

# Insuficiencia suprarrenal primaria de etiología autoinmune. Dos casos clínicos

ALEJANDRO MARTÍNEZ A.<sup>1</sup>, MACARENA LIZAMA C.<sup>2</sup>,  
MARÍA LORETO REYES G.<sup>1</sup>, ANDREINA CATTANI O.<sup>1</sup>

1. Unidad de Endocrinología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

2. Servicio de Pediatría, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

## ABSTRACT

### Autoimmune Primary Adrenal Failure. 2 Cases report

**Background:** Primary adrenal failure (PAF) can be congenital or acquired. Clinical manifestations are not specific and require a high index of suspicion. **Objective:** Report 2 cases of PAF in children and review the literature. **Case-reports:** 2 children 9 and 6 years-old with asthenia, fatigue, anorexia, abdominal pain, weigh loss, vomits, salt craving, weakness and increase skin and mucosal pigmentation. Both cases had glucocorticoids and mineralocorticoids deficiency, with positive anti-adrenal antibodies that confirmed an autoimmune etiology. **Conclusions:** PAF is uncommon in children; however, it is a potentially fatal disease when unrecognized and untreated.

(**Key words:** adrenal failure, Addison disease, autoimmunity, Adrenoleukodystrophy).

Rev Chil Pediatr 2007; 78 (3): 292-300

## RESUMEN

**Introducción:** La insuficiencia suprarrenal primaria (ISRP) es producida por diversas etiologías, congénitas o adquiridas. Su sintomatología es poco específica, exigiendo un alto índice de sospecha. **Objetivo:** Presentación de dos casos clínicos y revisión de ISRP. **Casos Clínicos:** Dos niños de 9 y 6 años, ambos con astenia y adinamia, dolor abdominal, baja de peso y vómitos, con avidez por la sal, con mal estado general, lipotimia, hiperpigmentación de piel y mucosas. Se confirmó el diagnóstico de ISRP con compromiso en la secreción de cortisol, y mineralocorticoides. Ambos tuvieron anticuerpos antiadrenales positivos. **Conclusiones:** La ISRP es poco frecuente en pediatría, sin embargo, es potencialmente de riesgo vital, de manera que reconocer precozmente sus síntomas permitirá realizar un diagnóstico y tratamiento oportuno.

(**Palabras clave:** Insuficiencia suprarrenal, enfermedad de Addison, autoinmunidad, adrenoleucodistrofia).

Rev Chil Pediatr 2007; 78 (3): 292-300

Trabajo recibido el 28 de diciembre de 2006, devuelto para corregir el 31 de enero de 2006, segunda versión el 13 de marzo de 2007, aceptado para publicación el 30 de abril de 2007.

Correspondencia a:

Dr. Alejandro Martínez A.

E-mail: alemarti@med.puc.cl

## Introducción

La insuficiencia suprarrenal (ISR) es una condición médica poco frecuente pero potencialmente letal, especialmente cuando su diagnóstico ocurre en forma tardía. Sus manifestaciones clínicas son muy heterogéneas y pueden simular desde trastornos digestivos hasta neuropsiquiátricos. Por estos motivos, el médico debe tener un alto índice de sospecha de ISR.

La ISR puede ser congénita o adquirida, afectando la fisiología del eje Hipotálamo-Hipofisiario-Suprarrenal. Se conoce como ISR terciaria (déficit hipotalámico), cuando existe compromiso de la secreción de hormona liberadora de hormona adrenocorticotrófica (CRH); ISR secundaria (déficit hipofisiario) si hay insuficiente secreción de hormona adrenocorticotrófica (ACTH); y si el trastorno es por una alteración de la glándula suprarrenal, corresponde a ISR primaria (ISRP). En los casos de ISR terciaria y secundaria, sólo se compromete la secreción de cortisol, permaneciendo intacta la secreción de mineralocorticoides, ya que estos son regulados fundamentalmente por el eje renina-angiotensina-aldosterona<sup>1</sup>.

La ISRP o Enfermedad de Addison fue descrita por primera vez por Thomas Addison en el año 1855, quien caracterizó sus manifestaciones clínicas y anatomopatológicas. Es una enfermedad relativamente poco frecuente, con una prevalencia que varía desde 0,45 a 11 casos por 100 000 habitantes<sup>1</sup>.

El objetivo de este artículo, es presentar dos pacientes con ISRP. Se revisan las manifestaciones clínicas, fisiopatología y tratamiento inicial de la ISRP.

