenalitis es consecuencia de la diseminación por vía hematogena de una infección tuberculosa activa en cualquier lugar del organismo.

CASO CLÍNICO

Se trata de un hombre de 71 años sin antecedentes patológicos que acude para estudio por presentar desde hace 4 meses anorexia, astenia, pérdida de peso con apatía y cuadro depresivo. En el último mes refiere también dolor en hemiabdomen inferior y vómitos.

En la exploración física se encuentra consciente, bradipsíquico, con hiperpigmentación cutánea difusa y presión arterial de 90/60 mmHg.

La auscultación cardiopulmonar y el abdomen son normales, sin apreciarse focalidad neurológica, siendo el resto de la exploración física anodina.

El hemograma es normal, la velocidad de sedimentación globular (VSG) es de 99/107 mm en la primera y segunda hora respectivamente y en la bioquímica destaca una creatinina de 1,9 mg/dl, Na 131 mE/l y K 5,2 mE/l.

La radiografía de tórax y la ecografía abdominal no muestran hallazgos patológicos, pero en la tomografía axial computarizada (TAC) abdominal se aprecia un aumento de tamaño de la glándula suprarrenal izquierda de

3 × 1cm con desestructuración de la misma y captación periférica de contraste, sin calcificaciones.

El cortisol basal es 4,9 µg/dl (normal >3 mcg/dl) y la prueba de estimulación rápida con hormona adrenocorticotrópica (ACTH) muestra valores de cortisol de 4,1 y de 4,6 µg/dl a los 30 y 60 minutos respectivamente (normal > 19 mcg/dl en cualquiera de las extracciones). La ACTH es de 837 pg/ml (normal 9-52 pg/ml).

Los valores de anticuerpos antinucleares, T4, hormona estimulante del tiroides (TSH) y anticuerpos antitiroideos son normales; los anticuerpos antiadrenales y la serología del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) son negativos. La prueba de tuberculina es negativa, al igual que la tinción de auramina en orina. La tinción de auramina en esputo es negativa, pero en el cultivo de Lowenstein se observa crecimiento de *Mycobacterium tuberculosis*.

Con el diagnóstico de enfermedad de Addison de origen tuberculoso se pauta tratamiento sustitutivo con hidrocortisona a dosis de 30 mg/día y tuberculostáticos con buena respuesta clínica y analítica.

DISCUSIÓN

La insuficiencia suprarrenal primaria o enfermedad de Addison es un proceso caracterizado por un déficit en la producción de glucocorticoides, mineralocorticoides y andrógenos por la corteza suprarrenal.

Su prevalencia es de 40-60 casos por millón, aunque algunas series llegan a publicar cifras de 100 casos por millón^{1,2}.

Su causa más frecuente es la adrenalitis autoinmune, desplazando a la tuberculosis adrenal que ha sido tradicionalmente el principal agente etiológico, pero que en la actualidad representa menos del 20% de los casos. La adrenalitis autoinmune puede aparecer de forma aislada o asociada a otras enfermedades dando lugar al síndrome poliglandular autoinmune³.

Las escasas series publicadas en nuestro medio muestran una incidencia de la etiología de origen tuberculoso del 24,4%, que es explicable por la mayor incidencia de tuberculosis en nuestro país. Otras causas menos frecuentes son las metástasis suprarrenales, fármacos (rifampicina, fenobarbital, ketoconazol), infecciones (VIH, sifilis, cito-

Correspondencia:
M. Repiso Moreno.
Avda. Eulza n.º 77, 1.º D.
31010 Barañáin (Navarra)

Recibido el 21-11-2001; aceptado para su publicación 20-11-2002.

megalovirus, hongos) enfermedades infiltrativas (amiloidosis, sarcoidosis, hemocromatosis) y procesos vasculares (hemorragia adrenal, trombosis, sepsis)⁴.

Es más frecuente en mujeres que en hombres, aunque en el caso de la etiología tuberculosa predomina en éstos (2,6/1). La mayor parte de los casos se diagnostican entre la tercera y quinta décadas, los de origen tuberculoso entre los 30-35 años y los de origen autoinmune entre los 50-55⁵.

