

**Enfermedad de Addison autoinmune en un niño con pubarquia precoz**

A. Domínguez García, A. García Brunet, S. Quinteiro González, E. Caballero

Fernández, Y. Novoa Medina

*Unidad de Endocrinología Pediátrica. Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil de Las Palmas. Las Palmas (Islas Canarias)*

**Resumen**

La enfermedad de Addison, o insuficiencia suprarrenal primaria, es una enfermedad rara en los niños. La baja incidencia de la enfermedad, los síntomas inespecíficos y su lenta progresión requieren un alto índice de sospecha para su diagnóstico. La terapia sustitutiva con corticoides es vital para los pacientes con insuficiencia suprarrenal, pero el diagnóstico bioquímico es básico previo al inicio del tratamiento, por lo que ante la presencia de hiponatremia y astenia crónica debe considerarse la determinación del cortisol. Además, una vez confirmada la enfermedad, debe realizarse el estudio inmunológico. Presentamos el caso de un niño de 10 años con enfermedad de Addison de etiología autoinmune, con antecedente de pubarquia precoz, dada la baja incidencia de esta patología en la edad pediátrica. Hacemos un repaso de las pruebas realizadas para llegar al diagnóstico de la enfermedad y determinar la etiología.

**Palabras clave:** Enfermedad de Addison, insuficiencia suprarrenal primaria, autoinmune, diagnóstico.

**Abstract**

*Title:* Autoimmune Addison's disease in child with premature pubarche

Addison's disease is a rare disease in children. The low incidence of the disease, unspecific symptoms, and slow progression require a high index of suspicion for its diagnosis. Replacement therapy with corticoids is vital for patients with adrenal insufficiency but the biochemical diagnosis is essential before starting treatment, so in the presence of hyponatremia and chronic fatigue the cortisol determination should be considered. In addition to this, once disease is confirmed the immune study should be performed. We report the case of a 10 years old boy with Addison's disease of autoimmune etiology, with

Fecha de recepción: 17/02/14. Fecha de aceptación: 3/04/14.

**Correspondencia:** A. Domínguez García. Unidad de Endocrinología Pediátrica. Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil de Las Palmas. Avda. Marítima del Sur, s/n. 35016 Las Palmas (Islas Canarias). Correo electrónico: domgarang@gmail.com

**Cómo citar este artículo:** Domínguez García A, García Brunet A, Quinteiro González S, Caballero Fernández E, Novoa Medina Y. Enfermedad de Addison autoinmune en un niño con pubarquia precoz. Acta Peditr Esp. 2014; 72(11): e400-e406.

history of premature pubarche, for its low incidence in childhood. We do a review of the laboratory tests to diagnose the disease and determine the etiology.

**Keywords:** Addison's disease, primary adrenal insufficiency, autoimmune, diagnosis.

## Introducción

La insuficiencia suprarrenal primaria (ISP), o enfermedad de Addison (EA), es el trastorno de la corteza suprarrenal que conlleva un déficit en la producción de las hormonas corticoadrenales y, secundariamente, una elevación de la hormona corticotropa (ACTH) y de la actividad de la renina plasmática (ARP)<sup>1</sup>.

Es una enfermedad rara, con una incidencia de 0,6-0,8 casos por 100.000 personas, con una prevalencia de 9-14/100.000<sup>1-4</sup>, y es aún menor en la edad pediátrica<sup>4,5</sup>.

La etiología de la ISP puede ser genética o adquirida. Entre las causas genéticas destacan la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) (la más frecuente en niños)<sup>1,4-7</sup>, la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X y la disgenesia, o hipoplasia adrenal. Entre las causas adquiridas que provocan la destrucción glandular, en los países desarrollados la principal es la de origen autoinmune, en adultos y niños mayores de 2 años<sup>1,4,5</sup>. La ISP autoinmune puede aparecer como una enfermedad aislada o asociarse a otras enfermedades autoinmunes, endocrinas o no, y formar parte de un síndrome poliglandular autoinmunitario<sup>1,2,8-10</sup>. Otras causas adquiridas son las infecciones (tuberculosis, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, micosis, meningococo) o el uso de fármacos (ketoconazol, rifampicina).