### Caso 1

Varón de 9 años, tercer hijo; nacido de pretérmino de 34 semanas, pesó 2 250 gr y midió 46,5 cm; hijo de madre con tiroiditis de Hashimoto y vitíligo. Desde los 4 años en control por mal incremento pondoestatural (peso/edad y talla/edad < p5), con estudio de función renal, tiroideo y de mala absorción normales. Cinco meses previos al ingreso presentó vómitos recurrentes, astenia, adinamia, dolor abdo-

minal, rechazo a realizar actividades cotidianas. En el último episodio de vómitos y dolor abdominal, requirió hospitalización por deshidratación con hiponatremia (121 mEq/L), hiperkalemia (5,5 mEq/L) y acidosis metabólica. Durante este episodio presentó además terrores nocturnos, por lo que se realizó EEG (normal) y TAC cerebral con imagen sugerente de aracnoidocèle selar y RNM de encéfalo normal. Fue derivado al Servicio de Pediatría de la Pontificia Universidad Católica de Chile.

En el examen físico de ingreso destacó un niño decaído, sudoroso, con dolor abdominal difuso, asociado a vómitos. Pesaba 19,1 kg (-3,21 DS) y medía 126 cm (-1,24 DS), IMC 12,03 kg/m<sup>2</sup> (-4,23 DS); su presión arterial era 98/58 mmHg, la frecuencia cardíaca 135/min y la frecuencia respiratoria 22/min. Estaba hidratado, la piel con hiperpigmentación leve de nudillos, pliegues palmares y cicatrices. Cicatriz de BCG presente. En la anamnesis dirigida refería avidez por la sal.

Se sospechó ISR solicitándose un Test de ACTH, con lo que se confirmó el diagnóstico (tabla 1), iniciándose tratamiento con hidrocortisona ev (100 mg/m<sup>2</sup>/día), fludrocortisona (Florinef®) 0,1 mg/día y corrección hidroelectrolítica. Se observó una rápida mejoría de su ánimo y apetito.

Para investigar etiología de la ISR se solicitó TAC abdominal, que mostró glándulas suprarrenales de tamaño normal, sin calcificaciones ni nódulos, y anticuerpos anticélulas adrenales que fueron positivos.

### Casos 2

Varón de 6 años 5 meses, segundo hijo de padres sanos. Con antecedente de asma bronquial, utilizó broncodilatadores y prednisona en forma ocasional durante crisis asmáticas; su última dosis de prednisona fue un año antes que iniciara los síntomas que motivaron esta evaluación. Consultó en policlínico de endocrinología pediátrica de la Pontificia Universidad Católica de Chile, porque su madre notó progresivo compromiso del estado general, baja de peso de 2 kg en los últimos 2 meses y preguntado en forma dirigida, lo notaba hiperpigmentado y con

**Tabla 1. Resultados del estudio bioquímico y hormonal de los pacientes 1 y 2**

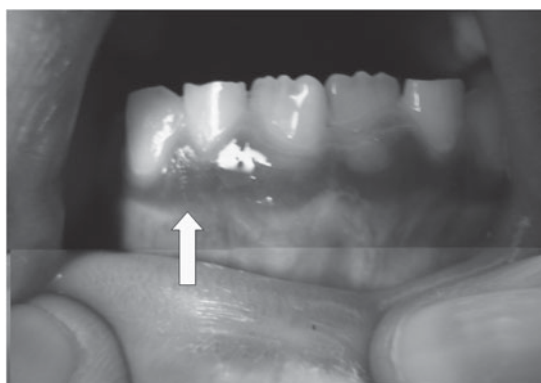
Exámenes al ingreso	Paciente 1	Paciente 2	Valores de referencia
Na (mEq/L)	129	114	135 - 145
K (mEq/L)	4,5	4,8	3,5 - 5
Cl (mEq/L)	97	84,9	98 - 104
Acidosis metabólica	+	+	ausente
Glicemia (mg/dL)	86	78	70 - 100
ACTH (pg/mL)	1 599	1 264	10 - 60
Cortisol basal (ug/dL)	9,0 *	4,9 *	3,0 - 15,4
Cortisol post ACTH (ug/dL)	8,4	3,6	> 20
Ac anti células adrenales	Positivo	Positivo	Negativo
Aldosterona (ng/dL)	4,4	2,5	2,5 - 16
Actividad renina plasmática (ng/mL/hr)	165	19,3	1,1 - 3,8
Ac. antiperoxidasa (UI/mL)	11	2	< 12
Ac. antitiroglobulina (UI/mL)	15	12	< 34
DHEA-S (ug/mL)	0,77	No realizado	0,8 - 5,6
17- OH Progesterona (ng/mL)	0,4	0,6	0,6 - 3,4
Estudio adrenoleucodistrofia	Negativo	Pendiente resultado	
Anticuerpos antiendomiso	Negativo	Negativo	
T4 L (ng/dL)	1,98	1,63	1 - 2
TSH (uUI/mL)	2,02	4,6	0,7 - 5,7

gran avidez por la sal desde aproximadamente 6 meses; además historia de dolor abdominal epigástrico en forma recurrente, asociado a vómitos post-prandiales precoces, astenia y adinamia vespertina. Prefería no salir a jugar.

