

## Insuficiencia corticosuprarrenal primaria. Enfermedad de Addison

F. J. CANDEL GONZÁLEZ, M. MATESANZ DAVID, I. CANDEL MONSERRATE

*Servicio de Medicina Interna II. Hospital Universitario San Carlos. Universidad Complutense. Madrid*

PRIMARY ADRENAL INSUFFICIENCY. ADDISON'S DISEASE

### RESUMEN

La enfermedad de Addison se caracteriza por una oferta insuficiente de hormonas corticosuprarrenales para mantener las demandas periféricas y cursa como un síndrome constitucional con melanodermia e hipotensión. Su etiología ha variado drásticamente en el último siglo, siendo a comienzos de 1900 de origen casi exclusivamente tuberculoso y en la actualidad mayoritariamente autoinmune. Es difícil entender hoy la enfermedad de Addison sino es en el contexto de los Síndromes Poliglandulares Autoinmunes, dada la frecuente asociación con otras endocrinopatías. El presente artículo pretende realizar una visión de la enfermedad global en relación con esos déficits endocrinos múltiples.

**PALABRAS CLAVE:** Insuficiencia suprarrenal. Enfermedad de Addison. Etiología. Diagnóstico. Tratamiento. Síndromes poliglandulares autoinmunes.

### ABSTRACT

*Addison's disease is due to an insufficiency of corticosuprarrenal hormones to maintain the peripheral needs and its clinical sign is a constitutional syndrome with cutaneous hyperpigmentation and low blood pressure. The etiology has drastically varied in the last century; being the origin almost exclusively tuberculous at the beginning of 1900 and mainly autoimmune actually. Nowadays it is difficult to understand Addison's disease out of the context of autoimmune polyglandular syndromes in view of the frequent association to other endocrinopathys. The present article pretends to realize a vision of the global disease related to these multiple endocrine deficits.*

**KEY WORDS:** Adrenal insufficiency. Addison disease. Etiology. Diagnosis. Therapy. Polyglandular autoimmune syndrome.

*Candel González FJ, Matesanz David M, Candel Monserrate I. Insuficiencia corticosuprarrenal primaria. Enfermedad de Addison. An Med Interna (Madrid) 2001; 18: 492-498.*

### INTRODUCCIÓN

En 1855 sir Thomas Addison, en el Guy's Hospital de Londres, publicaba una monografía titulada "Efectos locales y generales de la enfermedad de la cápsula suprarrenal" (1), en la que estudiaba un grupo de pacientes que tenían en común una clínica de síndrome constitucional con hipotensión, melanodermia, náuseas y vómitos. Lo que en realidad describió fue una etiología concreta de la enfermedad, la adrenalitis tuberculosa; sin embargo, realizó una descripción de la misma casi tan fidedigna como la que podemos encontrar hoy día en los textos de medicina modernos (2).

La enfermedad de Addison es un proceso de evolución lenta y progresiva, causado por la oferta insuficiente de hormonas corticosuprarrenales a las demandas habituales del organismo, que tiene su origen en la destrucción bilateral de la corteza suprarrenal. La corteza suprarrenal posee una reserva funcional

tal, que la sintomatología no comienza a aparecer hasta la pérdida de un 90% o más del tejido adrenal (3). A partir de ahí, se inicia un cuadro clínico larvado, salpicado por episodios intercurrentes llamados "crisis addisonianas", que no expresan sino la incapacidad de una glándula, ya en precario, para satisfacer las necesidades periféricas ante situaciones de estrés, y que abandonada a su propia evolución, pueden conducir a la muerte.

### EPIDEMIOLOGÍA

Tiene una incidencia de 0,83 por 100.000, con una prevalencia de 4-6 por 100.000 (4). A principios de siglo la etiología más frecuente era la tuberculosa; en la actualidad es la de origen idiopático (70%), con una edad media de comienzo entre los 30-80 años y de 2 a 3 veces más frecuente en el sexo femenino.

*Trabajo aceptado:* 24 de septiembre de 2000

*Correspondencia:* F. J. Candel González. C/ Antonio López nº 67, 2-15 A. 28019. Madrid.

## ETIOPATOGENIA

Las etiologías más frecuentes se exponen en la tabla I:

TABLA I

## CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DE LA ENFERMEDAD DE ADDISON

*Insuficiencia suprarrenal primaria (Addison)*

Adrenalitis autoinmune  
Adrenalitis tuberculosa  
Otras infecciones (meningococo, istoplasmosis, micosis, SIDA)  
Hemorragias  
Neoplasias (primarias o secundarias)  
Enfermedades por depósito (hemocromatosis, amiloidosis)  
Yatrógenas  
Congénitas (adrenoleucodistrofia, adrenomieloneuropatía)  
Otros (insensibilidad del receptor ACTH, síndrome antifosfolípido)

*Insuficiencia suprarrenal secundaria*

Supresión farmacológica tras altas dosis de corticoides empleados en el tratamiento de enfermedades no endocrinas

Otras: infarto o hemorragia hipofisaria, granulomas, hipofisectomía

1. *Atrofia idiopática de la corteza suprarrenal o adrenalitis autoinmune.* Obedece a dos tipos de factores, genéticos e inmunológicos.

