



## Caso clínico

### Insuficiência suprarrenal primária de etiologia tuberculosa

Margarida Reis Morais\*, Filipa Raposo, Marina Pinheiro, Sandrina Martins, Suzana Figueiredo e Teresa Bernardo

Serviço de Pediatria, Unidade Local de Saúde do Alto Minho, Viana do Castelo, Portugal



#### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

##### Historial do artigo:

Recebido a 3 de março de 2015

Aceite a 7 de abril de 2016

##### Palavras-chave:

Hipercalemia  
Hiperpigmentação  
Hiponatremia  
Insuficiência suprarrenal primária  
Tuberculose

#### R E S U M O

A insuficiência suprarrenal primária (ISRP) é relativamente rara na infância e adolescência.

Apresenta-se o caso de um adolescente, com 16 anos, internado por dor abdominal, astenia, perda de peso, náuseas, vômitos ocasionais, tonturas e hiponatremia/hipercaliemia, com história de tuberculose pulmonar no pai há 15 anos. Ao exame objetivo tinha hiperpigmentação da pele e mucosas, hipotensão postural e aspeto emagrecido sem sinais de desidratação. O estudo analítico confirmou o diagnóstico de ISRP. A avaliação imagiológica em conjunto com o teste tuberculínico e os testes *interferon-gamma release assay* (IGRA) sugeriram um processo crónico de origem tuberculosa.

O diagnóstico de insuficiência suprarrenal, embora relativamente simples, só é possível se o médico mantiver um elevado índice de suspeição. A tuberculose, sendo uma causa rara nos países desenvolvidos, não pode ser esquecida na população portuguesa.

© 2016 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

#### Primary adrenal insufficiency of tuberculous etiology

#### A B S T R A C T

Primary adrenal insufficiency is rare in childhood and adolescence.

Is presented a case of a teenage boy, sixteen years old, admitted in the sequence of abdominal pain, asthenia, weight loss, nausea, occasional vomiting, dizziness and hyponatremia/hyperkalemia, with a family history of tuberculosis that affected his father 15 years ago. In the clinical examination he had mucocutaneous hyperpigmentation, postural hypotension and emaciated appearance with no signs of dehydration. Analytical study confirmed the diagnosis of primary adrenal insufficiency. Imaging evaluation and tuberculin skin test and IGRA (*interferon-gamma release assay*) suggested a chronic process of mycobacterial origin.

Diagnosis of adrenal insufficiency, although quite simple, is only possible if the physician keeps a high index of suspicion. Tuberculosis, a rare cause in developed countries, cannot be forgotten in the Portuguese population.

© 2016 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

##### Keywords:

Hyperkalemia  
Hyperpigmentation  
Hyponatremia  
Primary adrenal insufficiency  
Tuberculosis

#### Introdução

A insuficiência suprarrenal primária (ISRP) é uma patologia rara com uma prevalência estimada de 0,93-1,40 e uma incidência de 0,047-0,062 por 10.000 habitantes, na Europa ocidental<sup>1</sup>.

Não existem estudos significativos de prevalência na idade pediátrica e para muitos autores é uma entidade que poderá estar subdiagnosticada<sup>2</sup>.

Define-se insuficiência suprarrenal (ISR) pela incapacidade da glândula em manter uma secreção hormonal adequada não só em situação basal, mas também em situações de *stress*. Quando o defeito reside na própria glândula, a ISR é classificada em primária. Se a causa for hipofisária (défice de *adrenocorticotropic hormone* [ACTH]) ou hipotalâmica (défice de *corticotropin releasing hormone*

\* Autor para correspondência.  
Correio eletrónico: [margaridareismorais@sapo.pt](mailto:margaridareismorais@sapo.pt) (M. Reis Morais).

[CRH]) é designada, respetivamente, por secundária e terciária e, nestes casos, a função mineralocorticóide, principalmente dependente do sistema renina-angiotensina, está preservada. Pode ainda classificar-se em congénita ou adquirida, completa (afeta as 3 classes de esteroides suprarrenais: glucocorticóides, mineralocorticóides e androgénios) ou parcial, e aguda ou crónica.