En el examen físico destacaba un niño pálido y muy decaído; talla 116,3 cm (-0,34 DS), peso 18,4 kg (-1,26 DS), IMC 13,6 kg/m<sup>2</sup> (-1,79 DS); presión arteria 83/52 mmHg, frecuencia cardíaca 119/min y frecuencia respiratoria 24/min; presentaba hiperpigmentación de piel y mucosas (figura 1), cicatriz de BCG presente.

Los exámenes de laboratorio confirmaron el diagnóstico de ISRP (tabla 1). Se inició hidrocortisona 100 mg/m<sup>2</sup>/día ev. y fludrocortisona 0,1 mg/día. Dentro de las primeras 24 horas evolucionó con hiperkalemia hasta 7,4 mEq/L, con ECG normal, requiriendo uso de Kayexalate, con posterior corrección hidroelectrolítica.

El TAC de abdomen evidenció glándulas suprarrenales pequeñas, sin calcificaciones ni nódulos. Luego se documenta la etiología autoinmune de su ISRP.



**Figura 1.** Hiperpigmentación de la mucosa oral. Flecha blanca indica línea de hiperpigmentación.

## Discusión

Presentamos dos pacientes con ISRP, con compromiso de tanto de gluco como de mineralocorticoides, lo que sugiere un trastorno a nivel de la glándula suprarrenal. La baja producción de cortisol (déficit de glucocorticoides),

se traduce en una disminución de la retroalimentación negativa que el cortisol ejerce en el hipotálamo e hipófisis, incrementando en forma compensatoria la secreción de CRH hipotalámico y subsecuentemente de ACTH hipofisiario. El aumento de CRH, induce mayor producción de pro-opiomelanocortina (POMC), molécula que es fraccionada en la hipófisis, liberando ACTH y MSHs (hormonas melanocito estimulantes). La ACTH se une al receptor de melanocortina-2 y la MSHs al receptor de melanocortina tipo 1 (MC1) en la piel y mucosas, lo que explica que cuando ACTH y MSHs están aumentadas exista una intensa pigmentación. Por otra parte, la disminución de aldosterona (mineralocorticoides) induce mayor reabsorción de potasio y pérdida de sodio y agua en el túbulo renal, con el consecuente aumento compensatorio en la actividad de renina plasmática (ARP) (figura 2).

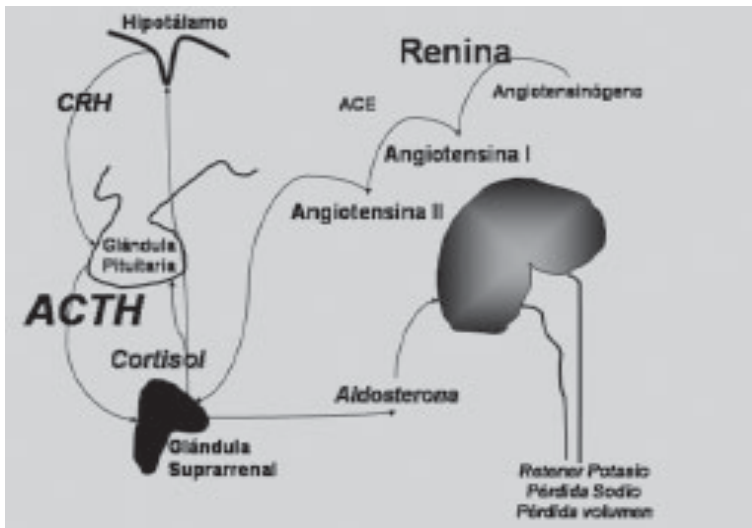
### Etiología

La ISRP puede ser congénita o adquirida. La ISRP congénita puede ser por: a) disgenesia o hipoplasia adrenal (secundaria a mutaciones en genes que participan en la embriogénesis de la glándula, tales como DAX-1 (dosage-sensitive sex reversal), SF-1 (factor esteroidogénico tipo 1); b) mutaciones en el gen que regula el receptor de ACTH (deficiencia familiar de gluco-