—*Factores genéticos* (1): están descritos dos síndromes poliglandulares de naturaleza autoinmune (SPA tipo I y II), con cierta susceptibilidad genética, en los que entra a formar parte la enfermedad de Addison y que se exponen en la tabla II. Estos síndromes son debidos al desarrollo de autoanticuerpos y/o linfocitos T activados frente a proteínas de las células de las glándulas endocrinas, y de algunas no endocrinas (células parietales gástricas, melanocitos, etc.); esta infiltración linfocitaria y destrucción posterior de la glándula provoca una insuficiencia hormonal secundaria, cuya severidad estará en función del grado de destrucción de la misma. En ambas asociaciones (SPA I y II), existen de un 30 a un 50% de los pacientes con familiar o familiares afectados. Todo parece sugerir (3) que se hereda cierta susceptibilidad a sufrir procesos autoinmunes por trastornos en la inmunorregulación, dependiente de varios genes y localizada cerca del locus HLA del cromosoma (6).

—*Factores inmunológicos* (3,5,6): el 90% de los pacientes con insuficiencia suprarrenal idiopática presentan reacciones inmunes celulares o humorales, predominando la celular en el hombre y la humoral en la mujer. Más del 50% de los pacientes con adrenalitis autoinmune presentan anticuerpos frente a corteza suprarrenal, cuya presencia tiene valor diagnóstico; su título suele ser bajo, más elevado en mujeres que en hombres, y

TABLA II

## CLASIFICACIÓN DE LOS SÍNDROMES POLIGLANDULARES AUTOINMUNES

## SPA I

## Endocrino

Hipoparatiroidismo (82%)  
Addison (67%)  
Hipogonadismo (12-17%)  
Tiroiditis autoinmune (10%)  
DMID (2-4%)

## No endocrino

Candidiasis mucocutánea crónica (78%)  
Anemia perniciosa (13-15%)  
Síndrome malabsortivo (22-24%)  
Vitiligo (8%)  
Hepatitis crónica activa (12%)  
Alopecia (26-32%)  
Frecuente en la infancia  
Sin relación HLA

## SPA II

## Endocrino

Addison (100%)  
Hipogonadismo (3,5%)  
Tiroiditis autoinmune (69%)  
DMID (57%)

## No endocrino

Anemia perniciosa (<1%)  
Celiaquía  
Vitiligo (4,5%)  
Otros: artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, miastenia gravis, púrpura trombopénica idiopática  
Frecuente en edad adulta  
Relacionado con HLA B8-DR3-DR4-DW3

disminuye progresivamente hasta desaparecer al final de la evolución de la enfermedad. La presencia de anticuerpos suele preceder al desarrollo de la enfermedad, pero no todos los pacientes que los tienen van a padecerla. Es frecuente en los pacientes con insuficiencia suprarrenal por adrenalitis autoinmune, la asociación a otros trastornos inmunes organoespecíficos como la insuficiencia ovárica prematura, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, DMID, hipoparatiroidismo y anemia perniciosa. Los anticuerpos circulantes no son perjudiciales para la suprarrenal, pero sí indican el trastorno inmunológico, siendo la inmunidad celular (caracterizada por el aumento de linfocitos T-Ia y la depleción de linfocitos T supresores) sola o asociada a la inmunidad humoral, la verdadera responsable de la destrucción del tejido corticosuprarrenal.

2. *Adrenalitis tuberculosa.* Mientras que la tuberculosis pulmonar ha ido mostrando una incidencia decreciente en los países desarrollados, las formas extrapulmonares manifiestan una menor regresión (7). No obstante, la tuberculosis suprarrenal ocupa el segundo lugar en frecuencia de enfermedad de Addison tras la adrenalitis autoinmune. Suele ser secundaria a

un foco tuberculoso extrapulmonar (1), por ejemplo, genitourinario, y destruye, no sólo la corteza, como en el caso anterior, sino también la médula suprarrenal. Las glándulas suprarrenales aumentan de tamaño al principio, pero posteriormente se retraen y forman *caseum* y tejido cicatricial en el que se depositan sales cálcicas que facilitan el diagnóstico por TAC (8). Aunque afecta a ambas glándulas, una suele estar más afectada que la otra. El proceso puede durar entre diez y veinte años (1).

3. *Otras infecciones.* Meningococemias, blastomycosis, histoplasmosis o turalosis (1,9). Su incidencia es baja pero aumenta en situaciones en las que se incrementa la incidencia de infección (trasplantados, SIDA, etc.). La insuficiencia suprarrenal puede ser una complicación del SIDA (10), debida a la infiltración adrenal por patógenos oportunistas o por el Sarcoma de Kaposi (11,12).

4. *Hemorrágicas.* Frecuentemente por la toma de anticoagulantes (9,13).

