

INSUFICIENCIA ADRENAL IDIOPÁTICA
Comunicación breve

Evelina Fonseca de Chacón y Joaquín Peña**

* Cátedra de Pediatría, Departamento de Pediatría. Hospital Universitario de Maracaibo. ** Hospital Clínico de Maracaibo.

RESUMEN

Se presenta un caso de insuficiencia adrenal idiopática en un niño de cuatro años que se manifestó por crisis aguda de vómitos, dolor epigástrico, sudoración profusa, frialdad y cianosis. El laboratorio confirmó hiponatremia (Na: 110 mEq/l) hipertrotaemia (K: 7.5 mEq/l). Fué hospitalizado (Diciembre 1983) por 12 días, durante los cuales presentó cuadro neurológico caracterizado por crisis de somnolencia, excitabilidad, incoordinación motora que imposibilitaba la marcha, dificultades visuales, hipotensión arterial (70/40 mm de Hg) e hipotonía muscular.

Fué debido a la aparición de pigmentaciones oscuras en la piel que se pensó que podría tratarse de una insuficiencia adrenal y fué hospitalizado en Mayo de 1984 para prueba de estimulación de cortisol, con insulina/hipoglicemia. La prueba tuvo que suspenderse antes de los 30 minutos por clínica de hipoglicemia que fue documentada por el laboratorio (glicemia base de 84 mg/dl y a los 15 minutos, 31 mg/dl). El cortisol plasmático a la hora 0 fué de 1.55 ug/dl y a los treinta minutos de 2.57 ug/dl.

La TAC abdominal no reveló anomalías en las adrenales. La prueba de supresión de agua por 7 horas descartó la diabetes insípida. Las pruebas serológicas para micosis profundas y los anticuerpos antinucleares, antitiroglobulina, y antimicrosomales tiroideos fueron negativos; al igual que la prueba de Coombs.

El niño recibe acetato de cortisona y 9 alfa-fluohidrocortisona a dosis de reemplazo fisiológicas.

INTRODUCCION

La insuficiencia adrenal primaria en niños es una enfermedad rara entre nosotros, no conocemos de casos reportados en la literatura nacional. Es mucho mas frecuente la inadecuada secreción de hormonas adrenales resultantes de defectos enzimáticos, englobados dentro de la clasificación de hiperplasia adrenal congénita.

La insuficiencia adrenal primaria es el resultado de la disminución de la masa funcionante de la glándula. Ello puede resultar de causas congénitas y los síntomas aparecerán temprano en la vida, o bien ser el resultado de lesiones adquiridas que pueden destruir la glándula en cualquier momento durante la primera década, pero se observa con mayor frecuencia entre la cuarta y quinta década de la vida.

La tuberculosis fué la causa más frecuente (enfermedad de Addison), pero ha sido desplazada por otras lesiones como las micosis profundas (coccidiomicosis, histoplasmosis, blastomicosis, torulosis y las hemorragias, Las metástasis tumorales y la atrofia idiopática también pueden causar destrucción tisular (1, 7).

En la actualidad la atrofia idiopática es la mas frecuente y la teoría autoinmune es la más aceptada para explicar la atrofia. A menudo la enfermedad adrenal autoinmune se asocia a otras enfermedades endocrinas. Estos síndromes poliendocrinos se dividen en dos tipos:

Tipo I: Se observa en la infancia, se asocia a candidiasis mucocutánea e hipoparatiroidismo, con menor frecuencia a diabetes mellitus insulino-dependiente o a deficiencia tiroidea y anemia perniciosa.

Tipo II: Ocurre en la edad media de la vida, con alta incidencia de diabetes mellitus insulino-dependiente y/o insuficiencia tiroidea (1, 5).

En los primeros meses de la vida la insuficiencia adrenal se encuentra asociada a hipoplasia, aplasia, o a hemorragia. En este último caso siempre existe el antecedente de traumatismo obstétrico. Insuficiencia temprana también se observa en la anencefalia y en la aplasia o hipoplasia pituitaria, como resultado de una organogénesis defectuosa (1, 4, 5).

Ha sido descrito en la literatura una condición familiar de falta de respuesta de la adrenal a la acción de la ACTH (6). Insuficiencia adrenal aguda se observa en las infecciones graves como en la meningococemia, donde como resultado de hemorragias masivas de la glándula (fenómeno generalizado de Schwartzman) se produce el síndrome de Waterhouse-Friderichsen (1). Asimismo debemos tener presente que la supresión brusca de tratamiento glucocorticoideo de larga duración, conduce al mismo cuadro.