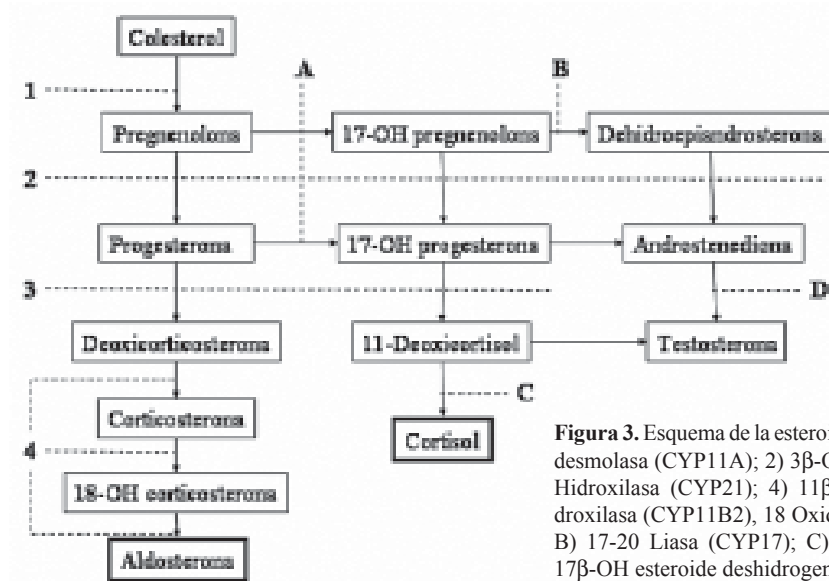
corticoides); c) mutaciones en genes que regulan las enzimas que participan en la síntesis de cortisol, produciendo el cuadro conocido como Hiperplasia Suprarrenal Congénita (HSC-C) (figura 3).

En edad pediátrica, la causa más frecuente de ISR primaria, especialmente en menores de 2 años, es la hiperplasia suprarrenal congénita clásica, particularmente por deficiencia de 21-hidroxilasa. Recientemente, Perry et al<sup>2</sup> describieron 103 pacientes con ISRP, y en el 71,8% de ellos, la etiología fue HSC-C; su incidencia es de 1/15 000 recién nacidos vivos y debe descartarse en todo RN con genitales ambiguos, o en varones con mal incremento ponderal, vómitos y tendencia a la deshidratación, aunque no evidencien signos de virilización.

La *Adrenoleucodistrofia*, es una enfermedad genética ligada al cromosoma X, con una incidencia estimada en 1/20 000 varones. Clásicamente se manifiesta por desmielinización del SNC e ISRP, sin embargo, en un 8% la ISRP puede ser la única manifestación. El defecto bioquímico se caracteriza por bloqueo de la oxidación de los ácidos grasos de cadena muy larga. Posterior al período de lactante, ha sido considerada la causa más frecuente de ISRP en el menor de 7 años<sup>3</sup>. Sin embargo, también debe descartarse en ISRP de inicio más tardío. En un estudio de 40 adultos jóvenes de sexo masculino, previamente catalogados



**Figura 2.** Fisiopatología del Eje Hipotálamo-Hipofisiario-Adrenal y Eje Renina-Aldosterona. Al disminuir el cortisol, disminuye la retroalimentación negativa al hipotálamo e hipófisis, aumentando la liberación de ACTH. Al disminuir la aldosterona, aumenta la actividad de renina plasmática.



**Figura 3.** Esquema de la esteroidogénesis suprarrenal. 1) Colesterol desmolasa (CYP11A); 2) 3 $\beta$ -OH esteroide deshidrogenasa; 3) 21 Hidroxilasa (CYP21); 4) 11 $\beta$  Hidroxilasa (CYP11B2), 18 Hidroxilasa (CYP11B2), 18 Oxidasa. A) 17 $\beta$  Hidroxilasa (CYP17); B) 17-20 Liasa (CYP17); C) 11 $\beta$  Hidroxilasa (CYP11B1); D) 17 $\beta$ -OH esteroide deshidrogenasa.

como ISRP idiopática, en un 35% de los sujetos se detectó ALD-X, cuya única manifestación fue la EA<sup>4</sup>, por lo que esta patología debe descartarse en todo varón con ISRP manifestada antes de los 15 años, aún sin signos neurológicos.

Dos genes que participan en la *embriogénesis de la glándula suprarrenal* y en la determinación del testículo, DAX-1 y SF-1 han sido recientemente evaluados en una gran cohorte de pacientes<sup>5</sup>. Los sujetos 46,XY con mutaciones del DAX-1 se caracterizan por hipogonadismo hipogonadotrófico e ISRP. Esta mutación se observa especialmente en sujetos con historia familiar de varones afectados por línea materna. Si bien la mayoría de ellos fueron diagnosticados en la época de lactante, algunos sujetos presentaban una forma tardía. La mutación del SF-1 es una causa poco frecuente de sexo reverso e ISR en sujetos 46,XY.