5. *Neoplasias.* La existencia de metástasis en suprarrenales es un hallazgo relativamente frecuente en autopsias realizadas en pacientes oncológicos en los que se descubre afectación de suprarrenales entre el 40-60% de los pacientes con cáncer (1), pero la afectación generalmente es unilateral, aunque se han dado casos de enfermedad de Addison por metástasis tumorales (14). Los más frecuentes son melanomas, colon, estómago, mama, pulmón y linfomas.

6. *Procesos infiltrativos.* Destacamos la sarcoidosis, amiloidosis y hemocromatosis (3,9).

7. *Yatrogenia.* La causa más frecuente es el uso de medicamentos como el etomidato o ketokonazol (15), que inhiben la 17-20 desmolasa y como consecuencia la síntesis de cortisol. También el uso de quimioterápicos, como la 6-mercaptopurina o el busulfán. Igualmente la rifampicina (16) o el acetato de ciproterona, son potencialmente productores de Addison.

8. *Congénitas.* Adrenoleucodistrofia (ALD) y adrenomieloneuropatía (AMN) (1,6).

9. *Otros.* Existen otras formas menos frecuentes de déficit primario de la glándula, pero no global sino selectivo y en el que tan solo se afecta una línea de síntesis hormonal. En este sentido merece especial mención la falta de respuesta a ACTH por insensibilidad del receptor glucocorticoide (6,17,18), en cuyo caso el cuadro clínico está representado por una insuficiencia pura en la función glucocorticoide, con preservación de las series mineralocorticoide y androgénica.

Por último, también se ha demostrado la insuficiencia suprarrenal primaria asociada al síndrome antifosfolípido, caracterizado por la presencia de múltiples trombosis arteriales y venosas acompañadas de anticuerpos IgG anticardiolipinas positivos (19,20).

#### ANATOMÍA PATOLÓGICA

Es distinta dependiendo de la etiología. En el caso de la adrenitis autoinmune, se evidencia una pérdida de grosor homogénea y bilateral de la corteza, hasta quedar reducida a una fina lámina fibrosa; hay infiltración linfocitaria capsular y la médula no está afectada. En el caso de la tuberculosa, se aprecia afectación capsular y medular en forma de células epiteloides, células de Langhans y de acúmulos cálcicos y caseum; siempre hay asimetría lesional (21).

En los raros casos de amiloidosis, los depósitos de amiloide se localizan principalmente en las zonas fascicular y reticular. En la ALD (6) los depósitos de ácidos grasos de cadena larga, tanto derivados de la dieta como de producción endógena, se depositan en forma de inclusiones intracitoplásmicas, evidenciables por microscopía electrónica, en la reticular y fascicular, respetando la glomerular.

#### FISIOPATOLOGÍA Y CLÍNICA

##### 1. Déficit de glucocorticoides.

—Síntomas físicos. La no existencia de niveles mínimos de cortisol evita que se realice el *feed-back* hipofiso-hipotalámico, con lo que aumentará la producción de CRH-ACTH. Por cada molécula de ACTH que se escinde de su precursor hipofisario, la pro-opiomelanocortina, se produce otra molécula de  $\alpha$ -lipotropina, que contiene una secuencia melanocito estimulante (3,13), que junto a la ACTH, son responsables de la hiperpigmentación de la piel y mucosas tan características de la enfermedad.

Por otro lado, el déficit de cortisol disminuye la gluconeogénesis, produciendo hipoglucemia, astenia y fatigabilidad muscular. Aparece además hiporexia, con tendencia a la ingesta de productos salados y a la hipodipsia, náuseas sin vómitos, hipo, eructos y dolores abdominales, que en las crisis Addisonianas pueden incluso remedar al abdomen agudo. Puede haber diarrea, pero también son frecuentes la hipomotilidad y el estreñimiento. En general, la mayoría de los síntomas del déficit glucocorticoideo son inespecíficos y su aparición es insidiosa (22,23).

—Síntomas psíquicos. Están descritos fatiga mental, irritabilidad, inquietud, insomnio, trastornos depresivos, e incluso a veces bipolares.

2. *Déficit de mineralocorticoides.* A medida que se va destruyendo la zona glomerular, los niveles de renina plasmática y angiotensina II, aumentan con el fin de mantener una secreción normal de aldosterona, hasta que finalmente el grado de destrucción es tal que produce un déficit en la secreción de mineralocorticoides (6). Entonces, la pérdida de sodio y agua por el hipoadosteronismo reinante, crea una situación de hipovolemia caracterizada por hipotensión arterial. La hipotensión ortostática es más marcada en la insuficiencia suprarrenal primaria que en la secundaria, y es el resultado de un descenso en la expresión de los receptores catecolamínicos vasculares (24). También aparecen síncope (25), taquicardia, palpaciones, vértigo y avidez por la sal. En reposo el pulso es normal, pero mínimos esfuerzos o emociones desencadenan taquicardias desproporcionadas. El fallo cardíaco es inusual (26).

3. *Déficit de andrógenos.* A la depleción de andrógenos se debe la pérdida del vello axilar y pubiano y la caída del cabello, la oligomenorrea y la inhibición de la libido en ambos sexos.