Entre otras causas raras de insuficiencia adrenal primaria se ha descrito un desorden raro (recesivo autosómico ligado al cromosoma X) que se vé en la infancia, denominado adrenoleucodistrofia (degeneración progresiva del cerebro, con ceguera, demencia, cuadriparesia y muerte); parece estar relacionado con anomalías de los ácidos grasos de cadena larga. Un problema parecido asociado a neuropatía se ha descrito en adultos (2).

En la enfermedad de Wolman (asociado a deficiencia de lipasa ácida) la insuficiencia adrenal se asocia a hepatoesplenomegalia y a esteatorrea, el niño no progresa en las primeras semanas de vida y se pueden evidenciar calcificaciones en las adrenales. Es invariablemente fatal a pesar del tratamiento con esteroides (1).

El objetivo de presentar este caso de insuficiencia adrenal, es la actualización del tema y puntualizar que no siempre la clínica orienta hacia el diagnóstico, a menos que aparezcan manchas oscuras en la piel, lo cual constituye un signo orientador ya que la sintomatología de la crisis adrenal simula otros cuadros clínicos, como en este caso el de una encefalitis.

Descripción del caso:

J.J.A. del sexo masculino, de 4 años 3 meses de edad, consulta en Abril de 1984, por haber presentado crisis de sudoración, frialdad, cianosis, anorexia, dolor abdominal y pigmentaciones oscuras en la piel. No refería vómitos o diarrea. Los exámenes reportaban ascaris, tricocéfalos, giardias y electrolitos normales (Na: 143 mEq/l, vn : 135-145 y K: 4.1 mEq/l, vn: 3.5-5.1).

Al examen físico: niño en aparentes buenas condiciones generales, con peso y talla dentro de los percentiles 25 a 50 (103.5 cm de talla, peso

de 16 Kg); tensión arterial normal (90/50 mm de Hg). No se evidenció cianosis y la pigmentación oscura no llamó mucho la atención ya que el resto del examen físico, junto con los electrolitos eran normales.

Se decidió observar al niño y tratar la parasitosis. El paciente regresa 1 mes después con la misma sintomatología y poliuria; las pigmentaciones eran evidentes en los sitios de roce de los nudillos de los dedos, rodillas, codos, y alrededor de los labios. Se decide hospitalizarlo para confirmar o descartar el diagnóstico de insuficiencia adrenal y/o diabetes insípida.

Es el segundo hijo de un (matrimonio separado con una hija anterior) padre de 1.76 m y madre con 1.67 m de talla. Dos hermanas mayores que el paciente; una de 21 años, aparentemente sana y talla de 1.69 m; la otra de 12 años y talla de 1.64 m que tuvo alopecia totalis, de la que se recuperó y persiste con una onicopatía de naturaleza no precisada.

El embarazo y el parto fueron normales, no hubo trauma obstétrico, ni otras complicaciones; peso y talla al nacimiento dentro de parámetros normales. Período neonatal normal. Fué un niño habitualmente sano hasta los 4 años cuando comenzó su enfermedad actual: en Diciembre de 1983 consulta a la emergencia por presentar vómitos, sudoración excesiva, frialdad, disnea, cianosis e incoherencia; sin convulsiones. Al examen físico se encontró un niño en malas condiciones generales, con signos clínicos de shock (tensión arterial: 70/40 mm de Hg, pulso filiforme) y deshidratación severa. Fué hospitalizado con el diagnóstico de: Deshidratación por emesis.

Exámenes practicados: Na: 110 mEq/l, K: 7.5 mEq/l, glicemia después de haber recibido soluciones glucoelectrolíticas: 89 mg/dl (vn: 70-110). LCR: proteínas: 10.7 mg%, glucosa: 145 mg%, crenocitos: 3% y cultivos bacteriológicos negativos. Densidad urinaria: 1.005, pH: 7.45, pCO₂: 18.4, pO₂: 201.7, HCO₃: 12.9. Tomografía axial computada (TAC) de cráneo: normal. Electroencefalograma (EEG): anormal severo, trazado lento, difuso, continuo y de alto voltaje, frecuencia de 1-1.5 Hz, a predominio posterior bilateral. Urea, creatinina, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, bilirrubina, transaminasas, hematología completa y orina: normales.

Durante su estadía hospitalaria presentó cuadro neurológico caracterizado por crisis de somnolencia, excitabilidad, incoordinación motora que imposibilitaban la marcha, dificultades visuales, hipotonía muscular e hipotensión arterial. Con el tratamiento recibido (soluciones glucofisiológicas, gluconato de calcio, dexametasona y fenobarbital) mejoró y egresó consciente, con marcha bien estabilizada, motilidad ocular, fundoscopia, tono y reflejos osteotendinosos normales. Diagnóstico de egreso: Encefalitis primitiva e hiponatremia debido a lo anterior.