Existen otros *síndromes genéticos* asociados a ISR, tales como el “Síndrome de Algrove o Triple A”, el cual es un desorden autonómico recesivo, su gen ha sido identificado en el cromosoma 12q13 y se caracteriza por resistencia a la ACTH, con ISR, acalasia, alacrimia y una variedad de características neurológicas (ataxia, retraso del desarrollo psicomotor, hiperreflexia)

y dermatológicas (hiperpigmentación, hiperhidrosis e hiperqueratosis palmar y plantar). La ISR generalmente se presenta durante la primera década de vida, sin embargo, se han descritos formas tardías<sup>6</sup>. El síndrome de Smith-Lemli-Opitz, es una patología de herencia autosómica recesiva, causada por una mutación en la enzima delta-7-dehidrocolesterol reductasa, se caracteriza por restricción de crecimiento intrauterino, falla de incremento de peso y talla, microcefalia, hipertelorismo, orejas de implantación baja y rotadas y alteración en la diferenciación sexual (hombre subvirilizado) (tabla 2).

La ISRP adquirida puede ser secundaria a destrucción de la glándula suprarrenal o a inhibición de la esteroidogénesis, por algunos medicamentos (ej. ketoconazol) (tabla 2).

La ISRP, también puede ser de origen *autoinmune*, como ocurrió en los 2 pacientes presentados. Puede ser aislada o asociada a síndromes poliglandulares autoinmunes (Tipo I y Tipo II), que pueden causar deficiencias endocrinas múltiples; éstos se diferencian por sus características epidemiológicas, clínicas y de laboratorio. El *síndrome Poliglandular Autoinmune Tipo 1* es heredado en forma autosómica recesiva, se ha asociado a una mu-

Tabla 2. Causas de insuficiencia suprarrenal primaria en el niño y adolescente

Causas	Patogenia	#OMIM	Características clínicas asociadas, claves en el diagnóstico
Mutación de genes que participan en la embriogénesis	SF-1	184757	Alteración en la diferenciación sexual (fenotipo femenino en sujeto 46,XY). EL SF-1 es un gen que también regula la esteroidogénesis.
	DAX-1	300200	Hipogonadismo hipogonadotrófico, ligado al cromosoma X.
	ACTHr	202200	ISRP sin compromiso de mineralo-corticoides. Puede asociarse a talla alta y avance de edad ósea.
Mutación de genes que participan en la esteroidogénesis		231550	Síndrome de AAA: Resistencia a la ACTH, con ISR, acalasia, alacrimia
	HSC-C	201910	Alteración en la diferenciación sexual. Causa más frecuente de ISRP en edad de lactante.
	Síndrome SLO	270400	Alteración en la síntesis de colesterol, microcefalia, hipertelorismo, retraso mental, malformaciones cardíacas y subvirilización.
	STAR	600617	Alteración en la diferenciación sexual (fenotipo femenino en sujeto 46,XY), hiperplasia suprarrenal congénita lipoidea.
Destrucción de la glándula suprarrenal	Autoinmune	607358	Puede estar asociado a: Candidiasis mucocutánea, vitiligo y otras patologías autoinmune.
	ALD-X	300100	La enfermedad de Addison puede constituir su primera manifestación.
	Infecciosas		TBC, Tuberculosis, meningococemia, VIH, micóticas (histoplasmosis y criptococo) y virales (citomegalovirus).
	Hemorragia		Asociado a hipovolemia y shock, en recién nacidos y lactantes.
Inhibidor de la esteroidogénesis	Drogas		Ketoconazol

Síndrome de AAA: Síndrome de Triple A; Actor: Receptor de ACTH; ALD-X, Adrenoleucodistrofia ligada al X; DAX-1: Dosage-sensitive sex reversal; HSC-C: Hiperplasia suprarrenal congénita clásica; SF-1: Factor esteroidogénico tipo 1; SLO: Smith-Lemli-Opitz; STAR: Steroidogenic acute regulatory protein; TBC: Tuberculosis; VIH: Virus Inmunodeficiencia Humana.

tación de una proteína nuclear, la cual se expresa en el tejido linfóideo, suprarrenal, renal, pancreático y gonadal; se conoce como AIRE y su gen se ubica en el cromosoma 21q22.3; generalmente se presenta precozmente en la vida, manifestándose en el niño pequeño por candidiasis mucocutánea, seguida posteriormente, en la edad preescolar o escolar, por la ISRP<sup>8,9</sup>. La enfermedad tiroidea autoinmune, hepatitis autoinmune y falla gonadal pueden ocurrir, pero son raras en estos casos.