4. *Otros síntomas.* Son infrecuentes, pero están descritos, la paraplejía espástica, la parálisis simétrica ascendente, las calcificaciones del cartílago auricular (27,28) y el signo de Rogoff (dolor en el ángulo costovertebral) (1).

#### ASOCIACIONES CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD DE ADDISON

1. *Síndromes poliglandulares autoinmunes (SPA).* La primera poliendocrinopatía autoinmune que se conoce fue

expuesta en 1926 por Schmidt (29,30), quien describió la asociación de hipotiroidismo y enfermedad de Addison, como consecuencia de un estudio tiroideo realizado a dos pacientes fallecidos por insuficiencia suprarrenal aguda y en los que encontró un patrón común de infiltración linfocitaria. Aún se habla hoy de síndrome de Schmidt y de su frecuencia (20% en pacientes con Addison) (5), de su herencia familiar (en el 50% de estos) y de su aparición entre los 20-40 años (6). Aunque Carpenter en 1964 refirió la frecuente asociación entre síndrome de Schmidt y diabetes mellitus, no fue hasta 1980, cuando Neufeld (29,30) introdujo el término de SPA tal y como hoy lo conocemos. En la actualidad existen dos tipos de SPA (Tabla II) y la enfermedad de Addison entra a formar parte en ambos.

La tetrada de fallos glandulares endocrinos de naturaleza autoinmune que más constantemente aparecen en el SPA II, son el hipoadrenalismo (100%), hipotiroidismo primario (69%), hipogonadismo y DMID. Además se puede asociar en este síndrome el hipoparatiroidismo, la anemia perniciosa y el vitiligo y también se le pueden añadir entidades nosológicas como la artritis reumatoide, el síndrome de Sjögren, la miastenia gravis y la púrpura trombocitopénica idiopática (31). En el 100% de los SPA II aparece el Addison, pero sólo el 50% de los pacientes con adrenalitis autoinmune desarrollan SPA II (30). Por ello, es conveniente solicitar estudio inmunológico de anticuerpos frente a tiroides, páncreas u ovario en pacientes con Addison, sobre todo en mujeres, en las que es más frecuente esta alteración (29). Este SPA II aparece en la edad adulta y está relacionado con el HLA B8, DR3, DR4 y DW3.

Menos frecuentemente, aunque significativa, viene siendo el hipoadrenalismo en el SPA I (67%), en el que predomina el hipoparatiroidismo (82%), también existe, aunque en menor grado, el hipogonadismo, hipotiroidismo y DMID y entre las asociaciones no endocrinas, se encuentran la candidiasis mucocutánea crónica (78%), la hepatitis crónica activa, la alopecia y los síndromes malabsortivos. Puede también asociarse a vitiligo y anemia perniciosa, es más frecuente en la infancia y no tiene relación con el HLA.

2. *Adrenoleucodistrofia (ALD) y adrenomieloneuropatía (AMN)*. La ALD y la AMN (1,6) son desórdenes degenerativos del cerebro y la médula, que se asocian con el fallo suprarrenal primario. La primera se caracteriza por demencia, ceguera, tetraparesia e insuficiencia suprarrenal. Su mecanismo de transmisión es recesivo y ligado al sexo (cromosoma X). Comienza en la primera década de la vida y la muerte sobreviene a los seis años del inicio de la sintomatología neurológica. Puede, aunque menos frecuentemente afectar a adultos y entonces la alteración neurológica puede aparecer hasta 20 años después del fallo suprarrenal. El trastorno se caracteriza por el acúmulo de colesterol y ácidos grasos libres de cadena larga, no ramificados y saturados en las zonas fascicular y reticular de la suprarrenal, también en SNC y testículo.

La AMN es una variable clínica de la ALD en la que a la enfermedad de Addison se asocia un grado variable de hipogonadismo y polineuropatía distal, también ocurre en la infancia y está ligada de forma recesiva al cromosoma X.

### 3. Otras asociaciones.

—Síndrome POEMS (1): polineuropatía (sensitiva y motora por degeneración axonal), organomegalia (hepatomegalia), endocrinopatía (amenorrea, Addison), pico monoclonal IgM y alteraciones en la piel.

—Síndrome achalasia-alacrimia (1): entre los mecanismos de producción se postulan los debidos a procesos degenerativos de la glándula adrenal, que afectan a estructuras parasimpáticas, y los debidos a pérdida del estímulo parasimpático en la suprarrenal. Se pueden en raras ocasiones asociar a insensibilidad del receptor ACTH adrenal (18), o a disfunciones neurológicas como ataxia, disartria, hiperreflexia y fatigabilidad muscular (32).

—Microangiopatía y fallo renal: en los que el daño renal producido por los cambios tromboticos y microangiopáticos, afecta a la arteriola aferente y a las arterias intralobulares.

—Enfermedad de Wolman: es la asociación de insuficiencia suprarrenal, hepatoesplenomegalia, esteatorrea y tesaurismosis lipídica (5).

## ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

1. *Datos de laboratorio*. Lo más llamativo en el recuento celular, es una anemia normocítica y normocrómica. En el Addison de naturaleza autoinmune, asociado a SPA II puede haber anemia macrocítica por anticuerpos frente a células parietales y déficit de absorción de B<sub>12</sub>. También aparece eosinofilia en un 8-10% de los pacientes y VSG elevada (5). Todas estas alteraciones hematológicas revierten espontáneamente al corregir el trastorno subyacente. El hipocortisolismo origina hipoglucemia. El hipoaldosteronismo produce eliminación de sodio y agua y retención de potasio. En un 10-20% de los pacientes se ha objetivado hipercalcemia.

2. *Estudio hormonal*. Existe una elevación característica de la ACTH (mayor de 50 pg/ml) como respuesta hipofisaria a unos niveles de cortisol prácticamente imperceptibles (menores a 5 mg/dl), aunque en las formas iniciales la cifra puede ser normal. Los 17-cetosteroides y 17-hidrocorticoesteroides están disminuidos en orina (menos de 3 mg/día).

Están descritas cinco pruebas de estimulación en el diagnóstico de la enfermedad de Addison, pero tan sólo podemos considerar de utilidad a dos de ellas (3-5,13,33):

—*Test de estimulación rápida con ACTH*. Es útil pero no diagnóstico, en el sentido de que una respuesta negativa al cortisol puede ser un Addison, pero también una insuficiencia suprarrenal de origen hipofisario, que ha empezado a hacer atrofia secundaria de la glándula.

—*Test de estimulación prolongada con ACTH (3 días)*. Combinado con el anterior se aproxima mucho al diagnóstico de la enfermedad, ya que, tras tres días de estimulación, en el caso del Addison no se modifica la respuesta, pero sí en el caso de la atrofia de la glándula, por insuficiencia de origen hipotalámico, en el que se evidencia un ascenso paulatino de cortisol plasmático en los tres días.

Los otros test son el test de la metopirona (34-35) y el de la insulina, actualmente en desuso por los efectos secundarios. El test de la CRH solo es útil en el diagnóstico de fallo hormonal hipófiso-hipotalámico.

3. *Diagnóstico inmunológico*. Comentamos a continuación ciertos aspectos del diagnóstico inmunológico en el Addison autoinmune. La determinación de anticuerpos antiadrenales en pacientes asintomáticos indica riesgo de padecer la enfermedad. Unos niveles altos de ACTH con cortisol normal pudieran expresar una resistencia corticoadrenal en las primeras fases de la enfermedad autoinmune. El test estándar para detectar anticuerpos frente a la corteza adrenal (ACA) es

la inmunofluorescencia indirecta, con una sensibilidad del 70% y una especificidad muy elevada en pacientes con adrenalitis autoinmune (4,5), más aún en pacientes con Addison en el seno de un SPA II (30).

Más recientemente se han ensayado técnicas que emplean anticuerpos frente a enzimas esteroideogénicas: 17 hidroxilasa (17 OHasa), 21 hidroxilasa (21OHasa), y citocromo P450 con escisión de la cadena lateral (citP450scc) (*Side Chain Clavage*); demostrando una mayor sensibilidad y especificidad, sobre todo en pacientes con una evolución de la enfermedad menor a 10 años (11,36-40). Este tipo de técnicas se encuentran en la actualidad en continuo cambio. Por ejemplo en 1995 Colls y cols. (39) midieron mediante inmunoprecipitado anticuerpos anti-21OHasa marcados, que parecen ser de extraordinaria sensibilidad y especificidad en la enfermedad suprarrenal autoinmune (64% para Addison autoinmune, 74% para los SPA I y II y 0% para Addison debido a otras etiologías: tuberculosis, ALD, miastenia gravis, artritis reumatoide, etc. así como en el grupo control de donantes sanos). En 1994, Uibo y cols. (40) describieron que los anticuerpos anti-citP450scc o anti-17OHasa eran tan frecuentes como los anti-21OHasa en el SPA I, en tanto que se detectaban casi exclusivamente anticuerpos anti-21OHasa en el SPA II. También encontraron cierta correlación entre la presencia de anticuerpos anti-citP450scc y la aparición del fallo gonadal femenino, no masculino.

Posteriormente, Chen y cols. (37) compararon la sensibilidad de los anticuerpos frente a las citadas enzimas esteroideogénicas en el diagnóstico de los trastornos autoinmunes suprarrenales (Tabla III), y llegaron a la conclusión de que la 21OHasa parece constituir el autoantígeno más fiable en el diagnóstico de la enfermedad adrenal autoinmune. El mismo grupo de trabajo (41) realizó un seguimiento de pacientes con ACA y anticuerpos anti-21OHasa positivos y comprobó que tenían un 50% de probabilidad de desarrollar un Addison evidente. También encontraron una gran asociación entre anticuerpos anti-21OHasa y fallo ovárico prematuro.

Por último, en lo relativo al diagnóstico inmunológico, teniendo en cuenta que la presencia de Addison autoinmune aumenta el riesgo de padecer otros trastornos autoinmunes, endocrinos o no (42) y conociendo los síndromes poliglandulares entre los que se incluye, sería conveniente solicitar anticuerpos frente a otros órganos en el seguimiento de estos pacientes, aun cuando no se hayan manifestado otros déficits glandulares de tales síndromes (29).