Durante su segunda hospitalización la TAC de abdomen no evidenció patología adrenal. No fue posible medir ACTH plasmático, que en estos casos es diagnóstico ($\triangleright 200$ pg/ml), ni anticuerpos antiadrenales, así como tampoco hacer pruebas de estimulación con ACTH sintético (Cortrosyn). El PPD y la encuesta familiar buscando contactos tuberculosos fueron negativos.

Se le sometió a estimulación con insulina/hipoglicemia, conscientes de que es una prueba peligrosa en esta condición. Se le administró por vía endovenosa 0.1 unidad por Kg de peso de insulina cristalina diluida en solución fisiológica, con el paciente en ayunas y en reposo. Se tomaron muestras de sangre para glicemia y cortisol al tiempo 0, 15 minutos y 30 minutos; sin embargo la prueba hubo de suspenderla a los 15 minutos porque el paciente presentó los síntomas característicos de una reacción hipoglicémica: sudoración, frialdad, cianosis, excitabilidad, e incoordinación motora; la sintomatología se resolvió satisfactoriamente al infundir solución de glucosa al 10% por vía endovenosa. Ver tabla I.

TABLA I

INSUFICIENCIA ADRENAL
PRUEBA DE ESTIMULACION CON INSULINA/HIPOGLICEMIA

Hora	Glucosa (70-110 mg/dl)	Cortisol (5-25 mg/dl)
0	84	1.55
15'	31	—
30'	124	2.57

La prueba de la concentración urinaria de 7 horas (3) descartó la diabetes insípida, ya que la concentración urinaria fue normal. Ver tabla II.

TABLA II

INSUFICIENCIA ADRENAL
PRUEBA DE CONCENTRACION URINARIA

$\frac{U1^*}{S1^{**}} = \frac{633}{268} = 2.36$	$\frac{U2}{S2} = \frac{710}{268} = 2.64$
---	--

* U: Osmolaridad urinaria: mOsm/ml

** S: Osmolaridad sérica: mOsm/ml

En Junio de 1985, a la edad de 5 años 5 meses, se hospitaliza para reevaluar sus funciones endocrinas, para lo cual se le suspendió la medicación sustitutiva por 72 horas antes del ingreso. Peso y talla por encima del percentil 50 (peso: 22 Kg y talla: 113.5 cm), tensión arterial: 100/60 mm de Hg. Creció 10 cm y ganó 5 Kg. de peso en 1 año 2 meses. Han disminuído las pigmentaciones de los sitios de roce. El desarrollo genital es pre-puberal, el falo mide 4 cm, sin estimular (vn: 6 + 0.9), los testículos normales (volumen de 2 cc) (9). El resto del examen físico es normal.

En ayunas se tomaron muestras para hormonas tiroideas, gonadotropinas, testosterona y cortisol. Luego se le administró 25 unidades de ACTH (Acthar gel 25 unidades por m² de superficie corporal) y se tomaron muestras para cortisol a los 30, 60, 90 minutos y 24 horas, cuando el niño presentó los síntomas descritos, por lo cual hubo de restituirle la medicación de acetato de cortisona (Cortone) y 9 alfa fluorhidrocortisona (Florinef). A las 48 horas y ya tomando la medicación se toma otra muestra para cortisol. Ver tabla III.

TABLA III

INSUFICIENCIA ADRENAL
ESTIMULACION CON ACTH SINTETICO

HORMONAS (RIA)		
T4:	9.49 ug/dl	(vn: 5.5-13.0 ug/dl)
T3:	292.30 ng/dl	(vn: 80-200 ng/dl)
TSH:	11.47 uIU/ml	(vn: 0.0-8.0 uIU/ml)
FSH:	0.15 mIU/ml	(vn: 2.3-8.0 mIU/ml)
LI:	1.20 mIU/ml	(vn: 3.3-12.0 mIU/ml)
TESTOSTERONA:	0.04 ng/ml	(vn: 3.0-12.) ng/ml)
CORTISOL:	0.00* ug/dl	(vn: 5.0-25.0 ug/dl)

* A los 0, 15, 30, 90 minutos, 24 horas.

A las 48 horas: 2.05 ug/dl

RESULTADOS

En la insuficiencia adrenal primaria (destrucción tisular), en la mañana temprano un valor de cortisol por debajo de 5 ug/dl es diagnóstico (1) y si al mismo tiempo el ACTH es mayor de 200 pg/ml el diagnóstico es indudable. En la tabla I el cortisol en ayunas fue sumamente bajo y la glucosa descendió a límites críticos que se manifestaron clínicamente y que obligaron a suspender la prueba.