Presentamos el caso de un niño con enfermedad de Addison de etiología autoinmune, dada la baja incidencia y prevalencia de esta patología en la edad pediátrica, con el antecedente de una pubarquia precoz, 2 años antes del inicio del cuadro.

## Caso clínico

Varón de 10 años y 2 meses de edad, sin antecedentes familiares de interés, que acude al servicio de urgencias por presentar un cuadro clínico de unos 2 meses de evolución, consistente en astenia, mialgias y pérdida de peso, acompañado de oscurecimiento cutáneo, con predominio en las manos, que se exagera en los últimos 3 días; además, presenta decaimiento, vómitos, anorexia y debilidad muscular. Refería una infección en un dedo de la mano derecha en la semana anterior, secundaria a una herida por púa de palmera, que requirió tratamiento antibiótico. Respecto a sus antecedentes, estaba en seguimiento desde los 4 años en el servicio de neurología infantil por presentar trastornos de conducta y

retraso de aprendizaje, y desde los 8 años en el servicio de endocrinología infantil debido a una pubarquia precoz (genitales en estadio 1 de Tanner y vello púbico en estadio 2). Los estudios de 17-OH progesterona, basal y tras el estímulo con ACTH sintética (1,1 y 1,3 ng/mL, respectivamente), fueron normales, así como los andrógenos basales, y la maduración ósea estaba acelerada (10 años), datos que descartaron una HSC por déficit de 21 hidroxilasa.

En la exploración física realizada en el servicio de urgencias presentaba los siguientes parámetros: peso 50,4 kg (desviación estándar [DE]) +1,52, talla 159 cm (DE +2,94 cm), índice de masa corporal (IMC) 19,9 (DE +0,67), frecuencia cardiaca 118 lat/min, temperatura 36,2 °C, presión arterial 101/58 mmHg. Asimismo, presentaba un aceptable estado general, estaba consciente y orientado, sin focalidad neurológica, eupneico, con signos de deshidratación leve en las mucosas y normoperfundido; la auscultación cardiaca era rítmica, sin soplos; el abdomen era blando, depresible, doloroso a la palpación de forma difusa, y no se palpaban masas ni megalias; respecto al desarrollo puberal, presentaba genitales en estadio 1 de Tanner y vello púbico en estadio 2; destacaba una discreta hiperpigmentación en las manos, el borde labial, ambas rodillas y los talones (figuras 1 y 2); el resto de exploración era irrelevante.

La analítica a su ingreso mostraba los siguientes parámetros: glucemia 109 mg/dL (valores normales [VN]: 67-100), creatinina 0,68 mg/dL, urea 57,5 mg/dL (VN: 10,7-38,5), sodio 121 mEq/L (VN: 132-141), potasio 4,7 mEq/L (VN: 3,7-5,1), cloremia 83 mEq/L (VN: 97-107), osmolaridad sanguínea 264 mOsm/L (VN: 280-300); gasometría venosa era normal, las osmolaridad urinaria de 755 mOsm/kg y la excreción fraccionada de sodio también era normal (EF Na 0,44%). El hemograma y la coagulación, al igual que el electrocardiograma y la radiografía de tórax, fueron normales.

Durante la hospitalización se realizaron estudios hormonales, en los que destacaba, a las 8:00 h, un cortisol sérico bajo (0,5 µg/dL; VN: 3,7-19,4), una ACTH elevada a la misma hora (2.914 pg/mL; VN: 9-52) y una falta de respuesta del cortisol al estímulo con ACTH (niveles de cortisol a los 30 y 60 min postinyección de ACTH de 0,6 y 0,7 µg/dL, respectivamente). La ARP estaba elevada (>25,3 ng/mL/h; VN: 1,3-4) y la aldosterona sérica era baja (8 pg/mL; VN: 40-300) (tabla 1). Las cifras de hormona antidiurética (ADH) estaban en el límite normal-alto (9,6 pg/mL; VN: 0-7,6), y los andrógenos y la 17-OH progesterona fueron normales.