El *síndrome Poliglandular Autoinmune Tipo II*, se caracteriza por ocurrir con mayor frecuencia al final de la adolescencia o en la vida adulta. Se asocia a antígenos de histocompatibilidad haplotipos HLA-DR3 y DR4<sup>7</sup>. Es más frecuente en mujeres (mujer/hombre = 2 a 3/1) y puede estar asociado con enfermedad

tiroidea autoinmune y Diabetes Mellitus tipo 1. Otras características son: vitiligo, alopecia, hipogonadismo, artritis reumatoídea y enfermedad celiaca<sup>8,9</sup>.

La etiología *infecciosa* secundaria a tuberculosis, infecciones micóticas (histoplasmosis y criptococo) y virales (citomegalovirus), son causas que deben considerarse en el diagnóstico diferencial de su etiología, sobre todo si el paciente tiene VIH<sup>10</sup>. La ISRP de etiología tuberculosa, es por diseminación hematógena y generalmente la enfermedad extra adrenal ya es evidente al momento del diagnóstico<sup>11</sup>.

La hemorragia masiva de la glándula suprarrenal, generalmente asociado a hipovolemia y shock, puede ocurrir especialmente en recién nacidos y lactantes con antecedente de parto traumático, pero en niños mayores las causas



no asociadas a trauma son estrés, alteraciones en la coagulación, enfermedades graves en el recién nacido, tumores de la glándula suprarrenal y de causa no precisada. En el examen físico se palpará una masa en el flanco del mismo lado; asociado a hematuria, en la mayoría de los casos microscópica (a diferencia de la trombosis de las venas renales que originan hematuria macroscópica<sup>12</sup>. El diagnóstico se confirma con TAC o ecotomografía, pero esta última requiere de un examinador experimentado y de un equipo con alta resolución<sup>13</sup>. Otra causa importante de hemorragia suprarrenal es la asociada a meningococcemia (síndrome de Waterhouse-Friderichsen); frecuentemente hay meningitis, las lesiones petequiales características de meningococcemia progresan rápidamente a equimosis, hay hipotensión arterial, disnea y luego coma. Una adecuada y rápida intervención con fluidos endovenosos, antibióticos y glucocorticoides en dosis de estrés, lamentablemente no son siempre exitosos. La asociación con *Streptococcus*<sup>14</sup>, *Pneumococcus*, *Haemophilus influenzae* group B<sup>16</sup>, *Staphylococcus aureus*<sup>17</sup> también han sido reportadas.

### Características clínicas y aproximación diagnóstica

Las características clínicas de ISR aguda y crónica se resumen en la tabla 3. En el examen físico es importante evaluar el estado hemodinámico, la pigmentación de la piel y mucosas, tono muscular y reflejos osteotendíneos. En casos severos incluso puede haber corazón pequeño en la radiografía de tórax. No olvidar buscar la presencia de cicatriz de la vacuna BCG.

El estudio de laboratorio en un paciente grave, en quien se sospeche ISR, debe considerar evaluar la función mineralocorticoidea y glucocorticoidea y su repercusión en la homeostasis. Frente a una fundada sospecha clínica, idealmente sin que exista reposición de electrolitos, glucosa ni corticoides de por medio, tomar una "muestra crítica" de sangre, centrifugarla y congelar plasma (-70 °C) para su posterior análisis y así no retrasar el inicio del tratamiento con hidrocortisona. A partir de la muestra crítica, se deben evaluar electrolitos plasmáticos, gases venosos, glicemia, cortisol basal, niveles

de ACTH, actividad de renina plasmática y aldosterona.

Las características bioquímicas sugerentes de ISRP son: hiponatremia, hiperkalemia, hipoglicemia, acidosis metabólica y aumento de las concentraciones de nitrógeno ureico. El cortisol plasmático y la aldosterona pueden estar en concentraciones bajas o "inapropiadamente" normales para la condición de gravedad del paciente, asociado a alta concentraciones de ACTH y de actividad de renina plasmática, respectivamente.

En un paciente con sospecha de ISRP y que no este en situación de estrés, la confirmación diagnóstica se debe realizar mediante una prueba de estímulo con ACTH sintético (Test de ACTH). Arlt y colaboradores<sup>15</sup> sugieren que en personas con sospecha de ISR primaria se realice una prueba con 0,25 mg ev de ACTH, midiendo cortisol basal y 60 minutos posterior al estímulo. En ellos, las concentraciones de ACTH ya son muy altas, entonces la respuesta de la glándula suprarrenal, en la producción de cortisol, será mínima. Se considera una respuesta insuficiente si el cortisol post ACTH es < 20 µg/dL. Hay que considerar que el uso de