En la tabla II se observa los resultados de la prueba de concentración (3). En la tabla III observamos que la función tiroidea y las del eje hipotálamo-pituitario-adrenal son normales en un niño pre-púber. La interpretación de la función tiroidea se hace en conjunto (T4, T3 y TSH) y pequeñas variaciones pueden ser observadas en niños en condiciones de stress. Todos los valores de cortisol resultaron en 0, y a las 48 horas con el paciente tomando la medicación apenas se elevó a 2.05 ug/dl, lo cual es muy bajo. En la tabla IV observamos la hipoglicemia, hiponatremia e hiperpotasemia que ocurrió al suspenderse la medicación. En la tabla V los niveles de 17 cetoesteroides en orina de 24 horas son normales (1, 5).

TABLA IV

INSUFICIENCIA ADRENAL CRISIS ADRENAL CON INSULINA-HIPOGLICEMIA

Electrolitos	Resultados		
	0h	24 h	
Na mEq/l	148	110	(vn: 135-145 mEq/l)
K mEq/l	4.3	6.4	(vn: 3.5-5.5 mEq/l)
GLICEMIA mg/dl	88	30	(vn: 70-110 mg/dl)

TABLA V

INSUFICIENCIA ADRENAL ORINA DE 24 HORAS

Volumen cc	17 Cetoesteoides (8-18 mg/24 h)	17 Hidroxicorticoesteroides (5-23 mg/24 h)
940	1.6	6.2

Las pruebas serológicas para las micosis profundas, la prueba de Coombs, los anticuerpos antitiroglobulinas, antimicrosomales tiroideos y antinucleares también fueron negativos.

DISCUSION

La clínica que presentó este niño cuando fue hospitalizado por primera vez es la clásica descrita en la insuficiencia adrenal, sin embargo no se

pensó en el diagnóstico hasta que no aparecieron las pigmentaciones oscuras de la piel. El paciente presentó hipoglicemia, hiponatremia e hiperpotasemia que orientan el diagnóstico, su confirmación dependerá de comprobar niveles bajos de cortisol en horas tempranas de la mañana y niveles altos de ACTH (1, 5). Las pruebas de estimulación adrenal deben hacerse con ACTH sintético (Cortrosyn), 25 unidades por metro cuadrado de superficie corporal por vía endovenosa obteniéndose una muestra para cortisol 60 minutos más tarde. La falla de que el cortisol basal aumente más del 15% por encima de los valores basales, es evidencia confirmatoria de la enfermedad. Se debe insistir en que el grado de respuesta puede ser variable, dependiendo del grado de destrucción de la glándula (1, 5).

En la insuficiencia adrenal secundaria debido a enfermedad pituitaria habrá una respuesta subnormal, que irá aumentando día a día, a medida que se prolongue la estimulación con ACTH; además los niveles basales de ACTH no están aumentados y el sistema aldosterona permanece normal. En cambio en la insuficiencia adrenal primaria hay deficiencia de aldosterona tanto en plasma como en orina y se acompaña de actividad de renina aumentada, pero estos últimos exámenes no son indispensables para establecer el diagnóstico (1, 5).

En cuanto a la etiología del problema, los defectos enzimáticos (déficit de 21-hidroxilasa, 11-B hidroxilasa y 17-hidroxilasa), quedan excluidos por no haber signos de virilización precoz, ni encontrar hipertensión arterial, así como tampoco ambigüedad genital. Por ser la etiología más frecuente la inmunológica y porque el niño tiene un antecedente familiar de una hermana con una probable enfermedad inmunológica (alopecia totalis + onicopatía de los dedos de las manos y de los pies), pensamos que esta sea la naturaleza del cuadro clínico. La ocurrencia familiar de problemas inmunológicos se debe a la herencia de las anomalías del sistema autoinmune; en la literatura mundial se han documentado anticuerpos contra los antígenos proteicos adrenales (8). Lamentablemente no fue posible documentar este hallazgo, pero la investigación de otros anticuerpos y la prueba de Coombs fueron negativos, lo cual nos confirma que no hay hasta este momento comprometimiento de otras funciones endocrinas, así como tampoco anemia perniciosa, ni diabetes mellitus insulino dependiente. Es conocido que en la insuficiencia adreno cortical crónica pueden ocurrir otras asociaciones ya nombradas, y además con otras enfermedades como la alopecia totalis y el vitiligo, las cuales son de probable origen inmunológico. Se ha descrito también la asociación a la esclerosis cerebral difusa (enfermedad de Schilder (5)).