4. *Electrocardiograma*. Las más frecuentes alteraciones electrocardiográficas son ondas T planas o invertidas, bradicardia sinusal, alargamiento del QT y bajo voltaje. Aparece bloqueo AV de primer grado en el 20% de los pacientes (25). Los cambios debidos a hiperpotasemia son infrecuentes, los

que más se repiten son ondas T altas, picudas y asimétricas, sobre todo evidenciables en las crisis addisonianas (3,33).

5. *Pruebas de imagen*. El estudio radiológico no tiene valor para el diagnóstico de la enfermedad, pero sí de su etiología y debiera solicitarse tan sólo una vez confirmado el diagnóstico por estudio hormonal. No es necesaria la realización de TAC en aquellos pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria causada por AMN (4). Para el resto de los casos, existen patrones radiológicos inespecíficos que sugieren diferentes etiologías y que son (3):

—*Atrofia suprarrenal*, típica de la adrenalitis autoinmune.

—*Agrandamiento suprarrenal*, presente en Addison de causa tuberculosa, neoplásica e infecciones (VIH, hongos, etc.) (4).

—*Calcificaciones*, características de la tuberculosis (8,9).

El agrandamiento suprarrenal con o sin calcificación en pacientes con insuficiencia renal y tuberculosis es signo de infección activa y una indicación de tratamiento con tuberculostáticos (8,43). En pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria de larga evolución se han descrito agrandamientos hipofisarios (6) comprobados por TAC craneal, que desaparecen después de cierto tiempo de tratamiento y que corresponden a hiperplasia de células corticotropas, aunque también se han descrito adenomas productores de ACTH.

#### TRATAMIENTO

El tratamiento de la enfermedad de Addison consiste en la sustitución hormonal de los glucocorticoides y mineralocorticoides que no se sintetizan. No debemos olvidar aumentar las dosis de glucocorticoides de manera profiláctica ante situaciones de estrés, como son infecciones, partos, cirugías, etc. para evitar las crisis addisonianas. El tratamiento se realizará en pacientes sintomáticos, no en aquéllos en los que tan sólo se aprecian anomalías hormonales.

El fármaco de elección para el tratamiento sustitutivo del déficit hormonal es la hidrocortisona o la cortisona, que presentan un efecto dual, tanto glucocorticoide como mineralocorticoide. La dosis de mantenimiento es de 20-25 mg/día de hidrocortisona y 25-35 mg/día de cortisona, no olvidando la forma de administración fraccionada: 2/3 por la mañana y 1/3 por la tarde, emulando su ciclo circadiano. Pero la dosis se debe reducir paulatinamente a la mínima capaz de mantener al paciente asintomático (sin reducción de la fuerza física, etc.), con objeto de evitar los efectos adversos originados por el uso de corticoides (4,11,22,44). La alternativa terapéutica similar en resultados es la asociación de dexametasona (2,5-7,5 mg/día) o de prednisona (0,25-0,75 mg/día) con un mineralocorticoide, por ejemplo la fludrocortisona a dosis de 100 mg/día, pero que puede oscilar entre 50-200 mg/día (0,05-0,1 mg/día) (3).

TABLA III

	Ac 17-OHasa	Ac citP450scc	Ac 21-OHasa
SPA I	6 de 11 (55%)	5 de 11 (45%)	7 de 11 (64%)
SPA II	8 de 24 (33%)	10 de 24 (42%)	23 de 24 (96%)
ACA con Addison	3 de 64 (5%)	6 de 64 (9%)	41 de 64 (64%)
ACA sin Addison	11 de 56 (20%)	11 de 56 (20%)	48 de 56 (86%)

Tomada del trabajo de Chen y cols. (37), en 1996, en el que demostraron que la enzima 21-hidroxilasa es el autoantígeno más fiable en el diagnóstico de la enfermedad adrenal autoinmune. SPA: síndrome poliglandular autoinmune, ACA: anticuerpos presentes frente a corteza suprarrenal.

En los cuadros clínicos en los que no se pueda garantizar la absorción del 100% del fármaco, como en diarreas, etc., la dosis podría administrarse por vía intramuscular 50 mg cada 12 horas hasta su total recuperación.

Hay que tener en cuenta que algunos fármacos pueden interferir el tratamiento (6), ya sea por inducción enzimática, con metabolización hepática más rápida (barbitúricos, fenilhidantoínas, rifampicina), por aumento de la transcortina, con disminución de los niveles de cortisol libre (estrógenos, anti-conceptivos orales que contengan estrógenos), por incremento de su metabolización (tiroxina) o por estimulación de la eliminación renal de potasio (anfotericina).

En las crisis addisonianas, la pauta terapéutica será de 100 mg de hidrocortisona intravenosa cada 8 horas en tres litros de suero glucosalino, hasta el restablecimiento total, pasando después a la dosis de mantenimiento por vía oral.