El test de Mantoux y la serología para la hepatitis y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) fueron negativos.

La resonancia magnética (RM) craneal y los ácidos grasos de cadena muy larga (AGCML) fueron normales.

La tomografía computarizada (TC) abdominal mostró glándulas suprarrenales de localización, tamaño y morfología dentro de la normalidad, sin identificarse lesiones focales.

La determinación de anticuerpos anticápsula suprarrenal (ACA) en suero, por inmunofluorescencia indirecta, fue positiva, con un títulos de 1:320 (niveles significativos: >1:120).

La determinación de tirotrópina, tiroxina libre y anticuerpos antitiroglobulina y antiperoxidasa eran normales, así como los anticuerpos antitransglutaminasa IgA.

Ante dichos resultados, se diagnosticó al paciente una ISP de origen autoinmune, iniciando tratamiento sustitutivo con fludrocortisona e hidrocortisona. Presentó una evolución favorable tras la instauración de tratamiento, con mejoría progresiva de la clínica y normalización de los valores analíticos. En la actualidad, el paciente se encuentra asintomático con tratamiento sustitutivo.

## Discusión

La EA se suele presentar de forma gradual y progresiva, con aparición de síntomas de manera insidiosa e inespecífica. Es el caso de la etiología autoinmune, que da lugar a un cuadro clínico de insuficiencia suprarrenal crónica, al que se suman en situaciones de estrés intenso los síntomas de la crisis suprarrenal<sup>2,4,5,11,12</sup>. En menos ocasiones se produce un daño agudo de la glándula, que es incapaz de responder a las demandas de producción hormonal, cuya primera manifestación es la crisis suprarrenal; éste sería el caso de la hemorragia suprarrenal<sup>11-13</sup>. En el caso aquí presentado, el paciente desarrolló la enfermedad de forma gradual, como sucede en los niños y no en los lactantes; en los últimos 2 meses presentó astenia y pérdida de peso, que son los síntomas más frecuentes de presentación de la enfermedad, añadiéndose hiperpigmentación, el síntoma más específico de la ISP, y el paciente acudió al servicio de urgencias debido a un cuadro agudo de deshidratación, probablemente en relación con la infección del dedo.

Los signos clásicos de la EA incluyen hipotensión, hiperpigmentación y analítica con hiponatremia, hiperkaliemia e hipoglucemia<sup>4,11,13</sup>. La hipotensión y la hiponatremia usualmente están presentes en el momento del diagnóstico, pero la hiperpigmentación, la hiperkaliemia y la hipoglucemia pueden estar ausentes, lo que no descarta el diagnóstico<sup>4</sup>. El paciente de este caso presentaba hiponatremia e hiposmolaridad, con normovolemia, una función glomerular conservada y una fracción excreción de sodio normal, que descartaba una afección de origen renal; sin embargo, no presentaba hiperkaliemia ni hipoglucemia.

La presencia de la clínica compatible y el hallazgo de niveles séricos elevados de ACTH (>100 pg/mL; en nuestro caso 2.914 pg/mL)<sup>13,14</sup> con niveles bajos de cortisol (<3 µg/dL; en nuestro paciente 0,6 µg/dL)<sup>13,15</sup> son las claves del diagnóstico<sup>4,5</sup>. La prueba diagnóstica de confirmación de la ISP se realiza mediante la determinación de cortisol antes y después del test de estímulo con ACTH sintética. La prueba será patológica si los niveles de cortisol no aumentan tras la administración de ACTH (>18 µg/dL; en nuestro caso 0,7 µg/dL)<sup>5,13,14</sup>. La aldosterona baja y la ARP elevada apoyan el diagnóstico.

Tras realizar el diagnóstico de ISP, se debe iniciar el tratamiento e investigar la etiología. Los test inmunológicos son obligatorios en todos los niños mayores de 2 años<sup>16</sup>. Los anticuerpos están presentes

en el momento del diagnóstico en más del 90% de los casos<sup>1,9,10,17</sup>. Aunque el patrón de referencia para el diagnóstico de la EA autoinmune es la presencia simultánea de los ACA y los anti-21 hidroxilasa<sup>17</sup>, la determinación de ACA, mediante inmunofluorescencia indirecta, tiene una sensibilidad del 70% y una especificidad muy elevada<sup>3,12</sup>. En nuestro caso, se detectaron ACA positivos en títulos significativos.

La adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X debe descartarse mediante la determinación de AGCML en sangre y orina. El estudio se debe realizar en los pacientes varones<sup>18,19</sup>, sobre todo si presentan alteraciones neurológicas. En este caso el paciente era varón y tenía trastornos de conducta desde los 4 años; sin embargo, los AGCML y la RM craneal fueron normales.

Para descartar causas infecciosas de ISP adquirida, también se realizaron el test de Mantoux, la radiografía de tórax y la serología para la hepatitis y el VIH, que fueron negativos.

La HSC clásica pierde-sal, por déficit de 21-hidroxilasa, es la causa más frecuente de ISP en los primeros años de vida<sup>1,4-7</sup>, y es característica la crisis suprarrenal con hiponatremia, hiperkalemia y acidosis metabólica. Sin embargo, en el caso que nos ocupa se descartó el déficit de 21-hidroxilasa en el estudio de la pubarquia precoz por la posibilidad de una forma no clásica de HSC.

La ISP se asocia con frecuencia a otros trastornos autoinmunes<sup>8</sup>, endocrinológicos o no, como la enfermedad celíaca, que en el paciente del presente caso se descartó mediante pruebas de cribado que fueron normales.

Las pruebas de imagen son importantes para el diagnóstico etiológico, y deben solicitarse tras la confirmación hormonal<sup>3</sup>. La TC suprarrenal puede mostrar una glándula normal o disminuida de tamaño en la etiología autoinmune<sup>9,10</sup>, un agrandamiento suprarrenal bilateral con calcificaciones en la etiología tuberculosa y, además, permite descartar una hemorragia, una infiltración o una enfermedad neoplásica<sup>3,13</sup>. En este caso la TC fue normal.

En resumen, la clínica inespecífica, la baja incidencia y la lenta progresión de la EA requieren un alto índice de sospecha para plantear su estudio. El diagnóstico bioquímico de la EA es primordial previo al inicio del tratamiento, por lo que ante la presencia de un síndrome de astenia crónica debe considerarse la determinación del cortisol. El inicio precoz del tratamiento sustitutivo con corticoides es vital para evitar la evolución tórpida y un desenlace fatal de la enfermedad<sup>2</sup>.

## Bibliografía

1. Betterle C, Morlin L. Autoimmune Addison's disease. *Endocr Dev*. 2011; 20: 161-172.
2. Erichsen MM, Løvås K, Fougner KJ, Svartberg J, Hauge ER, Bollerslev J, et al. Normal overall mortality rate in Addison's disease, but young patients are at risk of premature death. *Eur J Endocrinol*. 2009; 160: 233-237.
3. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet*. 2003; 361: 1.881-1.893.