Quando foi descrita pela primeira vez por Thomas Addison, em 1855, a etiologia mais frequente era a tuberculose, que continua a ser uma causa relevante em países subdesenvolvidos<sup>1,3</sup>. O panorama modificou-se desde então nos países desenvolvidos, sendo hoje em dia os fatores autoimunes responsáveis pela maioria dos casos depois dos 3 anos de idade. Antes dessa idade, e sobretudo no período neonatal, as causas mais frequentes são as hiperplasias suprarrenais congénitas (HSRC), as hipoplasias suprarrenais congénitas e a hemorragia suprarrenal bilateral<sup>2</sup>. Num estudo realizado, entre 1981–2001, em Montreal, no Canadá, sobre a etiologia da ISRP na população pediátrica ( $\leq 18$  anos), dos 103 doentes identificados, 72% apresentavam HSRC, 13% tinham adrenalite autoimune e os restantes 15% adrenoleucodistrofia (ALD), síndromes ou ISRP de etiologia desconhecida, não tendo sido encontrado nenhum caso de etiologia infecciosa<sup>4</sup>. Atualmente, a maioria dos autores utiliza a designação de doença de Addison apenas nos casos de adrenalite autoimune ou idiopática.

As HSRC são um conjunto de doenças autossómicas recessivas relacionadas com defeitos na biossíntese dos esteroides suprarrenais que se manifestam num largo espectro, desde formas graves com completa perda de função até formas moderadas com atividade enzimática parcial. Há diminuição na síntese de cortisol e, dependendo da via esteroidogénica envolvida, alteração da secreção mineralocorticóide e androgénica.

Na adrenalite autoimune há uma destruição lenta das células corticais por linfócitos citotóxicos. As glândulas suprarrenais são atroficas, mas a medula está habitualmente intacta<sup>3</sup>. Em 60% dos casos está associada a outras doenças autoimunes (síndromes poliglandulares)<sup>1</sup>. Os anticorpos anti-suprarrenal estão presentes em 65% dos doentes no início da doença, diminuem ao longo da sua evolução e chegam mesmo a desaparecer<sup>3,5</sup>. O seu papel na patogenia da doença não está totalmente esclarecido<sup>5</sup>.

A ALD é uma doença muito rara de transmissão ligada ao X e ocorre em 1:20.000 rapazes de raça branca<sup>3,6</sup>. É uma neuropatia degenerativa desmielinizante que afeta o sistema nervoso central e os nervos periféricos. Associa-se de forma significativa a ISRP, que pode preceder o início dos sintomas neurológicos ou ser a única manifestação da doença em 15% dos casos<sup>1</sup>. O marcador biológico é um defeito da  $\beta$ -oxidação dos ácidos gordos de cadeia muito longa que se encontram aumentados. Esta hipótese diagnóstica tem de ser investigada em qualquer criança do sexo masculino que se apresente com ISRP idiopática<sup>6</sup>.

As doenças infecciosas (tuberculose, infeção fúngica, citomegalovírus...) são ainda a causa mais frequente de ISRP no mundo<sup>3</sup>. A adrenalite tuberculosa resulta da disseminação hematogénica do bacilo de Koch a partir de um foco extra-adrenal que é usualmente evidente, mas pode ser clinicamente latente<sup>5</sup>. A destruição da glândula suprarrenal é gradual, sendo a medula mais vezes atingida do que o córtex por razões ainda desconhecidas<sup>7</sup>. Na fase subaguda há um aumento bilateral das glândulas e em estádios mais avançados desenvolvem-se calcificações<sup>1,5</sup>.

Em crianças gravemente doentes a ISRP por hemorragia/necrose das suprarrenais deve ser considerada, particularmente em contexto de sépsis, trauma ou coagulopatia<sup>3</sup>.

A causa da ISRP determina o tipo e grau do défice hormonal. A doença torna-se clinicamente aparente quando pelo menos 75% do tecido cortical da suprarrenal é afetado, o que ocorre na maioria das vezes de forma extremamente lenta<sup>5</sup>. No entanto, as manifestações clínicas podem surgir de forma abrupta se o indivíduo for

subitamente sujeito a condições adversas, podendo nesse caso resultar na morte, se não for atempadamente diagnosticada e tratada.