En procesos como infecciones o traumatismos importantes, el tratamiento será similar al de la crisis addisoniana,

administrando hidrocortisona 100 mg intravenosos cada 8 ó 12 horas dependiendo de la gravedad. Luego, a los 3-5 días se pasa a cortisol por vía oral, por ejemplo 25 mg cada 6 horas. Por encima de 60 mg/día de hidrocortisona no es necesaria la administración de fludrocortisona. Una vez recuperado el paciente se debe volver a las dosis de mantenimiento.

En los casos en los que se ha producido una intervención quirúrgica (33), la pauta corticoidea será la siguiente: 100 mg de hidrocortisona cada 8 horas en tres litros de suero glucosalino desde una hora antes de la intervención y durante las primeras 24 horas; el primer día de postoperatorio la infusión será de 50 mg cada 12 horas en dos litros de glucosalino, y a partir del segundo día, si es posible, se pasará a 25 mg de hidrocortisona cada 6 horas por vía oral, con ingesta de líquidos a demanda, para posteriormente ir reduciendo la dosis a la de mantenimiento. Durante el embarazo, las dosis serán las mismas por vía oral y sólo se aumentarán durante los vómitos, etc. El parto se considerará una cirugía programada a efectos de la infusión corticoidea.

## Bibliografía

- Kannan CR. "The Addison's disease in the adrenal gland. Ed. Plenum Medica 1988: 31-96.
- Liddle G. Enfermedades de la corteza suprarrenal en Williams, Tratado de Endocrinología. 6ª ed. 1985; 295.
- Zamora Madaria E, Mangas Rojas A. Enfermedades de la corteza suprarrenal. En: Díaz-Rubio E. Tratado de Medicina Interna. Interamericana 1994; 2411-2425.
- Oelkers W. Adrenal insufficiency. Current-concepts. N Engl J Med 1996; 335: 1206-1212.
- Burke C. Enfermedades corticosuprarrenales. En Weatherall D, Ledingham J, Warrell D. Tratado de Medicina Interna. Oxford: Ed. Folium, 1993; 2: 10.82-10.86.
- Vilardell-Latorre. Enfermedades de las glándulas suprarrenales. En: Farreras R. Medicina Interna. 13 ed. 1995; 2: 2116-2143.
- Martínez Albaladejo M, García López B, Serrano Corredor S, Alguacil García G. Masa suprarrenal e insuficiencia suprarrenal. An Med Interna (Madrid) 1996; 3 (2): 595-597.
- Villabona CM, Sahun M, Ricart N, Serres X, Maroto A, Fernández Real JM et al. Tuberculous Addison's disease. Utility of CT in diagnosis and follow-up. Eur J Radiol 1993; 17: 210-213.
- Vita J, Silverberg S, Golland, R Austin M, Knowlton A. Clinical clues to the cause of Addison's disease. Am J Med 1985; 78: 461-466.
- Aron DC. Endocrine complications of the acquired immunodeficiency syndrom. Arch Intern Med 1989; 149: 330.
- Oelkers W, Diederich S, Bähr V. Recent advances in diagnosis and therapy of Addison's disease. In: Bhatt M, James VHT, Besser GM et al. Advances in Thomas Addison's Diseases. London: Journal of Endocrinology. Thomas Addison's Society 1994; 1: 69-80
- Fedra PU, Wardlaw SL, Brudney K, Golland R. Primary adrenal insufficiency in patient with the acquired immunodeficiency syndrome: a report of five cases. J Clin Endocrinol Metab 1994; 79: 1540-1545.
- Federmann D. IV Suprarrenales. En: Rubinstein y Federmann. Medicina. Scientific American. Endocrinología 1990; 2: IV-1 a IV-17.
- Serden Wurm DJ, Elmer EB, Kaplan LH et al. Metastases to the adrenal glands and the development of Addison's Disease. Cancer 1984; 54: 552.
- Tucker WS Jr., Snell BB, Island DP et al. Reversible adrenal insufficiency induced by Ketoconazole. JAMA 1985; 253: 2413.
- Kyriazopoulou, V; Parparous, O; Vagenakis, AG. "Rifampicin induced adrenal crisis in addisonian patient receiving corticosteroid replacement therapy" J Clin Endocrinol Metab 1984; 59: 1204.
- Tsigos C, Arai K, Laronico AC, Di George AM, Rappaport R, Chrousos GP. A novel mutation of the adrenocorticotropin receptor (ACTH-R) gene in a family with the syndrome of isolated glucocorticoid deficiency, but no ACTH-R abnormalities in two families with the triple A Syndrome". J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 2186-2189.
- Moore PSJ, Couch RM, Perry YS, Shuckett EP, Winter JSD. Allgrove Syndrome: an autosomal recessive syndrome of ACTH insensitivity, achalasia and alacrimia. Clin Endocrinol 1991; 34: 107-114.
- Asherson RA, Hughes GRL. Hypoadrenalism Addison's disease and antiphospholipid antibodies. J Rheumatol 1991; 18: 1-3.
- Molina M, Ortega G, Bermudo J, Cuesta F. Insuficiencia suprarrenal asociada a síndrome antifosfolípido primario. An Med Interna (Madrid) 1995; 12: 232-234.
- Ramón y Cajal Junquera S. Anatomía patológica de la glándula. En: J. Fariña. Anatomía patológica. Salvat 1990; 95: 974-975.
- Burke CW. Adrenocortical insufficiency. Clin Endocrinol Metab 1995; 14: 947-946.
- Keljo D, Squires RH. Just in time. Clinical problem solving. N Engl J Med 1996; 334 (1): 46-48.
- Walker BR, Connacher AA, Webb DJ, Edwards CRW. Glucocorticoids and blood pressure: a role for the cortisol/cortisone shuttle in the control of vascular tone in man. Clin Sci 1992; 83: 171-178.
- Williams G, Lilly L, Seely E. The heart in endocrine and nutritional disorders. In: Braunwald. Heart disease. 5ª ed. 1997; cap. 61: 1897.
- Knowlton AL, Baer L. Cardiac Failure in Addison's disease. Am J Med 1983; 74: 829.
- Miramón López J, Ruiz Cantero A, Morales Jimenez J et al. Calcificación de los cartílagos auriculares en un paciente con insuficiencia suprarrenal: aportación de un caso nuevo. Ann Med Intern. Ed. Spa. 1997; 14: 105-106.
- Calvo Catlá J, Perell Roo A, Lacruz Rodrigo J et al. Calcificación de los cartílagos auriculares en un paciente con insuficiencia suprarrenal: aportación de un caso y revisión de la literatura. Ann Med Intern. Ed. Spa. 1994; 11: 496-498.
- Gomis de Barbará R. Síndromes poliendocrinos de tipo autoinmune. En Farreras R. Medicina Interna. 13 ed. 1995; 2: 2197-2199.
- Konstantin I, Papadopoulos, Hallegren B. Polyglandular autoimmune syndrome type II in patients with idiopathic Addison's disease. Copenh.: Acta Endocrinológica 1990; 122 (4): 472-478.
- Álvarez Escolá C, Martín Almendra MA, Hernández Bayo JA. Insuficiencia adrenal primaria. Medicine 1993; 6 (37): 1637-1645.
- Grant DB, Barnes ND, Dumic M, Ginalska-Malinowska M, Milla PJ, Von-Petrykowski W, Rowlatt RJ, Steendijk R, Wales JH, Werder E.