4. Hsieh S, White P. Presentation of primary adrenal insufficiency in childhood. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96: 925-928.
5. Shulman DI, Palmert MR, Kemp SF. Adrenal insufficiency: still a cause of morbidity and death in childhood. *Pediatrics.* 2007; 119: e484-494.
6. Perry R, Kecha O, Paquette J, Huot C, Van Vliet G, Deal C. Primary adrenal insufficiency in children: twenty years of experience at the Sainte-Justine Hospital, Montreal. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 3.243-3.250.
7. Simm PJ, McDonnell CM, Zacharin MR. Primary adrenal insufficiency in childhood and adolescence: advances in diagnosis and management. *J Paediatr Child Health.* 2004; 40: 596-599.
8. Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med.* 2004; 350: 2.068-2.079.
9. Batterle C, Scarpa R, Garelli S, Morlin L, Lazzarotto F, Presotto F, et al. Addison's disease: a survey on 633 patients in Padova. *Eur J Endocrinol.* 2013; 169: 773-784.
10. Betterle C, Dal pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocr Rev.* 2002, 23: 327-364.
11. Ten S, New M, Maclaren N. Clinical review 130: Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 2.909-2.922.
12. Candel FJ, Matesanz M, Candel I. Insuficiencia corticosuprarrenal primaria. *Enfermedad de Addison. An Med Interna.* 2001; 18: 492-498.
13. Oelkers W. Adrenal insufficiency. Current-concepts. *N Engl J Med.* 1996; 335: 1.206-1.212.
14. Kazlauskaitė R, Evans AT, Villabona CV, Abdu TA, Ambrosi B, Atkinson AB, et al. Corticotropin tests for hypothalamic-pituitary-adrenal insufficiency: a metaanalysis. *JCEM.* 2008; 93(11): 4.245-4.253.
15. Grinspoon SK, Biller BMK. Clinical review 62: laboratory assesment of adrenal insufficiency. *JCEM.* 1994; 79(4): 923-931.
16. Husebye E, Løvås K. Pathogenesis of primary adrenal insufficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009; 23: 147-157.
17. Falorni A, Laureti S, De Bellis A, Zanchetta R, Tiberti C, Arnaldi G, et al. Italian Addison Network Study: update of diagnostic criteria for the etiological classification of primary adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 1.598-1.604.
18. Moser HW, Mahmood A, Raymond GV. X-linked adrenoleukodystrophy. *Nat Clin Pract Neurol.* 2007; 3: 140-151.

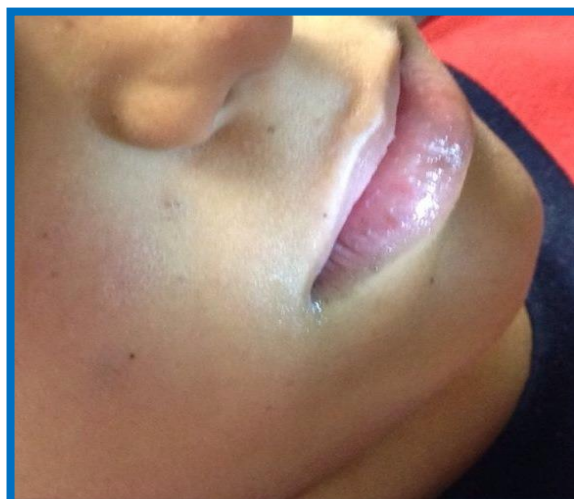
19. Cappa M, Bizzarri C, Vollono C, Petroni A, Banni S. Adrenoleukodystrophy. *Endocr Dev.* 2011; 20: 149-160.

TABLA 1

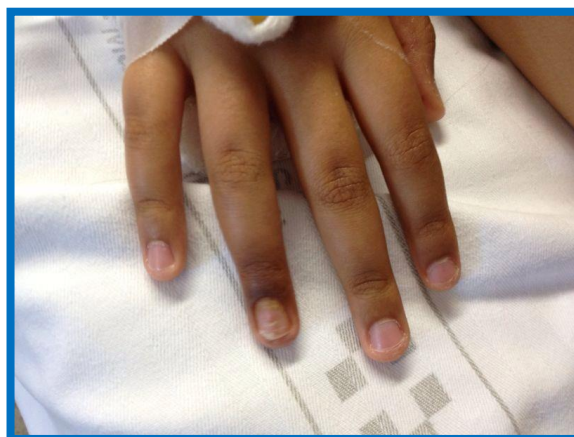
### Resumen de la analítica

Sodio (mEq/L) (VN: 132-141)	Potasio (mEq/L) (VN: 3,7-5,1)	Glucosa (mg/dL) (VN: 67-110)	Cortisol ( $\mu$ g/dL) (VN: 3,7-19,4)	ACTH (pg/mL) (VN: 9-52)	ARP (ng/mL/h) (VN: 1,3-4)	Aldosterona (pg/mL) (VN: 40-300)
121	4,7	109	0,5	2.914	>25,3	8

ACTH: hormona corticotropa; ARP: actividad de renina plasmática; VN: valores normales.



**Figura 1.** Hiperpigmentación de labios



**Figura 2.** Hiperpigmentación de mano