Los tumores más frecuentemente asociados a enfermedad de Addison son las metástasis de los linfomas y los carcinomas de pulmón, tiroides, vejiga, mama y riñón. Se calcula que en un 27% de enfermos con cáncer en diferentes localizaciones se detectan metástasis suprarrenales⁶. Un dato llamativo es que el número de pacientes neoplásicos con metástasis suprarrenales bilaterales es mayor que el de casos diagnosticados de enfermedad de Addison de origen tumoral, lo cual podría explicarse porque muchos de los síntomas de insuficiencia suprarrenal son atribuidos al propio tumor o al tratamiento quimioterápico⁷.

Para que se produzcan manifestaciones clínicas es necesaria una destrucción de, al menos, un 90% de la corteza adrenal y la forma de presentación varía dependiendo de la rapidez de esa destrucción, ya que si es gradual como en la adrenalitis autoinmune puede cursar con síntomas de insuficiencia suprarrenal crónica, pero si es rápida puede cursar como una crisis addisoniana.

Los síntomas más frecuentes son astenia, anorexia y pérdida de peso, por lo que debido a su inespecificidad es importante pensar en esta enfermedad ante un paciente con un síndrome general. La hipotensión se da en el 88% de los pacientes y va acompañada de síntomas de ortostatismo. Otros síntomas menos frecuentes son: náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea o estreñimiento, apetencia por la sal, apatía, depresión, mialgias, etc.⁸.

En mujeres puede haber pérdida de vello axilar y pubiano como consecuencia del descenso de andrógenos adrenales.



Figura 1. Tomografía axial computarizada abdominal y donde se muestra glándula suprarrenal izquierda aumentada de tamaño.

La hiperpigmentación cutánea es un síntoma precoz y muy característico, que aparece en más del 90% de los casos, predominando en las zonas expuestas. Se debe al aumento en la producción de ACTH y es un dato útil para el diagnóstico diferencial entre la enfermedad de Addison y la insuficiencia suprarrenal secundaria de origen hipotalámico-hipofisario en la que no aparece al haber un déficit de ACTH.

En los casos de origen autoinmune puede haber enfermedades asociadas como tiroiditis, vitíligo, etc.

Los hallazgos de laboratorio más típicos son: hiponatremia: hipertotasemia, acidosis metabólica, hipoglucemia, anemia normocítica, linfocitosis y eosinofilia en el 8%-10% de los pacientes. En el 10%-20% de los casos se asocia a una hipercalcemia^{9,10}.

El diagnóstico de la insuficiencia suprarrenal tiene dos fases, la primera de ellas requiere demostrar el déficit de cortisol y la segunda establecer su causa.

La determinación del cortisol basal en plasma nos permite iniciar el estudio; la presencia de niveles inferiores a 3 mcg/dl sugieren insuficiencia suprarrenal y por encima de 19 mcg/dl la excluyen, salvo en situaciones de estrés intenso, siendo los valores intermedios poco concluyentes. No obstante siempre hay que realizar pruebas que permitan valorar la reserva adrenocortical, ya que hay casos en que los niveles de cortisol pueden estar en límites normales en la insuficiencia suprarrenal parcial. La prueba inicial de mayor utilidad es la de estimulación rápida con ACTH. Se administran 250 mcg de 1-24 ACTH intravenosos en bolo y se mide el cortisol plasmático basal y a los 30 y 60 minutos. Un valor menor de 19 mcg/dl confirma el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal y cifras mayores de 19 mcg/dl lo excluyen, aunque no se puede descartar una insuficiencia suprarrenal secundaria, ya que el 95% de los pacientes con alteración en la secreción de ACTH tienen una respuesta disminuida en la prueba de estimulación con ACTH, pero en el 5% de los casos la respuesta puede ser normal. Por ello en los casos dudosos y para el diagnóstico de la insuficiencia suprarrenal secundaria hay que hacer pruebas que permitan evaluar la reserva hipofisaria de ACTH como los test de hipoglucemia insulínica o la de metopirona.

La prueba de ACTH con dosis bajas (0,5-1 mcg/1,73 m²) es más sensible para el diagnóstico de la insuficiencia suprarrenal secundaria leve en pacientes en tratamiento con corticoides inhalados¹¹.

Para el estudio de la causa la concentración de ACTH es un dato fundamental. En la insuficiencia suprarrenal primaria la ACTH se encuentra elevada (valores mayores de 50 pg/ml y por lo general mayores de 200 pg/ml), mientras que en la secundaria o terciaria son normales o bajos (menor de 30 pg/ml). No obstante, hay que tener en cuenta que la secreción de ACTH es episódica, por lo que sus valores hay que interpretarlos con precaución.