- Neurological and adrenal dysfunction in the adrenal insufficiency/achalasia (3A syndrome). *Arch Dis Child* 1993; 68 (6): 779-782.
33. Williams G, Dluhy R. Enfermedades de la corteza suprarrenal. En: Harrison's. Principios de Medicina Interna. 1994; 2: 2251-2275.
  34. Oelkers W. Dose-response aspects in the clinical assessment of hypothalamo-pituitary-adrenal axis, and the low-dose ACTH test. *Eur J Endocrinol* 1996; 135: 27-33.
  35. Steiner H Bähr V, Exner P, Oelkers WP. Pituitary function tests: comparison of ACTH and 11-deoxy-cortisol response in the metyrapone test and with the insulin hypoglycemia test. *Exp Clin Endocrinol* 1994; 102: 33-38.
  36. Farloni A, Nikoshkov A, Lauretti S et al. High diagnostic accuracy for idiopathic Addison's disease with a sensitive radiobinding assay for antibodies against recombinant human 21-hydroxylase. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2752-2755.
  37. Chen S, Sawicka J, Betterle C et al. Autoantibodies to steroidogenic enzymes in autoimmune polyglandular syndrome, Addison's disease and premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81 (5): 1871-1876.
  38. Winqvist O, Anders Karlsson F, Kampe O. 21-hidroxilasa, un autoantígeno importante en la enfermedad de Addison idiopática. *Ed. Esp. The Lancet* 1992; 21(5): 26-29.
  39. Colls J, Betterle C, Volpato M et al. Immunoprecipitation assay for autoantibodies to steroid 21-hydroxylase in autoimmune adrenal diseases. (see comments). *Clin Chem* 1995; 41 (3): 375-380.
  40. Uibo R, Aavik E, Peterson P et al. Autoantibodies to cytochrome P450 enzymes P450<sub>sc</sub>, P450 c17, P450 c21 in autoimmune polyglandular diseases types I y II and in isolated Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78 (2): 323-328.
  41. Betterle C, Volpato M, Rees Smith B, Furmaniak J, Chen S, Greggio, NA et al. Adrenal cortex and steroid 21-hydroxylase autoantibodies in adult patients with organ-specific autoimmune diseases: markers of low progression to clinical Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82 (3): 932-938.
  42. Senti S, Muller J. Morbus Addison in rahmen von polyglandularen autoimmunsyndromen: drei fallbeispiele. *Schweiz-Med-Wochenschr.* 1992; 122 (5): 147-152.
  43. Penrice J, Nussey SS. Recovery of adrenocortical function following treatment of tuberculous Addison's disease. *Postgrad Med J.* 1992; 68: 204-205.
  44. Zelissen PM, Croughs RJM, Van Rijk PP et al. Effect of glucocorticoid replacement therapy on bone mineral density in patients with Addison's disease. *Ann Intern Med* 1994; 120: 207-210.