**Tabla 3. Características de la insuficiencia suprarrenal primaria y secundaria**

<p><i>Características comunes de la Insuficiencia Suprarrenal Aguda y Crónica</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anorexia</li> <li>• Apatía y confusión</li> <li>• Deshidratación</li> <li>• Fatiga</li> <li>• Hiperkalemia*</li> <li>• Hiponatremia*</li> <li>• Hipoglicemia</li> <li>• Hipovolemia y taquicardia</li> <li>• Náusea y vómitos</li> <li>• Hipotensión ortostática</li> <li>• Aidez por sal</li> </ul>
<p><i>Características de la insuficiencia suprarrenal crónica</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Disminución del vello púbico y axilar</li> <li>• Diarrea</li> <li>• Hiperpigmentación*</li> <li>• Bajo voltaje del ECG</li> <li>• Corazón pequeño</li> <li>• Pérdida de peso</li> </ul>

\* Manifestaciones sugerentes de ISRP.

ACTH en dosis de 0,25 mg representa un estímulo suprafisiológico; por este motivo se ha sugerido que la dosis de 1 mg/1,73 m<sup>2</sup> de ACTH sería un método más sensible para realizar el diagnóstico en los casos de ISR secundaria<sup>16,17</sup>. Sin embargo, las desventajas de esta prueba son los errores que se pueden cometer durante la dilución, incluso se ha reportado que potencialmente la ACTH diluida puede adherirse a la superficie de la jeringa<sup>18</sup>.

Luego de confirmar el diagnóstico de ISRP, el estudio debe estar dirigido a la búsqueda etiológica. Se ha sugerido considerar el TAC de glándulas suprarrenales en búsqueda de calcificaciones, signos de hemorragia o tumor en relación con la glándula suprarrenal; estudio de ALD-X mediante la determinación de ácidos grasos de cadena muy larga; anticuerpos anti-suprarrenales (anti célula de glándula suprarrenal y/o anti 21-Hidroxilasa); descartar etiología infecciosa en especial TBC y VIH, entre las más frecuentes. En el caso de que la ISR esté acompañada de falla en la diferenciación sexual o hipogonadismo, el estudio etiológico debe es-

tar dirigido a las diferentes mutaciones de genes que participan en la embriogénesis y esteroidogénesis.

### Tratamiento

Se debe considerar que el paciente está en riesgo vital, por ese motivo es prudente su hospitalización para reposición de fluidos, electrolitos y glucosa, los que no deben tardar. En la tabla 4 se señala el tratamiento específico de la crisis suprarrenal y su manejo posterior.

### Conclusiones

Los pediatras debemos estar atentos, con un alto índice de sospecha a las diferentes formas de presentación de ISRP. Es importante considerar la asociación con otras patologías autoinmunes (Ej. Diabetes Mellitus Tipo 1) y buscar antecedentes de candidiasis mucocu-

**Tabla 4. Tratamiento de la insuficiencia suprarrenal**

<p><i>Tratamiento Crisis</i></p> <p>Evaluar ABC.</p> <p>Obtener "muestra crítica" de sangre para: ELP y GSV, glicemia, cortisol y ACTH</p> <p>Fluidos endovenosos:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Suero fisiológico 20 cc/Kg en bolo, en caso de shock. Se puede repetir si no se ha logrado corregir hipotensión. Si hay hipoglicemia, usar suero glucosalino</li> <li>2. Corrección de hiponatremia, lento; máximo 0,5 mEq/L/hora, para evitar mieloneuritis óptica</li> </ol> <p>Corticoides en dosis de estrés:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hidrocortisona 100 mg/m<sup>2</sup> endovenoso</li> <li>2. Luego hidrocortisona 100 mg/m<sup>2</sup>/día (cada 6-8 hrs), hasta estabilidad hemodinámica. Controlar frecuentemente: GSV, ELP, glicemia y signos vitales</li> </ol> <p><i>Reemplazo corticoides a largo plazo</i></p> <p>Glucocorticoides</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hidrocortisona 10 a 15 mg/m<sup>2</sup>/d; dividido en tres dosis, vía oral</li> <li>2. Monitorizar síntomas clínicos.</li> </ol> <p>Mineralocorticoides</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Florinef® 0,5 a 2,0 mg (en una dosis diaria, su dosis no depende del peso corporal)</li> <li>2. Lactantes pueden requerir aporte de sodio 1 a 4 g/día, en las fórmulas lácteas</li> <li>3. Monitorizar: Presión arterial, actividad de renina plasmática y electrolitos</li> </ol> <p>Dosis de estrés en caso de enfermedades intercurrentes</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Incrementar cortisol oral a 30 -100 mg/m<sup>2</sup>, hasta 24 horas después de la resolución de los síntomas</li> <li>2. Si no tolera la vía oral, debe administrarse hidrocortisona 30 a 100 mg/m<sup>2</sup>/día ev</li> <li>3. No es necesario aumentar Florinef®</li> </ol>
---



tánea. En los varones, siempre plantear la posibilidad de asociación con ALD-X, aunque no existan manifestaciones neurológicas. La historia familiar es importante, especialmente por línea materna, en relación con ALD-X o hipogonadismo hipogonadotrófico e ISR (DAX-1).