Las pruebas de metopirona, hipoglucemia insulínica y estímulo prolongado con ACTH son también útiles para establecer el origen suprarrenal o hipofisario. La prueba de factor estimulador de corticotropina (CRF) nos

permite distinguir entre causas hipotalámicas o hipofisarias^{1,9,12}.

Tras establecer un diagnóstico funcional hay que plantearse la etiología del proceso.

Los anticuerpos antiadrenales son marcadores de la adrenalitis autoinmune. Son muy sensibles, pero su especificidad es prácticamente del 100%, de manera que su hallazgo prácticamente descarta otras causas de enfermedad de Addison¹³.

Las pruebas de imagen más utilizadas son la TAC abdominal en la insuficiencia primaria y la resonancia magnética nuclear (RMN) hipofisaria en la secundaria.

En la enfermedad de Addison autoinmune es característica la reducción del tamaño de las suprarrenales, mientras que en los casos de origen tuberculoso o neoplásico suele apreciarse un aumento del tamaño glandular, con calcificaciones y conservación de la estructura en la tuberculosis y desestructuración en las metástasis. En el caso de la enfermedad tuberculosa, en los dos primeros años es característico el aumento bilateral del tamaño de las glándulas (initialmente suele afectar a una y posteriormente a la contralateral) y pasado ese tiempo las glándulas se atrofian y aparecen calcificaciones¹⁴ (fig. 1).

El siguiente paso ante la presencia de unas suprarrenales aumentadas de tamaño es la obtención de material mediante punción o biopsia, aunque esta prueba puede evitarse en el caso de que se demuestre una infección tuberculosa activa de otra localización o en un contexto neoplásico.

Tras establecer el diagnóstico habrá que valorar la presencia de trastornos autoinmunes asociados en el caso de la adrenalitis autoinmune o el resto del eje hipotalámico-hipofisario en la insuficiencia suprarrenal secundaria o terciaria.

El tratamiento clásico de la enfermedad de Addison es la sustitución de los glucocorticoides con hidrocortisona a dosis de 20-30 mg/día dividida en dos dosis, una por la mañana y la otra a media tarde¹⁵. También se pueden utilizar otros corticoides como la prednisona, metilprednisolona o dexametasona. Hay autores que sugieren que estas dosis son excesivas y que se podría conseguir un control adecuado con dosis menores de corticoides¹⁶. En las situaciones de estrés, cirugía, infecciones, etc. hay que duplicar la dosis.

En aquellos casos en los que aparezca hipotensión, hiponatremia o hiperpotasemia puede ser necesario el aporte de mineralocorticoides en forma de fludrocortisona a dosis de 0,05-0,1 mg/día.

El control se hace evaluando los síntomas físicos (astenia, apetito, etc.), precisando una dosis de glucocorticoides que permita el bienestar del paciente, mejore la hiperpigmentación y evite los síntomas cushingoides. En general se trata de administrar la menor dosis que permita obtener controlar la sintomatología del paciente para evitar efectos secundarios del tratamiento como la osteoporosis¹⁷. Aunque no es preciso determinarla de rutina, en general un valor de ACTH menor de 20 pg/ml indica sobre-dosificación.

La monitorización del tratamiento con mineralocorticoides se hace comprobando los niveles de potasio y la presión arterial en decúbito y bipedestación. La determinación de la actividad de renina plasmática es útil para el seguimiento, aunque su uso no está del todo estandarizado y si está elevada indica que la dosis es insuficiente.

En los casos de insuficiencia suprarrenal secundaria no es preciso el aporte de mineralocorticoides.

Además del tratamiento hormonal, en algunos casos es necesaria una terapia específica, como en el caso de la tuberculosis, aunque hay muy pocos casos descritos en la literatura en los que se ha recuperado la función de la suprarrenal tras el tratamiento tuberculostático.

El pronóstico de la enfermedad es bueno desde la introducción de la terapia corticoidea y la supervivencia está más determinada por el proceso causal que por la propia insuficiencia suprarrenal.

Por su especial gravedad merece un comentario la crisis adrenal aguda, que aparece en enfermos con enfermedad de Addison crónica sometidos a situaciones agudas de estrés como infecciones, deshidratación, vómitos, diarreas, etc. Se presenta clínicamente en forma de hipotensión intensa o shock, deshidratación, náuseas y vómitos, hipoglucemia, dolor abdominal, etc.