A inespecificidade da maioria dos sintomas e sinais frequentemente dificulta e atrasa o diagnóstico. Astenia, anorexia, emagrecimento, dor abdominal, diarreia, vômitos intermitentes, cefaleia, mialgia, hipotensão postural e palpitações são alguns dos sinais e sintomas tipicamente descritos. Alguns doentes manifestam aptência pelo sal. Na crise aguda assumem uma forma extrema, podendo existir hipotensão e sinais de desidratação desproporcionais às perdas e, inclusive, alterações do estado de consciência.

Um aspeto típico e específico da forma primária de ISR, de início insidioso, é a hiperpigmentação da pele e mucosas que, quando existe ( $\geq 90\%$ )<sup>5</sup>, é uma grande ajuda para o diagnóstico. É o único indício da doença em cerca de um terço dos doentes. É sobretudo evidente nas áreas de fricção (articulações dos dedos, pregas palmares, cotovelos, aréolas mamilares), sendo a hiperpigmentação das mucosas menos frequente. A diminuição da secreção de cortisol leva ao aumento da secreção de ACTH pela glândula hipofisária por redução do mecanismo de *feedback*. A hiperpigmentação aparece, em geral, quando a concentração de ACTH é superior a 300 pg/mL<sup>5</sup> e pensa-se que reflete a hiperestimulação do recetor cutâneo da melanocortina-1 pela ACTH<sup>3</sup>. Pelo contrário, os doentes com ISR secundária têm muitas vezes pele pálida, cor de alabastro.

A secreção de androgénios pode estar aumentada nas síndromes de HSRC, apresentando o doente sinais de virilização, ou comprometida nas outras etiologias, com perda de pelo púbico e axilar, pele seca e redução da libido no sexo feminino<sup>3</sup>. O défice de deidroepiandrosterona (DHEA) é clinicamente mais evidente na mulher, uma vez que o homem tem a produção androgénica assegurada pelas gónadas.

Do ponto de vista laboratorial, o principal fator hormonal precipitante de uma ISRP aguda (crise adrenal) é o défice mineralocorticóide responsável pela hiponatremia, hipercaliemia e natriúria. O equilíbrio glicémico, relacionado com o défice de glucocorticóides, está muitas vezes alterado; a glicemia é baixa em jejum e pode haver hipoglicemia grave, sobretudo em lactentes. Nos casos de destruição aguda das suprarrenais, estas alterações podem não ter tempo de se manifestar, mas quando presentes são muito sugestivas<sup>5</sup>.

O diagnóstico definitivo baseia-se em doseamentos hormonais. Na presença de choque cardiovascular o tratamento não pode ser protelado. A investigação hormonal deve ser limitada à colheita de amostras para cortisol, ACTH, aldosterona, renina, sulfato de DHEA e, no recém-nascido, 17-hidroxiprogesterona. A associação de um cortisol muito baixo, inferior a 2  $\mu\text{g/mL}$  e uma ACTH muito alta, superior a 400 pg/mL, permite confirmar o diagnóstico *a posteriori*<sup>5</sup>. Na maioria das vezes estes resultados não são conclusivos e implicam a realização da prova de estimulação com 1-24 ACTH sintético (Synacthen<sup>®</sup>) para avaliar a integridade funcional das suprarrenais. A aldosterona baixa e a renina aumentada confirmam a insuficiência mineralocorticóide, sobretudo nas formas iniciais quando ainda não há alterações no ionograma.

O tratamento, independentemente da causa, consiste sempre na substituição da deficiência de cortisol e na substituição mineralocorticóide quando há défice de aldosterona. Em idade pediátrica, o glucocorticóide de eleição é a hidrocortisona, o princípio farmacologicamente ativo do cortisol, que, em altas doses, tem atividade glucocorticóide e mineralocorticóide. As doses são substancialmente diferentes consoante se trate de crise aguda ou de terapêutica crónica e, neste caso, necessitam de ajuste em situações de doença aguda. A fludrocortisona oral é o mineralocorticóide de substituição.

Têm sido publicados vários ensaios clínicos de substituição com DHEA em mulheres com ISR e depleção de androgénios, com o objetivo de melhorar a sua qualidade de vida. Além dos seus

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3278203>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3278203>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)