Si bien no se discutió la ISR secundaria, es importante recordar que el eje hipotálamo hipofisiario adrenal puede no responder adecuadamente al estrés incluso hasta varios meses después de haber utilizado corticoides en forma prolongada. La brusca suspensión de corticoides puede precipitar una crisis suprarrenal. Además, en estos casos, no existirá compromiso del eje renina-angiotensina, por ende no se observará hiperkalemia como tampoco hiponatremia (exceptuando que exista secreción inapropiada de hormona antidiurética por deficiencia de cortisol).

Frente a un paciente con astenia, adinamia, dolor abdominal (especialmente en las tardes), tener presente la posibilidad de ISR, realizar un cuidadoso examen físico, antes de plantear factores psicológicos o emocionales. Reconocer precozmente los síntomas de ISR permitirá realizar un diagnóstico y tratamiento oportuno de una patología que eventualmente puede tener riesgo vital.

## Referencias

- 1.- Arlt W, Allolio B: Adrenal insufficiency. *Lancet* 2003; 361: 1881-93.
- 2.- Willis AC, Vince FP: The prevalence of Addison's disease in Coventry, UK. *Postgrad Med J* 1997; 73: 286-8.
- 3.- Perry R, Kecha O, Paquette J, Huot C, Van Vliet G, Deal C: Primary adrenal insufficiency in children: twenty years experience at the Sainte-Justine Hospital, Montreal. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3243-50.
- 4.- Moser HM, Moser AE, Signh I, O'Neill BP: Adrenoleukodystrophy: Survey of 303 cases. *Biochemistry, diagnosis, and therapy. Ann Neurol* 1984; 16: 628-41.
- 5.- Laureti S, Casucci G, Santeusano F, Angeletti G, Aubourg P, Brunetti P: X-linked adrenoleukodystrophy is a frequent cause of idiopathic Addison's disease in young adult male patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 470-4.
- 6.- Lin L, Gu WX, Ozisik G, et al: Analysis of DAX1 (NR0B1) and steroidogenic factor-1 (NR5A1) in children and adults with primary adrenal failure: ten years experience. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3048-54.
- 7.- Huebner A, Kaindl AM, Braun R, Handschug K: New insights into the molecular basis of the triple A syndrome. *Endocr Res* 2002; 28: 733-9.
- 8.- Betterle C, Greggio NA, Volpato M: Clinical review 93: autoimmune polyglandular syndrome type 1. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1049-55.
- 9.- Ahonen P, Myllarniemi S, Sibila I, Perheentupa J: Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy candidiasis-ectodermal-dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. *N Engl J Med* 1990; 322: 1829-36.
- 10.- Song YH, Connor EL, Muir A, et al: Autoantibody epitope mapping of the 21-hydroxylase antigen in autoimmune Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 323-8.
- 11.- Oelkers W: Adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 1996; 335: 1206-12.
- 12.- Carey RM: The changing clinical spectrum of adrenal insufficiency. *Ann Intern Med* 1997; 127: 1103-5.
- 13.- Piedrola G, Casado JL, López E, Moreno A, Pérez-Eliás MJ, García-Robles R: Clinical features of adrenal insufficiency in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Clinical Endocrinol (Oxf)* 1996; 45: 97-101.
- 14.- Vita JA, Silverberg SJ, Goland RS, Austin JH, Knowlton AI: Clinical clues to the cause of Addison's disease. *Am J Med* 1985; 78: 461-6.
- 15.- Arlt W, Allolio B: Adrenal insufficiency. *Lancet* 2003; 361: 1881-93.
- 16.- Dickstein G, Shechner C, Nicholson WE, et al: Adrenocorticotropin stimulation test: effects of basal cortisol level, time of day, and suggested new sensitive low dose test. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 773-8.
- 17.- Henzen C, Suter A, Lerch E, Urbinelli R, Schorno XH, Briner VA: Suppression and recovery of adrenal response after short-term, high-dose glucocorticoid treatment. *Lancet* 2000; 355: 542-5.
- 18.- Rothwell PM, Udwadia ZF, Lawler PG: Cortisol response to corticotropin and survival in septic shock. *Lancet* 1991; 337: 582-3.