Su tratamiento requiere la reposición hidroelectrolítica y la hidrocortisona a dosis de 100 mg intravenosos en bolos seguidos de 100 mg/ 6 horas durante las primeras 24 horas, con reducción progresiva de dosis en los tres días siguientes hasta pasar a tratamiento oral¹⁸.

La prevención de las crisis addisonianas se consigue duplicando la dosis de corticoide oral ante situaciones de estrés.

BIBLIOGRAFÍA

1. González-Albarrán O, García Robles R. Insuficiencia suprarrenal primaria. Medicine 2000;8(22):1141-7.
2. García Pascual L, Simó R, Mesa J, Obiols G, Segura A, González J. Enfermedad de Addison: estudio clínicoepidemiológico de 45 casos. Rev Clin Esp 1990;187:49-52.
3. Betterle C, Greggio NA, Volpatto M. Autoimmune polyglandular syndrome type 1. J Clin Endocrinol Metab 1998;83(4):1049-55.
4. Caron P, Chabannier MH, Cambus JP, Fortenford F, Otal P, Suc JM. Definitive adrenal insufficiency due to bilateral adrenal hemorrhage and primary antiphospholipid syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1998;83(5):1437-9.
5. Soriguer Escofet JI. Eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. En: Manual de pruebas diagnósticas en Endocrinología. 1.^a ed. Madrid: Díaz de Santos, 1994; p. 41-57.
6. Salmerón de Diego J. Tumores suprarrenales clínicamente asintomáticos (incidentalomas suprarrenales). Endocrinología y Nutrición 2001;48(2):39-46.
7. Muñoz A, Oñate J, Mañé M, Rubio I, Fernández R, Barceló JR, et al. Crisis addisoniana como primera manifestación de insuficiencia suprarrenal en paciente diagnosticado de carcinoma de pulmón. An Med Interna (Madrid) 2001;18(1):35-7.
8. Vilardell-Latorre E. Enfermedades de las glándulas suprarrenales. En: Farreras-Rozman, editor. Medicina Interna. 13.^a ed. Barcelona: Mosby Doyma libros, 1995; p. 2116-43.
9. Rodríguez A, Cánovas G, Díaz I. Enfermedades de las glándulas suprarrenales. En: Acedo MS, Barrios A, Díaz R, Orche S, Sanz RM, editores. Manual de diagnóstico y terapéutica médica. 4.^a ed. Madrid: MSD, 1998; p. 641-51.

10. Candel FJ, Matesanz M, Candel I. Insuficiencia corticosuprarrenal primaria. Enfermedad de Addisson. An Med Interna (Madrid) 2001;18:492-8.
11. Broide J, Soferman R, Kivity S, Golander A, Dickstein G, Spirer Z, et al. Low dose adrenocorticotropin test reveals impaired adrenal function in patients taking inhaled corticosteroids. J Clin Endocrinol Metab 1995;80:1243-6.
12. Cánovas B, Beato P, Valero MA, Botella JI. Patología suprarrenal. En: Botella JI, Valero MA, Beato P, Cánovas B, Arredondo M, editores. Manual de diagnóstico y terapéutica en Endocrinología básica. Madrid: Novo Nordisk, 2000; p. 45-73.
13. Halperin I. Diagnóstico de la enfermedad de Addison. Clínica, radiología, análisis y biopsia. ¿Todos para uno o uno para todos? Med Clin (Barc) 1993;101:132-5.
14. Hidalgo C, Reche I, León L, Piédrola G. Actualización en enfermedad de Addison. Semergen 1999;25(10):891-6.
15. Sanmartí A, Lucas A. ¿Hasta dónde normalizamos la función hormonal con los tratamientos sustitutivos? En: XIV Curso de Endocrinología para Post-graduados. Madrid: Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición, 2000; p. 81-5.
16. Peacy SR, Guo CY, Robinson AM, Prize A, Giles MA, Estall R, et al. Glucocorticoid replacement therapy: are patients over treated and does it matter? Clin Endocrinol 1997;46:255-61.
17. Oelkers W. Adrenal insufficiency. N Engl J Med 1996;335:1206-11.
18. García D. Insuficiencia suprarrenal aguda. En: García Gil D, editor. Manual de Urgencias. Cádiz: 2000 p. 479-82.