Asimismo quedan descartadas las infecciones tipo micóticas. La tomografía abdominal descartó patología tumoral o de calcificaciones, reportando las adrenales normales.

El paciente deberá mantenerse en continua vigilancia a la expectativa de aparición de otras deficiencias endocrinas que pudiesen aparecer mas tarde en la vida.

CONCLUSION

En cuadros clínicos similares, pensar en insuficiencia adrenal cuando unido a la clínica de shock y deshidratación, exista hipoglicemia, hiponatremia e hiperpotasemia, confirmar el diagnóstico con determinación de cortisol basal en horas de la mañana y estimular con ACTH sintético; no emplear insulina porque es una prueba peligrosa en estos casos.

ABSTRACT

Idiopathic adrenal insufficiency (Short Communication). *Fonseca de Chacón, E. (Dept. Pediatría Hospital Universitario de Maracaibo. Maracaibo. Venezuela). Peña J. Invest Clín 27(1): 15-24.* – A case of idiopathic adrenal insufficiency in a four year old boy characterized by acute vomiting crisis, epigastric pain, profuse sweating, coolness and cianosis, was presented. Lab tests confirmed hyponatremia (Na: 110 mEq/l) hyperpotasemia (K: 7.4 mEq/l). He was hospitalized (December 1983) for 12 days presenting neurologic picture characterized by crisis of somnolence, excitability, movement incoordination that disabled walking, visual difficulties, arterial hypotension 70-40 mmHg and muscular hypotonia. Due to the appearance of dark pigments on the skin it was thought it could be adrenal insufficiency and was hospitalized on May 1984 for a cortisol stimulation test, with insulin/hypoglicemia. The test was interrupted before 30 min. due to hypoglicemic clinic corroborated by lab test (glucemia 84 mg/dl, at 15 min 31 mg/d). Plasmatic cortisol at 0 h was 1.55 ug/dl and at 30 min 2.57 ug/dl. Abdominal TAC revealed no adrenal anomalies. Water suppression test for 7 hrs ruled out diabetes insipidus. Serologic tests for profound micosis and antinuclear antibodies, tyroideal antitiroglobulin were negative. On June 1985 was hospitalized for endocrine function. Re-evaluation was normal, except for cortisol response that was null. At the present time the boy 113 cm high; weight: 22 Kg; blood pressure is normal. In one year and 2 months his weight and size increased above the 50 percent and his psycointellectual behavior is normal and symptoms free with substitute treatment.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- BONGIOVANNI A.M.: Disorders of the adrenal cortex. In: Clinical Pediatric and Adolescent Endocrinology. Chapter 6 Part I, 171-186. Kaplan SA. eds. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1982.
 - 2- DAVIS I.E., SNYDER R.D., ORTH D.N., NICHOLSON W.E., KORNFIELD H., SEELINGER D.F.: Adrenoleukodystrophy and adrenomyeloneuropathy associated with partial adrenal insufficiency in three generations of a kindred. *Am J Med* 66: 342, 1979.
 - 3- FRASIER S.D., KUTNIK L.A., SCHMIDT R.T., SMITH F.G.Jr.: A water deprivation test for the diagnosis of diabetes insipidus in children. *Am J Dis Child* 114: 157, 1967.
 - 4- GOLDEN M.P., LIPPE B.M., KAPLAN S.A.: Congenital adrenal hypoplasia and hypogonadotropic hypogonadism. *Am J Dis Child* 131: 1117, 1977.
 - 5- KAPLAN S.A.: Disorders of the adrenal cortex I: *Pediatr Clin No Am* 26: 65, 1979.
 - 6- KELCH R.P., KAPLAN S.L., BIGLIRI S.G., DANIELS G.H., EPSTEIN C.J., GRUMBACH M.M.: Hereditary adrenocortical unresponsiveness to adrenocorticotrophic hormone. *J Pediatr* 81: 726, 1972.
 - 7- LIDDLE G.W.: The adrenals. In: *Textbook of Endocrinology*. Chapter 5, 249-292. Williams, R.H. eds. W.B. Saunders Co. Philadelphia 1981.
 - 8- NEUFELD M., MACLAREN N., BLIZZARD R.M.: Autoimmune polyglandular syndrome. *Pediatr Ann* 9: 154, 1980.
 - 9- PENNY R.: Disorders of the tests. In: *Clinical Pediatric and Adolescent Endocrinology*. Chapter 10, 300-326. Kaplan SA. eds. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1982.
-